

Avaliação de atopia em portadores de DPOC*

Evaluation of atopy in patients with COPD

Margarida Célia Lima Costa Neves, Yuri Costa Sarno Neves,
Carlos Mauricio Cardeal Mendes, Monalisa Nobre Bastos,
Aquiles Assunção Camelier, Cleriston Farias Queiroz,
Bernardo Fonseca Mendoza, Antônio Carlos Moreira Lemos,
Argemiro D'Oliveira Junior

Resumo

Objetivo: Determinar a prevalência de atopia e avaliar o perfil clínico, laboratorial e radiológico de pacientes com DPOC. **Métodos:** Estudo de corte transversal com pacientes ambulatoriais portadores de DPOC estável (definida pela história clínica e relação $VEF_1/CVF < 70\%$ do previsto após broncodilatador). Os pacientes responderam um questionário clínico e de atopia e foram submetidos a citologia de lavado nasal, teste cutâneo de alergia, radiografia de tórax, hemogasometria arterial e dosagem de IgE total. **Resultados:** Dos 149 indivíduos avaliados, 53 (35,6%), 49 (32,8%) e 88 (59,1%), respectivamente, apresentavam eosinofilia no lavado nasal, teste cutâneo positivo e sintomas de rinite alérgica. A análise de correspondência confirmou esses achados, evidenciando dois perfis distintos de doença: a presença de atopia em pacientes com estágios mais leves de DPOC, e a ausência de características de atopia em pacientes com aspectos de doença mais grave (VEF_1 reduzido e hiperinsuflação). Houve uma associação estatisticamente significante entre eosinofilia no lavado nasal e prova farmacodinâmica positiva. **Conclusões:** Este estudo identificou uma alta frequência de atopia em pacientes com DPOC, utilizando ferramentas simples e reprodutíveis. A monitorização inflamatória de vias aéreas parece ser uma ferramenta útil para avaliar as doenças respiratórias em idosos, assim como em pacientes com sobreposição de asma e DPOC, entidade clínica ainda pouco compreendida.

Descritores: Doença pulmonar obstrutiva crônica; Alergia e imunologia; Líquido da lavagem nasal; Asma; Rinite alérgica perene.

Abstract

Objective: To determine the prevalence of atopy and to evaluate clinical, laboratory, and radiological profiles in patients with COPD. **Methods:** This was a cross-sectional study involving outpatients with stable COPD (defined by the clinical history and a post-bronchodilator $FEV_1/FVC < 70\%$ of the predicted value). The patients completed a questionnaire regarding clinical characteristics and atopy, after which they underwent nasal lavage cytology, skin prick testing, chest X-rays, arterial blood gas analyses, and determination of total serum IgE. **Results:** Of the 149 subjects studied, 53 (35.6%), 49 (32.8%), and 88 (59.1%) presented with nasal eosinophilia, a positive skin prick test result, and symptoms of allergic rhinitis, respectively. Correspondence analysis confirmed these findings, showing two distinct patterns of disease expression: atopy in patients with COPD that was less severe; and no evidence of atopy in those with COPD that was more severe (reduced FEV_1 and hyperinflation). There was a statistically significant association between nasal eosinophilia and a positive bronchodilator response. **Conclusions:** Using simple and reproducible methods, we were able to show that there is a high frequency of atopy in patients with COPD. Monitoring inflammation in the upper airways can be a useful tool for evaluating respiratory diseases in the elderly and in those with concomitant asthma and COPD, a clinical entity not yet fully understood.

Keywords: Pulmonary disease, chronic obstructive; Allergy and immunology; Nasal lavage fluid; Asthma; Rhinitis, allergic, perennial.

* Trabalho realizado no Serviço de Pneumologia, Complexo Hospital Professor Edgard Santos, e no Programa de Pós-Graduação em Medicina e Saúde Pública, Faculdade de Medicina, Universidade Federal da Bahia – UFBA – Salvador (BA) Brasil.

Endereço para correspondência: Antônio Carlos Moreira Lemos. Rua Plínio Moscoso, 486, apto. 302, Jardim Apipema, CEP 40155-192, Salvador, BA, Brasil.

Tel. 55 71 3203-2200. E-mail: acmlemos1@gmail.com

Apoio financeiro: Cleriston Farias Queiroz é bolsista da Fundação de Apoio e Pesquisa e Extensão (FAPEX) da Universidade Federal da Bahia.

Recebido para publicação em 20/9/2012. Aprovado, após revisão, em 8/5/2013.

Introdução

A DPOC é uma condição inflamatória progressiva das vias aéreas inferiores e é caracterizada por limitação ao fluxo aéreo não totalmente reversível.^(1,2) Os sintomas decorrem da resposta inflamatória anormal dos pulmões à inalação de partículas ou gases nocivos, sendo sua principal causa o tabagismo. Estima-se que 10% da população mundial acima de 40 anos tenha DPOC, com grande impacto na qualidade de vida dos pacientes e em sistemas de saúde.^(1,2) Apesar de evitável e tratável, a doença ocupa a quinta causa de morte no mundo (2,7 milhões de mortes/ano)^(3,4) e pode tornar-se a terceira até 2020, segundo estimativas da Organização Mundial da Saúde.⁽¹⁾

A DPOC é uma doença heterogênea e multifatorial, resultante de fatores genéticos e ambientais.^(1,4) Os fenótipos clássicos são enfisema e bronquite crônica, geralmente associada à hiper-reatividade brônquica (HRB). A inflamação na parede brônquica caracteriza-se pela presença de neutrófilos e macrófagos e pelo aumento das concentrações de IL-8 e citocinas do padrão Th1, além de desequilíbrio entre proteinase e antiproteinase, o que pode explicar a menor resposta a corticosteroide inalatório (CI) na doença.⁽⁵⁻⁷⁾

