



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS
– PPGCM**

EXAME DE DEFESA DE TESE DE DOUTORADO

**USO DA METANÁLISE COMO FERRAMENTA PARA
INVESTIGAÇÃO DE DOENÇAS OBSTRUTIVAS DAS VIAS
AÉREAS**

Trabalho apresentado como requisito
para obtenção do título de Doutor
Orientador: Prof Dr. Emílio Pizzichini

Thiago Mamôru Sakae

Florianópolis (SC), setembro de 2013

LISTA DE FIGURAS

ARTIGO 1

Figura 1. Fluxograma da seleção dos estudos	52
Figura 2 – Gráfico Forest Plot para Risco de exacerbações por Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica de acordo com Refluxo Gastroesofágico	53
Figure 3 – Gráfico Forest Plot para Médias de exacerbações por Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica de acordo com Refluxo Gastroesofágico	54
Figura 4 – Gráfico Forest Plot para Risco de Refluxo Gastroesofágico de acordo com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica	55
Figura 5 – Gráficos de Funnel plots	56

ARTIGO 2

Figura 1. Fluxograma da seleção de estudos	91
Figura 2 – Gráfico Forest Plot demonstrando Redução nos níveis de Eosinófilos no escarro após intervenção oral com prednisona.....	92
Figura 3 – Gráfico Forest Plot demonstrando Redução nos níveis de Interleucina-5 no escarro após intervenção com prednisona.....	93
Figura 4 – Gráfico Forest Plot demonstrando Redução nos níveis de PCE no escarro após intervenção oral com prednisona.....	94
Figura 5 – Gráfico Forest Plot demonstrando Aumento no VEF1(%) após intervenção com prednisona.....	95
Figura 6 – Funnel plots.....	96

LISTA DE ABREVIATÓES

DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
GOLD	<i>The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease</i>
RGE	Refluxo Gastroesofágico
DRGE	Doença do Refluxo Gastroesofágico
VEF1 ou FEV1	Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo
IL-5	Interleucina 5
IL-8	Interleucina 8
ECP ou PCE	Proteína Catiônica de Eosinófilo
RNA	Ácido Ribonucléico
DM	Diferença média
DP	Desvio padrão
EP	Erro padrão
Sqrt	Raiz quadrada
IC95%	Intervalo de confiança de 95%
Chi ²	Qui quadrado
N	Tamanho da amostra
df	freedom of degrees” ou graus de liberdade

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1 - METANÁLISE:	11
INTRODUÇÃO À METANÁLISE	11
Heterogeneidade.....	13
CAPÍTULO 2 – DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA.....	17
RESUMO	17
FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA – DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA.....	19
Definição e magnitude do problema	19
Diagnóstico e classificação	20
Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica e Refluxo Gastroesofágico. 25	
OBJETIVOS	26
Objetivo geral	26
Referências.....	27
EXACERBAÇÕES EM DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA E SINTOMAS DE REFLUXO GASTROESOFÁGICO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA COM Metanálise.....	33
RESUMO	34
ABSTRACT.....	35
Introdução	36
MÉTODOS	37
Crterios de elegibilidade	37
Extração dos dados.....	38
Coleta e análise de dados	38
Seleção dos artigos.....	39
Extração e manejo dos dados	39
Avaliação da qualidade metodológica dos artigos incluídos.....	39
Síntese dos dados	39
ResultADOS	40
Aumento no risco de exacerbações por DPOC em pacientes com RGE	40

Associação entre RGE e DPOC	41
Discussão	41
Referências.....	46
CAPÍTULO 3 – ASMA.....	59
RESUMO.....	59
ABSTRACT.....	60
FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA – ASMA	61
Definição e magnitude do problema	61
Diagnóstico e classificação.....	61
Espirometria.....	62
Teste de broncoprovocação	63
Verificação da hiper-responsividade das vias aéreas.....	64
Medidas seriadas do PFE	65
Medidas do estado alérgico	65
Classificação da Asma	65
Asma, marcadores inflamatórios e tratamento com prednisona	67
OBJETIVOS	69
Objetivo geral e específicos	69
Referências.....	70
Efeitos da Prednisona na Bronquite Eosinofílica, Interleucina 5 e Proteína Catiônica Eosinofílica na Asma: Uma Revisão Sistemática com Metanálise.....	75
Resumo	76
Abstract.....	77
Introdução	78
Métodos	79
Métodos de busca para identificação de revisões	79
Critérios de elegibilidade para as revisões selecionadas.....	79
Coleta e análise de dados.....	80
Seleção dos artigos.....	80
Extração e manejo dos dados.....	80
Avaliação da qualidade metodológica dos artigos incluídos.....	81
Síntese dos dados.....	81

Resultados	81
Discussão.....	83
References	87
PERSPECTIVAS FUTURAS.....	100
Doença pulmonar obstrutiva crônica.....	100
Asma	101

CAPÍTULO 1 - METANÁLISE:

INTRODUÇÃO À METANÁLISE

Difícilmente se encontra uma revista científica da área da saúde a qual se recusa a publicar artigos de revisão. O fato deste tipo de publicação ter se tornado tão onipresente pode ser explicado porque as revisões provêm resumos de evidências contidas em um número substancial de estudos individuais de um tópico específico. Portanto, sinceramente, os artigos de revisão são os preferidos para leitura de atualização.^{1,2}

A revisão sistemática com ou sem metanálise se diferencia da revisão convencional por reunir de forma organizada e crítica os resultados de pesquisas clínicas.²⁻⁵ Quando os resultados dos estudos primários são sumarizados, mas não combinados estatisticamente, o estudo é chamado de revisão sistemática qualitativa.⁴ Por outro lado, a que utiliza métodos quantitativos para sumarizar seus resultados é chamada de metanálise.²⁻⁴

Cada vez mais as decisões em saúde são baseadas em informações confrontadas através de revisões sistemáticas e metanálises da literatura relevante. Os *guidelines* práticos são um exemplo de como as revisões sistemáticas ocupam um papel essencial na vida profissional na área da saúde.^{1,6}

Entretanto, este tipo de estudo não pode ser encarado como uma verdade absoluta, uma vez que, assim como os estudos individuais, as revisões sistemáticas e metanálises também podem ter qualidade questionável.^{1,3} Há um grande potencial para inferências enganosas em revisões aparentemente robustas, e isto faz com que os profissionais da área da saúde devam entender os princípios que norteiam as revisões sistemáticas e metanálises para compreender o processo e armadilhas que este tipo de estudo pode apresentar, e assim discriminar mais facilmente entre as evidências verdadeiramente robustas das não tanto assim.¹

A elaboração de uma metanálise tornou-se possível com o advento da internet e a possibilidade de obtenção de artigos através das bases de dados, também como do acesso a softwares que permitiram este tipo de revisão.^{1,2} Os princípios da revisão sistemática estão baseados em cinco passos^{1,2}: (1) elaboração da pergunta; (2) identificação da literatura relevante; (3) avaliação da qualidade da literatura; (4) sumarização da

evidência e; (5) interpretação dos achados.

Primeiramente, o problema deve ser especificado em forma de pergunta estruturada (passo 1). Este é um passo chave, uma vez que todos os outros aspectos da revisão seguem diretamente a estrutura da questão. Em segundo lugar, deve-se proceder a busca da literatura a fim de identificar estudos relevantes que possam esclarecer a questão (passo 2). Em seguida, a qualidade dos estudos deve ser avaliada (passo 3). Há critérios validados como o STROBE (*STrengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology*) e CONSORT (*Consolidated Standards of Reporting Trials*) para a avaliação da qualidade da literatura. O passo seguinte reporta-se à sumarização dos resultados (passo 4). Quando factível, a análise estatística através da metanálise pode ajudar na comparação e apresentação dos resultados. Finalmente, segue-se com as inferências e recomendações sobre a interpretação dos resultados e a relevância clínica na exploração destes achados.¹⁻³

O agrupamento de resultados em uma metanálise não é adequado como tarefa

final para todas as revisões sistemáticas, se os estudos selecionados ao final da revisão sistemática forem extremamente heterogêneos no que diz respeito aos participantes do estudo, grupo controle, definição do desfecho e exposição ou intervenção.^{5,7}

Após a obtenção das estatísticas sumárias de cada estudo, pode-se aplicar um método estatístico para combinar os resultados dos estudos individuais. Existem vários métodos para a obtenção da estimativa combinada (Método do Inverso da Variância, Métodos de Mantel-Haenszel, Método de Odds Ratio de Peto, Modelo de Efeito Randômico de DerSimonian e Laird, Método Bayesiano, entre outros).⁸

Essas técnicas estatísticas podem ser classificadas resumidamente em dois modelos – efeito fixo e efeito randômico – sendo a diferença central a maneira como a variabilidade entre os estudos é abordada. O modelo de efeito fixo considera que a variabilidade entre os estudos é exclusivamente devida ao acaso, ou seja, existe um “efeito verdadeiro” e os estudos se distribuem aleatoriamente ao redor deste efeito. Já o modelo de efeito randômico assume que há fontes adicionais de variabilidade além do acaso, considerando a variância de cada estudo

primário. Neste caso não existe um “único efeito verdadeiro”, mas “n” efeitos verdadeiros.^{5, 8} Diferenças substanciais na metanálise - calculada através de modelos de efeitos fixo e randômico - somente serão vistas se houver grande heterogeneidade entre os estudos primários.⁵

A combinação das medidas de efeito individuais dos estudos primários é representada graficamente através do gráfico em floresta, ou *forest plot*. Neste gráfico, as linhas horizontais representam os intervalos de confiança de cada estudo primário. Se a linha horizontal ultrapassar a linha vertical central do gráfico, isto significa que não há diferença estatística na intervenção ou associação avaliada no estudo em questão.^{5, 7, 9}

O ponto central de cada linha horizontal representa a medida de associação do estudo (*odds ratio*, risco relativo ou razão de prevalências), ou ainda a medida de tendência central (média, mediana). Se o ponto central estiver à esquerda da linha central do gráfico, significa que o efeito medido é de proteção, ou redução média. Se estiver à direita da linha central do gráfico, significa que o efeito é de aumento de risco (ou aumento médio). O tamanho do ponto central indica o peso relativo de cada estudo no resultado final. O losango localizado na parte inferior do gráfico indica o resultado final da combinação dos efeitos dos estudos, ou seja, representa a metanálise. O ponto central do losango representa a medida de associação e seu tamanho representa o intervalo de confiança.^{5, 7, 9}

Heterogeneidade

O resultado da medida de efeito observado em cada estudo primário é uma estimativa do efeito verdadeiro mensurada com certo grau de imprecisão. A heterogeneidade estatística engloba o conceito de que o efeito verdadeiro de uma intervenção ou associação não é idêntico entre os estudos. A heterogeneidade clínica e metodológica (desenho, condução, características dos participantes, intervenções, exposições e desfechos avaliados) entre os estudos incluídos na metanálise necessariamente leva à heterogeneidade estatística.¹⁰ Para o amplo entendimento do resultado da metanálise, é essencial analisar a presença de heterogeneidade entre os estudos.¹¹

Estatisticamente, detecta-se heterogeneidade quando a

variação entre os resultados dos estudos primários encontra-se acima da variação explicada pelo acaso. Considerando-se a imensa possibilidade de cenários em que os estudos são planejados e executados (heterogeneidade clínica e metodológica), a presença de heterogeneidade estatística é esperada nas metanálises.^{11, 12}

Um teste para heterogeneidade testa a hipótese nula de que todos os estudos estão avaliando o mesmo efeito, ou seja, que existe homogeneidade. Dois métodos para investigação de heterogeneidade são comumente usados nas metanálise: o teste Q de Cochran¹³ e o teste de Higgins (I^2).¹¹ O teste Q identifica a presença de heterogeneidade estatisticamente significativa ou sua ausência assumindo-se que a estatística Q apresente uma distribuição qui quadrado (X^2), o que pode ser demonstrado pelo valor de p . O teste I^2 mede a inconsistência entre os estudos incluídos na metanálise, avaliando em que extensão a heterogeneidade afeta a conclusão da metanálise. Valores de 0% indicam ausência de heterogeneidade. A interpretação do teste é baseada nos pontos de corte estabelecidos pelos autores do teste os quais consideram valores de 25% como baixa heterogeneidade, 50% como moderada heterogeneidade e 75% como alta heterogeneidade.^{11, 12}

A fim de investigar as causas para a heterogeneidade quantificada com os testes descritos acima, é possível aplicar a técnica de metarregressão, baseada em análise de regressão ponderada, onde se objetiva relacionar o tamanho do efeito encontrado na metanálise a uma ou mais variáveis dos estudos primários.^{8, 10} Este método permite investigar o quanto uma variável ou característica particular de um estudo primário influencia o resultado final da metanálise, como também, qual o percentual da heterogeneidade que é devido a esta variável.¹⁰

Os métodos estatísticos utilizados na metarregressão levam em conta o peso de

cada estudo, a variância intraestudo, a variância entre estudos e a presença de heterogeneidade residual. A estatística λ^2 estima a variância entre os estudos. Valores maiores do que 1,0 sugerem presença substancial de heterogeneidade estatística.¹⁰

A metanálise é uma poderosa ferramenta para o estudo de dados cumulativos de estudos individuais com pequena amostra e baixo poder estatístico. Efeitos de estudos individuais

agrupados pela metanálise podem aumentar o poder estatístico e ajudar a detectar diferenças modestas de risco entre os grupos em estudo.^{5,6}

CAPÍTULO 2 – DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA

RESUMO

Introdução: O papel do refluxo gastro-esofágico como um fator de risco para exacerbações por doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) permanece obscuro.

Objetivo: estimar a relação entre sintomas de refluxo gastroesofágico (RGE) e exacerbações da DPOC.

Métodos: Fontes de Dados: Uma revisão sistemática de artigos no MEDLINE (1966-2011), Cochrane Controlled Trials Register (1960-2007), EMBASE (1974-2011) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS - 1982 - 2011) bancos de dados. Seleção de estudo: estudos apenas em Inglês, Espanhol ou Português que incluiu DPOC, RGE e exacerbações que tenham comparado pelo menos dois grupos (DPOC versus controle, ou RGE vs controle), de risco descritos relativo, razão de prevalência ou odds ratio para a associação entre RGE e DPOC e intervalos de confiança de 95% (ICs) ou tinham dados suficientes para permitir que outros cálculos e informou as taxas de exacerbações com ICs de 95% ou tinham dados suficientes para permitir que outros cálculos foram selecionados. Extração de dados: As informações extraídas foram: tipo de delineamento, critérios de diagnóstico RGE; idade e sexo dos participantes, número de participantes; método de randomização; escore de gravidade da doença; métodos de avaliação de sintomas RGE; critérios de definição para a definição de exacerbações; taxa de exacerbações (hospitalizações, visitas à emergência, visitas clínicas não programadas, uso de prednisona, uso de antibióticos); sintomas RGE: (DPOC) vs (controles); média exacerbações de DPOC: com vs sem sintomas de exacerbações; frequência anual de exacerbações; tratamento para RGE e gravidade do fluxo de ar obstrução.

Resultados: Em geral, RGE foi claramente identificado como um fator de risco para exacerbações de DPOC (RR: 7,57, IC95%: 3,84-14,94) e exacerbações um aumento no número de exacerbações por ano (diferença média: 0,79, 95% IC: 0,22-1,36). Pacientes com DPOC apresentaram um risco relativo (RR)

de 13,06 (95% IC: 3,64-46,87) para a RGE, em comparação com aqueles sem DPOC.

Conclusões: O refluxo gastroesofágico em pacientes com DPOC é um fator de risco para exacerbações. Seu papel no manejo da DPOC deve ser mais bem estudado.

Palavras-chave: DPOC, RGE, metanálise, fator de risco, medicina baseada em evidências.

ABSTRACT

Background: The role of gastro-oesophageal reflux symptoms as a risk factor for chronic obstructive pulmonary disease (COPD) exacerbations remains unclear.

Objective: To estimate the relationship between gastroesophageal reflux (GOR) and COPD exacerbations.

Methods: Data Sources: A systematic review articles using MEDLINE (1966-2011), the Cochrane Controlled Trials Register (1960–2007), EMBASE (1974–2011), and Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS - 1982 - 2011) databases. Study Selection: Only studies in English, Spanish or Portuguese which included COPD, GOR and exacerbations which have compared at least two groups (COPD vs. control, or GOR vs. control), described relative risk, prevalence ratio or odds ratios for the association between GOR and COPD and 95% Confidences Intervals (CIs) or had enough data to allow further calculations and reported exacerbations rates with 95% CIs or had enough data to allow further calculations were selected. Data Extraction: Information extracted included: type of study design; criteria for GOR diagnosis; age and gender of participants; number of participants; randomization method; disease severity score; evaluation methods of GOR symptoms; definition criteria for defining exacerbations; rate of exacerbations (hospitalizations, ER visits, unscheduled clinic visits, prednisone use, antibiotics use); GOR symptoms: (COPD) vs. (controls); average COPD exacerbations: with vs. without symptoms; annual frequency of exacerbations; GOR therapy treatment and severity of airflow obstruction.

Results: Overall, GOR was clearly identified as a risk factor for COPD exacerbations (RR: 7.57; 95% CI: 3.84-14.94) and increased means exacerbations per year (mean difference: 0.79;

95% CI: 0.22-1.36). Patients with COPD have a relative risk (RR) of 13.06 (95% CI: 3.64-46.87) for GOR, compared to those without COPD.

Conclusions: Gastroesophageal reflux in patients with COPD is a risk factor for exacerbations. It's role on COPD management should be further studied.

Keywords: COPD, GOR, meta-analysis, risk factor, evidence-based medicine.

FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA – DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA

Definição e magnitude do problema

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é uma doença evitável e tratável caracterizada por limitação (obstrução) persistente ao fluxo de ar das vias aéreas a qual é progressiva e associada com uma resposta inflamatória aumentada das vias aéreas e parênquima pulmonar à partículas nocivas ou gases.¹⁴⁻

¹⁶ A DPOC compreende duas doenças distintas: a bronquite crônica e o enfisema. A característica principal da bronquite crônica é a hipertrofia das glândulas mucosas das vias aéreas, resultando no aumento da secreção de muco o qual contribui para a obstrução brônquica e resulta em sintomas de tosse e expectoração. O enfisema é definido histologicamente pelo alargamento dos espaços alveolares por destruição de suas paredes o que reduz a superfície de troca levando à hipoxemia. Central a estes achados está a obstrução brônquica.^{14, 15}

A DPOC é caracterizada por limitação (obstrução) ao fluxo de ar das vias aéreas a qual não é completamente reversível. A limitação ao fluxo de ar, em geral, é progressiva e é causada por uma resposta inflamatória anormal das vias aéreas e parênquima pulmonar à inalação de partículas ou fumaças tóxicas, das quais a mais importante é a fumaça do cigarro.^{15, 17}

Embora, o fator de risco mais importante encontrado para a DPOC seja o tabagismo, nem todos os fumantes desenvolverão DPOC e nem todos os portadores de DPOC são fumantes ou ex-fumantes. A DPOC é um exemplo clássico de doença poligênica onde a interação genética associada aos fatores de risco do hospedeiro (hiperresponsividade das vias

aéreas, crescimento do pulmão, idade e gênero) e fatores ambientais (tabagismo, poluição ambiental, nível sócio-econômico, infecções respiratórias, dieta, exposição em ambientes confinados à fumaça de fogão à lenha etc) contribuem em conjunto para o desenvolvimento da doença.^{15, 18-24} Dentre os fatores genéticos o que está mais bem documentado é a deficiência de alfa1 anti-tripsina, uma condição rara que provoca o desenvolvimento acelerado de enfisema pulmonar.²⁵

Entre os fumantes, sabe-se que cerca de 50% deles desenvolvem limitação ao fluxo de ar das vias aéreas e que apenas 20% desenvolverão doença progressiva clinicamente importante.²¹ A mortalidade devida à DPOC aumenta substancialmente com o número de cigarros fumados. Além disto, entre os indivíduos que fumam mais do que 25 cigarros/dia a chance de morrer por DPOC é 20 vezes superior do que entre aqueles que não fumam.¹⁵ Projeções do *Global Burden of Diseases*²⁶ indicam, que nos próximos 20 anos, haverá um aumento considerável na morbidade e mortalidade causadas pelo tabagismo. Das 8,4 milhões de mortes estimadas, 6,0 milhões ocorrerão nos países em desenvolvimento. Isto coloca uma perspectiva sombria para o Brasil se ações mais efetivas não forem tomadas para prevenir e combater o tabagismo. Mais ainda, estima-se que nos próximos 15 anos a DPOC será a quinta causa mundial de morbidade e a terceira causa de mortalidade. Quando comparada à outras enfermidades com elevadas morbidade e mortalidade tais como a doença coronariana e acidentes vasculares cerebrais a DPOC é a única cuja prevalência está aumentando.¹⁵

Diagnóstico e classificação

O paciente típico com DPOC é aquele que fumou o equivalente a pelo menos 20 cigarros/dia durante 20 anos antes do início dos sintomas.^{15, 16} Em geral a DPOC se manifesta a partir da quinta década de vida com sintomas de tosse persistente, que pode ou não se acompanhar de expectoração mucosa. Estes sintomas pioram durante um episódio de infecção respiratória aguda quando o paciente se torna mais sintomático que o habitual e, em geral, tem dispnéia. A limitação ao exercício também está presente nos estágios iniciais mas pode ser confundida com efeitos da inatividade e envelhecimento. Embora

a dispnéia não esteja presente antes da sexta década ela pode ser precoce e com o passar do tempo pode se tornar um sintoma extremamente limitante. À medida que a doença progride, as exacerbações se tornam mais frequentes, a dispnéia se torna mais constante e incapacitante podendo ser acompanhada de hipoxemia. Nos estados tardios da doença pode ocorrer cianose, poliglobulia, perda de peso e insuficiência cardíaca direita (cor pulmonale).^{15, 16}

Como a DPOC é uma doença insidiosa e com sintomas tardios ela pode ser subdiagnosticada nas fases iniciais. O diagnóstico de DPOC requer uma espirometria.¹⁵⁻¹⁷ Qualquer paciente com idade igual ou superior a 40 anos com sintomas de tosse persistente com ou sem expectoração ou dispnéia ou exposição a um fator de risco deveria ter sua função pulmonar avaliada para excluir DPOC. Por definição, o diagnóstico da DPOC só pode ser confirmado pela demonstração de uma limitação ao fluxo de ar das vias aéreas que não seja reversível completamente após a administração de um broncodilatador. A demonstração desta limitação é feita pela presença de uma relação VEF_1/CVF (VEF_1 = volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF = capacidade vital forçada) $\leq 0,70$ após o uso de broncodilatador. Este critério é simples, independente de valores de referência, e tem sido utilizado em inúmeros ensaios clínicos nos quais as terapêuticas estão baseadas.^{14, 15} Esta simplicidade diagnóstica contribui para facilitar o reconhecimento da doença mesmo pelo médico não especialista. Contudo, a DPOC permanece subdiagnosticada ou erroneamente diagnosticada em muitos países e isto se deve, em parte, aos valores espirométricos utilizados para definir DPOC.^{14, 27}

Outra causa de diagnóstico errôneo da DPOC é a pobre correlação dos sintomas e sinais clínicos com as medidas funcionais da doença. Por exemplo, a dispnéia somente ocorre quando o VEF_1 é inferior a 50% do normal.²⁸ No estudo PLATINO^{18, 20} foi mostrado que 88,7% dos sujeitos com DPOC (definida pela razão VEF_1/CVF em valores pós-broncodilatador menor ou igual a 0,70) nunca haviam sido diagnosticados como portadores desta doença. Ainda no estudo PLATINO^{18, 20} observou-se que, entre aqueles com diagnóstico prévio de DPOC apenas 36,3% tiveram a relação VEF_1/CVF pós broncodilatadora menor ou igual a 0,70. Estes resultados reforçam a importância da espirometria em tabagistas.

