

## Resumo

### **O Papel dos Eosinófilos na Inflamação e Gravidade da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC).**

**Objetivo:** Determinar a relação entre a frequência de eosinófilos no escarro induzido e na citologia nasal e a correlação entre este biomarcador e gravidade da DPOC. **Métodos:** Estudo de corte transversal realizado em 73 pacientes, portadores de DPOC (de acordo com a *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease GOLD*, 2012). Um grupo de 16 indivíduos saudáveis sem DPOC, com função pulmonar normal ( $VEF_1$  pós BD  $\geq 80\%$  do predito ) foi utilizado como grupo controle.

Os pacientes responderam a um questionário clínico, realizaram exames físicos e foram submetidos à prova de função pulmonar (espirometria), com ênfase nos parâmetros funcionais do volume expiratório forçado no primeiro segundo ( $VEF_1$ ), capacidade vital forçada (CVF) e da relação ( $VEF_1 / CVF$ )  $<70\%$  de acordo com GOLD, 2012. A análise da celularidade do escarro induzido (EI) foi realizada após citocentrifugação do material e o *PRICK - TEST* para alérgenos foi realizado em todos os pacientes. Os níveis da dosagem das concentrações da quimmiocina eotaxina foram determinados por método de ELISA. **Resultados:** Os pacientes foram classificados em dois grupos com base no *PRICK-TEST* positivo e presença da eosinófilos no escarro. Em 35 pacientes o *PRICK-TEST* foi positivo com presença de rinite alérgica. Contudo, os outros pacientes da amostra com *PRICK-TEST* negativo e ausência de eosinófilos foram classificados como DPOC. O teste de função pulmonar foram os seguintes: todos os pacientes na amostra estavam com a relação ( $VEF_1 / CVF$ )  $\leq 70\%$  do previsto de acordo

com as diretrizes do GOLD, 2014 (Tabela 2). O VEF<sub>1</sub> pré / pós broncodilatador no grupo ACO os valores dos parâmetros espirométricos estavam mais baixos quando comparado como grupo DPOC (p<0.04) (Tabela 2). A frequência de visitas a serviços de emergência no último ano, exacerbações no último ano também estavam maiores no grupo ACO quando comparados com o outro grupo DPOC (Tabela 3). Ademais, a frequência de eosinófilos no escarro e CNQS de pacientes do grupo ACO estavam altas (p<0.05). As concentrações séricas das citocinas TNF e IL-5 foram maiores em pacientes do grupo ACO quando comparado com o grupo DPOC (p<0.33). As concentrações da eotaxina foram maiores no grupo ACO quando comparados com os controles saudáveis (p <0.001) **Conclusões:** O componente inflamatório eosinofílico é um biomarcador de gravidade do aumento do processo exacerbativo em pacientes com ACO .

**Palavras - chaves** - DPOC, Inflamação, eosinófilos, exacerbação, gravidade.

## The Role of Eosinophils in Inflammation and Severity of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).

### Abstract

**Objective:** To correlate the frequency of eosinophils in the induced sputum with severity of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) **Methods:** This is a cross-sectional study comparing the clinic profile, pulmonary function, the cellularity of the sputum and cytokine levels in 35 patients with asthma/COPD (ACO) with 35 patients with only COPD. The cellularity in the sputum was determined by microscopy after citocentrifugation, the PRICK-test was performed and serum cytokines were determined by ELISA. **Results:** Patients with ACO had the PRICK-Test more positive ( $p < 0.001$ ), had an increasing in the frequency of eosinophils in the sputum ( $p < 0.001$ ), a reduction in the forced expiratory volume (FEV1), than patients with COPD. Moreover there was an inverse correlation between the frequency of eosinophils in the sputum with the FEV1 ( $R^2=0,61$ ;  $p<0.05$ ) and patients with ACO had more admissions in emergency rooms. The concentration of eotaxin was similar in the 2 groups and higher than that observed in healthy subjects ( $p <0.001$ ). **Conclusions:** The eosinophilic inflammatory component is a marker of severity of COPD and in addition to play a key role in the pathogenesis of ACO. It is also participate in the pathogenesis of COPD.