Vem sendo discutida a associação da DPOC com asma e rinite alérgica (RA), doenças caracterizadas por atopia, com resposta inflamatória de padrão Th2, eosinofilia e aumento de IL-4. Essa associação é mais frequente em idosos com asma de início tardio e com fatores de risco para DPOC (VEF₁ após broncodilatador < 70% do previsto, hiperinsuflação e tabagismo).⁽⁷⁾ Pacientes com esse perfil podem apresentar teste cutâneo de alergia (TCA) positivo, IgE sérica elevada, remodelamento brônquico e inflamação eosinofílica, similarmente à asma.⁽⁸⁻¹¹⁾ A HRB, comum às doenças alérgicas respiratórias, tem sido descrita como fator de risco para o desenvolvimento de DPOC, mesmo sem relato de asma.^(12,13)

A associação de DPOC e atopia, apesar das atuais evidências, é discutida desde 1960, com o surgimento da “teoria holandesa”, e vem sendo ratificada por estudos recentes que evidenciam a importância da eosinofilia no escarro de pacientes com DPOC e a possibilidade de benefícios do uso de CI nesses indivíduos. A ocorrência de um subgrupo de pacientes portadores de DPOC com maior resposta a broncodilatador (prova

farmacodinâmica positiva), segundo a teoria holandesa, deve-se ao fato de asma, bronquite crônica e enfisema serem doenças de mesma base genética, moduladas pelo ambiente, com expressões fenotípicas variadas (doença pulmonar crônica não específica).⁽¹⁴⁾ Essa teoria é sustentada pela ocorrência de DPOC em apenas 10-15% dos tabagistas, supostamente com maior predisposição genética para o desenvolvimento de DPOC.⁽⁴⁾

A relação entre asma e DPOC parece ser bidirecional e complexa. Sabe-se que asmáticos tabagistas apresentam exacerbações mais frequentemente, apresentam menor resposta a CI e evoluem com piora funcional precoce, às vezes sendo difícil a distinção entre DPOC e asma grave, cuja inflamação pode simular o padrão neutrofílico da DPOC.⁽¹⁵⁾ Paradoxalmente, descreve-se uma elevada frequência de bronquite eosinofílica em pacientes com DPOC estável.⁽⁹⁾ Há evidências de um subgrupo de pacientes com DPOC com maior resposta a CI em doses altas, prova farmacodinâmica positiva, exacerbações frequentes e VEF₁ < 50% do valor previsto. No entanto, é necessário definir melhor o perfil desses pacientes, reduzindo efeitos adversos e custos do uso de CI em doses elevadas em pacientes não respondedores.⁽¹⁶⁾

Não há definição de marcadores de resposta inflamatória úteis para indicar a terapia com CI em portadores de DPOC; contudo, estudos revelam que a análise do escarro, por citologia do lavado nasal (CLN), pode avaliar qualitativa e quantitativamente o grau da inflamação na asma, na DPOC e em outras pneumopatias, com a vantagem de ser um exame simples, de baixo custo e reprodutível.^(17,18) Há evidências de bronquite eosinofílica em até 17% dos pacientes com DPOC, mas os autores daquele estudo não concluíram se isso se associou à maior resposta a CI.⁽⁹⁾ Existe uma associação entre eosinofilia na CLN e gravidade da asma em adultos,⁽¹⁹⁾ mas não se sabe se essa mesma relação ocorre na DPOC. Isso parece importante à medida que estudos atuais descrevem a superposição entre DPOC e asma (*overlap syndrome*),^(9,11,20) embora essa associação ainda necessite de melhor avaliação e abordagem clínico-laboratorial para definir o perfil dos pacientes com DPOC e com características de atopia.

A teoria holandesa sugere que atopia e HRB, importantes marcadores da asma, possam estar envolvidos na patogênese da DPOC, embora não

existam evidências claras acerca da frequência de atopia (inclusive asma), RA, eczema e aumento de IgE em pacientes com DPOC, pois a maioria dos estudos foi realizado com amostras pequenas e avaliação limitada de atopia, geralmente utilizando apenas TCA e sem avaliar os parâmetros clínicos. Além disso, não se sabe o perfil de gravidade desses pacientes portadores de DPOC com características de atopia. O objetivo do presente estudo foi determinar a prevalência de atopia em pacientes com DPOC, bem como definir o perfil clínico, laboratorial e radiológico desses pacientes.

Métodos

Foi realizado um estudo de corte transversal para estimar a frequência de atopia em pacientes ambulatoriais portadores de DPOC acompanhados no Serviço de Pneumologia do Hospital Universitário Professor Edgard Santos, Universidade Federal da Bahia, localizado em Salvador. Os pacientes foram incluídos no estudo por ordem de admissão no ambulatório, no período entre novembro de 2008 e março de 2011, diagnosticados com DPOC estável, em qualquer estágio, mediante a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido. O diagnóstico de DPOC foi definido pela história clínica (dispneia, tosse crônica, escarro, exposição pulmonar a partículas ou gases nocivos) e pela espirometria, evidenciando uma relação $VEF_1/CVF < 70\%$ após o uso de broncodilatador.⁽¹⁾ Foram excluídos do estudo os pacientes que tiveram infecção do trato respiratório no mês anterior ou que utilizaram corticoides nasais ou sistêmicos naquele período ou anti-histamínicos na semana anterior. Foram excluídos ainda os pacientes com lesões parenquimatosas não compatíveis com DPOC à radiografia de tórax. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da instituição.

Os pacientes foram avaliados por meio de anamnese e exame físico completos, com ênfase nos parâmetros clínicos de DPOC e de atopia e histórico de comorbidades. Foi aplicado o questionário de qualidade de vida *Airway Questionnaire 20* (AQ20), validado para uso no Brasil.⁽²¹⁾ A RA foi definida por sintomas nasais desencadeados por aeroalérgenos (pelo menos dois destes: rinorreia, espirros em salva, congestão e prurido nasal).⁽²²⁾ Foram realizados TCA, CLN, espirometria, dosagem de IgE sérico, gasometria arterial, radiografia de tórax e exame

parasitológico de fezes. Todos os exames foram solicitados em uma única consulta e realizados no referido hospital por pessoal treinado dentro de dois meses da avaliação inicial de cada paciente.