A classificação da gravidade da limitação ao fluxo de ar das vias aéreas, na DPOC, é feita pela medida do VEF₁ pós-broncodilatador expresso em percentual do previsto. Portanto, na prática utilizam-se os valores pós-broncodilatador da razão VEF₁/CVF para estabelecer a presença de limitação ao fluxo de ar das vias aéreas e o VEF₁ (% do previsto) para estabelecer a gravidade desta limitação ao fluxo de ar. Embora os valores espirométricos que diagnosticam e classificam a DPOC ainda sejam discutíveis, a melhor classificação atualmente disponível é a oferecida pelo GOLD (*The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*)¹⁷ a qual também é aceita pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia¹⁶, conforme tabela abaixo.

Tabela 1a - Classificação da gravidade da DPOC pela espirometria (valores pós-broncodilatador)*

	Gravidade	FEV ₁ /CVF	FEV ₁ % previsto
Estágio I	Leve	≤0.70	≥ 80
Estágio II	Moderada	≤0.70	≥ 50 a <80
Estágio III	Grave	≤0.70	≥ 30 a <50
Estágio IV	Muito Grave	≤0.70	≤ 30 ou <50% + insuficiência respiratória crônica

Fonte:* adaptada do GOLD (<http://www.goldcopd.com/>)

Além de determinar a limitação ao fluxo aéreo com a espirometria, a avaliação do paciente com DPOC se baseia nos sintomas, anamnese, e risco de exacerbações.^{14, 17}

Os objetivos da avaliação do paciente com DPOC são para determinar: (1) o impacto da doença no estado de saúde, (2) a severidade da limitação ao fluxo aéreo e (3) o risco de exacerbações futuras, a fim de guiar a terapia mais apropriada.¹⁴

Para se atingir estes objetivos, a avaliação da DPOC deve considerar: (1) o atual nível dos sintomas do paciente, (2) a severidade ao fluxo aéreo, (3) o risco de exacerbações e (4) a presença de comorbidades.¹⁴

Há uma série de questionários validados para avaliação de pacientes com DPOC, porém, primariamente o GOLD (*The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) recomenda o uso dos questionários mMRC (*Modified British Medical Research Council*) ou CAT (*COPD Assessment Test*).

A avaliação da obstrução ao fluxo aéreo é baseada na tabela 1a evidenciada acima, como já explanada anteriormente.

Adicionado a isto, as exacerbações constituem uma importante parte na avaliação dos pacientes com DPOC. Uma exacerbação de DPOC é definida como é um evento agudo que ocorre no curso natural da doença caracterizado por uma mudança na dispneia basal do paciente, tosse e/ou expectoração e mudança na coloração do escarro que está além das variações normais do dia a dia e que possa justificar uma mudança na medicação habitual do paciente, com alta morbidade e mortalidade.²⁹ Exacerbações por DPOC são um importante desfecho na história natural da doença³⁰⁻³⁴, não somente por representarem um considerável peso econômico³⁵, mas, mais importante porque repetidas exacerbações por DPOC levam à deterioração da saúde e qualidade de vida³³, aceleram a progressão da doença^{31, 32} e também estão relacionadas com morte prematura.^{31, 33, 36}

O novo *guideline* do GOLD recomenda a avaliação combinada da DPOC, norteada pelos critérios apresentados na Figura 1a.¹⁴

A avaliação dos sintomas é baseada nos questionários citados anteriormente, sendo o ponto de corte para alto grau de sintomas um escore mMRC maior ou igual a dois e um escore CAT maior ou igual a dez. Estes pontos de corte têm o objetivo de distinguir os pacientes com sintomas significativos daqueles com menos sintomatologia.¹⁴

Os dois métodos para avaliação de risco de exacerbações utiliza a classificação do GOLD (Tabela 1a) com os estágios III ou IV como alto risco para exacerbações ou a história mórbida pregressa do paciente, sendo o ponto de corte de duas ou mais exacerbações considerado de alto risco. A hospitalização, pela magnitude do impacto na progressão da doença, é considerada um fator de alto risco por si só.¹⁴

Havendo discrepância em qualquer um dos critérios de avaliação, deve optar pelo de maior risco para pontuação.

Para o uso da Figura 1a deve primeiramente avaliar se o paciente encontra-se esquerdo (pouca sintomatologia) ou direito (mais sintomatologia) da caixa. O lado esquerdo caracteriza-se por um escore na escala mMRC de zero a um ou escore CAT menor do que dez e o lado direito por um escore mMRC maior ou igual a dois ou escore CAT maior do que dez.¹⁴

Em seguida, faz-se a avaliação de risco de exacerbações, para determinar se o paciente está na parte inferior (baixo risco)

ou superior (alto risco) da caixa. Esta pode ser realizada com dois métodos: critério GOLD ou número de exacerbações. Os estágios GOLD I e II caracterizam baixo risco assim como os estágios III e IV caracterizam alto risco; ou ainda, na avaliação do número de exacerbações nos últimos doze meses, zero ou uma exacerbação caracterizam baixo risco assim como duas ou mais são classificadas como alto risco.

Combinando-se estes fatores de risco, pode-se classificar o paciente em quatro grupos, de A a D. Os pacientes do grupo A são descritos como baixo risco e poucos sintomas (GOLD I ou II e exacerbações de zero a uma; e mMRC zero a um ou CAT menor que dez) . O grupo B é descrito como baixo risco e mais sintomas (GOLD I ou II e exacerbações de zero a uma; e mMRC maior ou igual a dois ou CAT maior que dez). O grupo C é descrito como alto risco e poucos sintomas (GOLD III ou IV, e/ou exacerbações maior ou igual a duas; e mMRC zero a um ou CAT menor que dez). E finalmente o grupo D é descrito como alto risco e mais sintomas (GOLD III ou IV, e/ou exacerbações maior ou igual a duas; e mMRC maior ou igual ou CAT maior que dez).¹⁴

Este enfoque, combinado a uma avaliação das comorbidades associadas, reflete melhor a complexidade da DPOC em comparação à análise unidimensional da limitação de fluxo previamente utilizada para classificação da doença.

Figura 1a – Avaliação combinada do paciente com DPOC

GOLD 2013
Associação entre sintomas, classificação espirométrica e futuros riscos de exacerbação

Risco Classificação GOLD	4	Alto Risco de exacerbação VEF1<50% Pouco sintomático (C)	Alto Risco de exacerbação VEF1<50% Muito sintomático (D)	2 ou +
	3			Risco Exacerbação da DPOC
	2	Baixo Risco de exacerbação VEF1≥50% Pouco sintomático (A)	Baixo Risco de exacerbação VEF1 ≥ 50% Muito sintomático (B)	1
	1			0
		mMRC 0-1 ou CAT<10	mMRC= 2+ ou CAT=>10	
		Sintomas ou pontos de CAT		

Fonte: *adaptado de Vestbo et al ¹

A radiografia de tórax é útil para o diagnóstico diferencial, uma vez que pode mostrar a presença de outras doenças que se acompanham de sintomas semelhantes aos da DPOC. Asma brônquica grave pode causar limitação crônica ao fluxo de ar das vias aéreas devido ao remodelamento brônquico podendo ser de difícil diferenciação da DPOC. Por outro lado, asma e tabagismo são condições frequentes que podem estar associadas. Nestes casos a pletismografia pulmonar pode ser de utilidade se houver redução da difusão do monóxido o que é uma característica da DPOC acompanhada de enfisema pulmonar.

Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica e Refluxo Gastroesofágico

Estudos recentes sugerem que os principais determinantes para a exacerbação da DPOC são história de exacerbação anterior ^{15, 37}, níveis de atividade física ³⁷, presença de comorbidades (insuficiência cardíaca congestiva, doença arterial coronariana, renal crônica ou insuficiência hepática), tais como refluxo gastro-esofágico (RGE) ^{37, 38}, e a severidade da doença. ^{15, 37, 39} O papel do RGE neste cenário permanece incerto.

Cerca de metade da população adulta nos países industrializados têm a experiência pessoal dos sintomas de

refluxo, e 20-30% sofrem da doença do refluxo gastro-esofágico.

⁴⁰ A DRGE é provavelmente a doença mais comum do trato digestivo ^{40, 41} e foi demonstrado como um fator de pior controle da asma por meio do reflexo esofago brônquico e de aumento da reatividade brônquica e é um determinante da microaspiração. ^{42,}

⁴³ O RGE também tem sido relatado como acompanhado por inflamação neutrofílica das vias aéreas e a DPOC tem o mesmo tipo de inflamação. ⁴⁴ A microaspiração do conteúdo gástrico e/ou o broncoespasmo vagal induzido pela irritação do ácido gástrico do esôfago pode contribuir para a associação observada entre RGE e doença pulmonar ou seus sintomas. ^{37, 43, 45} Desta forma, elaborou-se a hipótese de que o RGE poderia atuar como um fator de confusão de exacerbações por meio de mecanismos semelhantes na asma e/ou aumentando a inflamação das vias aéreas.

A associação entre refluxo gastro-esofágico e exacerbação da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), até agora, permanece obscura. ^{43, 46} Alguns estudos sugerem que os sintomas da RGE estão associados com exacerbações da DPOC ^{37, 46, 47}, enquanto outros não o colocaram em tal associação ^{48, 49}.

OBJETIVOS

Objetivo geral

Estimar a relação entre sintomas de refluxo gastroesofágico (RGE) e exacerbações de DPOC através do método de revisão sistemática com metanálise.

REFERÊNCIAS

- 1 Khan KS, Kunz R, Kleijnen J, Antesa G. Systematic Reviews to Support Evidence-based Medicine: how to review and apply findings of healthcare research. 1st ed. Royal Society of Medicine Press Ltd, London, 2003.
- 2 Higgins JPT, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011.
- 3 Oxman AD, Cook DJ, Guyatt GH. Users' guides to the medical literature. VI. How to use an overview. Evidence-Based Medicine Working Group. JAMA. 1994; 272: 1367-71.
- 4 Cook DJ, Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. Ann Intern Med. 1997; 126: 376-80.
- 5 Egger M, Smith GD. Misleading meta-analysis. BMJ. 1995; 310: 752-4.
- 6 Medeiros LR, Simões PWA, Madeira K, Silva NC, Lumertz S, et al. Revisão sistemática e metanálise com enfoque na acurácia de testes diagnósticos. Arquivos Catarinenses de Medicina. 2012; 41: 81-8.
- 7 Castro AASH, Guidugli F, Clark OAC. 2002. Curso de revisão sistemática e metanálise [Online]. <http://www.virtual.epm.br/cursos/metanalise>.
- 8 Deeks JJAG, Bradburn MJ. Statistical methods for examining heterogeneity and combining results from several studies in meta-analysis. In: Egger MSG, Altman GD, eds. *Systematic Reviews in Health Care*. Meta-analysis in context: BMJ books, 2001.
- 9 Egger M, Smith GD. Meta-Analysis. Potentials and promise. BMJ. 1997; 315: 1371-4.
- 10 Thompson SG, Higgins JP. How should meta-regression analyses be undertaken and interpreted? Stat Med. 2002; 21: 1559-73.
- 11 Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. Bmj 2003; 327: 557-60.

- 12 Higgins JP. Commentary: Heterogeneity in meta-analysis should be expected and appropriately quantified. *Int J Epidemiol.* 2008; 37: 1158-60.
- 13 Whitehead A, Whitehead J. A general parametric approach to the metaanalysis of randomized clinical trials. *Stat Med.* 1991; 10: 1665-77.
- 14 Vestbo J, Hurd SS, Agusti AG, Jones PW, Vogelmeier C, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: GOLD Executive Summary. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013; 187: 347-65.
- 15 Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 176: 532-55.
- 16 Il Consenso Brasileiro sobre Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; DPOC. *J Bras Pneumol.* 2004; 30: Supl. 5.
- 17 Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease™ [<http://www.goldcopd.com>].
- 18 Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR, Muiño A, Lopez MW, et al. PLATINO Team. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet.* 2005; 366: 1875-81.
- 19 Shirtcliffe P, Weatherall M, Marsh S, Travers J, Hansell A, et al. COPD prevalence in a random population survey: a matter of definition. *Eur Respir J.* 2007; 30: 232-9.
- 20 Talamo C, Oca MM, Halbert R, Perez-Padilla R, Jardim JR, et al. Diagnostic labeling of COPD in five Latin American cities. *Chest.* 2007; 131: 60–7.
- 21 Calverley PMA, Walker P. Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2003; 362: 1053-61.
- 22 Pandey MR. Prevalence of chronic bronchitis in a rural community of the hill region of Nepal. *Thorax.* 1984; 39: 331-36.

- 23 Perez-Padilla R, Regalado J, Vedal S, Pare P, Sansores R, et al. Exposure to biomass smoke and chronic airway disease in Mexican women: a case-control study. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996; 154: 701-06.
- 24 Mannino DM, Buist AS. Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends. *Lancet*. 2007; 370: 765-73.
- 25 Sandford AJ, Silverman EK. Chronic obstructive pulmonary disease: 1-susceptibility factors for COPD the genotype-environment interaction. *Thorax*. 2002; 57: 736-41.
- 26 Lopez AD, Shibuya K, Rao C, Mathers CD, Hansell AL, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur Respir J*. 2006; 27: 397-412.
- 27 McNee W. Update in Chronic Obstructive Pulmonary Disease *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 177: 820-9.
- 28 Sutherland ER, Cherniack RM. Current Concepts: Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *New Engl J Med*. 2004; 350: 2689-97.
- 29 Celli BR, Barnes PJ. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2007; 29: 1224-38.
- 30 Miravittles M, Guerrero T, Mayordomo C, Sánchez-Agudo L, Nicolau F, et al. Factors associated with increased risk of exacerbation and hospital admission in a cohort of ambulatory COPD patients: a multiple logistic regression analysis; the EOLO Study Group. *Respiration*. 2000; 67: 495-501.
- 31 Groenewegen KH, Schols AM, Wouters EF. Mortality and mortality related factors after hospitalization for acute exacerbation of COPD. *Chest*. 2003; 124: 459-67.
- 32 Soler-Cataluna JJ, Martinez-Garcia MA, Sanchez PR, Salcedo E, Navarro M, et al. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005; 60: 925-31.
- 33 Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2002; 57: 847–52.

- 34 Makris D, Moschandreas J, Damianaki A, Ntaoukakis E, Siafakas NM, et al. Exacerbations and lung function decline in COPD: new insights in current and ex-smokers. *Respir Med.* 2007; Jun;101: 1305-12.
- 35 Murray CJL, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global Burden of Disease Study. *The Lancet.* 1997; 349: 1498-504.
- 36 Connors AF, Jr., Dawson NV, Thomas C, Harrell FE, Jr., Desbiens N, et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. The SUPPORT investigators (Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments). *Am J Respir Crit Care Med.* 1996; 154: 959-67.
- 37 Hurst JR, Vestbo Jr, Anzueto A, Locantore N, MÅ¼llerova H, et al. Susceptibility to Exacerbation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *New England Journal of Medicine.* 2010; 363: 1128-38.
- 38 Sweet MP, Patti MG, Hoopes C, Hays SR, Golden JA. Gastro-oesophageal reflux and aspiration in patients with advanced lung disease. *Thorax.* 2009; 64: 167-73.
- 39 Anzueto A, Sethi S, Martinez FJ. Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2007; 4: 554-64.
- 40 Moayyedi P, Axon ATR. Review article: gastro-oesophageal reflux disease - the extent of the problem. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005; 22(Suppl. 1): 11-9.
- 41 Labenz J. Facts and fantasies in extra-oesophageal symptoms in GORD. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2010; 24: 893-904.
- 42 Alexander JA, Hunt LW, Patel AM. Prevalence, pathophysiology, and treatment of subjects with asthma and gastroesophageal reflux disease. *Mayo Clin Proc.* 2000; 75: 1055-63.
- 43 Mokhlesi B. Clinical implications of gastroesophageal reflux disease and swallowing dysfunction in COPD. *Am J Respir Med.* 2003; 2: 117-21.

- 44 Carpagnano GE, Resta O, Ventura MT, Amoruso AC, Di_Gioia G, et al. Airway inflammation in subjects with gastro-oesophageal reflux and gastro-oesophageal reflux-related asthma. *J Int Med.* 2006; 259: 323-31.
- 45 Mokhlesi B, Morris AL, Huang C-F, Curcio AJ, Barrett TA, et al. Increased Prevalence of Gastroesophageal Reflux Symptoms in Patients With COPD. *Chest.* 2001; 119: 1043-8.
- 46 Terada K, Muro S, Sato S, Ohara T, Haruna A, et al. Impact of gastro-oesophageal reflux disease symptoms on COPD exacerbation. *Thorax.* 2008; 63: 951-5.
- 47 Terada K, Muro S, Ohara T, Kudo M, Ogawa E, et al. Abnormal swallowing reflex and COPD exacerbations. *Chest.* 2010; 137: 326-32.
- 48 Malfertheiner P, Hallerbäck B. Clinical manifestations and complications of gastroesophageal reflux disease (GERD). *Int J Clin Pract.* 2005; 59: 346-55.
- 49 Orr WC, Shamma-Othman Z, Allen M, Robinson MG. Esophageal function and gastroesophageal reflux during sleep and waking in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest.* 1992; 101: 1521-5.

EXACERBAÇÕES EM DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA E SINTOMAS DE REFLUXO GASTRO-ESOFÁGICO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE.

Thiago Mamôru Sakae¹

Marcia M. Menezes Pizzichini^{1,2}, MD, PhD

Paulo José Zimermann Teixeira⁴, MD, PhD

Rosemeri Maurici da Silva^{2,3}, MD, PhD

Daisson José Trevisol³, PhD

Emilio Pizzichini^{1,2}, MD, PhD.

1- Programa de Pós Graduação em Ciências Médicas,
Universidade Federal de Santa Catarina

2 – Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC

3 – Universidade do Sul de Santa Catarina – UNISUL

4 – Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre – Pavilhão
Pereira Filho

Título resumido: DRGE e exacerbações por DPOC: uma
metanálise

Endereço:

Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC

Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina
– HU/UFSC

NUPAIVA - Núcleo de Pesquisa em Asma e Inflamação das Vias
Aéreas

Campus Universitário – Trindade

Florianópolis, SC - Brasil

CEP: 88040-340

RESUMO

Introdução: O papel do refluxo gastroesofágico (RGE) como um fator de risco para exacerbações por doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) permanece obscuro.

Objetivo: Estimar a relação entre sintomas de refluxo gastroesofágico e exacerbações em pacientes com DPOC.

Métodos: Uma revisão sistemática utilizando as bases de dados conhecidas. Seleção dos estudos: Estudos que incluíram DPOC, RGE e exacerbações que compararam ao menos dois grupos (DPOC vs. controle, ou RGE vs. controle), descrevendo risco relativo, razão de prevalência ou odds ratio para associação entre RGE e DPOC e o intervalo de confiança de 95% (IC) ou com dados que permitissem o seu cálculo. Extração dos dados: Informações extraídas incluíram: tipo de estudo; critério para diagnóstico de RGE; idade e gênero dos participantes; número de participantes; método de randomização; severidade da doença; avaliação dos sintomas de RGE; critério de definição de exacerbação; taxa de exacerbações (hospitalizações, visitas à emergência, consultas não programadas, uso de prednisona, uso de antibióticos); sintomas de RGE: (DPOC) vs. (controles); média de exacerbações por DPOC: com vs. sem sintomas; frequência anual de exacerbações; tratamento para RGE.

Resultados: O RGE foi identificado como fator de risco para exacerbações de DPOC (RR: 7.57; 95% IC: 3.84-14.94) e aumento na média de exacerbações por ano (diferença média: 0.79; 95% IC: 0.22-1.36). Pacientes com DPOC tiveram um risco relativo (RR) de 13.06 (95% IC: 3.64-46.87) para RGE, comparados àqueles sem DPOC.

Conclusões: Refluxo gastroesofágico em pacientes com DPOC é um fator de risco para exacerbações. Seu papel no manejo da DPOC deve ser melhor investigado.

Palavras-chave: DPOC, refluxo gastroesofágico, metanálise, fatores de risco, medicina baseada em evidências.

ABSTRACT

Background: The role of gastro-oesophageal reflux as a risk factor for chronic obstructive pulmonary disease (COPD) exacerbations remains unclear.

Objective: To estimate the relationship between gastroesophageal reflux (GOR) symptoms and COPD exacerbations.

Methods: *Data Sources:* A systematic review of English and non-English articles using MEDLINE (1966-2012), the Cochrane Controlled Trials Register (1960–2007), EMBASE (1974–2012), and Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS 1982-2012) databases. *Study Selection:* Only studies in English, Spanish or Portuguese which included COPD, GOR and exacerbations which have compared at least two groups (COPD vs. control, or GOR vs. control), described relative risk, prevalence ratio or odds ratios for the association between GOR and COPD and 95% Confidences Intervals (CIs) or had enough data to allow further calculations and reported exacerbations rates with 95% CIs or had enough data to allow further calculations were selected. *Data Extraction:* Information extracted included: type of study design; criteria for GOR diagnosis; age and gender of participants; number of participants; randomization method; disease severity score; evaluation methods of GOR symptoms; definition criteria for defining exacerbations; rate of exacerbations (hospitalizations, ER visits, unscheduled clinic visits, prednisone use, antibiotics use); GOR symptoms: (COPD) vs. (controls); average COPD exacerbations: with vs. without symptoms; annual frequency of exacerbations; GOR therapy treatment and severity of airflow obstruction.

