

AVALIAÇÃO DA PROTEÍNA C–REATIVA E FIBRINOGÊNIO NOS ESTÁGIOS AVANÇADOS DA DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA

Rafael Neves de Souza Costa*
Luana Pereira Maia**
Guilhardo Fontes Ribeiro***

RESUMO: A Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) é considerada uma Síndrome Inflamatória Pluricelular Sistêmica Crônica, caracterizada por um processo inflamatório permanente que não se restringe ao sistema respiratório e que predispõe limitações do fluxo aéreo e outras comorbidades. Sendo assim, é de suma importância a análise de proteínas de fase aguda, pois concentrações elevadas dessas estão intimamente relacionadas ao pior prognóstico. O objetivo do estudo foi avaliar os níveis de Proteína C–Reativa (PCR) e Fibrinogênio entre os pacientes com DPOC de estágios 3 e 4. Para esse fim, foi realizado um estudo de corte transversal, no qual foram analisados dados coletados de prontuários de 105 portadores de DPOC, de níveis de gravidade 3 e 4, obedecendo aos critérios da Global initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2015, assistidos por um ambulatório de referência no atendimento dessa enfermidade. O estudo revelou, em relação ao estágio de gravidade 3, uma mediana de PCR e Fibrinogênio de 2,91 mg/L e 331,5 mg/dL, respectivamente, enquanto que, para o estágio 4, esses valores foram, em sequência, 5,4 mg/L e 345,5 mg/dL. Embora a apresentação da DPOC seja mais severa nos pacientes com gravidade 4 em relação aos de gravidade 3, ao nível de 5% de significância não se pode excluir a hipótese de igualdade em relação aos níveis de PCR e Fibrinogênio entre esses estágios. Pode–se concluir que, embora os níveis dos marcadores inflamatórios estudados não diferissem com o estágio de gravidade da DPOC, os níveis de PCR ratificaram a maior predisposição desses enfermos em desenvolverem Doença Arterial Coronariana.

PALAVRAS–CHAVE: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; Proteína C–Reativa; Fibrinogênio.

EVALUATION OF C–REACTIVE PROTEIN AND FIBRINOGEN IN ADVANCED STAGES OF CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE

ABSTRACT: Chronic Obstructive Lung Disease (COLD) comprises a chronic systemic pluricellular inflammatory syndrome characterized by a permanent inflammatory process which is not restricted to the respiratory system but predisposes to limitations of the aerial flow and other co–diseases. The analysis of proteins in the acute phase is relevant since their high concentrations are closely related to the worst forecast. Current analysis evaluated the levels of C–Reactive Protein (CRP) and Fibrinogen among patients with COLD, at stages 3 and 4. The transversal study investigated data retrieved from clinical charts of 105 COLD bearers at 3 and 4 levels complying with criteria of the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2015, attended at a reference clinic. At stage 3, the study showed a median CRP and Fibrinogen of 2.91 mg/L and 331.5 mg/dL respectively, whereas at stage 4, rates were 5.4 mg/L and 345.5mg/dL. Although COLD is 5% more severe at stage 4 when compared to that at stage 3, one cannot exclude the hypothesis of equality with regard to CRP and Fibrinogen levels between the stages. Although the levels of inflammatory markers studied differ with COLD’s severity stage, CRP levels confirmed a higher predisposition of patients when they developed Arterial Coronary Disease.

KEYWORDS: Chronic Obstructive Lung Disease; C–Reactive Protein; Fibrinogen.

* Graduando em medicina pela Faculdade de Tecnologia e Ciência (FTC), Brasil; E–mail: rneves91@gmail.com

** Graduanda em medicina pela Universidade Federal do Recôncavo da Bahia (UFRB), Brasil.

*** Doutor em Medicina e Saúde da Família pela Fundação Bahiana para Desenvolvimento das Ciências; Docente no curso de medicina na Faculdade de Tecnologia e Ciência (FTC), Brasil.