O TCA foi realizado por punctura, com material da *US Food and Drug Administration*, utilizando antígenos de *Aspergillus fumigatus*, *Blomia tropicalis*, *Dermatophagoides pteronyssinus*, epitélio de cão e gato, poeira doméstica e histamina. Foi considerado teste positivo a presença de pápulas de diâmetro > 3 mm a pelo menos um antígeno. Para a CLN, considerou-se eosinofilia com valores $\geq 5\%$ de eosinófilos, enquanto valores $\geq 5\%$ de neutrófilos definiram neutrofilia. Rinossinusopatia infecciosa foi definida por celularidade $> 1.000.000$ células. Adicionalmente, observou-se a presença de bactérias e fungos.

Na espirometria, foram avaliados VEF_1 , a relação VEF_1/CVF e a resposta ao broncodilatador de curta duração (prova farmacodinâmica com salbutamol), expressa pela diferença entre VEF_1 pré e pós-inalação do fármaco dividida pelo valor previsto para VEF_1 . Foi considerada como prova positiva uma relação $\geq 7\%$. Foi coletada amostra de sangue arterial para a realização de gasometria arterial, estando os pacientes em respiração espontânea em ar ambiente; a IgE sérica foi medida por ELISA. A radiografia de tórax foi solicitada nas incidências posteroanterior e em perfil para avaliar hiperinsuflação, definida por aumento do diâmetro anteroposterior do tórax, aumento do espaço aéreo retroesternal, redução/compressão da área cardíaca, presença de bolhas, atenuação vascular e retificação de hemicúpulas diafragmáticas.⁽²³⁾ Foram solicitadas três amostras para o exame parasitológico de fezes, com pesquisa de *Strongyloides stercoralis* pelo método de Baermann, para excluir eosinofilia parasitária.

Os pacientes foram divididos em dois grupos: grupo atopia (com TCA positivo e/ou sintomas de RA associados à eosinofilia na CLN) e grupo sem atopia (demais pacientes, os quais não preencheram nenhum dos critérios anteriores).

Utilizou-se o *software* estatístico (*Statistical Package for the Social Sciences* para Windows, versão 11.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA). Para comparar proporções, utilizou-se o teste do qui-quadrado ou o teste exato de Fisher. O teste de Mann-Whitney para amostras independentes foi empregado para comparar a distribuição das variáveis quantitativas entre os dois grupos do

estudo. Foi realizada uma análise multivariada de regressão logística para a obtenção das ORs ajustadas por aproximação z, com o cálculo de IC95%. Para as análises do estudo, adotou-se um nível de significância de 5%.

Foi realizada a análise de correspondência múltipla, técnica classificatória, para a obtenção do modelo final projetado em um plano cartesiano, com quatro quadrantes, cada um representando um perfil de pacientes. Cada ponto do modelo gráfico representa uma categoria de variável; quanto maior a proximidade entre pontos em um mesmo quadrante, maior é a afinidade entre as variáveis correspondentes na amostra.

Resultados

Foram avaliados 149 pacientes. As características gerais da amostra são apresentadas na Tabela 1. Oito pacientes estavam utilizando oxigênio suplementar por cateter nasal, com

Tabela 1 – Características demográficas, clínicas, radiológicas, espirométricas e laboratoriais da amostra estudada (n = 149).^a

Variáveis	Resultados
Sexo masculino	104 (70,0)
Idade, anos ^b	70,3 ± 8,5
Estágio de DPOC	
I	1 (0,7)
II	37 (24,8)
III	100 (67,1)
IV	11 (7,4)
Escala de dispneia MRC	
1	8 (5,4)
2	23 (15,4)
3	42 (28,2)
4	34 (22,8)
5	42 (28,2)
Hiperinsuflação	130 (87,2)
Teste cutâneo positivo	49 (32,9)
Asma na infância	6 (4,0)
Cardiopatía	30 (20,1)
Diabetes mellitus	26 (17,5)
Helminíase	12 (8,1)
VEF ₁ , L/min ^b	1,25 ± 0,6 (0,36-3,56)
VEF ₁ , % do previsto ^b	50,6 ± 20,7 (16,0-110,0)
SaO ₂ , % ^b	93,5 ± 3,7 (74,0-99,0)
PaO ₂ , mmHg ^b	76,8 ± 10,9 (46,0-100,0)
PaCO ₂ , mmHg ^b	42,3 ± 6,2 (28,0-63,0)
IgE total sérica, ^b	523,6 ± 728,2 (1,5-4392,0)

MRC: *Medical Research Council*. ^aValores expressos em n (%), exceto onde indicado. ^bValores expressos em média ± dp ou em média ± dp (variação).

fluxo de 1-2 L/min, no momento da gasometria arterial e, portanto, foram excluídos das análises gasométricas.

Quanto à divisão dos grupos do estudo, 62 pacientes (41,6%) apresentaram características de atopia, enquanto 87 (58,4%) não tinham TCA positivo nem sintomas de RA associados à eosinofilia no CLN. Entre os pacientes do grupo atopia, 49 indivíduos (79,0%) tinham TCA positivo, 38 (61,3%) tinham sintomas de RA com eosinofilia na CLN e 25 (40,3%) apresentavam ambos os parâmetros. As diferenças entre os grupos do estudo são evidenciadas na Tabela 2.

Quando eosinofilia na CLN e as demais variáveis do estudo foram comparadas, algumas associações encontradas foram estatisticamente significantes, como mostra a Tabela 3.