Results: Overall, GOR was clearly identified as a risk factor for COPD exacerbations (RR: 7.57; 95% CI: 3.84-14.94) and increased means exacerbations per year (mean difference: 0.79; 95% CI: 0.22-1.36). Patients with COPD have a relative risk (RR) of 13.06 (95% CI: 3.64-46.87) for GOR, compared to those without COPD.

Conclusions: Gastro-oesophageal reflux in patients with COPD is a risk factor for exacerbations. It's role on COPD management should be further studied.

Keywords: COPD, GOR, meta-analysis, risk factor, evidence-based medicine.

INTRODUÇÃO

As exacerbações na doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) são eventos críticos na história natural e manejo da doença pois estão relacionadas com a piora da qualidade de vida^{1,2}, aceleração do declínio na função pulmonar^{1,2}, admissões hospitalares²⁻⁵, aumento no risco de morte^{1,3,5}, e elevada utilização de recursos de saúde.^{1,3,4} Apesar de seu impacto negativo no curso natural da doença pouco se sabe sobre as causas das exacerbações na DPOC.^{2,5} Atualmente, exacerbações por DPOC são definidas como “eventos no curso natural da doença caracterizados pela mudança no padrão de base referido pelo paciente sobre dispneia, tosse, e/ou escarro através das variações normais no dia a dia, que é aguda no início e pode justificar uma mudança na medicação regular em um paciente com DPOC subjacente”.¹

Estudos recentes sugerem que os principais determinantes para exacerbação na DPOC são história prévia de exacerbação^{2,4}, níveis de atividade física⁴, severidade da doença^{2,4,5} e presença de comorbidades como refluxo gastroesofágico (RGE), insuficiência cardíaca congestiva, doença coronariana, insuficiência renal ou hepática^{4,6}. Entretanto, o papel do RGE permanece obscuro.

Aproximadamente metade da população adulta em países industrializados têm experiência pessoal de sintomas de refluxo, e 20–30% sofrem da doença.⁷ A doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) é presumivelmente a doença mais comum do trato digestivo^{7,8} e tem sido mostrada na piora do controle da asma através do reflexo esofago-brônquico^{9,10}, no aumento da reatividade brônquica^{9,11,12} e como um determinante de microaspiração.^{12,13} RGE tem sido descrito como acompanhado por inflamação neutrofílica das vias aéreas¹⁴ e a DPOC apresenta o mesmo tipo de inflamação¹⁵ a qual poderia ser aumentada por esta associação. Também, a microaspiração do conteúdo gástrico e/ou o broncoespasmo induzido pela reação vagal decorrente da irritação do ácido gástrico do esôfago poderia contribuir para a associação observada entre RGE e sintomas ou doenças pulmonares.^{4,13,16}

A associação entre RGE e exacerbações na DPOC permanece obscura.^{13,17} Por um lado, alguns estudos sugerem

que sintomas de RGE estão associados com as exacerbações na DPOC^{4,17,18}, enquanto outros não encontraram esta associação¹⁹. Entretanto, é possível que o RGE aja como um fator colaborador nas exacerbações na DPOC através de mecanismos similares como na asma e/ou pelo aumento na inflamação das vias aéreas. Portanto, o objetivo desta metanálise foi avaliar a relação dos sintomas de RGE nas exacerbações por DPOC.

MÉTODOS

Foi realizada uma metanálise. A busca na literatura foi planejada utilizando as bases de dados MEDLINE (PubMed – 1966 a dezembro de 2012), EMBASE (1974 a dezembro de 2012), the Cochrane Controlled Trials Register (1960–2007), e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS 1982 a dezembro de 2012). Foram criados três grupos de palavras chave, usando os conectores ‘OR’ e ‘AND’ combinando cada grupo e entre grupos, respectivamente. Foram usadas as seguintes palavras chave: ‘COPD’, ‘chronic bronchitis’, ‘emphysema’ (first group). Para a variável explanatória, o segundo grupo compreendeu os termos ‘GERD’, ‘GORD’, ‘GOR’, ‘gastroesophageal reflux’, ‘gastro esophageal reflux’, ‘gastroesophageal reflux disease’, ‘gastro esophageal reflux disease’, ‘gastrooesophageal reflux’, ‘gastro oesophageal reflux’, ‘gastroesophageal reflux disease’, ‘gastro oesophageal reflux disease’, ‘laryngopharyngeal reflux’, ‘swallowing’. O terceiro grupo de palavras chave foi utilizado para restringir os delineamentos de estudo para ‘cohort’, ‘prospective’, ‘retrospective’, ‘clinical trial’, ‘cross sectional’ ou ‘case-control’. As referências bibliográficas de todos os artigos selecionados foram também pesquisadas, à procura daquelas que não foram identificadas na busca nas bases de dados.

Crítérios de elegibilidade

Os critérios de elegibilidade para seleção dos artigos foram todos os estudos publicados em lingual inglesa, espanhola ou portuguesa e que (1) definiram DPOC pelo critério GOLD¹ ou como enfisema ou bronquite crônica, (2) reportaram a taxa de exacerbações por DPOC definidas por hospitalizações, visitas à

emergência, consultas clínicas não programadas, necessidade de uso de prednisona e/ou antibióticos, ou utilização dos critérios de Anthonisen ²⁰, (3) ter comparado ao menos dois grupos (DPOC vs. controle, ou GOR vs. controle), (4) descrever o risco relativo, razão de prevalência ou odds ratios para associação entre RGE e DPOC com o correspondente intervalo de confiança de 95% ou que tinham dados suficientes para permitir o seu cálculo (5) reportaram as taxas de exacerbações com correspondente intervalo de confiança de 95% ou que tinham dados suficientes para permitir o seu cálculo. Não foram impostas limitações quanto à idade dos participantes e para definição de RGE.

Dois revisores triaram independentemente os títulos e resumos das citações identificadas e adquiriram as versões completas dos artigos potencialmente elegíveis. Estes revisores independentes aplicaram os critérios de elegibilidade para classificar os artigos elegíveis em potencial. Discordâncias foram resolvidas pela discussão com um terceiro revisor.

Extração dos dados

A extração dos dados foi realizada por dois revisores independentes, usando um protocolo adaptado do STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology)²¹, incluindo os dados de identificação do estudo, período de condução do estudo, delineamento, critérios de inclusão e exclusão, características sociodemográficas, medidas de qualidade de vida, análise estatística e limitações. Foram atribuídas pontuações para cada componente e domínio sumarizados ou como variável qualitativa (boa/ruim) se o número não estivesse informado.

Coleta e análise de dados

Os dados foram analisados utilizando o software Mix for Meta-analysis 1.7 ²². Foram reunidos os estudos incluídos para se alcançar o risco relativo (RR) ou odds ratio (OR) para exacerbação por DPOC e a média anual das exacerbações com intervalos de confiança 95% (IC) ou desvios padrão.

Seleção dos artigos

Extração e manejo dos dados

Os dados foram extraídos de forma padronizada. As informações extraídas incluíram: delineamento do estudo; critérios diagnósticos para RGE; idade e gênero dos participantes; número de participantes; método de randomização; classificação de severidade da doença (classificação da DPOC); métodos de avaliação dos sintomas de RGE; definição dos critérios de exacerbações; taxa de exacerbações (hospitalizações, visitas à emergência, consultas clínicas não programadas, uso de prednisona, uso de antibióticos); sintomas de RGE: (DPOC) vs. (controles); media de exacerbações por DPOC: com vs. sem sintomas; frequência anual de exacerbações; tratamento para RGE; severidade da obstrução das vias aéreas.

Avaliação da qualidade metodológica dos artigos incluídos

Síntese dos dados

Foram apresentadas todas as estimativas como riscos relativos (RR) ou médias \pm erro padrão. Foram usados gráficos de *forest plots* para expor os resultados. Os estudos foram combinados utilizando-se o software Mix for Meta-analysis 1.7²². Para variáveis dicotômicas, foi calculado o efeito fixo para o risco relativo com IC de 95%.

Foi calculada a diferença media com IC de 95% para as variáveis contínuas. Quando os autores reportaram os desvios padrão (SD), estes foram utilizados para o cálculo do erro padrão (SE) de acordo com a fórmula: $SD = SE * \sqrt{N}$. Quando o estudo não expressava o desvio padrão para estas variáveis, foi analisada a transformação do IC de 95% em desvio padrão de acordo com a fórmula: $SE = (\text{limite superior} - \text{limite inferior do IC95\%}) / (1.96 * 2)$, $SD = SE * \sqrt{N}$.

A odds ratio foi adaptada em risco relativo utilizando-se a seguinte fórmula²³:

$$RR = \frac{OR}{(1 - Po) + (Po * OR)}$$

Onde “RR” é o risco relativo, “OR” a odds ratio e “Po” a prevalência observada do evento.

As inconsistências foram quantificadas entre estimativas combinadas pelo uso da fórmula $I^2 = [(Q - df)/Q] * 100\%$, onde Q é a estatística Chi^2 , e “df” são os graus de liberdade. Isto ilustra a porcentagem de variabilidade e, com efeito, estima o resultado da heterogeneidade ao invés do erro amostral ²⁴. Quando heterogeneidade foi encontrada, optou-se pelo modelo de efeito randômico. Foram realizadas análises sensitivas pela comparação dos modelos de efeito randômico e fixo. O potencial para viés de publicação foi avaliado se utilizando o teste de Egger, teste de Higgins e os gráficos em funil (funnel plots).

RESULTADOS

As buscas nas bases de dados eletrônicas identificaram um total de 543 artigos. Quinhentos e sete estudos foram excluídos durante a revisão dos títulos e resumos. A revisão dos títulos resultou em 36 artigos que foram posteriormente examinados. Dentre os 36 artigos remanescentes sobre RGE e a incidência de DPOC, alguns foram ainda excluídos por falta de informações sobre DPOC ou RGE ou exacerbações ²⁵⁻³⁰, artigos re revisão ^{6,10,13,31-33} com falta de dados adequados para se realizar a metanálise ^{16,28,34-37} e/ou critérios de inclusão/exclusão que deixaram o estudo não representativo da população. Dentre estes, a revisão dos resumos, e quando necessário, do texto completo, alcançou 11 artigos que cumpriram os critérios de inclusão. Sete ^{4,17,18,38-41} destes preencheram os critérios de inclusão e foram incluídos na metanálise (Figura 1). As características dos estudos incluídos são apresentadas na Tabela 1. Artigos não publicados ou estudos em andamento não foram incluídos.

Aumento no risco de exacerbações por DPOC em pacientes com RGE

Foi encontrado um elevado risco de exacerbações por DPOC em pacientes com RGE calculando-se o risco relativo de exacerbações por COPD comparando pacientes com e sem RGE. Pacientes com RGE apresentaram um risco sete vezes maior de ter uma exacerbação quando comparados àqueles sem

RGE (RR=7,57; IC95%: 3,84 – 14,94; $z=5,83$; $t^2=0,0$; $p<0,0001$). Foi utilizado o efeito fixo, justificado pela baixa heterogeneidade ($Q=1,07$; $I^2=0,0$; $p=0,89$) dos estudos. (Figura 2) Esta primeira análise incluiu 341 pacientes de todos os estudos.

Também foi analisado o aumento no número de exacerbações por DPOC em pacientes com RGE. Nesta análise, foi utilizado o efeito randômico pela alta heterogeneidade ($Q=9,95$; $p<0,04$; $I^2=59,8\%$). Pacientes com RGE apresentaram um aumento no número de exacerbações por ano (diferença média=0,79; IC95%CI: 0,22 – 1,36; $z=2,69$; $t^2=0,23$; $p<0,007$) (Figura 3). Esta segunda análise incluiu 2418 pacientes de todos os estudos.

Associação entre RGE e DPOC

Para determinar esta associação foi utilizado o modelo de efeito fixo pela fraca heterogeneidade existente entre os estudos ($Q=0,39$; $p=0,94$). A análise combinada encontrou uma prevalência significativamente maior (RR=13,06; IC95%: 3,64 – 46,87; $z=3,94$; $t^2=0,0$; $p<0,001$) de RGE para aqueles pacientes com DPOC, quando comparados àqueles sem DPOC (Figura 4). Esta análise incluiu 476 pacientes de todos os estudos.

DISCUSSÃO

A revisão sistemática com metanálise demonstrou que RGE é um fator de risco para exacerbações por DPOC baseada no maior risco para exacerbações e no aumento no número de exacerbações por ano. Adicionalmente, nossas análises mostraram uma associação significativa entre sintomas de RGE e diagnóstico de DPOC. Esta associação é corroborada pelo aumento na frequência de exacerbações por ano em pacientes com RGE. A metanálise é uma poderosa ferramenta para o estudo de dados cumulativos de estudos individuais com pequenas amostras e baixo poder estatístico. Efeitos combinados de estudos individuais pela metanálise podem aumentar o poder e ajudar a detectar diferenças de risco modestas entre os grupos de estudo.

Esta é primeira revisão sistemática investigando RGE como um fator de risco para exacerbações por DPOC. Uma das principais questões sobre o efeito do RGE nas exacerbações por

DPOC é como as exacerbações foram determinadas ou definidas, bem como se as determinações foram feitas de forma prospectiva ou retrospectiva. Estudos retrospectivos recentes^{40,41} sugerem que os sintomas de RGE foram associados com exacerbações; entretanto, nestes estudos os sujeitos foram questionados a reportar o número de exacerbações ocorridas durante o ano anterior, que foi uma abordagem que poderia resultar em viés de memória. Para resolver este problema, outros estudos^{17,18} conduziram dados prospectivos baseados em questionários padronizados que permitiram identificar exacerbações de acordo com uma definição mais confiável de exacerbações por, tais como os critérios modificados de Anthonisen.²⁰ A fim de determinar as associações entre sintomas de RGE, inflamação das vias aéreas e frequência de exacerbações, eles¹⁷ também avaliaram o pH do Ar Exalado Condensado (*EBC – Exhaled Breath Condensate*) e amostras de escarro induzido em condições estáveis. As análises prospectivas de Terada¹⁷ e Hurst⁴ apresentaram as informações mais confiáveis sobre exacerbações e foram os estudos mais influentes no gráfico de *forest plot* sobre risco de exacerbações por DPOC de acordo com RGE. (Figura 2)

Quando critérios menos rígidos para exacerbações foram usados, foi observado um aumento na frequência de exacerbações entre pacientes com RGE. Em nossas análises preliminares, incluindo estudos com critérios menos rígidos^{36,37,41}, bem como em nossa análise final (Figura 3), demonstrou a mesma tendência de risco de exacerbações (RR=7,68), aumento na frequência de exacerbações (aumento médio=1,02 por ano) entre pacientes com RGE e aumento de RGE de acordo com DPOC (RR=2,82) (dados não mostrados). Isto também é suportado pela análise dos gráficos *funnel plots* (Figura 5). Apesar dos critérios de inclusão heterogêneos sobre o diagnóstico de RGE, o risco de exacerbações e RGE em sujeitos com DPOC demonstrou uma boa homogeneidade dentro dos estudos.

Uma análise comparativa dos pacientes com DPOC com e sem bronquite crônica, corrigidas por tabagismo, índice de massa corpórea, uso de medicação e função pulmonar seria o mais forte argumento para a presença ou ausência do papel do RGE nas exacerbações por DPOC na presente análise. Entretanto, diferenciação entre bronquite crônica e enfisema não

foi realizada nos estudos.² Poder-se-ia inferir que pacientes DPOC com história de bronquite crônica poderiam ter um maior risco de exacerbações ou RGE.

Exacerbações por DPOC são um importante desfecho na história natural da doença^{19,29,42-44}, não somente por representarem um considerável peso econômico⁴⁵ mas, mais importante porque repetidas exacerbações por DPOC levam à deterioração da saúde e qualidade⁴⁴ e também estão relacionadas com morte prematura.^{3,42,44} Elas também têm um profundo efeito nos pacientes, resultando em pior estado de saúde^{43,45}. Elas podem acelerar a progressão da doença^{42,43} e representam uma grande proporção no aumento de gastos com a DPOC⁴².

Ao longo do tempo as exacerbações por DPOC se tornam mais frequentes e mais severas, e isto se associa com o aumento no comprometimento funcional⁴⁴. Fatores de risco para recaídas de exacerbações incluem baixo volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) pré tratamento^{4,19,43}, um aumento no uso de broncodilatadores ou corticosteróides^{4,41}, exacerbações prévias (mais do que três nos últimos dois anos)^{4,19}, uso anterior de antibióticos^{4,43} e presença de comorbidades.^{4,29}

Há evidências de que as exacerbações aceleram a progressão do declínio da função pulmonar em pacientes com DPOC, fazendo com que sua prevenção seja cada vez mais importante^{5,46}. Em geral, a frequência de exacerbações aumenta com a severidade da doença, assim representada pela obstrução ao fluxo aéreo. Entretanto, a relação entre a frequência de exacerbações e o volume expiratório forçado no primeiro segundo não é particularmente forte, e novas evidências indicam um possível papel de fatores extra-pulmonares na gênese da exacerbação.⁵

Vários estudos descrevem mortalidades intra-hospitalares entre 11–24%¹⁵ e 35,6%⁴² após dois anos. Nenhum destes estudos tinha especificamente examinado a influência prognóstica de uma exacerbação aguda por si só. Soler-Cataluna e colegas⁴³ foram os primeiros a descrever que exacerbações severas por DPOC têm um independente impacto prognóstico negativo, com aumento na mortalidade com a frequência de exacerbações severas e naquelas com necessidade de hospitalização. Pacientes com exacerbações frequentes tiveram

uma maior taxa de mortalidade ($p < 0,001$), com um risco de morte 4,3 vezes maior (IC95% 2,62–7,02) do que aqueles pacientes sem necessidade de manejo hospitalar. Portanto, exacerbação por si só pode ser um fator significativo associado ao aumento da mortalidade por DPOC, mas a severidade da doença subjacente pode influenciar o desfecho do paciente. Alguns estudos^{4,17,18,40,41} demonstraram um aumento nas exacerbações por ano de acordo com RGE, mas a associação independente adequadamente controlada em uma análise multivariada incluindo pacientes com RGE ainda não foi testada.²⁵

Outra questão é a falta de um padrão áureo ou medidas objetivas para o diagnóstico de RGE nos diferentes estudos a qual dificulta a seleção de artigos homogênea os dados a respeito do diagnóstico, neste caso, de RGE e não do desfecho (DPOC). A falta de um padrão áureo pode superestimar ou subestimar o diagnóstico de RGE em algumas populações ou amostras. Pacientes com doenças respiratórias frequentemente experimentam desconforto torácico que pode ser confundido com sintomas de refluxo, primariamente pirose, superestimando os sintomas de refluxo. De acordo com Sweet⁶, os sintomas típicos de refluxo (queimor retroesternal e/ou regurgitação e/ou disfagia), têm uma correlação limitada com refluxo medido objetivamente, alcançando uma sensibilidade de 89,5% e uma especificidade de somente 47,1%. Estes dados fazem dos estudos baseados em questionários de sintomas pouco acurados em comparação com testes mais específicos como a pHmetria de 24 horas³⁰ ou a cintilografia esofágica³⁰. Como seis dos sete estudos incluídos em nossa foram baseados em questionários, todas as conclusões podem ser inferidas para sintomas de RGE como um fator de risco mesmo porque não houve confirmação diagnóstica de RGE. Estudos prospectivos devem ser delineados para identificar objetivamente RGE para demonstrar o impacto do tratamento do RGE nas exacerbações de DPOC.

Em adição, resultados e evidências indiretas, como a evidência da associação de exacerbações de DPOC e RGE não é forte. Por exemplo, uma sub-análise de pacientes DPOC recebendo tratamento anti refluxo⁴⁰ demonstrou que o número de exacerbações por DPOC naqueles pacientes que tinham RGE controlado ou assintomáticos apresentaram uma tendência a menor taxa de exacerbações anuais. Em um ensaio clínico randomizado, Sasaki et al²⁵ mostraram que o tratamento com

lansoprazol 15 mg/dia em pacientes com DPOC sem RGE foi capaz de evitar exacerbações em 77% na análise multivariada (OR=0,23). Estes resultados devem ser vistos com cautela. Alguns autores^{7,8} são céticos acerca destes dados, uma vez que a associação entre asma e RGE é aparentemente mais forte^{12,14} do que a associação entre DPOC e RGE. Além disso, a supressão ácida intensiva em asmáticos, uma população mais propensa a experimentar refluxo ácido, com esomeprazol 40 mg não reduz a exacerbações^{9,11} e clinicamente, o refluxo ácido silencioso não é um preditor confiável para o sucesso do tratamento antirefluxo em asmáticos.⁸

Por outro lado, tem sido sugerido por muitos investigadores^{26,28,32,40,47,48} que a associação entre RGE e uma gama de doenças respiratórias é melhor explicada por estas doenças cursando ou contribuindo para o RGE. Existem muitas hipóteses plausíveis suportando a explicação para esta associação. Primeiro, a alta prevalência de hérnia de hiato é devido à tosse crônica associada a diferentes doenças pulmonares^{26,35}. Apesar de não haver uma relação perfeita entre hérnia de hiato e refluxo, o aumento da hérnia de hiato, é mais provável que o refluxo ocorra⁸. O diafragma contribui para a função do esfíncter esofágico inferior e qualquer alteração entre estes dois mecanismos afeta sua função. Segundo, broncodilatadores também relaxam a musculatura lisa gastrointestinal e podem facilitar o refluxo e, algumas drogas, como por exemplo, a teofilina aumentam a produção de ácido pelo estômago, conseqüentemente, levando a mais refluxo ácido^{16,27,34,41}.

Concluindo, foi encontrado que os pacientes com DPOC e sintomas de RGE foram mais propensos a experimentar exacerbações do que aqueles sem esses sintomas. A avaliação objetiva da presença de RGE em alguns pacientes pode determinar futuras estratégias para reduzir ou controlar o RGE e subsequentemente diminuir as exacerbações por DPOC.