INTRODUÇÃO

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) vem sendo gradativamente considerada como uma Síndrome Inflamatória Pluricelular Sistêmica Crônica, com nível de gravidade e resposta terapêutica diferenciada de acordo com o fenótipo clínico da doença. Essa síndrome, caracterizada por uma obstrução crônica das vias aéreas inferiores de caráter não totalmente reversível, associado, muitas vezes, a uma destruição progressiva do parênquima pulmonar, é provocada por um processo inflamatório anormal e crônico que limita o fluxo aéreo, tendo como principal causa a exposição às partículas e/ou gases tóxicos, sobretudo à fumaça do cigarro. É uma das principais causas de morbidade, atualmente representa a quarta principal causa de morte no mundo e acomete preferencialmente o sexo masculino, na quinta e na sexta década de vida (GAN et al., 2015; GOLD, 2015; CAVAILLES et al., 2013; CAMPOS, 2006; DOURADO et al., 2006).

Segundo dados da World Health Organization (WHO), a DPOC era a sexta causa de morte em 1990 e se tornará a terceira maior causa de morte no mundo em 2020 e estima-se que será a quarta principal causa de morte em 2030. No Brasil, assim como no restante do mundo, ela tem impacto significativo na morbidade e mortalidade, sendo responsável, nos últimos anos, por 270 mil hospitalizações e cerca de 30 mil óbitos anuais (GOLD, 2015; RIBEIRO, 2008; CAMPOS, 2006).

Essa doença, além de provocar impacto no âmbito da saúde, acarreta grande impacto na esfera econômica e social, sendo considerada, atualmente, um importante problema de saúde pública. Conforme o manual atualizado em 2015, intitulado *Global Strategy for the diagnosis, management, and prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, da GOLD, a União Europeia tem um gasto anual de 38,6 bilhões de euros, cerca de 56% do total direcionado para as doenças respiratórias, voltados diretamente para DPOC, já os Estados Unidos, 29,5 bilhões de dólares. O Brasil, segundo dados do DATASUS, tem um gasto anual de cerca de R\$ 100 milhões com a DPOC (GOLD, 2015; RIBEIRO, 2008).

Além do ônus econômico, há, sobretudo, o prejuízo social, no qual o portador da DPOC, por limitações físicas, acaba se distanciando da realidade em que vivia, perdendo, de forma gradativa, não só o convívio social de outrora, mas também a sua própria independência. Como essa doença é progressiva e incapacitante, ela tem contribuído significativamente para a diminuição da qualidade de vida tanto dos portadores como dos familiares responsáveis por tais e vem se tornando um grande fator de risco para quadros de depressão e ansiedade (JARDIM; OLIVEIRA; NASCIMENTO, 2004).

Embora seja considerada um grande problema de saúde pública a DPOC ainda não recebe a atenção devida, uma vez que, apesar dos números alarmantes, ainda é uma doença muito subdiagnosticada. De acordo com os dados do Projeto Latino-Americano de Investigação em Obstrução Pulmonar, cerca de 87% dos pacientes, em São Paulo, não receberam diagnóstico correto da doença em 2005. Isso prova a necessidade de maior atenção por parte do governo e do sistema de saúde a essa enfermidade (MENEZES et al., 2005).

Essa enfermidade limitante é caracterizada, principalmente, pela manifestação de tosse e dispneia crônica. Seu diagnóstico é realizado pela presença do índice de tiffeneau menor que 70%, independente do uso de broncodilatador, e é classificada em quatro estágios de gravidade (Tabela 1) pela GOLD de acordo com os níveis do volume expiratório, forçado no 1º s. (VEF1) (GOLD, 2015).