A Tabela 4 apresenta o resultado do modelo logístico com múltiplas variáveis, evidenciando valores de OR ajustada. Foram descritas relações de risco entre diversas variáveis independentes e eosinofilia na CLN (variável dependente do modelo). Podem ser observadas relações positivas de eosinofilia na CLN com TCA positivo e rinosinusopatia, com significância estatística. As variáveis escala de dispneia do *Medical Research Council* (MRC), tempo de internamento e carga tabágica correlacionaram-se negativamente com eosinofilia, mas essas associações não atingiram significância estatística. Sexo e hiperinsuflação apresentaram uma fraca associação com a variável dependente do modelo (valores de OR próximos de 1).

A Figura 1 evidencia o resultado da análise de correspondência múltipla. É observada a distribuição das características em dois perfis distintos de pacientes – um grupo de pacientes com variáveis de menor gravidade de DPOC e características de atopia, como eosinofilia na CLN, TCA positivo e sintomas de RA (quadrante inferior esquerdo do gráfico), e outro sem o perfil de atopia, porém com indicadores de maior gravidade de DPOC (escala MRC ≥ 4, VEF₁ reduzido, hiperinsuflação, hipercapnia, maior tempo de internamento e elevada carga tabágica), além de maior proporção de pacientes do sexo feminino (quadrante superior direito).

Discussão

Os resultados do presente estudo evidenciam uma elevada frequência de pacientes com características de atopia, considerando TCA e sintomas de RA associados à eosinofilia nasal

Tabela 2 – Características clínicas, laboratoriais e radiológicas dos pacientes com DPOC estudados, distribuídos nos grupos atopia e sem atopia.^a

Variáveis	Grupos		p
	Atopia (n = 62)	Sem atopia (n = 87)	
Idade, anos	65,7 ± 8,5	69,7 ± 8,4	< 0,01
Sexo masculino ^b	48 (77,4)	56 (64,4)	0,09
Altura, m	1,63 ± 0,1	1,62 ± 0,1	0,25
Peso, kg	67,5 ± 14,5	61,6 ± 13,2	0,01
VEF ₁ , L/min	1,4 ± 0,6	1,2 ± 0,6	0,03
VEF ₁ , % do previsto	52,8 ± 21,7	49,6 ± 20,1	0,48
Estágio da DPOC ^b			0,65
I e II	17 (27,4)	21 (24,1)	
III e IV	45 (72,6)	66 (75,9)	
Exacerbações/ano	4,7 ± 3,5	5,8 ± 4,9	0,17
Internamentos/ano	1,5 ± 1,6	1,8 ± 1,5	0,17
Tempo de internamento, dias	10,7 ± 14,0	17,5 ± 26,7	0,20
Questionário AQ20, %	57,1 ± 24,8	60,3 ± 24,2	0,44
Carga tabágica, maços-ano	44,1 ± 18,1	47,3 ± 18,6	0,24
Prova farmacodinâmica positiva ^b	26 (42,6)	22 (25,3)	0,03
Hiperinsuflação ^b	51 (82,3)	79 (90,8)	0,12
SaO ₂ , %	93,7 ± 3,8	93,4 ± 3,6	0,59
PaO ₂ , mmHg	78,7 ± 10,0	75,5 ± 11,4	0,19
PaCO ₂ , mmHg	41,7 ± 6,3	42,8 ± 6,2	0,53
Asma ^b	4 (6,5)	2 (2,3)	0,20
Características do lavado nasal ^b			
Eosinofilia	47 (75,8)	6 (6,9)	< 0,001
Neutrofilia	22 (35,5)	28 (32,2)	0,67
Bactérias	18 (29,0)	22 (25,3)	0,61
Rinossinusopatia	16 (25,8)	22 (25,3)	0,94
Fungos	7 (11,3)	4 (4,6)	0,12

AQ20: *Airway Questionnaire 20*. ^aValores expressos em média ± dp, exceto onde indicado. ^bValores expressos em n (%).

Tabela 3 – Variáveis que apresentaram diferenças estatisticamente significantes (p < 0,05) em relação aos pacientes que apresentaram ou não eosinofilia na citologia de lavado nasal.^a

Variáveis	Eosinofilia na citologia de lavado nasal		p
	Sim (n = 53)	Não (n = 96)	
VEF ₁ , L/min	1,5 ± 0,5	1,1 ± 0,6	< 0,01
VEF ₁ , % do previsto	55,3 ± 22,2	48,0 ± 19,5	0,04
Prova farmacodinâmica positiva ^b	24 (45,3)	24 (25,3)	0,01
Sintomas de rinite alérgica ^b	38 (71,7)	50 (52,1)	0,02
Bactérias no CLN ^b	20 (37,7)	20 (20,8)	0,03
Rinossinusopatia no CLN ^b	19 (35,8)	4 (19,8)	0,03
Fungos no CLN ^b	7 (13,2)	4 (4,2)	0,04

CLN: citologia de lavado nasal. ^aValores expressos em média ± dp, exceto onde indicado.

^bValores expressos em n (%).

(41,6% dos pacientes estudados), valor superior a dados anteriormente publicados, demonstrando 17% de casos de atopia entre os portadores de DPOC.⁽⁹⁾ Estudos estimam que a prevalência mundial de RA em adultos seja de 10%,⁽²²⁾ mas

esse número é ainda pouco definido em subgrupos específicos de pacientes, como portadores de DPOC. No presente estudo, 88 pacientes (59,1% da amostra) tinham sintomas de RA desencadeados por alérgenos, frequência muito superior à média

Tabela 4 – Modelo logístico com múltiplas variáveis independentes em relação à presença de eosinofilia na citologia de lavado nasal.

Variáveis independentes	OR (IC 95%)
Teste alérgico positivo	11,2 (4,72-28,72)
Sexo masculino	1,1 (0,43-2,98)
Hiperinsuflação	1,2 (0,33-4,77)
Rinossinusopatia	4,1 (1,59-11,39)
Sintomas de rinite alérgica	2,4 (0,97-6,17)
Escala MRC > 3	0,5 (0,18-1,45)
Carga tabágica ≥ 20 anos-maço	0,6 (0,14-2,23)
Tempo de internamento > 1 dia	0,6 (0,26-1,57)

MRC: *Medical Research Council*. Área sob a curva = 158; pseudo R² = 49,9%

mundial.⁽²²⁾ Entretanto, o fato de o diagnóstico de RA ser determinado por informações do paciente, ainda que seja a recomendação dos principais consensos em rinite,⁽²²⁾ representa uma limitação do estudo. Além disso, não se pode afirmar que se trata de rinite de etiologia de fato alérgica. Diante disso, buscamos associar esse dado da anamnese ao achado laboratorial de eosinofilia na CLN, com o intuito de aumentar a especificidade do critério de definição da doença (RA).