REFERÊNCIAS

- 1 Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease™ [<http://www.goldcopd.com>]
- 2 Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, Fukuchi Y, Jenkins C, Rodriguez-Roisin R, van Weel C, Zielinski J. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176:532-555
- 3 Connors AF, Jr., Dawson NV, Thomas C, Harrell FE, Jr., Desbiens N, Fulkerson WJ, Kussin P, Bellamy P, Goldman L, Knaus WA. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. The SUPPORT investigators (Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments). *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:959-967
- 4 Hurst JR, Vestbo Jr, Anzueto A, Locantore N, MÃ¼llerova H, Tal-Singer R, Miller B, Lomas DA, Agusti A, MacNee W, Calverley P, Rennard S, Wouters EFM, Wedzicha JA. Susceptibility to Exacerbation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *New England Journal of Medicine* 2010; 363:1128-1138
- 5 Anzueto A, Sethi S, Martinez FJ. Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Proc Am Thorac Soc* 2007; 4:554-564
- 6 Sweet MP, Patti MG, Hoopes C, Hays SR, Golden JA. Gastro-oesophageal reflux and aspiration in patients with advanced lung disease. *Thorax* 2009; 64:167-173
- 7 Moayyedi P, Axon ATR. Review article: gastro-oesophageal reflux disease - the extent of the problem. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22(Suppl. 1):11-19
- 8 Labenz J. Facts and fantasies in extra-oesophageal symptoms in GORD. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010; 24:893-904
- 9 Kiljander TO, Junghard O, Beckman O, Lind T. Effect of esomeprazole 40 mg once or twice daily on asthma: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care*

Med 2010; 181:1042-1048

- 10 Malfertheiner P, Hallerbäck B. Clinical manifestations and complications of gastroesophageal reflux disease (GERD). *Int J Clin Pract* 2005; 59:346-355
- 11 Kiljander TO, Harding SM, Field SK, Stein MR, Nelson HS, Ekelund J, Illueca M, Beckman O, Sostek MB. Effects of esomeprazole 40 mg twice daily on asthma: a randomized placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173:1091-1097
- 12 Alexander JA, Hunt LW, Patel AM. Prevalence, pathophysiology, and treatment of subjects with asthma and gastroesophageal reflux disease. *Mayo Clin Proc* 2000; 75:1055-1063
- 13 Mokhlesi B. Clinical implications of gastroesophageal reflux disease and swallowing dysfunction in COPD. *Am J Respir Med* 2003; 2:117-121
- 14 Carpagnano GE, Resta O, Ventura MT, Amoruso AC, Di_Gioia G, Giliberti T, Refolo L, Foschino-Barbaro MP. Airway inflammation in subjects with gastro-oesophageal reflux and gastro-oesophageal reflux-related asthma. *J Int Med* 2006; 259:323-331
- 15 Crooks SW, Bayley DL, Hill SL, Stockley RA. Bronchial inflammation in acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis: the role of leukotriene B4. *Eur Respir J* 2000; 15:274-280
- 16 Mokhlesi B, Morris AL, Huang C-F, Curcio AJ, Barrett TA, Kamp DW. Increased Prevalence of Gastroesophageal Reflux Symptoms in Patients With COPD. *Chest* 2001; 119:1043-1048
- 17 Terada K, Muro S, Sato S, Ohara T, Haruna A, Marumo S, Kinose D, Ogawa E, Hoshino Y, Niimi A, Terada T, Mishima M. Impact of gastro-oesophageal reflux disease symptoms on COPD exacerbation. *Thorax* 2008; 63:951-955
- 18 Terada K, Muro S, Ohara T, Kudo M, Ogawa E, Hoshino Y, Hirai T, Niimi A, Chin K, Mishima M. Abnormal swallowing reflex and COPD exacerbations. *Chest* 2010; 137:326-332

- 19 Miravittles M, Guerrero T, Mayordomo C, Sánchez-Agudo L, Nicolau F, Segú JL. Factors associated with increased risk of exacerbation and hospital admission in a cohort of ambulatory COPD patients: a multiple logistic regression analysis; the EOLO Study Group. *Respiration* 2000; 67:495-501
- 20 Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987; 106:196-204
- 21 Vandembroucke JP, Elm EV, Altman DG, Gotzsche PC, Mulrow CD, Pocock SJ, Poole C, Schlesselman JJ, Egger M. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): Explanation and Elaboration. *PLoS Medicine* 2007; 4:e297
- 22 Bax L, Yu LM, Ikeda N, Tsuruta H, Moons KG. Development and validation of MIX: comprehensive free software for meta-analysis of causal research data. *BMC Med Res Methodol* 2006; 6:50
- 23 Zhang J, Yu KF. What's the Relative Risk?: A Method of Correcting the Odds Ratio in Cohort Studies of Common Outcomes. *JAMA* 1998; 280:1690-1691
- 24 Higgins JPT, Green S, editors. Highly sensitive search strategies for identifying reports of randomized controlled trials in MEDLINE. Chichester, UK: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 4.2.5. John Wiley & Sons, Ltd, 2005
- 25 Sasaki T, Nakayama K, Yasuda H, Yoshida M, Asamura T, Ohrui T, Arai H, Araya J, Kuwano K, Yamaya M. A Randomized, Single-Blind Study of Lansoprazole for the Prevention of Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Older Patients. *Journal of American Geriatrics Society* 2009; 57:1453-1457
- 26 Blondeau K, Mertens V, Vanaudenaerde BA, Verleden GM, Raemdonck DEV, Sifrim D, Dupont LJ. Nocturnal Weakly Acidic Reflux Promotes Aspiration of Bile Acids in Lung Transplant Recipients. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 2009; 28:141-148

- 27 Orr WC, Shamma-Othman Z, Allen M, Robinson MG. Esophageal function and gastroesophageal reflux during sleep and waking in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1992; 101:1521-1525
- 28 Niklasson A, Strid H, Simreń M, Engström C-P, Björnsson E. Prevalence of gastrointestinal symptoms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2008; 20:335-341
- 29 Makris D, Moschandreas J, Damianaki A, Ntaoukakis E, Siafakas NM, Milic_Emili J, Tzanakis N. Exacerbations and lung function decline in COPD: new insights in current and ex-smokers. *Respir Med* 2007; Jun;101:1305-1312
- 30 Dent J, Vakil N, Jones R, Bytzer P, Schőning U, Halling K, Junghard O, Lind T. Accuracy of the diagnosis of GORD by questionnaire, physicians and a trial of proton pump inhibitor treatment: the Diamond Study. *Gut* 2010; Jun;59:714-721
- 31 Chatila WM, Thomashow BM, Minai OA, Criner GJ, Make BJ. Comorbidities in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5:549-555
- 32 Pashinsky YY, Jaffin BW, Litle VR. Gastroesophageal Reflux Disease and Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Mount Sinai Journal Of Medicine* 2009; 76:24-29
- 33 Dent J, El-Serag HB, Wallander MA, Johansson S. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut* 2005 May;54:710-717
- 34 Kempainen RR, Savik K, Whelan TP, Dunitz JM, Herrington CS, Billings JL. High Prevalence of Proximal and Distal Gastroesophageal Reflux Disease in Advanced COPD. *Chest* 2007; 131:1666-1671
- 35 Andersen LI, Jensen G. Prevalence of benign oesophageal disease in the Danish population with special reference to pulmonary disease. *J Intern Med* 1989; 225:393-402
- 36 Schneider C, Jick SS, Bothner U, Meier CR. Reflux disease, gastrointestinal ulcer or weight loss in patients with COPD. *COPD* 2010; 7:172-178
- 37 Rodríguez LAG, Ruigómez A, Martín-Merino E, Johansson S,

- Wallander M-A. Relationship Between Gastroesophageal Reflux Disease and COPD in UK Primary Care. *Chest* 2008; 134:1223-1230
- 38 Casanova C, Baudet JS, Velasco MdV, Martin JM, Aguirre-Jaime A, Torres JP, Celli BR. Increased gastro-oesophageal reflux disease in patients with severe COPD. *Eur Respir J* 2004; 23:841-845
- 39 Phulpoto MA, Qayyum S, Rizvi N, Khuhawar SM. Proportion of gastroesophageal reflux symptoms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Pak Med Assoc* 2005; 55:276-279
- 40 Rascon-Aguilar IE, Pamer M, Wludyka P, Cury J, Coultas D, Lambiase LR, Nahman NS, Vega KJ. Role of Gastroesophageal Reflux Symptoms in Exacerbations of COPD. *Chest* 2006; 130:1096-1101
- 41 Eryuksel E, Dogan M, Olgun S, Kocak I, Celikel T. Incidence and treatment results of laryngopharyngeal reflux in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2009; 266:1267-1271
- 42 Groenewegen KH, Schols AM, Wouters EF. Mortality and mortality related factors after hospitalization for acute exacerbation of COPD. *Chest* 2003; 124:459-467
- 43 Soler-Cataluna JJ, Martinez-Garcia MA, Sanchez PR, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005; 60:925-931
- 44 Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002; 57:847-852
- 45 Murray CJL, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *The Lancet* 1997; 349:1498-1504
- 46 Celli BR, Barnes PJ. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2007; 29:1224-1238
- 47 Cholongitas E, Pipili C, Dasenaki M, Goudras S. Are upper

gastrointestinal symptoms associated with exacerbations of COPD? Int J Clin Pract 2008; 62:967

- 48 Rogha M, Behraves B, Pourmoghaddas Z. Association of Gastroesophageal Reflux Disease Symptoms with Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. J Gastrointestin Liver Dis September 2010; 19:253-256

Figura 1. Fluxograma da seleção dos estudos

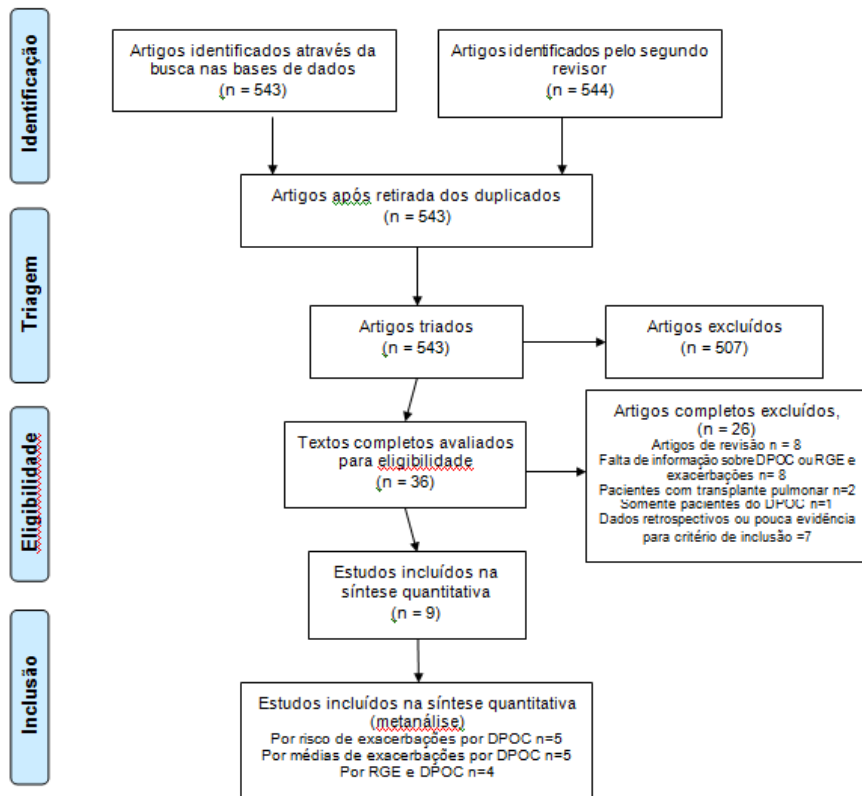
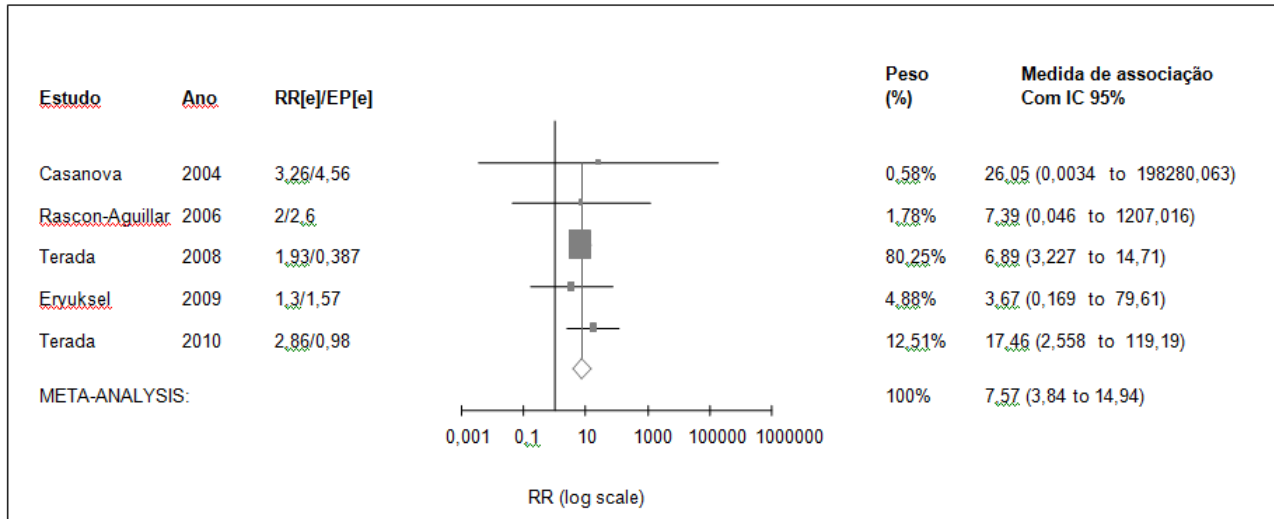


Figura 2 – Gráfico Forest Plot para Risco de exacerbações por Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica de acordo com Refluxo Gastroesofágico



$Q=1,07$; $p=0,89$; $I^2=0,0\%$

RR – risco relativo

EP – erro padrão

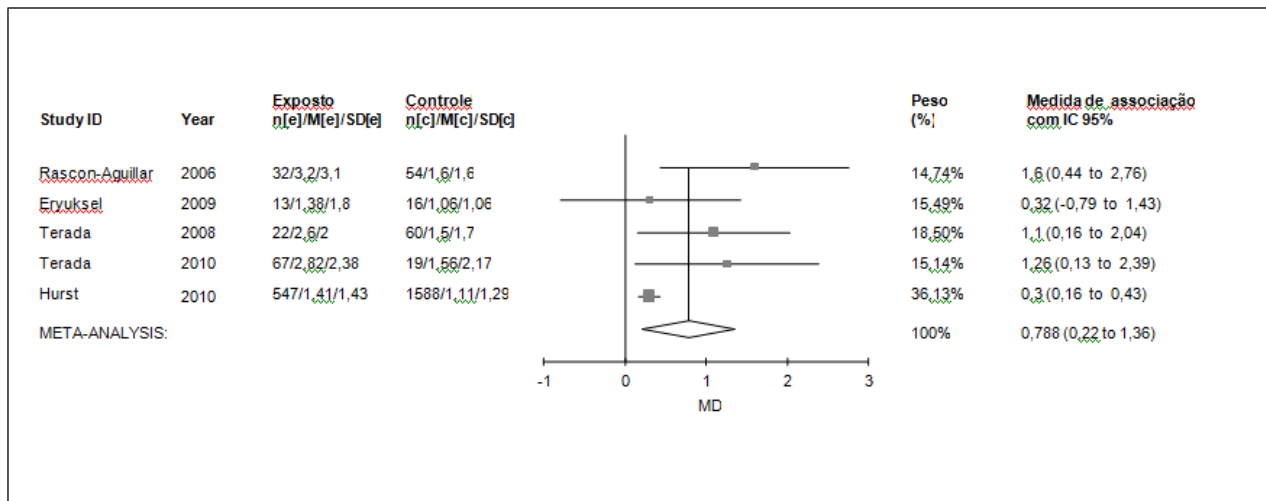
IC95% - intervalo de confiança de 95%

Q – estatística Q

p – valor de p

I^2 – teste de Higgins

Figure 3 – Gráfico Forest Plot para Médias de exacerbações por Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica de acordo com Refluxo Gastroesofágico



$Q=9,95$; $p=0,04$; $I^2=59,8\%$

m – média

SD – desvio padrão

IC95% - intervalo de confiança de 95%

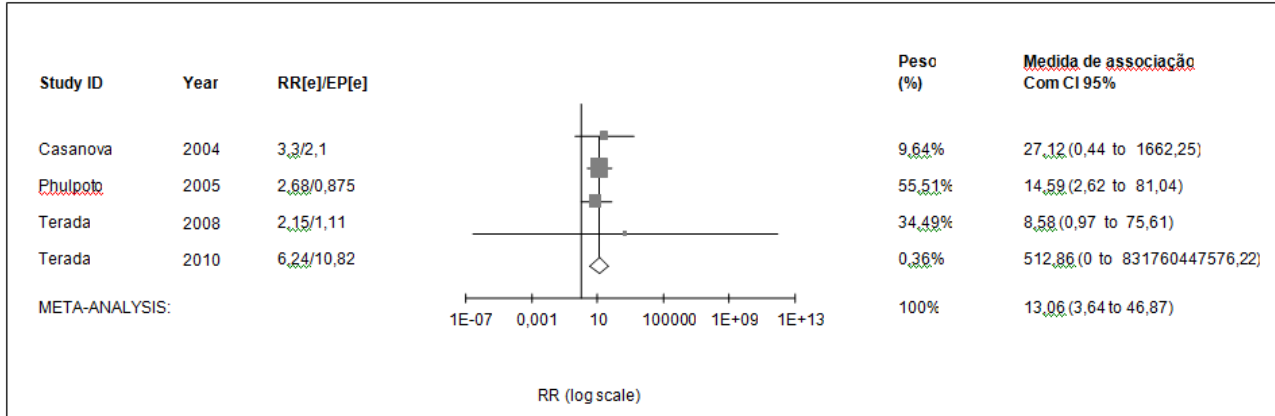
n – tamanho da amostra

Q – estatística Q

p – valor de p

I^2 – teste de Higgins

Figura 4 – Gráfico Forest Plot para Risco de Refluxo Gastroesofágico de acordo com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica



$Q=0,39$; $p=0,94$; $I^2=0,0\%$

RR – risco relativo

EP – erro padrão

IC95% - intervalo de confiança de 95%

Q – estatística Q

p – valor de p

I^2 – teste de Higgins

Figura 5 – Gráficos de Funnel plots

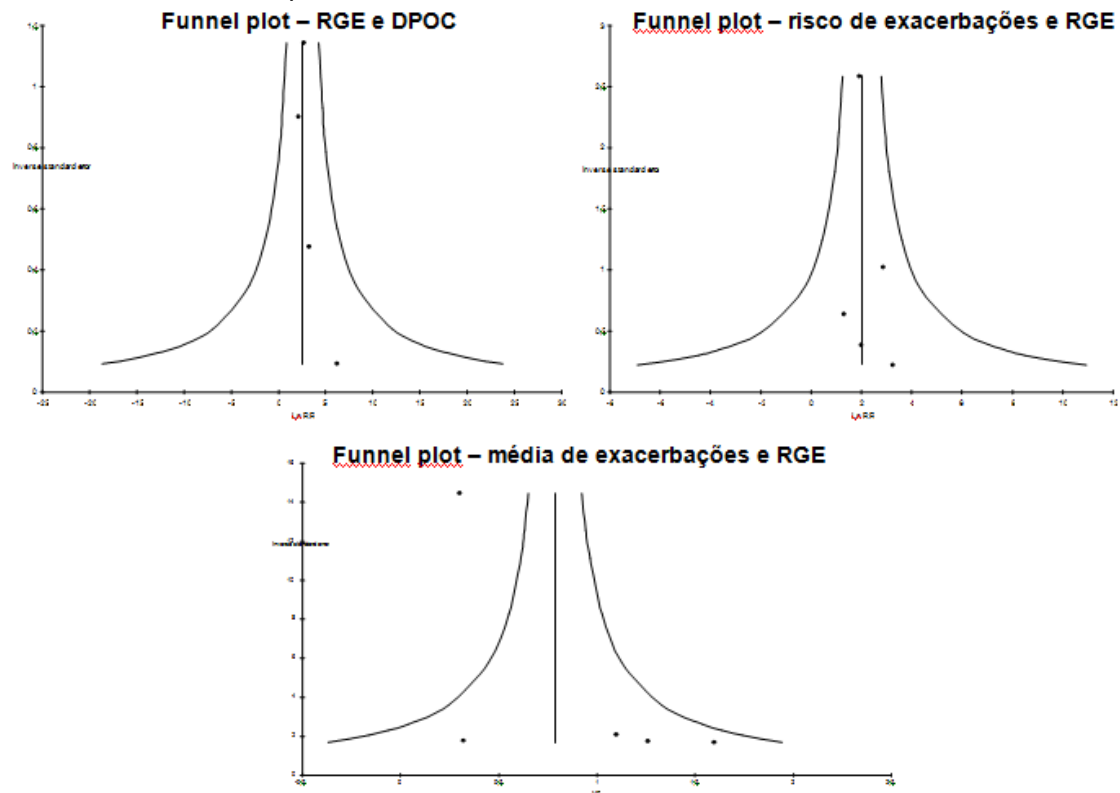


Tabela 1. Características dos estudos incluídos na investigação do Refluxo Gastroesofágico associado às exacerbações de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