Tabela 1. Classificação de gravidade da limitação do fluxo aéreo em pacientes com DPOC (Baseado no VEF1 pós-broncodilatador)

Estágios GOLD	Gravidade	VEF1 pós-broncodilatador
Em pacientes com índice de tiffeneau <70%:		
1	Leve	VEF1 > 80% do previsto
2	Moderada	50% ≤ VEF1 < 80% do previsto
3	Grave	30% ≤ VEF1 < 50% do previsto
4	Muito Grave	VEF1 < 30% do previsto

Fonte: GOLD (2015)

Muitos estudos atuais ressaltam o caráter sistêmico da DPOC, ou seja, há evidências de que o processo inflamatório na doença não seja restrito aos pulmões, e que eventos semelhantes ao que ocorre ao nível dos pulmões, como estresse oxidativo e concentrações elevadas de citocinas pró-inflamatórias e células inflamatórias, possa também ocorrer, embora em menor intensidade, em outros locais, como coração, vasos, laringe, bexiga, entre outros (GAN et al., 2015; GOLD, 2015; CAVAILLES et al., 2013; MARTÍNEZ; ÁLVAREZ-SALA, 2012; ROSENBERG; KALHAM, 2012; NUSSBAUMER-OCHSNER; RABE, 2011; RIBEIRO, 2008; CAMPOS, 2006; DOURADO et al., 2006). Assim, por ser considerada uma doença sistêmica, vários mediadores inflamatórios, como proteína C-Reativa (PCR) e fibrinogênio, podem ser utilizados como indicadores dessa doença (GAN et al., 2015; AGASSANDIAN et al., 2014; DAHL et al., 2014; SHAW et al., 2014; AGUSTÍ; FANER, 2012; HEIDARI; 2012; KARADAG et al., 2008b).

A PCR é uma proteína de fase aguda, descoberta no início da década de 1930, sintetizada, predominantemente, pelos hepatócitos a partir do estímulo da interleucina – 6 em resposta à lesão tecidual ou à inflamação (SMITH et al., 2014; THOSEM et al., 2013; ALBU et al., 2012; BRAIDO et al., 2012; HEIDARI, 2012). Por não possuir grande variação diurna, como muitos marcadores de fase aguda, e por possuir boa estabilidade, alta sensibilidade, boa reprodutibilidade e precisão, a PCR atualmente é considerada um importante marcador inflamatório (KARADAG et al., 2008b; DAHL et al., 2007; SANTOS et al., 2003; OTSUJI et al., 1982).

Estudos recentes têm demonstrado que a PCR, além de estar presente nos tecidos inflamados, vasos ateroscleróticos e no miocárdio infartado, tem forte associação com a disfunção endotelial, extensão e gravidade da doença cardiovascular. Acredita-se que esse marcador inflamatório seja capaz de aumentar a expressão do fator tecidual, ligar-se às lipoproteínas plasmáticas e ativar o sistema complemento, presente na maioria das células esponjosas das placas ateroscleróticas (AGASSANDIAN et al., 2014; DAHL et

al., 2007; SANTOS et al., 2003).

O fibrinogênio é uma glicoproteína plasmática sintetizada, sobretudo, nos hepatócitos, e que atua no processo de coagulação e pode ser considerada, assim como a PCR, uma proteína de fase aguda, uma vez que sua concentração pode aumentar cerca de 100 a 200% durante processos inflamatórios (DAHL et al., 2014; HIGASHIMOTO et al., 2009; VERHOVSEK et al., 2008; OTSUJI et al., 1982).

Níveis elevados dessa proteína no plasma estão relacionados à lesão endotelial e ao aumento do risco de doenças cardiovasculares (POLATLI et al., 2014; VERHOVSEK et al., 2008). Por essas propriedades, o fibrinogênio tem se destacado na prática clínica como marcador inflamatório de inúmeras doenças, dentre elas, a DPOC (DUVOIX et al., 2015; SHIBATA et al., 2013; THOMSEN et al., 2013; KARADAG et al., 2008a).