Um grupo de autores concluiu que apenas a metade dos casos de rinite tem etiologia alérgica, sendo os demais classificados como portadores de

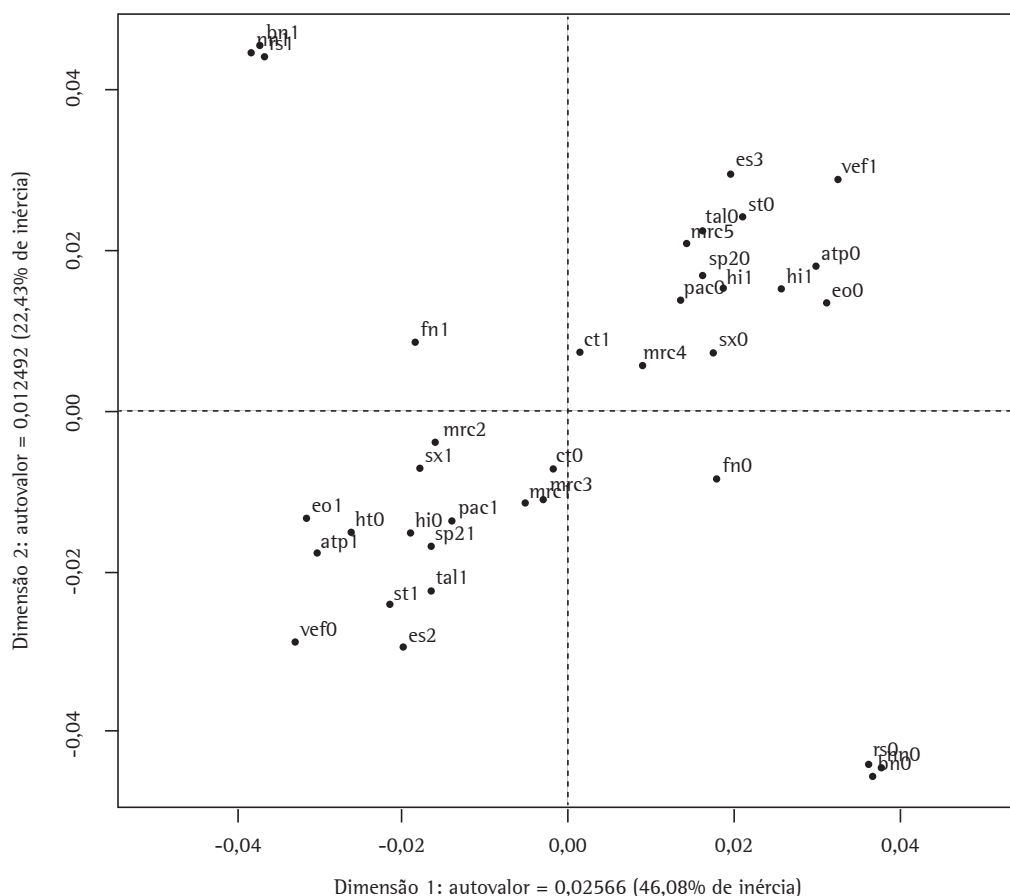


Figura 1 – Análise de correspondência com múltiplas variáveis. sx0: sexo feminino; sx1: sexo masculino; vef0: VEF₁ ≥ 1 L/min; vef1: VEF₁ < 1 L/min; pac0: PaCO₂ > 46 mmHg; pac1: PaCO₂ ≤ 46 mmHg; sp20: SpO₂ > 90%; sp21: SpO₂ ≤ 90%; mrc1: Escala de dispneia do *Medical Research Council* (MRC) = 1; mrc2: Escala de dispneia MRC = 2; mrc3: Escala de dispneia MRC = 3; mrc4: Escala de dispneia MRC = 4; mrc5: Escala de dispneia MRC = 5; hi0: hiperinsuflação ausente; hi1: hiperinsuflação presente; ct0: carga tabágica < 20 anos-maço; ct1: carga tabágica ≥ 20 anos-maço; tal0: teste cutâneo de alergia (TCA) negativo; tal1: TCA positivo; rs0: sintomas de rinite alérgica (RA) ausentes; rs1: sintomas de RA presentes; eo0: eosinofilia na citologia de lavado nasal (CLN) ausente; eo1: eosinofilia na CLN presente; atp0: eosinofilia na CLN e sintomas de RA ausentes; atp1: eosinofilia na CLN e/ou sintomas de RA presentes; rs0: rinossinusopatia na CLN ausente; rs1: rinossinusopatia na CLN presente; fn0: fungos na CLN ausentes; fn1: fungos na CLN presentes; ht0: tempo de internamento < 1 dia; ht1: tempo de internamento > 1 dia; es2: eosinofilia sanguínea; es3: eosinofilia sanguínea.