Referência	Características do estudo	Resultados	Comentários
Hurst, 2010	2138 pacientes com DPOC Coorte Populacional DPOC estágio 2,3 e 4 (critério GOLD) Feminino 35%, Masculino 65% Média de idade=63 anos Sintomas autoreferidos e história prévia de RGE ou queimação retroesternal	Média de Exacerbações: RGE=1.41 por pessoa por ano; sem RGE=1.11 por pessoa por ano Risco de exacerbações no primeiro ano: OR=1.69 (IC95%: 1.38–2.06)	<i>Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) study</i>
Terada, 2010	67 DPOC, 19 controles Amostra populacional Feminino 35%, Masculino 65%	Exacerbações: DPOC 2.82 (IC95%: 1.92 ; 3.72) por ano , controles 1.56 (IC95%: 0,92 ; 2.19) por ano Risco de RGE em DPOC: RR=6.24; IC95%:0.90 – 43.34 Análise multivariada: abnormal swallowing reflex associado com exacerbações (> or = 3 por ano) p=0,01	Reflexo anormal de deglutição: DPOC (22/67), controles (1/19) p=0.02
Eryuksel, 2009	29 pacientes com DPOC (critério ATS) Critérios de refluxo laringofaríngeo: índice de sintomas de refluxo (Belafsky), Escore de Achados de Refluxo (Belafsky –laringoscopia indireta)	13/29 – refluxo laringofaríngeo (RLF)(44%) Exacerbações durante o último ano: RGE (ou RLF) 1.38 (sd=1.5); sem RGE (ou sem RLF) 1.06 (sd=1.06)	Escore de sintomas de DPOC: pacientes foram perguntados sobre sintomas de dispnéia, tosse e resfriados, e a frequência de uso de beta 2 agonista de curta duração durante o último mês. Definição de exacerbação de DPOC: qualquer piora da dispnéia, aumento na produção ou mudança na cor do escarro no último ano. A frequência de exacerbações em cada sujeito foi anotada retrospectivamente. No <i>baseline</i> , os grupos foram similares quanto as incidências de uso de antibióticos (P = 0.652), corticosteróides (P = 0.267), admissões na emergência (P = 0.677), outpatient admissions (P = 0.620), hospitalizações (P=0.448) e exacerbações (P = 0.52) durante o último ano.
Terada, 2008	82 DPOC, 40 controles pareados DPOC moderada a severa (critério GOLD) Sintomas avaliados por questionário (FSSG) – avaliados por 6 meses. Exacerbações definidas de acordo com o critério de Anthonisen Prospectivo and retrospectivo	Análise simplificada: sintomas de RGE vs exacerbação de DPOC: RR=1.93 (p<0,01) Média de exacerbações de DPOC (retrospectivo último ano): COM: 1.73 (sd=1.58) vs SEM sintomas: 0.70 (sd=1.20) Avaliação adicional por 6 meses: Sintomas de RGE foram também associados significativamente com frequência anual; a frequência foi de 2.6 (sd=2.0) em	Sintomas de RGE: 22/82 (DPOC), 5/40 (controles). Frequência de exacerbações associadas com o escore FSSG (p=0.03; r=0.24). O pH EBC (<i>Exhaled Breath Condensate</i>) foi significativamente menor nos sujeitos com sintomas de RGE do que naqueles sem sintomas de RGE (6.47 (1.22) vs 7.17 (1.05), p=0.02 em pacientes com DPOC, e 6.34 (1.22) vs 7.22 (0.53), p=0.03 em controles)

		<p>sujeitos com sintomas de RGE e 1.5 (sd=1.7) em sujeitos sem estes sintomas (p=0.048). Sintomas de RGE foram significativamente relacionados à exacerbações frequentes (três ou mais episódios por ano) (RR 2.18, IC95%: 1.10 a 5.70; p=0.046 em comparação àqueles sem sintomas de RGE).</p> <p>Sintomas de RGE vs DPOC: RR=2.15 (IC95%: 0.88 – 5.25)</p>	<p>Regressão múltipla – associação entre sintomas de RGE e ocorrência de exacerbações (RR=6.55).</p>
Rascon-Aguillar, 2006	<p>Definição de RGE: queimação retroesternal e /ou regurgitação ácida semanal.</p> <p>Pacientes com DPOC: VEF1/CVF<70% 91 pacientes: 5 perdas de seguimento. Total: 86 pacientes (32 RGE+, 54 RGE-) RGE+=37%</p>	<p>Exacerbações/ano: RGE+ vs RGE-: 3.2 (sd=3.1) (se=0.548) exacerbações/ano vs 1.6 (sd= 1.6) (se=0,21) exacerbações/ano, p = 0.02.</p> <p>RR=2.0 (se=2.60)</p> <p>Pacientes que tinham sintomas de RGE semanais tiveram significativamente mais hospitalizações relacionadas à DPOC do que aqueles sem sintomas de RGE semanais (p = 0.007). Todos os tipos de exacerbações foram também significativamente aumentadas no grupo com sintomas de RGE semanais com exceção de uso de prednisona, os quais mostraram somente tendência a aumento no uso.</p>	<p>Uma subanálise dos pacientes utilizando terapia antirefluxo demonstrou que o número de exacerbações nos pacientes que receberam inibidor de bomba de próton (IBP) e tiveram bom controle ou ficaram assintomáticos para RGE tiveram uma média de 1.6 ± 0.9 (média ±SD) exacerbações por ano comparados com o grupo de RGE sintomáticos utilizando IBP (3.7 ±3.3 exacerbações; p = 0.09), indicando tendência à mais exacerbações anuais.</p>
Phulpoto, 2005	<p>Caso controle prospectivo 100 DPOC, 150 controles</p>	<p>RGE: DPOC (25% - n=25); controles (9.33% - n=14); p=0.001</p> <p>RGE e DPOC: RR=2.68; IC95%: 1.47 – 4.90</p>	<p>Sintomas de RGE – diminuição no VEF1 (25% vs 0%; p=0.001)</p>
Casanova, 2004	<p>42 DPOC masculinos, 16 voluntários Diagnóstico de RGE – pHmetria de 24h</p>	<p>RGE: COPD (26/42) 62%; controles (3/16) 19% (RR=3.30; IC95%: 1.16 – 9.41)</p>	<p>RGE: 58% quaisquer sintomas Diminuição na saturação coincidiu com a acidez esofágica em 40% no RGE.</p>

CAPÍTULO 3 – ASMA

RESUMO

Introdução: A terapia com anti-inflamatórios na asma pode reduzir a inflamação eosinofílica das vias aéreas. Glicocorticóides são a terapia mais eficaz para suprimir a inflamação das vias aéreas.

Objetivo: Avaliar o efeito do tratamento com prednisona oral na bronquite eosinofílica medida através do nível de eosinófilos no escarro baseado no método de metanálise.

Métodos: Fonte de dados: Uma revisão sistemática de artigos utilizando as bases de dados MEDLINE, a Cochrane Controlled Trials Register, EMBASE, e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). Seleção dos estudos: Artigos os quais incluíram: (1) conter como delineamentos estudos tipo ensaio clínico randomizado, coorte prospectiva ou retrospectiva, caso-controle ou transversal; (2) comparar ao menos dois grupos (prednisona vs controle ou outra droga, ou pré e pós prednisona); e (3) mostrar os valores antes e depois do uso de prednisona: eosinófilos no escarro, VEF1, proteína catiônica de eosinófilo, interleucina-5, interleucina-8 ou médias de exacerbações com correspondente IC95%, ou dados suficientes para seu cálculo. Extração dos dados: A variável independente foi o uso de prednisona, dose e período de tratamento. Os desfechos pesquisados foram níveis de eosinófilos no escarro e sangue, função pulmonar, citocinas e taxa de exacerbações.

Resultados: A análise agrupada encontrou redução significativa nos eosinófilos no escarro após o tratamento (redução média=8.18%; 95%CI, 7.69 – 8.67; $p < 0.001$), bem como na PCE no escarro (redução média = 256.89 ug/L, 95%CI: 233.84 - 279.93; $p < 0,001$), interleucina-5 no escarro (redução média = 83.64 pg/mL, 95%CI: 52.45 - 114.83; $p < 0,001$) e aumento no VEF1 (redução média = 8.09%, 95%CI: 5.35 - 10.83; $p < 0,001$).

Conclusões: Asmáticos com bronquite eosinofílica, tratados com prednisona tiveram uma redução importante nos níveis de eosinófilos no escarro. Além disso, observou-se reduções significativas nas concentrações de interleucina 5 e ECP medidas na fase líquida do escarro. A redução no processo inflamatório foi associada a um significativo incremento no VEF1

pre-broncodilatador.

Palavras-chave: metanálise, bronquite eosinofílica, asma, eosinófilos no escarro, medicina baseada em evidências, prednisona.

ABSTRACT

Background: Anti-inflammatory therapy in asthma can reduce airway eosinophilic inflammation. Glucocorticoids are the most effective therapy for suppressing airway inflammation.

Objective: To evaluate the effect of oral prednisone in eosinophilic bronchitis measured by sputum eosinophils based on meta-analysis method.

Methods: Data Sources: A systematic review of articles using MEDLINE, the Cochrane Controlled Trials Register, EMBASE, and Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) databases. Study Selection: Only studies which included: (1) to contain a clinical trial, prospective or retrospective cohort, case-control or cross-sectional study design; (2) to have compared at least two groups (prednisone vs control or another drug, or pre and post prednisone); and (3) to show before and after prednisone use: sputum eosinophils, FEV₁, eosinophilic cationic protein, interleukin-5 or exacerbations means with corresponding 95% CIs, or with sufficient data for calculation Data Extraction: The independent variable was prednisone use, dose and treatment period. The outcomes researched were eosinophil levels in sputum and blood, pulmonary function, cytokines and rate of exacerbations.

Results: The pooled analysis found a significant reduction in sputum eosinophils after treatment (mean reduction=8.18%; 95%CI, 7.69 – 8.67; p<0.001), as well as in ECP sputum (mean reduction = 256.89 ug/L, 95%CI: 233.84 - 279.93; p <0,001), interleukin-5 sputum (mean reduction = 83.64 pg/mL, 95%CI: 52.45 - 114.83; p <0,001) and increases in FEV₁ (mean increased = 8.09%, 95%CI: 5.35 - 10.83; p <0,001).

Conclusions: Patients with moderate to severe eosinophilic bronchitis treated with prednisone had an important reduction in sputum eosinophils levels. Additionally, we included the good impact of this intervention in decreasing of interleukin 5 and ECP sputum. The reduction in inflammatory process was associated

with FEV1 pre bronchodilator increases.

Keywords: metaanalysis, eosinophilic bronchitis, asthma, sputum eosinophils, evidence based medicine, prednisone.

FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA – ASMA

Definição e magnitude do problema

A asma é definida como uma inflamação crônica das vias aéreas, na qual muitas células e elementos celulares têm um papel importante. A inflamação crônica é associada com hiperresponsividade brônquica a qual leva a episódios recorrentes de dispnéia, dor torácica em aperto e tosse, particularmente à noite ou pela manhã. Estes episódios são normalmente associados com variável obstrução das vias aéreas, frequentemente reversível espontaneamente ou com tratamento.¹

Os dados epidemiológicos mais recentes sugerem que cerca de 300 milhões de pessoas em todo o mundo tenham asma, e o estudo *Global Burden of Diseases* projetou um aumento de cerca de 100 milhões de casos para 2025.¹

O aumento na prevalência de asma nos últimos anos tem sido acompanhado por um aumento nas condições alérgicas^{2,3} e apesar de um grande volume de trabalho empregado para melhorar a compreensão desta doença, o conhecimento sobre a asma continua abaixo do ideal.⁴

Diagnóstico e classificação

O diagnóstico clínico de asma é sugerido pela história de sintomas de dispnéia, sibilância, espirros, tosse crônica e opressão torácica, sobretudo à noite ou nas primeiras horas da manhã.^{1,5} As manifestações que sugerem fortemente o diagnóstico de asma são: variabilidade dos sintomas, desencadeamento por irritantes inespecíficos (ex: fumaças, odores fortes e exercício) ou aeroalérgenos (ex: ácaros, fungos), piora à noite, melhora espontânea ou após o uso de medicações específicas para asma. Em adultos, nos casos de asma de início recente, é importante excluir asma relacionada a exposições ocupacionais. Na maioria dos pacientes com asma leve ou

moderada ou naqueles com adequado controle, o exame físico é inocente. A detecção de sibilos indica obstrução ao fluxo aéreo, contudo na maioria dos asmáticos, pelas razões acima expostas, estes podem não estar presentes.^{1,6}

O diagnóstico clínico da asma em sua forma clássica de apresentação não é difícil, contudo é recomendado que a intensidade da obstrução ao fluxo aéreo e a confirmação diagnóstica devem ser feitas, em pelo menos uma ocasião determinadas por um método objetivo^{1,7}, uma vez que os sinais e sintomas da asma não são exclusivos desta condição.^{1,6,7} Os exames disponíveis para uso na prática clínica incluem a espirometria pré e pós-broncodilatador, testes de broncoprovocação e as medidas seriadas do pico de fluxo expiratório (PFE). Em certos casos, a comprovação da reversibilidade da obstrução do fluxo aéreo pode ser demonstrada apenas com teste terapêutico com corticóide oral.⁸⁻¹²

Espirometria

A avaliação funcional da asma, através da espirometria, tem três utilidades principais: 1) estabelecer o diagnóstico, 2) documentar a gravidade da obstrução ao fluxo aéreo, e 3) monitorar o curso da doença e as modificações decorrentes do tratamento.^{1,7}

A confirmação do diagnóstico de asma usualmente é feita através da espirometria a qual fornece duas medidas importantes para o diagnóstico de limitação ao fluxo de ar das vias aéreas: o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1) e a capacidade vital forçada após inspiração máxima (CVF).^{7,13}

O diagnóstico de limitação ao fluxo de ar é estabelecido pela redução da relação VEF_1/CVF e a intensidade desta limitação é determinada pela redução percentual do VEF_1 em relação ao seu previsto. O diagnóstico de asma é confirmado não apenas pela detecção da limitação ao fluxo de ar, mas principalmente pela demonstração de significativa reversibilidade, parcial ou completa, após a inalação de um broncodilatador de ação rápida. A resposta ao broncodilatador é considerada significativa, e indicativa de asma, quando o VEF_1 aumenta: 200 ml ou 12% do valor pré-broncodilatador^{1,7}; ou 200 ml do valor pré-broncodilatador e 7% do valor previsto.^{13,14}

É importante ressaltar que o VEF₁, por sua boa reprodutibilidade, tem sido a medida isolada mais acurada para estabelecer a gravidade da limitação ao fluxo de ar e a resposta imediata ao uso de broncodilatador. Entretanto, em situações especiais, é fundamental a medida dos volumes e resistência de vias aéreas por pletismografia.^{13,14} Uma espirometria normal não exclui o diagnóstico de asma. Pacientes com sintomas intermitentes ou asma controlada, geralmente tem espirometria inteiramente normal antes do uso de broncodilatador.^{1,7} A repetição do exame após broncodilatador nestes casos pode revelar uma resposta significativa em alguns pacientes, devendo por conseguinte ser incorporada à rotina do exame na investigação da asma. Ademais, a espirometria é essencial para a avaliação da gravidade. Quando a história clínica é característica, mas a espirometria é normal, o paciente deve ser considerado como tendo asma e, quando necessário, deve ser tratado.^{1,10}

Em casos de dúvida em relação ao diagnóstico, a observação da variabilidade do pico do fluxo expiratório, a repetição da espirometria durante período sintomático ou um teste de broncoprovocação podem confirmar ou afastar a suspeita de asma. Em casos de dúvida na interpretação da espirometria (por exemplo, caso não seja comprovada a resposta ao broncodilatador) é desejável que o paciente seja encaminhado para um centro de referência onde venha a ser avaliado de forma mais completa, se possível incluindo medidas de volumes e resistência das vias aéreas por pletismografia.^{13,14} Esta recomendação é particularmente válida para uma parcela de crianças (cerca de 10%) que apresenta hiperinsuflação isolada e não detectada na manobra expiratória forçada.^{7,14}

Teste de broncoprovocação

A medida da responsividade das vias aéreas pode ser dar através de um estímulo broncoconstrictor aplicado (em geral, inalado) até que um nível preestabelecido de broncoconstrição seja atingido, o que é tipicamente medido por uma queda de 20% no volume expirado forçado no primeiro segundo (VEF1).¹⁴

Basicamente, a medida da responsividade das vias aéreas pode ser realizada através de dois tipos de estímulos: os diretos e os indiretos. Os estímulos diretos, como o próprio nome indica,

atuam diretamente sobre a musculatura brônquica determinando broncoconstrição. Metacolina, histamina e carbacol são exemplos de estímulos diretos.¹⁴ Devido a que a inflamação é um achado característico da asma, junto com a hiperresponsividade brônquica, há recente interesse em testes de broncoprovocação com estímulos indiretos que façam as células inflamatórias liberar mediadores endógenos pré-formados, os quais, por sua vez, provocam contração da musculatura lisa.^{14,15}

Os testes de broncoprovocação baseiam-se no fato de que a musculatura lisa brônquica, quando exposta a determinadas condições (por exemplo, substâncias colinérgicas, produtos alergênicos, exercício), reage com aumento do tono, isto é, com broncoconstrição. Indivíduos com hiperresponsividade das vias aéreas necessitam de estímulos (doses) muito menores para apresentar broncoconstrição significativa do que as pessoas com responsividade normal.¹⁴

Verificação da hiper-responsividade das vias aéreas

A asma pode estar presente em pacientes com espirometria normal ou sem resposta broncodilatadora significativa. Nestes casos, o diagnóstico deve ser confirmado pela demonstração da hiper-responsividade das vias aéreas. A hiper-responsividade pode ser medida através da inalação de substâncias broncoconstritoras (metacolina, carbacol e histamina) ou testada pelo teste de broncoprovocação pelo exercício. Por sua alta sensibilidade e elevado valor preditivo negativo, os testes farmacológicos são particularmente importantes para a decisão diagnóstica, especialmente nos casos com manifestações de tosse crônica e ou dispneia com espirometria normal. Assim sendo, um teste de broncoprovocação química negativo, em indivíduos sintomáticos, exclui o diagnóstico de asma como causa destes sintomas. Finalmente, é importante ressaltar que a hiper-responsividade das vias aéreas não é exclusiva da asma, podendo ser positiva em outras doenças obstrutivas e rinite.^{7,13,14}

Medidas seriadas do PFE

A medida da variação diurna exagerada do PEF é uma forma mais simples, mas menos acurada de diagnosticar a limitação ao fluxo aéreo na asma. Medidas matinais e vespertinas do PEF devem ser obtidas durante duas semanas. A diferença entre os valores matinais e vespertinos é dividida pelo maior valor e expressa em percentual. Em geral, variações diurnas superiores a 20% são consideradas positivas. O PFE avalia grandes vias aéreas, é esforço dependente, produz medidas de má qualidade e seus valores variam entre os diversos aparelhos.^{7,13,16}

A medida do *Peak expiratory flow (PEF)* também pode ser uma medida importante no monitoramento da doença. Entretanto, medidas de *PEF* não são intercambiáveis com outras medidas da função pulmonar, como FEV1¹⁶, porque os valores obtidos com diferentes medidores de pico de fluxo variam e a gama de valores previstos é muito grande.

Medidas do estado alérgico

Existe uma forte associação entre asma, rinite e outras doenças alérgicas. Estas informações contribuem muito mais para o planejamento terapêutico do que para o diagnóstico da asma. A avaliação da atopia requer anamnese cuidadosa e confirmação da sensibilização alérgica por meio de testes cutâneos ou através da determinação das concentrações séricas de imunoglobulina E (IgE) específica (RAST – *Radio Allergo Sorbent Test*). Em nosso meio os aeroalérgenos mais frequentes são: ácaros, fungos, antígenos de cães e gatos, baratas e pólenes.

Classificação da Asma

A classificação da gravidade da asma tem como principal função a determinação da dose de medicamentos suficiente para que o paciente atinja o controle no menor prazo possível.¹³

A avaliação usual da gravidade da asma pode ser feita pela análise da frequência e intensidade dos sintomas e pela função pulmonar. A tolerância ao exercício, a medicação necessária para estabilização dos sintomas, o número de visitas

ao consultório e ao pronto-socorro, o número anual de cursos de corticosteróide sistêmico, o número de hospitalizações por asma e a necessidade de ventilação mecânica são aspectos também utilizados para classificar a gravidade de cada caso.^{1,7,13}

Quadro 2- Classificação da asma

	Intermitente	Persistente		
		leve	moderada	grave
Sintomas	Raros	Semanais	Diários	Diários ou contínuos
Despertares noturnos	Raros	Mensais	Semanais	Quase diários
Necessidade de beta-2 para alívio	Rara	Eventual	Diária	Diária
Limitação de atividades	Nenhuma	Presente nas exacerbações	Presente nas exacerbações	Contínua
Exacerbações	Raras	Afeta atividades e o sono	Afeta atividades e o sono	Frequentes
VEF1 ou PFE	≥ 80% predito	≥ 80% predito	60-80% predito	≤60% predito
Variação VEF1 ou PFE	< 20%	<20-30%	>30%	>30%

Classificar o paciente sempre pela manifestação de maior gravidade.

*Pacientes com asma intermitente, mas com exacerbações graves, devem ser classificados como tendo asma persistente moderada.

VEF1: volume expiratório forçado no primeiro segundo;
PFE: pico de fluxo expiratório.

Outro aspecto na avaliação da asma pode ser levado em conta pelo nível de controle da doença, e se baseia, além da frequência, intensidade dos sintomas e função pulmonar, na avaliação de riscos futuros.