**Keywords:** COPD, ACO, inflammation, eosinophil.

**Table 1.** Demographic and Clinical Characteristics of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease.

Characteristics	Groups		p*
	ACO N=70	COPD N=35	
Age, (years)	62.4±7.5	63.3±7.6	0.88
Gender, (n %)			
Male	21(60.0)	28(80)	0.97
Female	14(40.0)	7(20)	0.63
Smoker, n(%)	14(40.1)	13(37.2)	0.96
No smoker, n(%)	17(48.5)	22(62.8)	0.74
biomass burning, n (%)	4(11.4)	0 (0)	0.01
SpO2, %	97 (95-98)	96(91-98)	0.97
Radial pulse	79(72-89)	76(73-86)	0.91
Respiratory frequency	20(20-22)	20(20-20)	
onset of symptoms (years)	55(46-60)	54(50-64)	0.80
<i>PRICK TEST</i> , n(%)			
Positive	35 (100)	0(0)	0.001
Negative	0 (00)	35(100)	0.001
Nasal symptoms n(%)			
Yes	32(91.4)	2(3.6)	0.002
No	3 (8.6)	33(96.4)	0.004
Allergic rhinitis, n(%)			
Yes	33(96.4)	1(2.9)	0.001
No	2 (3.6)	34(97.1)	0.004

**Table 2. Frequency of Eosinophils in the Sputum, Stages of Sever function test.**

Variável N=70	Groups		p
	ACO N=35	COPD N=35	
FEV1/FVC, % do predito <sup>a</sup>			
Pre BD	62(54-65)	65(59-67)	0.18
Post BD	64(59-68)	67(61-69)	0.16
FEV1, % do predito <sup>a</sup>			
Pre BD	35(26-53)	50 (35-63)	0.03
Post BD	40(27-57)	56(40-68)	0.04
FVC, % do predito <sup>a</sup>			
Pre BD	56(47-74)	67(60- 79)	0.06
Post BD	61(52-88)	69(62-84)	0.02
Stage Gold, n(%)			
II	3(8.5)	7(20.0)	0.24
III	25(71.4)	22 (62.9)	0.55
IV	7(20.1)	6(17.1)	0.62
Frequency of neutrophils ( IE) <sup>b</sup>	32(24-36)	27(26-47)	0.36
Frequency of eosinophils ( IE) <sup>b</sup>	31 (11-41)	0(0-0)	0.001
Frequency of neutrophils ( SQNC) <sup>b</sup>	28(13-31)	22(11-26)	0.33
Frequency of eosinophils (SQNC) <sup>b</sup>	19(11-25)	0(0-0)	0.001

FEV1: forced expiratory volume in 1 second, FVC: forced vital capacity; relationship FEV1 \ FVC; pre / post BD: before and after bronchodilators; a - Values expressed as median (interquartile range), except where otherwise indicated. Student's t-test (two-tailed); level of statistical significance set at  $p < 0.05$  b EI- Induced Sputum ; SQNC- Simplified quantitative nasal cytology ; Values expressed as median (interquartile range), except where otherwise indicated Fisher's Exact Test level of statistical significance set at  $p < 0.001$

**Table 3. Dyspnea scale, Hospitalization, Emergency and Exacerbation**

Variável N=70	Groups		p*
	ACO N=35	COPD N=35	
Dyspnea scale, (MRC) n (%)			
1	0(0)	0(0)	-----
2	7(20.1)	15(42.8)	0.16
3	20(57.1)	19(54.2)	0.82
4	8(22.8)	1(3.0)	0.03
5	0(0)	0(0)	-----
Emergency in the last year	27(77.1)	19(54.2)	0.04
Emergency in the last 06m	29(82.8)	20(57.1)	0.06
Hospitalization in the last year	12(34.2)	7(20)	0.11
Hospitalization in the last 06m	7(20)	5(14.2)	0.88
Exacerbation in the last year	28 (80.0)	15 (42.8)	0.04

n months :Values expressed percentage except where otherwise indicated Mann - Whitney test level of statistical significance set at  $p < 0.05$