rinite não alérgica, sem manifestações sistêmicas de atopia (TCA ou pesquisa de IgE específica para alérgenos ambientais no soro).⁽²⁴⁾ Em contrapartida, outros autores descreveram uma entidade denominada RA local, que parece representar 25% do total de pacientes com rinite em clínicas de alergia e 40% dos pacientes previamente diagnosticados com rinite não alérgica.⁽²⁵⁾ A RA local se caracteriza pela resposta inflamatória limitada à mucosa nasal, com produção local de IgE específica, na ausência de atopia sistêmica. No entanto, localmente, há inflamação, envolvendo degranulação de eosinófilos, positividade na provocação nasal com alérgenos e padrão local de resposta imune Th2. Essa entidade mostrou-se associada a sintomas oculares, início dos sintomas na infância (em cerca de 40% dos casos) e asma brônquica.⁽²⁵⁾ Portanto, tais dados justificam a inclusão, em nosso estudo, de indivíduos com sintomas nasais a alérgenos e citologia nasal eosinofílica, mesmo sem TCA positivo ou sem elevação de IgE específica, no grupo de pacientes com características atópicas, sendo retirados desse grupo os sintomáticos sem eosinofilia nasal. O resultado encontrado foi um número ainda bastante superior às estatísticas populacionais (38 pacientes apresentaram sintomas associados à eosinofilia nasal, o equivalente a 25,5% da nossa amostra). Esses dados reforçam a associação entre DPOC e atopia, descrita desde 1960.⁽¹⁴⁾

A atopia, condição de prevalência ascendente no mundo e ainda pouco estudada em muitos países, está associada à piora na qualidade de vida. No Brasil, foram coletados dados para o *International Study of Asthma and Allergies in Childhood*, inquérito populacional para avaliar a prevalência de alergia em crianças e adolescentes. Foi demonstrada a prevalência dessa doença em 25,7% em escolares e em 29,6% em adolescentes brasileiros, com base no critério clínico (sintomas) de doença.^(22,26) No entanto, o impacto clínico da RA e da atopia em pacientes com DPOC, sobretudo no que se refere à qualidade de vida, ainda não está bem definido. No presente estudo, não houve diferença significativa quanto à qualidade de vida, avaliada pelo questionário AQ20, entre indivíduos com e sem atopia.

A análise bivariada dos grupos evidenciou que pacientes atópicos apresentavam características de menor gravidade da DPOC (VEF₁ absoluto menos reduzido) e maior reversibilidade ao fluxo aéreo, pela prova farmacodinâmica ($p = 0,03$).

Embora não tenha havido significância estatística, foram verificadas diferenças quanto a frequência de exacerbações, tempo de internamento, hiperinsuflação e PaO₂, sugerindo menor gravidade entre indivíduos atópicos, o que contrasta com o observado anteriormente.⁽¹⁶⁾ É possível que essas tendências observadas pudessem ter atingido a significância estatística caso o tamanho da amostra (e, consequentemente, o poder do estudo) fosse maior.

A diferença encontrada entre os valores de VEF₁ absolutos, em L/min, significativamente maiores no grupo atopia, e a ausência dessa diferença quando valores percentuais foram comparados podem ser explicadas, pelo menos em parte, pelo fato de esse grupo ser composto de pacientes mais jovens (4 anos de diferença, em média, em relação aos não atópicos) e com valores de peso superiores (cerca de 6 kg a mais, em média). Esses dados poderiam interferir nos valores absolutos desse parâmetro espirométrico, mas não na sua relação com os valores preditos.

Buscando avaliar a influência da inflamação de vias aéreas superiores na apresentação clínica, espirométrica e laboratorial da DPOC, foi analisada a variável eosinofilia na CLN e sua relação com as variáveis do estudo. Observou-se que eosinofilia apresentou uma associação significativa tanto com maiores valores absolutos quanto com maiores valores percentuais de VEF₁. Esses resultados sugerem que esse marcador inflamatório está mais associado à menor gravidade da DPOC (função pulmonar menos deteriorada) do que o TCA. Houve também uma maior frequência de sintomas de RA e de outros achados na CLN nos pacientes com eosinofilia nasal, apontando para uma concordância entre a sintomatologia e achados laboratoriais nasais. A maior resposta ao broncodilatador nos pacientes com eosinofilia nasal pode ser explicada pelo tipo de inflamação da via aérea e por sua associação com reversibilidade da obstrução ao fluxo aéreo.⁽¹⁶⁾ Esse achado é consistente com os de estudos prévios.⁽²⁷⁾

Utilizando a análise de regressão logística, confirmou-se a relação inversa entre atopia e gravidade de DPOC na amostra estudada — houve uma relação inversa entre maiores valores na escala MRC, carga tabágica e tempo de internamento com eosinofilia na CLN. Por outro lado, TCA positivo e rinossinusopatia relacionaram-se positivamente com eosinofilia nasal, o que evidencia a concordância entre esses dois parâmetros de atopia estudados

(um local e outro sistêmico) e, ao mesmo tempo, a relação entre dois achados na CLN sugestivos de inflamação de vias aéreas superiores. A análise de correspondência ratificou os resultados das análises anteriores ao definir graficamente os perfis de pacientes com características de atopia, apresentando menor gravidade da DPOC, e daqueles sem características de atopia, com maior gravidade da doença.

Dados ainda não publicados de um estudo multicêntrico em cidades na América Latina evidenciaram que 13,2% da população portadora de DPOC apresentam um perfil misto de asma e DPOC (sobreposição). Esse dado pode contribuir na definição de estratégias para o manejo terapêutico da DPOC.^(12,13,28) No entanto, apenas 4% dos pacientes estudados referiram o diagnóstico concomitante. Isso pode sugerir uma característica local dos pacientes do presente estudo, embora a amostra tenha sido similar àquela com perfil descrito na literatura quanto a sexo, idade, gravidade, função pulmonar, hiperinsuflação e carga tabágica.⁽¹⁾

Muitos autores avaliam marcadores para identificar pacientes com DPOC e atopia (fenótipo atópico da DPOC), os quais parecem ter melhor resposta a CI.^(12,16) Um grupo de autores sugere uma classificação de DPOC por características fenotípicas, ao invés da classificação atual, baseada na gravidade, para definir estratégias terapêuticas na doença.⁽²⁸⁾ Além disso, foram evidenciados efeitos colaterais de CI na população idosa, geralmente polimedicada, além do alto custo financeiro dessa abordagem terapêutica em larga escala.⁽¹⁶⁾ Os principais consensos sobre DPOC recomendam o uso de CI em casos com $VEF_1 < 50\%$ do previsto ou com exacerbações frequentes de DPOC.^(1,2)