Quadro 3 – Níveis de controle de asma

Avaliação do controle clínico atual (preferivelmente nas últimas 4 semanas)			
Características	Controlada	Pacialmente controlada	Não controlada
Sintomas diurnos	Não (dois ou menos/semana)	Mais do que 2X/semana	Três ou mais da parcialmente controlada
Limitação das atividades	Não	Qualquer	
Sintomas noturnos/despertares	Não	Qualquer	
Necessidade de tratamento de resgate	Não (dois ou menos/semana)	Mais do que 2X/semana	
Função pulmonar (PEF ou FEV)	Normal	<80% previsto ou do melhor pessoal conhecido	
Avaliação de riscos futuros: (risco de exacerbações, instabilidade, rápido declínio da função pulmonar, efeitos colaterais)			
Características associadas ao aumento no risco de eventos adversos no futuro incluem: pobre controle clínico, exacerbações frequentes no último ano, qualquer admissão na unidade de terapia intensiva por asma, baixo VEF1, exposição ao cigarro, altas doses de medicação			

Asma, marcadores inflamatórios e tratamento com prednisona

A asma é caracterizada pela inflamação das vias aéreas, que inclui a infiltração inflamatória de células^{17,18}, a secreção de substâncias produtos de células e citocinas pró-inflamatórias, aumento da permeabilidade microvascular com exsudação de plasma e secreção de muco.¹⁹

A inflamação das vias aéreas na asma é heterogênea e com diferentes fenótipos.¹⁹⁻²¹ Os fenótipos de asma podem ser descritos clinicamente e patologicamente, e são heterogêneos.²⁰

Há uma tendência para se dar ênfase na categorização de pacientes em relação ao fenótipo inflamatório utilizando análise de escarro induzido. Isto pode contribuir para informações tanto sobre a história natural da doença quanto sobre a sua potencial resposta ao tratamento.^{9,10,22} Quatro subtipos tem sido

identificados: eosinofílico, neutrofilico, paucigranulocítico ou de celularidade mista, dependendo da presença ou ausência de eosinófilos e/ou neutrófilos no escarro.²³

A asma eosinofílica pode estar associada com atopia, mediada por imunoglobulina E (IgE) e inflamação eosinofílica²⁰, contudo, alguns autores não têm encontrado esta associação no manejo da asma moderada a grave.^{24,25} A asma não eosinofílica tem sido demonstrada em diferentes graus de severidade de asma persistente.^{24,26,27} Nestes estudos a predominância de neutrófilos tem sido identificada. O tratamento com esteróides é benéfico na asma eosinofílica, porém sua evidência na melhora da asma não-eosinofílica ainda é conflitante.^{17,20} Alguns estudos tem demonstrado a asma não eosinofílica como não responsiva aos esteróides.^{12,22,26} Reciprocamente, outros estudos têm demonstrado responsividade similar entre os fenótipos eosinofílico e não eosinofílico.^{28,29}

Esta heterogeneidade pode representar o efeito do tratamento com corticosteróide. De fato, há uma ampla gama de eosinofilia observada naqueles pacientes sem e com níveis persistentemente elevados. Eosinofilia no escarro tem sido proposta como um bom marcador de tratamento em resposta à corticoterapia na asma moderada²⁶, embora na asma grave há falta de resposta dos eosinófilos para o tratamento com corticosteróides.^{21,22}

Portanto, persistência de eosinófilos na asma grave pode ser um reflexo da insensibilidade aos corticosteróides.²² Esta refratariedade pode ser uma indicação para o uso de terapia anti-interleucina (IL-5) com mepolizumab.^{24,25}

O glicocorticóides são a terapia mais eficaz para suprimir a inflamação das vias aéreas. Os corticosteróides sistêmicos são atualmente recomendados na asma aguda por impedir a progressão de exacerbações, diminuir a taxa de hospitalização e reduzir morbidade.³⁰

A infiltração e degranulação de eosinófilos no tecido das vias aéreas pulmonares tem sido implicadas na fisiopatologia da asma, e uma correlação foi observada entre esta inflamação e a resposta das vias aéreas.^{21,25} Marcadores clínicos e sanguíneos deterioram-se mais tarde do que aqueles no escarro, sugerindo que o exame de escarro pode ser útil para identificar o perfil de asma e prever exacerbações.¹⁷

Os eosinófilos tem sido considerados como um mediador-

chave de células inflamatórias na patogênese da asma, embora seu papel exato não esteja claro.^{25,31} A regulação da atividade de eosinófilos tendo como base a via da IL-5 (a citocina pró-eosinofílica) como alvo de inibição no estudo de populações heterogêneas de indivíduos com asma tem dado resultados decepcionantes.²²

O estudo da inflamação eosinofílica das vias aéreas pode ser particularmente importante, uma vez que a infiltração da mucosa das vias aéreas com eosinófilos ativados e dos marcadores de inflamação das vias aéreas eosinofílica aumenta muito antes do aparecimento de exacerbações que são induzidos pela retirada do tratamento com corticosteróide.^{24,25} Há evidências de que a inflamação eosinofílica das vias aéreas está associada com o risco de exacerbações.^{10,18,22,24,32} Alguns marcadores inflamatórios, entre eles, a proteína catiônica eosinofílica (ECP) e interleucina 5 (IL5) (uma potente citocina eosinofílica), têm um papel importante na fisiopatologia da asma.^{18,25} A proteína de eosinófilo em macrófagos das vias aéreas também foi explorada como ferramenta confiável e reprodutível na tentativa de se definir o fenótipo da asma.³¹

OBJETIVOS

Objetivo geral e específicos

Avaliar o efeito da prednisona oral na bronquite eosinofílica medido por eosinófilos no escarro com base no método de meta-análise. Os objetivos secundários incluíram o impacto desta intervenção na interleucina 5, proteína catiônica eosinofílica e volume expiratório forçado no primeiro segundo.

REFERÊNCIAS

- 1 Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, Bousquet J, Drazen JM, FitzGerald M, Gibson P, Ohta K, O'Byrne P, Pedersen SE, Pizzichini E, Sullivan SD, Wenzel SE, Zar HJ. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J*. 2008; 31:143-178
- 2 Bousquet J, Van CP, Khaltsev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108:S147-334
- 3 Bjermer L. Time for a paradigm shift in asthma treatment: from relieving bronchospasm to controlling systemic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120:1269-1275
- 4 Domingos A, Cardoso J, Azevedo I, Barata F, Ferreira J, Robalo Cordeiro C. Portuguese Journal of Pulmonology: Year in Review 2010. *Rev Port Pneumol* 2011
- 5 Levy ML, Fletcher M, Price DB, Hausen T, Halbert RJ, Yawn BP. International Primary Care Respiratory Group (IPCRG) Guidelines: diagnosis of respiratory diseases in primary care. *Prim Care Respir J* 2006; 15:20–34
- 6 Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, Boushey HA, Busse WW, Casale TB, Chané P, Enright PL, Gibson PG, de Jongste JC, Kerstjens HA, Lazarus SC, Levy ML, O'Byrne PM, Partridge MR, Pavord ID, Sears MR, Sterk PJ, Stoloff SW, Szeffler SJ, Sullivan SD, Thomas MD, Wenzel SE, Reddel HK. A new perspective on concepts of asthma severity and control. *Eur Respir J* 2008; 32:545-554
- 7 British Guideline on the Management of Asthma. *Thorax* 2008; 63 Suppl 4:iv1-121
- 8 Aggarwal P, Bhoi S. Comparing the efficacy and safety of two regimens of sequential systemic corticosteroids in the treatment of acute exacerbation of bronchial asthma. *J Emerg Trauma Shock* 2010; 3:231-237
- 9 Pizzichini MM. Is sputum eosinophilia a good or poor predictor of benefit from inhaled corticosteroid therapy in asthma? *Eur Respir J* 2002; 20:1359-1361

- 10 Jayaram L, Pizzichini MM, Cook RJ, Boulet LP, Lemiere C, Pizzichini E, Cartier A, Hussack P, Goldsmith CH, Laviolette M, Parameswaran K, Hargreave FE. Determining asthma treatment by monitoring sputum cell counts: effect on exacerbations. *Eur Respir J* 2006; 27:483-494
- 11 Jayaram L, Duong M, Pizzichini MM, Pizzichini E, Kamada D, Efthimiadis A, Hargreave FE. Failure of montelukast to reduce sputum eosinophilia in high-dose corticosteroid-dependent asthma. *Eur Respir J* 2005; 25:41-46
- 12 Bacci E, Cianchetti S, Bartoli ML, Dente FL, Franco AD, Vagaggini B, Paggiaro P. Low Sputum Eosinophils Predict the Lack of Response to Beclomethasone in Symptomatic Asthmatic Patients. *Chest* 2006; 129:565-572
- 13 IV Diretrizes Brasileiras para o manejo da asma. *Jornal Brasileiro de Pneumologia* 2006; 32:s447-s474
- 14 Diretrizes para Testes de Função Pulmonar. *Jornal Brasileiro de Pneumologia* 2002; 28:S2-S82
- 15 Cockcroft DW. How best to measure airway responsiveness. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1514-1515
- 16 Sawyer G, Kemp T, Shaw R, Patchett K, Siebers R, Lewis S, Beasley R, Crane J, Fitzharris P. Biologic pollution in infant bedding in New Zealand: high allergen exposure during a vulnerable period. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102:765-770
- 17 Pizzichini MM, Pizzichini E, Clelland L, Efthimiadis A, Pavord I, Dolovich J, Hargreave FE. Prednisone-dependent asthma: inflammatory indices in induced sputum. *Eur Respir J* 1999; 13:15-21
- 18 Pizzichini MM, Pizzichini E, Clelland L, Efthimiadis A, Mahony J, Dolovich J, Hargreave FE. Sputum in severe exacerbations of asthma: kinetics of inflammatory indices after prednisone treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:1501-1508
- 19 Pavord ID, Wardlaw AJ. The A to E of airway disease. *Clin Exp Allergy* 2010; 40:62-67
- 20 Cowan DC, Cowan JO, Palmay R, Williamson A, Taylor DR. Effects of steroid therapy on inflammatory cell subtypes in

- asthma. *Thorax* 2009; 65:384-390
- 21 Pavord ID, Shaw DE, Gibson PG, Taylor DR. Inflammometry to assess airway diseases. *Lancet* 2008; 372:1017-1019
 - 22 Chung KF. Inflammatory biomarkers in severe asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2012
 - 23 Simpson JL, Scott R, Boyle MJ, Gibson PG. Inflammatory subtypes in asthma: assessment and identification using induced sputum. *Respirology* 2006; 11:54-61
 - 24 Nair P, Pizzichini MM, Kjarsgaard M, Inman MD, Efthimiadis A, Pizzichini E, Hargreave FE, O'Byrne PM. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. *N Engl J Med* 2009; 360:985-993
 - 25 Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, Gupta S, Monteiro W, Sousa A, Marshall RP, Bradding P, Green RH, Wardlaw AJ, Pavord ID. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2009; 360:973-984
 - 26 Green RH, Brightling CE, Woltmann G, Parker D, Wardlaw AJ, Pavord ID. Analysis of induced sputum in adults with asthma: identification of subgroup with isolated sputum neutrophilia and poor response to inhaled corticosteroids. *Thorax* 2002; 57:875-879
 - 27 Wenzel SE, Szeffler SJ, Leung DY, Sloan SI, Rex MD, Martin RJ. Bronchoscopic evaluation of severe asthma. Persistent inflammation associated with high dose glucocorticoids. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:(3 Pt 1):737-743
 - 28 Godon P, Boulet LP, Malo JL, Cartier A, Lemiere C. Assessment and evaluation of symptomatic steroid-naive asthmatics without sputum eosinophilia and their response to inhaled corticosteroids. *Eur Respir J* 2002; 20:1364-1369
 - 29 Lex C, Jenkins G, Wilson NM, Zacharasiewicz A, Erin E, Hansel TT, Bush A, Payne DN. Does sputum eosinophilia predict the response to systemic corticosteroids in children with difficult asthma? *Pediatr Pulmonol* 2007; 42:298-303
 - 30 Kroegel C. Global Initiative for Asthma (GINA) guidelines: 15 years of application. *Expert Rev Clin Immunol* 2009; 5:239-249

- 31 Kulkarni NS, Hollins F, Sutcliffe A, Saunders R, Shah S, Siddiqui S, Gupta S, Haldar P, Green R, Pavord I, Wardlaw A, Brightling CE. Eosinophil protein in airway macrophages: a novel biomarker of eosinophilic inflammation in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126:61-69 e63
- 32 Parameswaran K, Pizzichini MM, Li D, Pizzichini E, Jeffery PK, Hargreave FE. Serial sputum cell counts in the management of chronic airflow limitation. *Eur Respir J* 1998; 11:1405-1408

EFEITOS DA PREDNISONA NA BRONQUITE EOSINOFÍLICA, INTERLEUCINA 5 E PROTEÍNA CATIÔNICA EOSINOFÍLICA NA ASMA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE.

EFFECTS OF PREDNISONE ON EOSINOPHILIC BRONCHITIS, INTERLEUKIN 5 AND EOSINOPHILIC CATIONIC PROTEIN IN ASTHMA: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS

Thiago Mamôru Sakae¹
Rosemeri Maurici da Silva²
Márcia Margareth Menezes Pizzichini³
Emílio Pizzichini³

1 – Programa de Pós Graduação em Ciências Médicas, Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC)

2 – Universidade do Sul de Santa Catarina – UNISUL

3 – Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC

Endereço:

Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC

Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina – HU/UFSC

NUPAIVA - Núcleo de Pesquisa em Asma e Inflamação das Vias Aéreas

Campus Universitário – Trindade

Florianópolis, SC - Brasil

CEP: 88040-340

RESUMO

Introdução: O tratamento antiinflamatório na asma poder reduzir a inflamação eosinofílica nas vias aéreas. Os glicocorticóides são a mais efetiva terapia para supressão da inflamação nas vias aéreas.

Objetivo: Avaliar o efeito do tratamento com prednisona oral na bronquite eosinofílica, mensurado através dos eosinófilos no escarro, baseado no método de metanálise.

Métodos: Fontes de dados: Uma revisão sistemática de artigos usando as bases de dados do MEDLINE, o Cochrane Controlled Trials Register, EMBASE, e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). Seleção de estudos: Somente estudos que incluíram: (1) delineamentos de ensaio clínico randomizado, coorte prospectiva ou retrospectiva, caso-controle ou transversal; (2) ter comparado ao menos dois grupos (prednisona vs controle ou outro grupo, ou pré e pós prednisona); e(3) demonstrar ao valores antes e depois de: eosinófilos no escarro, volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1), proteína catiônica de eosinófilo (PCE) e/ou interleucina-5 com correspondente IC95%, ou dados suficientes para o seu cálculo Extração dos dados: A variável independente foi o uso de prednisona, dose e período de tratamento. Os desfechos pesquisados foram níveis de eosinófilos no escarro e sangue, função pulmonar e citocinas.

Resultados: A análise agrupada encontrou redução significativa nos eosinófilos no escarro após o tratamento (redução média=8.18%; 95%CI, 7.69 – 8.67; $p<0.001$), bem como na interleucina-5 no escarro (redução média = 83.64 pg/mL, 95%CI: 52.45 - 114.83; $p <0,001$), PCE no escarro (redução média = 267.60 ug/L, 95%CI: 244.57 - 290.93; $p <0,001$) e aumento no VEF1 (aumento médio = 8.09%, 95%CI: 5.35 - 10.83; $p <0,001$).

Conclusões: Pacientes com bronquite eosinofílica moderada a severa, tratados com prednisona, apresentaram importante redução nos níveis de eosinófilos no escarro. Adicionalmente, inclui-se o efeito desta intervenção na redução dos níveis de interleucina-5 e PCE no escarro. A redução no processo inflamatório foi associada com aumento no VEF1 pós broncodilatador.

Keywords: metanálise, bronquite eosinofílica, asma, eosinófilos no escarro, medicina baseada em evidências, prednisona.

ABSTRACT

Background: Anti-inflammatory therapy in asthma can reduce airway eosinophilic inflammation. Glucocorticoids are the most effective therapy for suppressing airway inflammation.

Objective: To evaluate the effect of oral prednisone in eosinophilic bronchitis measured by sputum eosinophils based on meta-analysis method.

Methods: Data Sources: A systematic review of articles using MEDLINE, the Cochrane Controlled Trials Register, EMBASE, and Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) databases. Study Selection: Only studies which included: (1) to contain a clinical trial, prospective or retrospective cohort, case-control or cross-sectional study design; (2) to have compared at least two groups (prednisone vs control or another drug, or pre and post prednisone); and (3) to show before and after prednisone use: sputum eosinophils, FEV1, eosinophilic cationic protein, and/or interleukin-5 with corresponding 95% CIs, or with sufficient data for calculation Data Extraction: The independent variable was prednisone use, dose and treatment period. The outcomes researched were eosinophil levels in sputum and blood, pulmonary function and cytokines.

Results: The pooled analysis found a six fold reduction in sputum eosinophils after treatment (mean reduction=8.18%; 95%CI, 7.69–8.67; $p < 0.001$), as well as in interleukin-5 sputum (mean reduction = 83.64 pg/mL, 95%CI: 52.45–114.83; $p < 0,001$), ECP sputum (mean reduction=267.60; 95%CI: 244.57–290.63; $p < 0.0001$) and increases in FEV1 (mean increased = 8.09%, 95%CI: 5.35 - 10.83; $p < 0,001$).

Conclusions: Patients with moderate to severe eosinophilic bronchitis treated with prednisone had an important reduction in sputum eosinophils levels. Additionally, we included the effect of this intervention in decreasing of interleukin 5 and ECP sputum. The reduction in inflammatory process was associated with FEV1 pre bronchodilator increases.

Keywords: metaanalysis, eosinophilic bronchitis, asthma, sputum eosinophils, evidence based medicine, prednisone.

INTRODUÇÃO

A asma é caracterizada pela inflamação das vias aéreas a qual inclui infiltração de células inflamatórias^{1, 2}, secreção de produtos celulares e citocinas pró-inflamatórias, aumento da permeabilidade microvascular com exsudação de plasma e secreção de muco.

A ligação com a inflamação eosinofílica das vias aéreas pode ser particularmente importante uma vez que a infiltração da mucosa com eosinófilos ativados e marcadores de inflamação eosinofílica aumentam bem antes do início das exacerbações que são induzidos pela interrupção do tratamento com corticosteróides.^{3, 4} Também há evidências de que a inflamação eosinofílica das vias aéreas está associada ao risco de exacerbações.^{1, 3-6} Alguns marcadores inflamatórios, entre eles, a proteína catiônica eosinofílica (PCE) e a interleucina-5 (IL5) (uma potente citocina eosinofílica), têm um importante papel na fisiopatologia da asma.^{1, 3}

A infiltração e degranulação de eosinófilos no tecido pulmonary têm sido implicados na fisiopatologia da asma, e uma correlação tem sido descrita entre esta inflamação e a responsividade das vias aéreas.^{1, 2} Índices clínicos e sanguíneos deterioram mais tardiamente do aqueles no escarro, sugerindo que o exame do escarro possa ser útil para identificar o perfil asmático e prever exacerbações.²

Os glicocorticóides são o tratamento mais efetivo para supressão da inflamação das vias aéreas. Corticosteróides sistêmicos são recomendados na asma aguda por prevenir a progressão das exacerbações, reduzir as taxas de hospitalização e diminuir morbidade.⁷

O objetivo do presente estudo foi avaliar o efeito do tratamento com prednisona oral na bronquite eosinofílica mensurada pelos eosinófilos no escarro baseada no método de metanálise. Objetivos secundários incluíram o impacto desta intervenção nos níveis de interleucina-5, PCE e volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1).

MÉTODOS

Métodos de busca para identificação de revisões

A busca dos artigos no Medline (Pubmed) foi realizada com os termos: (1) prednisone or prednisolone; (2) asthma or bronchial asthma or asthma exacerbation or asthma exacerbations, (3) bronchial hyperresponsiveness or bronchial hyperreactivity; (4) cytokines; (5) induced sputum; (6) 2 or 3; (7) 1 and 6; (8) 4 or 5; (9) 7 and 8.

O processo de extração de dados foi cumprido utilizando-se um protocolo adaptado do PRISMA *statement*, incluindo dados de identificação, período de condução do estudo, delineamento, critérios de inclusão e exclusão, características sociodemográficas, medidas de desfechos, análise estatística e limitações.

Foi realizada busca nas bases de dados the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (The Cochrane Library 2007, issue 4) com conteúdo registrado no Acute Respiratory Infections Group's Specialized Register; MEDLINE (1966 a Dezembro de 2012); EMBASE (1974 a Dezembro de 2012); e LILACS (1982 a Dezembro de 2012). Foram utilizados os termos do MeSH/DeCs e de texto livre para busca nas referidas bases de dados.

Crítérios de elegibilidade para as revisões selecionadas

Dois autores revisaram e selecionaram independentemente artigos a partir do resultado de suas buscas, e classificaram os estudos por adequação, metodologia e qualidade. Discordâncias ou incertezas foram julgadas por outros investigadores.

A variável independente foi o uso de prednisona, dose e período de tratamento. Os desfechos pesquisados foram níveis de eosinófilos no escarro e sangue, função pulmonar, citocinas (proteína catiônica de eosinófilo, interleucina-5) e taxas de exacerbações (hospitalizações, visitas à emergência, visitas clínicas não programadas, uso de prednisona, uso de antibióticos, critérios da American Thoracic Society).

Para os estudos serem incluídos na metanálise, eles teriam que se adequar aos seguintes critérios: (1) ter como

delineamento um ensaio clínico randomizado, coorte prospectiva ou retrospectiva, caso-controle ou transversal; (2) comparar aos menos dois grupos (prednisona vs controle ou outra droga, ou pré e pós prednisona); e (3) demonstrar os seguintes dados antes e depois do uso de prednisona: eosinófilos no escarro, VEF1, proteína catiônica eosinofílica, interleucina-5 e/ou médias de exacerbações com correspondente IC95%, ou com dados suficientes para seu cálculo.

Não foram impostas limitações quanto à idade dos participantes ou definição da severidade de asma como os usados em estudos individuais.

Tipos de medidas utilizadas como desfecho primário foram a redução na eosinofilia no escarro, redução nas citocinas, impacto no VEF1 e/ou número de exacerbações por asma.

Coleta e análise de dados

Foi utilizado o software Mix for Metanalysis 1.7⁸. Foram agrupados os estudos para produzir as medias ou medianas de eosinófilos no escarro, proteína catiônica eosinofílica (PCE), interleucina-5 e VEF1 com intervalos de confiança de 95% (IC) ou erros padrão.

SELEÇÃO DOS ARTIGOS

Extração e manejo dos dados

Os dados foram extraídos utilizando-se um protocolo padronizado. As informações extraídas incluíram: delineamento do estudo; critérios para o diagnóstico de asma; idade e gênero dos participantes; número de participantes; métodos de randomização; grau de severidade da asma; métodos de avaliação dos eosinófilos no escarro, lavado broncoalveolar; níveis de citocinas; melhora nos parâmetros: dentro do grupo prednisona e comparado ao grupo placebo; severidade da obstrução ao fluxo aéreo.

AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ARTIGOS INCLUÍDOS

Síntese dos dados

Foram apresentadas todas as estimativas como médias \pm erro padrão ou riscos relativos (RR). Foram utilizados gráficos do tipo *forest plots* para apresentar os resultados. Os artigos foram combinados utilizando-se o software Mix for Metanalysis 1.7⁸.

Para as variáveis dicotômicas, foi calculado o efeito fixo do risco relativo (RR) com intervalo de confiança de 95% (IC) para estudos individuais.

Foi calculada a diferença média (DM) com IC95% para variáveis contínuas. Quando os autores descreveram os desvios padrão (DP), estes foram utilizados para calcular os erros padrão (EP) de acordo com a fórmula: $DP = EP \cdot \sqrt{N}$. Quando os desvios padrão não estavam disponíveis para estas variáveis, esses foram analisados pela transformação do IC95% em DP com a fórmula: $EP = (\text{limite superior do IC95\%}) / (1.96 \cdot 2)$, $EP = DP \cdot \sqrt{N}$.