Tendo-se em vista a importância do processo inflamatório na patogênese da DPOC e as atuais correlações entre os marcadores inflamatórios, PCR e fibrinogênio, com a função pulmonar, comorbidades, hospitalizações e mortalidade dos portadores de DPOC, é de grande importância a avaliação dos níveis séricos desses marcadores nos diversos estágios da doença, sobretudo nos estágios 3 e 4, os quais expressam condições clínicas mais graves da doença (DUVOIX et al., 2015; DAHL et al., 2014; POLATLI et al., 2014; SMITH et al., 2014; THOMSEN et al., 2013; SILVA; PAIS DE LACERDA, 2012; HIGASHIMOTO et al., 2009; KARADAG et al., 2008a; JOPPA et al., 2006).

O objetivo do presente estudo foi avaliar os níveis de PCR e fibrinogênio entre os pacientes com DPOC de estágios 3 e 4, acompanhados em um ambulatório de referência no atendimento ao portador de DPOC, no município de Salvador – BA.

2 MÉTODOS

O estudo utilizou o método observacional de corte transversal, com coleta retrospectiva de dados primários. Foi realizado em um ambulatório de referência de atendimento ao portador de DPOC, de

nível terciário, em Salvador – BA. Nesse ambulatório trabalham o médico responsável pelo serviço e seus estagiários, realizando acompanhamento dos portadores de DPOC previamente diagnosticados e recebendo novas demandas, quando solicitado. Atualmente, a população assistida é composta por 421 portadores de DPOC, predominantemente de classe social baixa, carente, com baixa informação e usuários do Sistema Único de Saúde.

Preencheram os critérios de inclusão os 105 pacientes portadores de DPOC de estágios 3 e 4, de acordo com os critérios da GOLD 2015, que possuíam registros dos níveis de pelo menos um dos marcadores inflamatórios estudados, PCR e fibrinogênio. Para o diagnóstico de DPOC, considerou-se o diagnóstico presente no prontuário médico, realizado por médico assistente, com base nos dados clínicos e exames complementares.

Foram considerados critérios de exclusão a presença de outras doenças pulmonares e registros dos níveis de PCR e fibrinogênio não obtidos, respectivamente, pelos métodos de Imunoturbidimetria e Clauss.

A coleta de dados foi realizada no período de janeiro a agosto de 2014, com base nos prontuários dos pacientes registrados no ambulatório entre 2008 e 2013, pelo estudante e pelo orientador. Para sistematização da coleta dos dados foi utilizado um roteiro estruturado que abordava todas as variáveis definidas.

Para a análise descritiva, as variáveis categóricas foram expressas por meio de suas proporções e calcularam-se médias e desvios-padrão para as variáveis contínuas com distribuição paramétricas e medianas e quartis para as não paramétricas.

Para a determinação das variáveis associadas à maior gravidade do DPOC (classe 4), as variáveis categóricas foram, na análise inferencial univariada, comparadas por meio do Teste de qui-quadrado ou Teste Exato de Fisher, conforme a aplicabilidade. Para as variáveis contínuas com distribuição paramétricas, foram utilizados o Teste T de Student para amostras

independentes, ou o teste não paramétrico de Mann-Whitney. Os pressupostos quanto à multicolinearidade/redundância, linearidade e casos aberrantes não foram violados.

Todos os testes foram bicaudais e foi adotado o valor de significância de $p < 0,05$. Os dados foram analisados com auxílio do software Statistical Package for Social Sciences (SPSS, versão 20.0, EUA).

A pesquisa em questão foi submetida ao Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Santa Izabel conforme a resolução do Conselho Nacional de Saúde, número 196/96, e aprovado sob o número 496.043 em 25 de novembro de 2013.

3 RESULTADOS

Dos 105 prontuários analisados, 67 eram referentes a portadores de DPOC estágio 3, e 38, ao estágio 4. O sexo masculino foi o mais prevalente na população, sendo responsável por 52,4% (55) do total da amostra, e a média de idade dos pacientes foi de 65,5 anos \pm 11,5. Em relação às manifestações estudadas nesses pacientes, foi verificado que a presença delas foi marcante na amostra, estando a dispneia presente em 98,9% (91); a tosse, em 63,7% (58); e a expectoração, em 53,1% (43) (Tabela 2).