Análises preliminares do nosso serviço revelaram que mais de 80% dos pacientes usavam CI (dado não mostrado em tabela). O uso dessas drogas não se baseou na prova farmacodinâmica ou em características de atopia, mas sim na deterioração funcional ($VEF_1 < 50\%$ do previsto) e na presença de exacerbações frequentes. Não parece ter havido diferença entre os grupos do estudo quanto ao uso de CI; portanto, é improvável que esses fármacos possam ter interferido, em alguma medida, nos resultados encontrados. O uso de CI por quase todos os pacientes os coloca em condições semelhantes de avaliação. Além disso, os efeitos sistêmicos associados aos CI são pequenos, comparados aos

de corticoides sistêmicos (excluídos do estudo), e não foi descrita a sua influência na CLN. Além disso, a influência do uso de CI na população do estudo seria no sentido de subestimar o achado de elevada prevalência de características de atopia encontrado, e não o contrário.

A presença de fungos na CLN em 11 pacientes (7,4%) sem o uso concomitante de CI nasal é relevante por tratar-se de agentes infrequentes, com evolução menos conhecida.⁽²⁹⁾ Há evidências do aumento de sinusite fúngica por antibioticoterapia prévia, uso de CI e corticoides sistêmicos, assim como imunossupressão, estando esses microorganismos associados à maior gravidade e à necessidade de abordagem cirúrgica.⁽²⁹⁾ Excetuando-se o uso de CI, nenhum desses fatores de risco foi encontrado na população estudada; isso ressalta a importância da monitorização de vias aéreas superiores na DPOC, mesmo em indivíduos imunocompetentes sem uso de medicamentos de risco.

No presente trabalho, optou-se pela CLN ao invés da citologia do escarro induzido, associada a complicações, sobretudo na presença de função pulmonar deteriorada. A técnica da CLN, de baixo custo e fácil realização,⁽¹⁷⁾ foi utilizada por um grupo de autores que descreveu a associação entre gravidade de asma e intensidade de inflamação de vias aéreas superiores.⁽¹⁹⁾ O óxido nítrico inalado, marcador de eosinofilia de via aérea, não foi utilizado pelo seu custo e menor reprodutibilidade.⁽³⁰⁾ Apesar da média muito superior ao valor normal, a ampla variabilidade da IgE total no presente estudo e a sua baixa especificidade no diagnóstico de atopia justificaram a exclusão dessa variável das análises do estudo. A dosagem de IgE específica não foi utilizada por seu custo elevado.

Comparado a estudos prévios avaliando atopia e DPOC, o presente estudo se diferencia pelo tamanho da amostra e pela utilização de diversas variáveis para definir as características de atopia, anteriormente avaliada apenas pela positividade no TCA e aumento de IgE sérica.⁽²⁹⁾ Nossos resultados, agregados aos de estudos futuros, poderão direcionar uma terapia individualizada com o uso de CI no subgrupo de pacientes portadores de DPOC com o componente de atopia.

Agradecimentos

Agradecemos inicialmente aos pacientes, por permitirem a realização do estudo. Agradecemos

também ao laboratório de citologia e análises clínicas de nossa instituição as técnicas de espirometria, assim como às recepcionistas do serviço e a todos que de alguma forma contribuíram para que o presente estudo se concretizasse.