Foram quantificadas inconsistências entre as estimativas agrupadas pelo uso do teste $I^2 = [(Q - df) / Q] \times 100\%$, onde Q é o Chi2 statistic e “df” os graus de liberdade. Isto ilustra a porcentagem de variabilidade em estimativas de efeito resultantes da heterogeneidade ao invés do erro de amostragem⁹. Quando heterogeneidade foi encontrada, optou-se pelo modelo de efeito randômico. Foram realizadas análises de sensibilidade comparando-se os modelos de efeito fixo e randômico. O potencial para viés de publicação foi avaliado usando o teste de Higgins e os gráficos de *funnel plots*. Um modelo de efeito randômico foi utilizado para a análise dos eosinófilos no escarro, IL5 e PCE por causa da alta heterogeneidade dos marcadores entre os estudos, sendo $Q=168.1$, $p<0.001$, $I^2=96.4\%$; $Q=8.7$, $p=0.013$, $I^2=77.0\%$; e $Q=700.9$, $p<0.00$, $I^2=99.6\%$ respectivamente.

Resultados

A busca nas bases de dados eletrônicas identificou um total de 229 artigos. 197 estudos foram excluídos após a revisão dos títulos e resumos. Entre os 32 artigos restantes, alguns

foram ainda excluídos por falta de informações sobre o desfecho primário (2)^{5, 10}, artigos de revisão/metanálises (2)^{11, 12}, relatos de caso/séries de caso (3)^{6, 13, 14} ou falta de dados adequados para a metanálise (medicação diferente, falta de grupo controle ou dados após uso de prednisona/prednisolona) (9)¹⁵⁻²³. A revisão desses títulos rendeu 14 artigos que foram examinados posteriormente. Destes, uma revisão dos resumos, e quando necessário, do texto completo, rendeu oito artigos que cumpriram os critérios de inclusão. Estes oito artigos preencheram os critérios de inclusão para a análise final (Figura 1). As características dos estudos incluídos são apresentadas na Tabela 1.

Efeitos do tratamento nos eosinófilos no escarro, IL-5 e PCE

A análise agrupada (n=198) encontrou uma redução de cerca de seis vezes nos eosinófilos no escarro após o tratamento (redução média =8.18%; 95% CI, 7.69 – 8.67; z=32.45; p<0.001) (Figura 2). Após tratamento com prednisona/prednisolona (n=114) houve uma redução de cerca de quatro vezes nos níveis de IL-5 (diferença média=83.64; 95%CI: 52.45 – 83.64; z=5.25; p<0.0001) (Figura 3) Ainda, o tratamento com prednisona/prednisolona reduziu os níveis de PCE (n=80) em cinco vezes (diferença média=267.60; 95%CI: 244.57 – 290.63; z=22.77; p<0.0001) (Figura 4).

Impacto no VEF1

Foi testado também o aumento no VEF1 após o tratamento com prednisona em pacientes asmáticos. Nesta análise também foi usado o efeito randômico pela alta heterogeneidade (Q=46.03; p<0.0001; I²=89.14%). O VEF1 aumentou após 6 a 14 dias de tratamento (diferença média=8.09; 95%CI: 5.35 – 10.83; z=5.79; p<0.0001) (Figura 5). Esta análise incluiu 194 participantes de todos os estudos. Uma análise com os dados disponíveis nos artigos^{1, 2, 25-28} sobre VEF1 em litros representou um aumento de 1.88 para 2.34 litros (diferença média de 0.46 litro; p<0,001) após o tratamento com prednisona (dados não mostrados).

Manejo dos resultados

Pela heterogeneidade encontrada nas análises, foi realizada metarregressão dos marcadores utilizados com idade,

sexo e dose de prednisona. A dose de prednisona apareceu como responsável pela heterogeneidade nos eosinófilos no escarro ($\tau^2=8.753$) e VEF1 ($\tau^2=172.8$).

A regressão linear não demonstrou associação entre a dose de prednisona e os eosinófilos no escarro ($p=0.55$), PCE ($p=0.38$), IL-5 ($p=1.00$) e VEF1 ($p=0.27$).

DISCUSSÃO

Nossas análises demonstraram que uma intervenção com prednisona na bronquite eosinofílica é efetiva na redução de eosinófilos no escarro. Este resultado é acompanhado pela redução em outros marcadores inflamatórios como a proteína catiônica eosinofílica (PCE) e interleucina 5 (IL-5). Adicionalmente, também foi demonstrado um significativo aumento no volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) após esta intervenção.

A metanálise é uma poderosa ferramenta para o estudo de dados cumulativos de estudos individuais com pequena amostra e baixo poder estatístico. Efeitos de estudos individuais agrupados pela metanálise podem aumentar o poder estatístico e ajudar a detectar diferenças modestas de risco entre os grupos em estudo.

Os dados sugerem que a eosinofilia no escarro e o aumento nos marcadores eosinofílicos estão associados com o pior controle da asma e não com a severidade da mesma.^{1, 6, 15, 20} O componente da asma com responsividade ao corticosteróide é considerado uma bronquite eosinofílica, a qual pode ser reconhecida pela confiável contagem de células no escarro induzido.¹ O tratamento adequado com corticosteróides reduz a proporção de eosinófilos no escarro para níveis normais, mesmo na asma dependente de prednisona.^{1, 13}

Como a eosinofilia no escarro é associada com uma resposta funcional e clínica aos corticosteróides, os resultados suportam a recomendação para aumentar a dose de esteróides quando a asma torna-se não controlada.^{1, 15} Em uma análise multivariada, ten Brinke¹⁷ encontrou que o fator mais importante potencialmente associado com a limitação ao fluxo aéreo na asma severa foi os níveis de eosinófilos no escarro acima de 2% (OR ajustada = 7,7). Entretanto, há sujeitos sem eosinofilia no escarro que são pobremente controlados. Este subgrupo pode

ser menos responsivo aos esteróides para retornar à estabilidade.

Uma metanálise anterior ¹¹ já demonstrou que o uso de esteróides precocemente no tratamento das exacerbações asmáticas reduz as admissões hospitalares em adultos e crianças, e é efetivo na prevenção de recaídas em pacientes ambulatoriais para exacerbações por asma. Esteróides orais ou intravenosos parecem ter efeito equivalente na função pulmonar em exacerbações agudas ¹¹, e estudos recentes têm mostrado que os corticóides inalatórios são tão efetivos quanto a intervenção oral. ^{24, 27, 29}

Os eosinófilos têm sido apontados com um papel chave na mediação das células inflamatórias na patogênese da asma, apesar do seu exato papel permanecer obscuro. A regulação inibitória da atividade de eosinófilos tendo como alvo a via inibitória da IL-5 (uma citocina pró-eosinofílica) no estudo de populações heterogêneas de sujeitos com asma tem rendido resultados decepcionantes. ³⁰

Foi encontrada uma redução nos eosinófilos no escarro (12.6% to 0.2%) em pacientes após a administração de triancinolona intramuscular, similar ao encontrado no uso de corticosteróides inalatórios (>1,600 ug/dia) ou uso crônico de prednisona oral. ^{16, 27, 28} Adicionalmente há um aumento no VEF1 e redução no uso de medicações de resgate em pacientes com asma eosinofílica refratária. ¹⁶

Esses dados corroboram resultados de outros estudos de pacientes com asma, confirmando que a eosinofilia no escarro é um bom preditor para a resposta aos corticosteróides. ^{1, 5, 6, 31} A razão para esta diferença de curta duração dos corticosteróides, em oposição ao bem conhecido, positivo, efeito a longo prazo desta medicação na maioria dos pacientes asmáticos, não é conhecido. ²⁸ Uma possível explicação seria de que os efeitos dos corticosteróides na inflamação não eosinofílica pode levar mais tempo para ocorrer. ³²

Essas informações suportam a utilidade da avaliação dos eosinófilos no escarro para prever quando pacientes com asma severa podem se beneficiar do aumento na dose de corticosteróides. ^{1, 5, 6, 28, 31} Possivelmente, classificar a asma severa em fenótipos eosinofílico e não-eosinofílico pode ter implicações clínicas na escolha de uma terapia farmacológica. ^{6, 13, 28} Portanto, a persistência de eosinófilos na asma grave pode

ser um reflexo da insensibilidade ao corticosteróide. Esta refratariedade pode ser superada pelo uso de agentes anti-interleucina 5 (IL-5) como o mepolizumab.^{3, 4, 33}

Quando os níveis de PCE no sobrenadante do escarro foram considerados, foi encontrada uma relação com o aumento desta proteína e o pobre controle da asma, reforçando o papel dos eosinófilos na patogênese desta doença. Entretanto, em outro estudo, não foram observadas diferenças nos níveis de PCE entre diferentes graus de severidade de asma, em particular, níveis mais elevados de PCE em asmáticos mais graves não foram encontrados.¹⁵

Apesar da heterogeneidade das doses e tempos de tratamento/avaliação, a maior parte de exposição à prednisona/prednisolona foi maior que 30mg por dia, uma dose efetiva para suprimir os eosinófilos no escarro, PCE e IL-5 além de aumentar o VEF1.^{1, 2, 25, 26, 28} Por outro lado, os gráficos da metanálise demonstraram um alto grau de heterogeneidade entre os estudos, com diferentes doses e períodos de tratamento. O resultado da metarregressão demonstrou a dose da prednisona como a responsável pela heterogeneidade na resposta à eosinofilia no escarro e VEF1. Porém, a regressão linear não demonstrou associação de dose resposta entre a dose de prednisona total utilizada e os marcadores inflamatórios.

É possível que um período de 14 dias de tratamento seja suficiente para detectar uma diferença nos índices inflamatórios. Nos pacientes com asma, um benefício clínico e um efeito antiinflamatório foi observado neste período, e um período de duas semanas é comumente usado na prática clínica.^{21, 34}

Após a intervenção com prednisona, o VEF1 melhorou em 24 horas²⁵ após a primeira dose e alcançou o seu melhor índice em 48 a 72 horas²⁵. Entretanto, o estudo de Belda²⁴ não encontrou mudanças na sua avaliação com 24 horas. Outro estudo²¹ sugeriu que em pacientes com asma aguda, o uso de metilprednisolona intravenosa seguida por metilprednisolona oral é mais eficaz e seguro do que o regime com hidrocortisona seguida por prednisolona oral. Este estudo utilizou apenas parâmetros clínicos e espirométricos, sem análise de escarro ou outro índice inflamatório.²¹

Além disso, a concentração de IL-5 no escarro também diminuiu após o tratamento com prednisona. A IL-5 é uma citocina pró-inflamatória que aumenta o recrutamento, ativação e

sobrevida dos eosinófilos e é considerada da maior importância na fisiopatologia da asma.³⁵ A IL-5 é altamente expressada por células T, eosinófilos e mastócitos em amostras de biópsia brônquica em pacientes com asma e pode ser medido no escarro.^{36, 37}

A interleucina 8 (IL-8) também está associada com a inflamação das vias aéreas.^{28, 36, 37} A IL-8 é uma citocina pró-granulócitos liberada por muitas células das vias aéreas a qual é capaz de influenciar na migração tanto de eosinófilos quanto de neutrófilos nas vias aéreas.³⁸

Pacientes com ou sem eosinofilia no escarro tendem a ser diferentes em relação às concentrações de IL-5 e IL-8. Há uma tendência de que os níveis de IL-5 sejam mais altos em pacientes com eosinofilia e os níveis de IL-8 mais altos em pacientes sem eosinofilia.^{28, 37} Há evidências da detecção de IL-5 no escarro induzido de pacientes asmáticos e que os níveis elevados desta citocina estão associados com a severidade da asma.^{2, 37}

Os resultados do presente estudo demonstram que o uso de corticosteróides sistêmicos são efetivos não somente para redução dos eosinófilos no escarro mas também na regulação de citocinas pró-inflamatórias no escarro que desempenham relevante papel na perpetuação da inflamação das vias aéreas em pacientes com asma refratária. Estes dados corroboram os resultados de outros estudos que mostram que os corticosteróides diminuem o número de células T ativadas expressando RNA mensageiro de IL-4 e IL-5 no lavado broncoalveolar em pacientes com asma de diferentes severidades.³⁹

Em conclusão, foi encontrado que pacientes com bronquite eosinofílica moderada à grave tratados com prednisona tiveram uma importante redução nos níveis de eosinófilos no escarro. Adicionalmente, pode-se incluir o efeito desta intervenção na redução dos níveis de interleucina 5 e proteína catiônica eosinofílica no escarro combinada aos aumento no VEF1.

REFERENCES

- 1 Pizzichini MM, Pizzichini E, Clelland L, Efthimiadis A, Mahony J, et al. Sputum in severe exacerbations of asthma: kinetics of inflammatory indices after prednisone treatment. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997; 155: 1501-8.
- 2 Pizzichini MM, Pizzichini E, Clelland L, Efthimiadis A, Pavord I, et al. Prednisone-dependent asthma: inflammatory indices in induced sputum. *Eur Respir J.* 1999; 13: 15-21.
- 3 Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, Gupta S, Monteiro W, et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med.* 2009; 360: 973-84.
- 4 Nair P, Pizzichini MM, Kjarsgaard M, Inman MD, Efthimiadis A, et al. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. *N Engl J Med.* 2009; 360: 985-93.
- 5 Jayaram L, Pizzichini MM, Cook RJ, Boulet LP, Lemiere C, et al. Determining asthma treatment by monitoring sputum cell counts: effect on exacerbations. *Eur Respir J.* 2006; 27: 483-94.
- 6 Parameswaran K, Pizzichini MM, Li D, Pizzichini E, Jeffery PK, et al. Serial sputum cell counts in the management of chronic airflow limitation. *Eur Respir J.* 1998; 11: 1405-8.
- 7 Kroegel C. Global Initiative for Asthma (GINA) guidelines: 15 years of application. *Expert Rev Clin Immunol.* 2009; 5: 239-49.
- 8 Bax L, Yu LM, Ikeda N, Tsuruta H, Moons KG. Development and validation of MIX: comprehensive free software for meta-analysis of causal research data. *BMC Med Res Methodol.* 2006; 6: 50.
- 9 Higgins JPT, Green S, editors. Highly sensitive search strategies for identifying reports of randomized controlled trials in MEDLINE. APPENDIX 5b ed. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* 4.2.5. John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK, 2005.
- 10 Jayaram L, Duong M, Pizzichini MM, Pizzichini E, Kamada D, et al. Failure of montelukast to reduce sputum eosinophilia

- in high-dose corticosteroid-dependent asthma. *Eur Respir J.* 2005; 25: 41-6.
- 11 Rowe BH, Keller JL, Oxman AD. Effectiveness of steroid therapy in acute exacerbations of asthma: a meta-analysis. *Am J Emerg Med.* 1992; 10: 301-10.
 - 12 Bousquet J, Ben-Joseph R, Messonnier M, Alemao E, Gould AL. A meta-analysis of the dose-response relationship of inhaled corticosteroids in adolescents and adults with mild to moderate persistent asthma. *Clin Ther.* 2002; 24: 1-20.
 - 13 Parameswaran K, Leigh R, Hargreave FE. Sputum eosinophil count to assess compliance with corticosteroid therapy in asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1999; 104: 502-3.
 - 14 Wong AG, Pavord ID, Sears MR, Hargreave FE. A case for serial examination of sputum inflammatory cells. *Eur Respir J.* 1996; 9: 2174-5.
 - 15 Romagnoli M, Vachier I, Tarodo de la Fuente P, Meziane H, Chavis C, et al. Eosinophilic inflammation in sputum of poorly controlled asthmatics. *Eur Respir J.* 2002; 20: 1370-7.
 - 16 ten Brinke A, Zwinderman AH, Sterk PJ, Rabe KF, Bel EH. "Refractory" eosinophilic airway inflammation in severe asthma: effect of parenteral corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004; 170: 601-5.
 - 17 ten Brinke A, Zwinderman AH, Sterk PJ, Rabe KF, Bel EH. Factors associated with persistent airflow limitation in severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 164: 744-8.
 - 18 van den Berge M, Arshad SH, Ind PW, Magnussen H, Hamelmann E, et al. Similar efficacy of ciclesonide versus prednisolone to treat asthma worsening after steroid tapering. *Respir Med.* 2009; 103: 1216-23.
 - 19 van den Berge M, Kerstjens HA, Meijer RJ, de Reus DM, Koeter GH, et al. Corticosteroid-induced improvement in the PC20 of adenosine monophosphate is more closely associated with reduction in airway inflammation than improvement in the PC20 of methacholine. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 164: 1127-32.
 - 20 Xu J, Jiang F, Nayeri F, Zetterstrom O. Apoptotic eosinophils

- in sputum from asthmatic patients correlate negatively with levels of IL-5 and eotaxin. *Respir Med.* 2007; 101: 1447-54.
- 21 Aggarwal P, Bhoi S. Comparing the efficacy and safety of two regimens of sequential systemic corticosteroids in the treatment of acute exacerbation of bronchial asthma. *J Emerg Trauma Shock.* 2010; 3: 231-7.
 - 22 Kulkarni NS, Hollins F, Sutcliffe A, Saunders R, Shah S, et al. Eosinophil protein in airway macrophages: a novel biomarker of eosinophilic inflammation in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; Jul;126: 61-9.e3.
 - 23 Kerzerho J, Wunsch D, Szely N, Meyer HA, Lurz L, et al. Effects of systemic versus local administration of corticosteroids on mucosal tolerance. *J Immunol.* 2012; Jan 1;188: 470-6.
 - 24 Belda J, Margarit G, Martinez C, Bellido-Casado J, Casan P, et al. Anti-inflammatory effects of high-dose inhaled fluticasone versus oral prednisone in asthma exacerbations. *Eur Respir J.* 2007; 30: 1143-9.
 - 25 Baigelman W, Chodosh S, Pizzuto D, Cupples LA. Sputum and blood eosinophils during corticosteroid treatment of acute exacerbations of asthma. *Am J Med.* 1983; 75: 929-36.
 - 26 Claman DM, Boushey HA, Liu J, Wong H, Fahy JV. Analysis of induced sputum to examine the effects of prednisone on airway inflammation in asthmatic subjects. *J Allergy Clin Immunol.* 1994; 94: 861-9.
 - 27 Di Franco A, Bacci E, Bartoli ML, Cianchetti S, Dente FL, et al. Inhaled fluticasone propionate is effective as well as oral prednisone in reducing sputum eosinophilia during exacerbations of asthma which do not require hospitalization. *Pulm Pharmacol Ther.* 2006; 19: 353-60.
 - 28 Dente FL, Bacci E, Bartoli ML, Cianchetti S, Costa F, et al. Effects of oral prednisone on sputum eosinophils and cytokines in patients with severe refractory asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010; 104: 464-70.
 - 29 Scheicher ME, Teixeira MM, Cunha FQ, Teixeira AL, Jr., Filho JT, et al. Eotaxin-2 in sputum cell culture to evaluate

- asthma inflammation. *Eur Respir J.* 2007; 29: 489-95.
- 30 Barratt S. Mepolizumab in corticosteroid-resistant eosinophilic asthma. *Thorax.* 2009; 64: 552.
 - 31 Bacci E, Cianchetti S, Bartoli ML, Dente FL, Franco AD, et al. Low Sputum Eosinophils Predict the Lack of Response to Beclomethasone in Symptomatic Asthmatic Patients. *Chest.* 2006; 129: 565-72.
 - 32 Barnes PJ. Corticosteroids: the drugs to beat. *Eur J Pharmacol.* 2006; 533: 2-14.
 - 33 Chung KF. Inflammatory biomarkers in severe asthma. *Curr Opin Pulm Med.* 2012.
 - 34 Keatings VM, Jatakanon A, Worsdell YM, Barnes PJ. Effects of inhaled and oral glucocorticoids on inflammatory indices in asthma and COPD. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997; 155: 542-8.
 - 35 O'Byrne PM, Inman MD, Parameswaran K. The trials and tribulations of IL-5, eosinophils, and allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2001; 108: 503-8.
 - 36 Ying S, Humbert M, Barkans J, Corrigan CJ, Pfister R, et al. Expression of IL-4 and IL-5 mRNA and protein product by CD4+ and CD8+ T cells, eosinophils, and mast cells in bronchial biopsies obtained from atopic and nonatopic (intrinsic) asthmatics. *J Immunol.* 1997; 158: 3539-44.
 - 37 Dente FL, Carnevali S, Bartoli ML, Cianchetti S, Bacci E, et al. Profiles of proinflammatory cytokines in sputum from different groups of severe asthmatic patients. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006; 97: 312-20.
 - 38 Kikuchi I, Kikuchi S, Kobayashi T, Hagiwara K, Sakamoto Y, et al. Eosinophil trans-basement membrane migration induced by interleukin-8 and neutrophils. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006; 34: 760 -5.
 - 39 Robinson DS, Hamid Q, Ying S, Tsicopoulos A, Barkans J, et al. Predominant TH2-like Bronchoalveolar T-Lymphocyte Population in Atopic Asthma. *N Engl J Med.* 1992; 326: 298-304.