Considerando-se a exposição ao tabaco entre as duas classes da DPOC estudada, verificou-se que a prevalência do tabagismo e da exposição à fumaça de fogão à lenha foram mais frequentes na DPOC estágio 3, enquanto a média da carga tabágica foi maior na DPOC estágio 4, porém essa diferença encontrada entre os dois grupos não foi estatisticamente significativa após a aplicação do Teste T de Student (Tabela 2).

Tabela 2. Características demográficas, manifestações e exposição ao tabaco dos portadores de DPOC no serviço de acompanhamento aos portadores de DPOC em ambulatório de referência—Salvador, 2014

Variável	Geral	DPOC grau III	DPOC grau IV	Valor <i>p</i>
	N = 105	N = 67	N = 38	
Sexo do paciente				
Masculino	55 (52,4)	34 (50,7)	21 (55,2)	0,656
Idade (média ± DP)	65,5 ± 11,5	65,7 ± 10,4	65,2 ± 13,3	0,716
Tabagismo	79 (85,9)	52 (88,1)	27 (81)	0,404
Carga tabágica (média ± DP)	41,61 ± 27,01	39,62 ± 22,85	45,60 ± 34,18	0,424
Exposição à fumaça de fogão a lenha	47 (60,3)	32 (64)	15 (53,6)	0,367
Dispneia	91 (98,9)	59 (98,3)	32 (100)	0,463
Tosse	58 (63,7)	37 (61,7)	21 (67,7)	0,586
Expectoração	43 (53,1)	27 (52,9)	16 (53,3)	0,973

Os valores são apresentados por n (%), exceto se especificados.
DP: Desvio padrão

No que diz respeito aos marcadores inflamatórios estudados, PCR e Fibrinogênio, dos 105 pacientes, 102 apresentaram dados sobre o primeiro, sendo 66 no estágio 3 e 36 no estágio 4, e 48 sobre o segundo, sendo 30 no estágio 3 e 18 no estágio 4.

Observou-se que a mediana e o intervalo interquartilico na população foram, respectivamente, 4,05 mg/L e 5,70 mg/L para o PCR, e 334,3 mg/dL e 114,25 mg/dL para o Fibrinogênio. Na análise dos subgrupos, no que tange à PCR, evidenciou-se que a mediana e o mean rank no estágio 3 da DPOC foram 2,91 mg/L e 49,98, respectivamente, enquanto no estágio 4 foram, em sequência, 5,40 mg/L e 54,29. Na avaliação do fibrinogênio entre os grupos da DPOC, constatou-se que a mediana e mean rank na classe 3 da DPOC foram, respectivamente, 351 mg/dL e 22,52, e na classe 4 da DPOC foram, nessa ordem, 345,50 mg/dL e 27,81 (Tabela 3).

Tabela 3. Descrição dos marcadores inflamatórios, de acordo com o estágio, nos portadores de DPOC no serviço de acompanhamento aos portadores de DPOC em ambulatório de referência—Salvador, 2014

Variável	Geral	DPOC grau III	DPOC grau IV	Valor <i>p</i>
	N = 105	N = 67	N = 38	
PCR	4,05	2,91 (49,98)	5,40 (54,29)	0,481
Fibrinogênio	334,3	331,50 (22,52)	345,50 (27,81)	0,205

Os valores são apresentados por mediana (mean rank)

Apesar da diferença encontrada nos níveis de PCR e fibrinogênio entre os diferentes estágios da DPOC, após a aplicação do Teste de Mann–Whitney, não houve evidências suficientes para se rejeitar a hipótese de igualdade nas distribuições desses marcadores entre os pacientes de gravidade 3 comparados aos pacientes de gravidade 4.