Referências

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease [homepage on the Internet]. Bethesda: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. [cited 2012 Jan 20]. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. [Adobe Acrobat document, 90p.]. Available from: http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2011Dec30.pdf
2. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. II Consenso sobre Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica – DPOC. *J Bras Pneumol.* 2004;30(Suppl 5):S1-S42.
3. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, Gillespie S, Burney P, Mannino DM, et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet.* 2007;370(9589):741-50. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61377-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61377-4)
4. Eisner MD, Anthonisen N, Coultas D, Kuenzli N, Perez-Padilla R, Postma D, et al. An official American Thoracic Society public policy statement: Novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182(5):693-718. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200811-1757ST> PMID:20802169
5. Saetta M, Turato G, Facchini FM, Corbino L, Lucchini RE, Casoni G, et al. Inflammatory cells in the bronchial glands of smokers with chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;156(5):1633-9. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.156.5.9701081> PMID:9372687
6. Park SW, Lee YM, Jang AS, Lee JH, Hwangbo Y, Kim DJ, et al. Development of chronic airway obstruction in patients with eosinophilic bronchitis: a prospective follow-up study. *Chest.* 2004;125(6):1998-2004. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.125.6.1998> PMID:15189914
7. Barnes PJ. Against the Dutch hypothesis: asthma and chronic obstructive pulmonary disease are distinct diseases. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174(3):240-3; discussion 243-4. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.2604008> PMID:16864717
8. Soriano JB, Davis KJ, Coleman B, Visick G, Mannino D, Pride NB. The proportional Venn diagram of obstructive lung disease: two approximations from the United States and the United Kingdom. *Chest.* 2003;124(2):474-81. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.124.2.474> PMID:12907531
9. Alfaro TM, Freitas Sda S, Cordeiro CR. Overlap between asthma and COPD. *J Bras Pneumol.* 2012;38(6):813-6. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132012000600021> PMID:23288131
10. Zeki AA, Schivo M, Chan A, Albertson TE, Louie S. The Asthma-COPD Overlap Syndrome: A Common Clinical Problem in the Elderly. *J Allergy (Cairo).* 2011;2011:861926.
11. Chang J, Mosenifar Z. Differentiating COPD from asthma in clinical practice. *J Intensive Care Med.* 2007;22(5):300-9. <http://dx.doi.org/10.1177/0885066607304445> PMID:17895488
12. Leigh R, Pizzichini MM, Morris MM, Maltais F, Hargreave FE, Pizzichini E. Stable COPD: predicting benefit from high-dose inhaled corticosteroid treatment. *Eur Respir J.* 2006;27(5):964-71. PMID:16446316
13. Kanazawa M. Diseases to differentiate from COPD, with emphasis on bronchial asthma [Article in Japanese]. *Nihon Rinsho.* 2007;65(4):675-81. PMID:17419387
14. Orié NGM, Sluiter HJ, de Vries K. The host factor in bronchitis. In Orié NG, Sluiter HJ, editors. *Bronchitis.* Assen: Royal van Gorcu; 1961. p. 43-59.
15. James AL, Palmer LJ, Kicic E, Maxwell PS, Lagan SE, Ryan GF, et al. Decline in lung function in the Busselton Health Study: the effects of asthma and cigarette smoking. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171(2):109-14. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200402-2300C> PMID:15486340
16. Miravittles M. Arguments in favor of inhaled corticosteroids in COPD by phenotype instead of by severity. *Arch Bronconeumol.* 2011;47(6):271-3. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2011.01.016> <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbr.2011.01.003> PMID:21440355
17. Cruz AA, Carvalho EM. Citologia nasal quantitativa simplificada (CNQS). *Rev Bras Alergia e Imunopatol.* 1997;20(2):56-8, 63-74.
18. Rufino R, Lapa e Silva JR. Cellular and biochemical bases of chronic obstructive pulmonary disease. *J Bras Pneumol.* 2006;32(3):241-8. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132006000300011> PMID:17273614
19. Neves MC, Peçanha-Martins AC, Veri NF, Santos RS, Cruz AA. Associação entre gravidade de asma brônquica e grau de inflamação nas vias aéreas superiores. *J Pneumol.* 1994;20:S153.
20. Kitaguchi Y, Komatsu Y, Fujimoto K, Hanaoka M, Kubo K. Sputum eosinophilia can predict responsiveness to inhaled corticosteroid treatment in patients with overlap syndrome of COPD and asthma. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2012;7:283-9. PMID:22589579 PMID:3346210
21. Camelier A, Rosa FW, Jones PW, Jardim JR. Brazilian version of airways questionnaire 20: a reproducibility study and correlations in patients with COPD. *Respir Med.* 2005;99(5):602-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2004.09.022> PMID:15823458
22. II Consenso Brasileiro sobre rinite 2006. *Rev Bras Alerg Imunopatol.* 2006;29(1):29-58.
23. Souza Junior AS, Hochhegger B, Irion K, Silva IS, Muller NL. Enfisema e Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. In: Muller NL, Silva CI, editors. *Tórax – Série Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem.* São Paulo: Elsevier; 2011. p. 745-82.
24. Settignano RA, Charnock DR. Epidemiology of rhinitis: allergic and nonallergic. *Clin Allergy Immunol.* 2007;19:23-34. PMID:17153005
25. Rondón C, Campo P, Galindo L, Blanca-López N, Cassinello MS, Rodriguez-Bada JL, et al. Prevalence and clinical relevance of local allergic rhinitis. *Allergy.* 2012;67(10):1282-8. <http://dx.doi.org/10.1111/all.12002> PMID:22913574
26. Solé D, Wandalsen GF, Camelo-Nunes IC, Naspitz CK; ISAAC - Brazilian Group. Prevalence of symptoms of asthma, rhinitis, and atopic eczema among Brazilian children and adolescents identified by the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) - Phase 3. *J Pediatr (Rio J).* 2006;82(5):341-6.
27. Hardin M, Silverman EK, Barr RG, Hansel NN, Schroeder JD, Make BJ, et al. The clinical features of the overlap between COPD and asthma. *Respir Res.* 2011;12:127. <http://dx.doi.org/10.1186/1465-9921-12-127> PMID:21951550 PMID:3204243

28. Miravittles M, Morera J. It's time for an aetiology-based definition of chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology*. 2007;12(3):317-9. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1843.2007.01082.x> PMID:17539832
29. Aribandi M, McCoy VA, Bazan C 3rd. Imaging features of invasive and noninvasive fungal sinusitis: a review. *Radiographics*. 2007;27(5):1283-96. <http://dx.doi.org/10.1148/rg.275065189> PMID:17848691
30. Schafroth Török S, Leuppi JD. Bronchial hyper-responsiveness and exhaled nitric oxide in chronic obstructive pulmonary disease. *Swiss Med Wkly*. 2007;137(27-28):385-91. PMID:17705099#

Sobre os autores

Margarida Célia Lima Costa Neves

Médica. Serviço de Pneumologia, Complexo Hospital Professor Edgard Santos; e Professora. Faculdade de Medicina, Universidade Federal da Bahia – UFBA – Salvador (BA) Brasil.

Yuri Costa Sarno Neves

Acadêmico de Medicina. Faculdade de Medicina, Universidade Federal da Bahia – UFBA – Salvador (BA) Brasil.

Carlos Mauricio Cardeal Mendes

Médico Epidemiologista. Universidade Federal da Bahia – UFBA – Salvador (BA) Brasil.

Monalisa Nobre Bastos

Acadêmica de Medicina. Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador (BA) Brasil.

Aquiles Assunção Camelier

Professor. Faculdade de Tecnologia e Ciências e Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador (BA) Brasil.

Cleriston Farias Queiroz

Biólogo. Serviço de Pneumologia, Complexo Hospital Professor Edgard Santos, Faculdade de Medicina, Universidade Federal da Bahia – UFBA – Salvador (BA) Brasil.

Bernardo Fonseca Mendoza

Acadêmico de Medicina. Faculdade de Medicina, Universidade Federal da Bahia – UFBA – Salvador (BA) Brasil.

Antônio Carlos Moreira Lemos

Chefe. Serviço de Pneumologia, Hospital das Clínicas, Universidade Federal da Bahia – UFBA – Salvador (BA) Brasil.

Argemiro D'Oliveira Junior

Médico. Faculdade de Medicina, Universidade Federal da Bahia – UFBA – Salvador (BA) Brasil.