Figura 1. Fluxograma da seleção de estudos

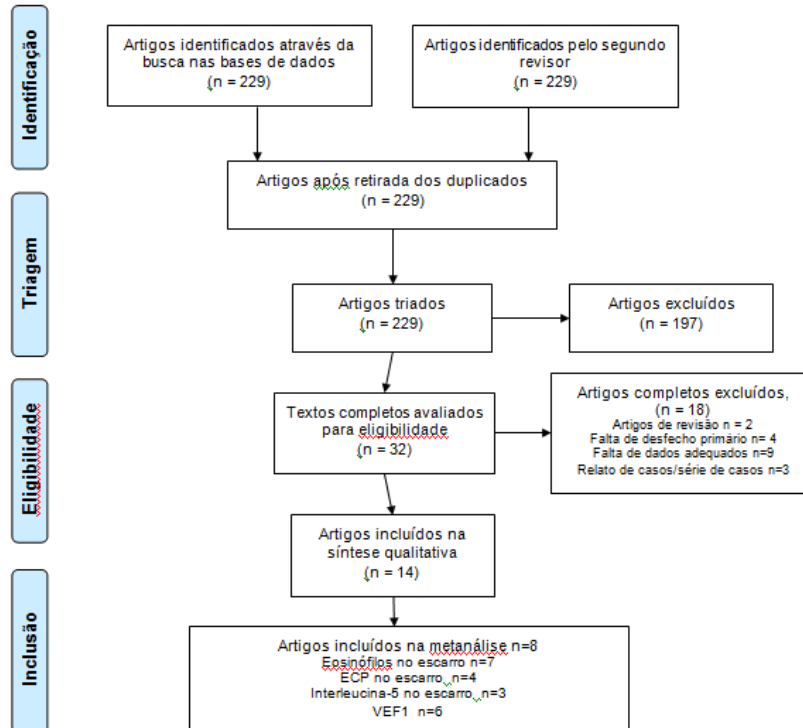
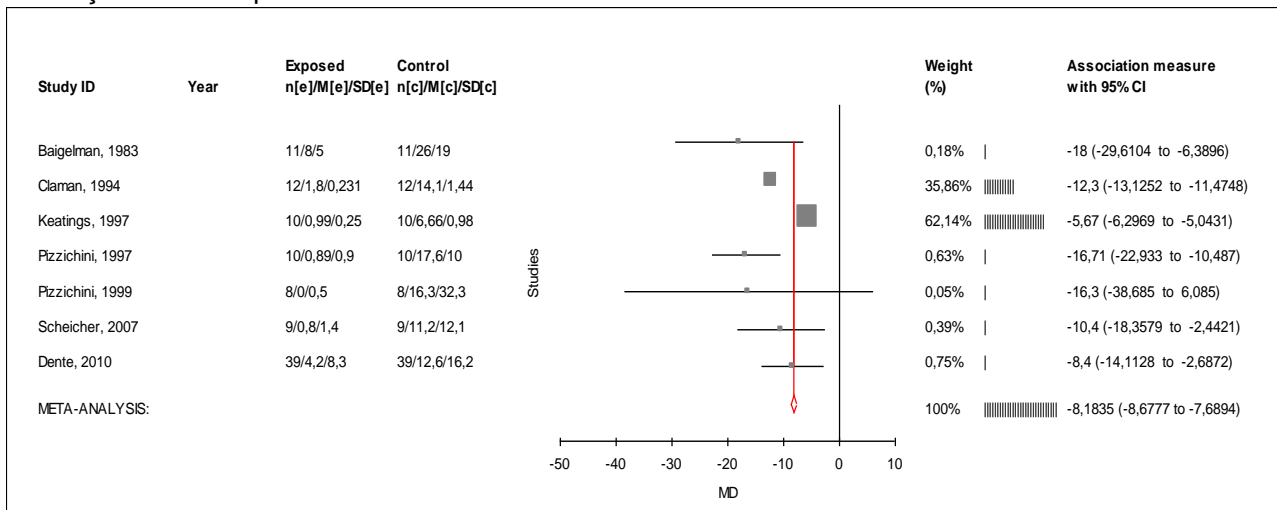


Figura 2 – Gráfico Forest Plot demonstrando Redução nos níveis de Eosinófilos no escarro após intervenção oral com prednisona



$Q=168,13$; $p<0,001$; $z=32,45$; $I^2=96,43\%$

m – média

SD – desvio padrão

95% CI - intervalo de confiança de 95%

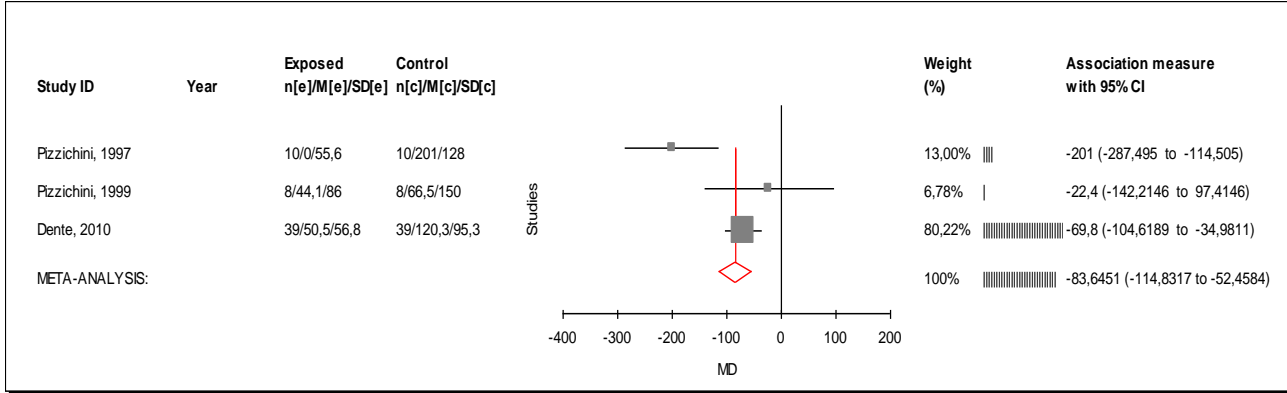
n – tamanho da amostra

Q – estatística Q

p – valor de p

I^2 – teste de Higgins

Figura 3 – Gráfico Forest Plot demonstrando Redução nos níveis de Interleucina-5 no escarro após intervenção com prednisona



$Q=8,68; p=0,013; I^2=76,97\%$

m – média

SD – desvio padrão

IC95% - intervalo de confiança de 95%

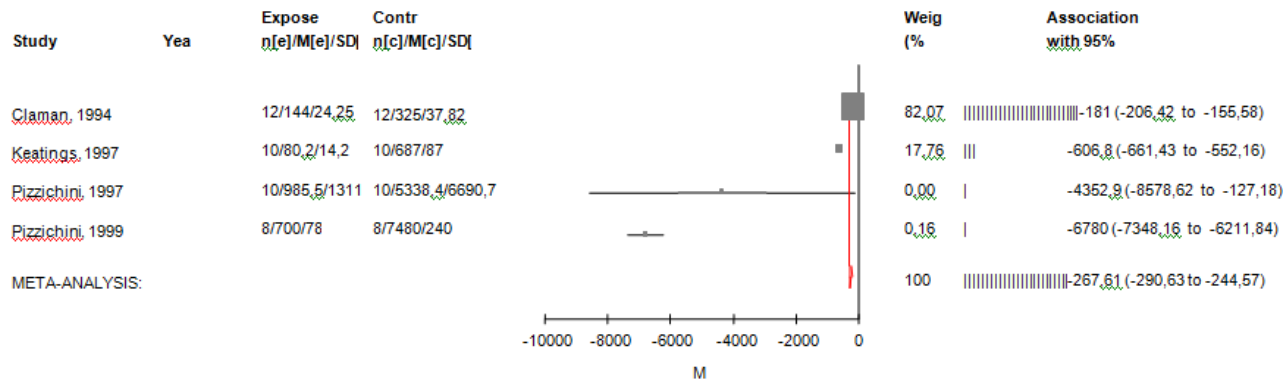
n – tamanho da amostra

Q – estatística Q

p – valor de p

I^2 – teste de Higgins

Figura 4 – Gráfico Forest Plot demonstrando Redução nos níveis de PCE no escarro após intervenção oral com prednisona



$Q=700,94$; $p<0,001$; $I^2=99,57\%$

m – média

SD – desvio padrão

IC95% - intervalo de confiança de 95%

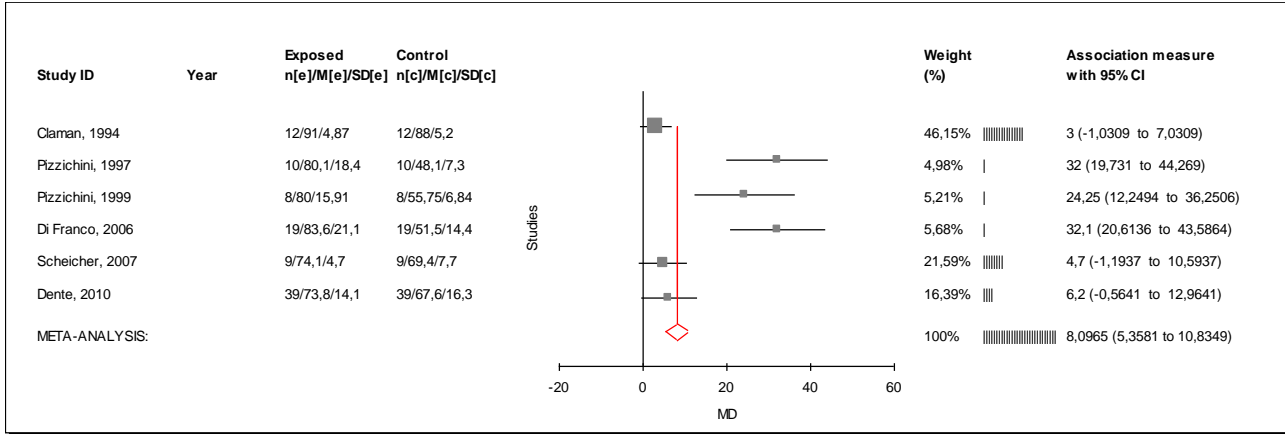
n – tamanho da amostra

Q – estatística Q

p – valor de p

I^2 – teste de Higgins

Figura 5 – Gráfico Forest Plot demonstrando Aumento no VEF1(%) após intervenção com prednisona



$Q=43,06$; $p<0,001$; $z=5,79$; $I^2=89,14\%$

m – média

SD – desvio padrão

IC95% - intervalo de confiança de 95%

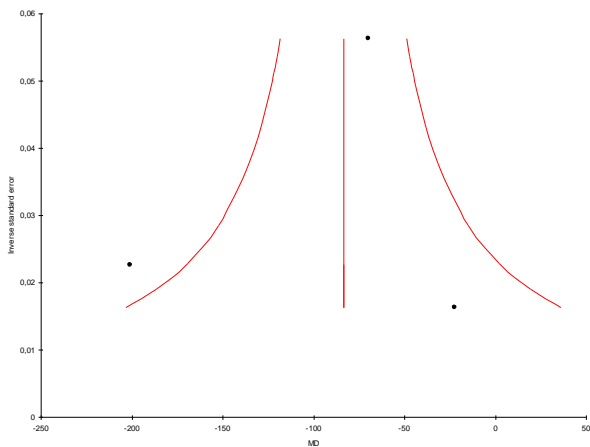
n – tamanho da amostra

Q – estatística Q

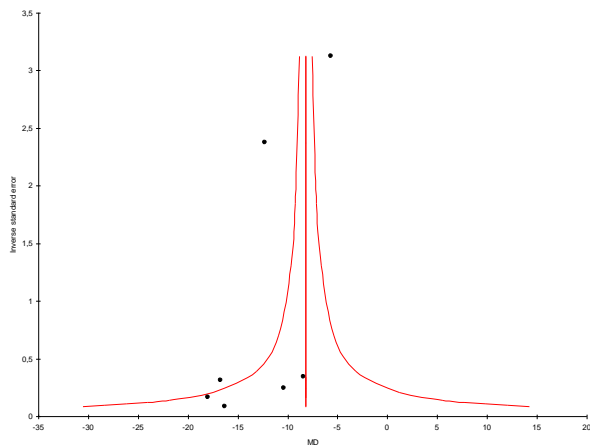
p – valor de p

I^2 – teste de Higgins

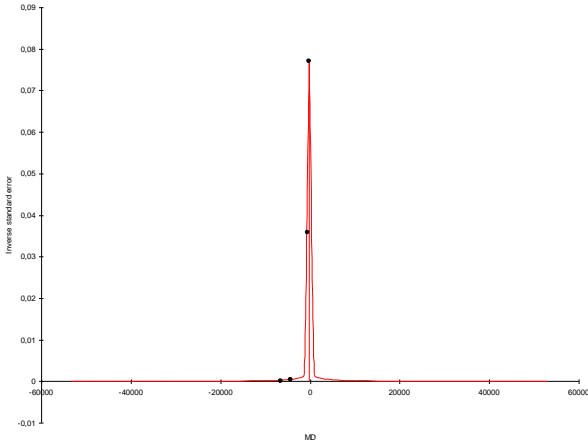
Figura 6 – Funnel plots
Interleucina-5 no escarro



Eosinófilos no escarro



ECP no escarro



VEF1

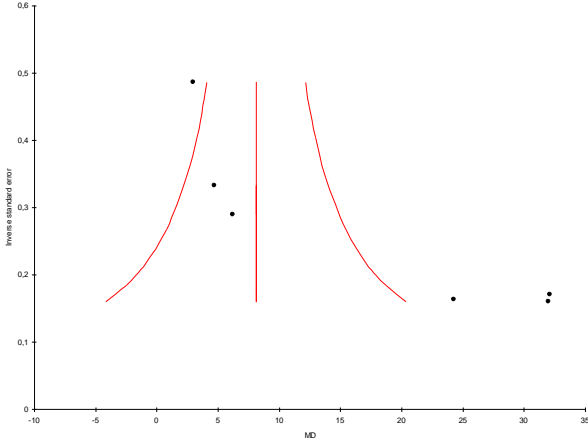


Tabela 1. Características dos estudos incluídos

Referência	Características do estudo	Tratamento	Resultados
Baigelman, 1983	11 pacientes asmáticos (3 masculino, 8 feminino), 29-60 anos, tenham sido acompanhados por pelo menos 4 anos Exacerbação de asma	80mg prednisona por 3 dias	Eosinófilos no escarro: -antes: 26.0%±19.0(sd); após: 8.0%±5.0(sd) ECP no escarro (ug/mL): - não aferida VEF1(L): -antes: 1.03±0.41L(sd); após: 1.32±0.51L(sd) IL-5: - não aferida
Claman, 1994	Ensaio clinico randomizado, 24 asmáticos, (12 grupo prednisona oral (7 masculino, 5 feminino) e 12 grupo placebo (6 masculino, 6 feminino). Critérios de exclusão foram uso de esteróides inalatório ou oral nas últimas 6 semanas, infecção de vias aéreas superiores nas últimas 6 semanas e história de tabagismo com mais de 10 maços-ano. Exacerbação de asma	0,5mg/kg/dia por 6 dias	Eosinófilos no escarro: -antes: 14.1%±5.0(se); após: 1.8%±0.8(se) ECP no escarro (mcg/mL): -antes: 325±131(se); após: 144±84(se) VEF1(%): -antes: 88±5.2(sd); após: 91±4.87(sd) IL-5: - não aferida
Keatings, 1997	Ensaio clinico cruzado simples cego, 15 pacientes com DPOC (excluídos da metanálise), 11 asmáticos leve persistente (10 incluídas para análises, 1 perda). Média de idade 29,8±3,4 anos, média VEF1 95,7%±5,7 Asma estável	30mg prednisolona diário por 2 semanas	Eosinófilos no escarro: -antes: 6.66%± 0.98(sd); após: 0.99±0.25(sd) ECP no escarro (mcg/L): -antes: 687.0±87.0(sd); após: 80.2±14.2(sd) VEF1(% and L): -antes (%): 95.9%±5.7(sd); após: (não descrito) -antes (L): (não descrito); após: 3.92L±0.32(se) IL-5: -não aferido
Pizzichini, 1997	10 pacientes asmáticos Ensaio de intervenção Exacerbação de asma	30mg prednisona diários por 5 dias seguidos pela redução a zero no dia 10.	Eosinófilos no escarro: -antes: 17.6%±10.0 (sd); após: 0,89±0.9 (sd) ECP no escarro (mcg/L): -antes: 5338.4±6690.7(sd); após: 985.5±1311(sd) VEF1(L): -antes: 1.5±0.3(sd); após: 2.5±0.5(sd) IL-5 (pg/mL): -antes: 201± 128(sd); após: 0.0±55,6(sd)
Pizzichini, 1999	8 asmáticos dependentes de prednisona (5 feminino, 3 masculino, 33 a 65 anos) >12% variabilidade no VEF1, média 18.5% (variação 13±27%) Ensaio de intervenção	30mg de prednisona diários por 1 semana	Eosinófilos no escarro: -antes: 16.3%±32.3(sd); após: 0.0%±0.5(sd) ECP no escarro (mcg/L): -antes: 7480±5240(sd); após: 700±784(sd) VEF1(%): -antes: 55.7±6.84(sd); após: 80.0±15.91(sd)

	Asma Severa		IL-5 (pg/mL): - antes: 66.5±150(sd); após:44.1±86(sd)
Di Franco, 2006	Ensaio Clínico randomizado, 18 fluticasona 1000mcg, 19 prednisona com curso de redução. Quarenta sujeitos não fumantes adultos (9 masculino e 31 femininos, média de idade 45±13 anos) Exacerbação de asma	Prednisona 40 mg/dia com alvo até 10 mg/dia por redução da dose em 5mg todo dia seguinte (6 dias)	Eosinófilos no escarro: -antes: 52.0%±(not described); após: 11.0%±(not described) ECP no escarro (mcg/L): -antes: 904± (not described); após: (not described) VEF1(%) -antes: 51.5±14.4(sd); após: 83.6±21.1(sd) IL-5: -não aferido
Scheicher, 2007	No total, 51 sujeitos foram incluídos. 30 pacientes asmáticos estáveis (13 masculino e 17 feminino com 41 anos de média de idade). 21 pacientes asmáticos utilizavam corticóide inalatório regular. Nove asmáticos não-controlados,não-tratados (somente broncodilatador) Foram estudados em dois pontos: antes (pré-tratamento) e após (pós-tratamento) oral com prednisona 40mg/dia por 14 dias. Asma estável	Prednisona 40 mg/dia por 14 dias	Eosinófilos no escarro: -antes: 11.2%±12.1(sd); após: 0.8%±1.4(sd) ECP no escarro: - não aferido VEF1(%) -antes: 69.4±7.7(sd); após: 74.1±4.7(sd) IL-5: -não aferido
Dente, 2010	Ensaio clinico randomizado, 59 pacientes com asma refratária severa (39 prednisona, 20 placebo) Asma severa	Prednisona oral 0,5mg/kg/dia por 2 semanas	Eosinófilos no escarro: -antes: 12.6%±16.2(sd); após: 4.2%±8.3(sd) ECP no escarro: - não aferido VEF1(%) -antes: 67.6±16.3(sd); após: 73.8±14.1(sd) IL-5 (pg/mL): -antes: 120.3±95.3(sd); após: 50.5±56.8(sd)

PERSPECTIVAS FUTURAS

DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é heterogênea e caracteriza-se por graus variáveis de obstrução no fluxo de ar das vias aéreas. Classicamente existem dois fenótipos distintos clinicamente: bronquite crônica e enfisema. Além dos sintomas decorrentes da obstrução no fluxo aéreo a DPOC caracteriza-se também por exacerbações. Em particular, pacientes com bronquite crônica apresentam uma maior tendência (risco) às exacerbações. As diretrizes para o manejo da DPOC tem dado particular atenção a ocorrência das mesmas e alternativas que possam preveni-las. Esta preocupação é embasada principalmente no fato de que repetidas exacerbações por DPOC levam à deterioração da saúde e qualidade de vida, além de ser um importante desfecho na história natural da doença, não somente por representarem um considerável peso econômico, mas, mais importante, porque aceleram a progressão da doença e também estão relacionadas com morte prematura.

Outra premissa das atuais diretrizes do manejo da DPOC é a ocorrência de comorbidades que podem alterar a história natural da doença. Nosso estudo enfatizou a ocorrência de refluxo gastroesofágico (RGE) em associação com DPOC (oito vezes maior). Além disso, também foi demonstrado um risco considerável de exacerbações (três vezes maior) quando existe associação entre RGE e DPOC. A importância desta associação baseia-se em que o RGE é uma condição modificável, e o seu tratamento poderia implicar em uma melhora na avaliação de riscos futuros e modificação na progressão da doença.

Estudos populacionais devem ser delineados com o intuito de se investigar a verdadeira associação entre RGE e DPOC. Outra pergunta pendente seria o impacto do tratamento do RGE nos diferentes fenótipos de DPOC. O uso de bloqueador de bomba de prótons já foi testado em pacientes com DPOC sem RGE em apenas um ensaio clínico demonstrando benefício na diminuição do risco de exacerbações. O impacto desta medida já foi testado na asma com resultados desanimadores. Um indício de que os resultados possam ser mais relevantes na DPOC do que na asma é que a inflamação neutrofílica encontrada na DPOC poderia condizer com a inflamação proporcionada pelo

RGE.

Uma análise comparativa dos pacientes com DPOC, corrigidas por fenótipo, tabagismo, índice de massa corpórea, uso de medicações e função pulmonar seria o mais forte argumento para a presença ou ausência do papel do RGE nas exacerbações por DPOC.

ASMA

A asma também é uma doença heterogênea. Uma das características desta heterogeneidade é o processo inflamatório das vias aéreas. A diversidade deste processo inflamatório sabe-se hoje, implica também em resposta heterogênea aos diferentes tratamentos. Com base no processo inflamatório pode-se dividir a asma em dois fenótipos principais: eosinofílica e não eosinofílica.

As novas diretrizes de manejo da asma têm se preocupado, além do controle, com a avaliação de riscos futuros. Entre os principais itens de avaliação dos riscos futuros estão o pobre controle clínico, declínio da função pulmonar e a frequência das exacerbações. O impacto do tratamento é de marcada influência nos riscos futuros, principalmente no controle clínico e redução da frequência de exacerbações.

No presente estudo demonstramos o impacto do tratamento com corticosteroide oral, neste caso a prednisona, na asma eosinofílica. Um curso oral de prednisona determina uma marcada diminuição (oito vezes) da proporção de eosinófilos no escarro culminando com a presença ocasional destas células no escarro.

Adicionalmente o tratamento com prednisona por período entre 7 e 14 dias, leva a uma significativa redução dos níveis de marcadores associados ao processo inflamatório eosinofílico como a interleucina 5 e proteína catiônica eosinofílica (ECP). Estes efeitos antiinflamatórios foram acompanhados por significativo aumento no VEF1. Estes resultados não são a regra no tratamento da asma onde claramente existem indivíduos não responsivos aos corticosteróides inalados ou orais (asma não eosinofílica) e indivíduos com uma resposta parcial aos corticosteróides inalatórios (asma prednisona dependente). Esta heterogeneidade na resposta reforça a necessidade de investigação da asma para diferenciação do fenótipo inflamatório

e com isto uma melhor previsibilidade quanto à resposta aos diversos tratamentos.

De particular importância é o reconhecimento da asma prednisona dependente e da asma resistente a prednisona. Os aspectos de dependência ou resistência à corticoterapia também podem elucidar um caminho para necessidade de terapias adicionais como anticorpos monoclonais anti interleucina-5. Claramente na asma prednisona dependente o uso não sistêmico do corticosteroide leva a uma resposta terapêutica pobre. Nestes, o uso de terapêuticas alternativas com anticorpos monoclonais contra, por exemplo, a interleucina 5 tem descortinado uma nova alternativa para o tratamento destes pacientes.