4 DISCUSSÃO

O presente estudo demonstrou prevalência maior no sexo masculino, 52,4 % (55), em comparação com o sexo feminino, 47,6 % (50), embora essa diferença não seja tão expressiva, assim como encontrado pela GOLD (2015). Acredita-se que essa redução atual na diferença de acometimento entre os sexos seja reflexo da mudança de padrão do tabagismo nos últimos anos, o que reflete o aumento desse hábito no sexo feminino (GOLD, 2015)..

Em relação à variável idade, o seguinte trabalho relevou que a média dos pacientes estudados foi de 65,5 ± 11,5 anos, próximo ao encontrado por Moreira et al (2013). Fato esse que revela, sobretudo, a importância concomitante da exposição prolongada às partículas responsáveis por promover o processo inflamatório crônico, notável na DPOC, e da própria redução fisiológica da função pulmonar com o avançar da idade para o estabelecimento da doença (GOLD, 2015; RIBEIRO, 2008; CAMPOS, 2006; MENEZES et al., 2005).

Como o esperado, o tabagismo e a exposição à fumaça de fogão à lenha revelaram o seu expressivo

impacto para o desenvolvimento da DPOC, visto que, na população em estudo, respectivamente, 85,9% e 60,3% do total apresentaram contato com esses fatores de risco. Em relação aos subgrupos estudados, não houve diferença significativa na presença desses agentes, demonstrando que a redução da função pulmonar não se restringe a esses fatores, e que existem outros determinantes que também participam dessa atividade, como os genéticos, o peso ao nascer, infecções pulmonares precoces, asma e hiperreatividade brônquica (GOLD, 2015).

Por ser considerada uma Síndrome Inflamatória Pluricelular Sistêmica Crônica, é de se esperar que os níveis séricos dos marcadores inflamatórios na DPOC, assim como demonstrado por Thomsen et al. (2013), estejam alterados. Com isso, verificou-se que a mediana do PCR foi de 4,05 mg/L, abaixo da média 11,09 mg/L encontrado por Karadag et al. (2008b). Essa desigualdade pode ser explicada tanto pelo pequeno tamanho amostral do estudo citado, apenas 21 pacientes com os estágios 3 e 4 da DPOC, como pela diferença de hábitos e características da população europeia com a brasileira. Entretanto o valor obtido foi próximo ao constatado por Thomsen et al. (2013) e Morten et al. (2007), os quais analisaram populações numericamente maiores (THOMSEN et al., 2013; KARADAG et al., 2008b; DAHL et al., 2007).

O nível de PCR encontrado nessa população ratifica a predisposição aumentada que esses indivíduos têm de desenvolverem doenças cardiovasculares, pois níveis acima de 3 mg/L são considerados de alto risco para esses eventos. Dessa forma, no cuidado de tais pacientes, deve-se ter atenção especial para as comorbidades, principalmente, para a doença arterial coronariana, que, com as demais doenças cardiovasculares, representa a primeira causa de morte no mundo (GOLD, 2015; DOURADO et al., 2006).

A mediana do fibrinogênio determinada, de 334,3 mg/dL, teve um valor abaixo do alcançado por Shibata et al. (2013). Esse resultado distinto pode expressar a fragilidade do estudo em relação a essa variável, visto que, dos 105 pacientes analisados, apenas 48 apresentavam dados referentes ao fibrinogênio.

O estudo realizado constatou que, embora a mediana do fibrinogênio e do PCR na DPOC grau 4 esteja mais elevada do que na de grau 3, não se pode concluir que exista uma diferença real dos níveis desses marcadores entre os estágios estudados, pois tais resultados não alcançaram significância estatística. Esses dados podem ser justificados pelo pequeno tamanho amostral, apenas 102 pacientes, e pela presença de comorbidades que não foram excluídas da pesquisa e podem estar influenciando diretamente os níveis das proteínas destacadas, como a doença arterial coronariana, obesidade e dislipidemia (SHIBATA et al., 2013; KARADAG et al., 2008b).

Apesar de Karadag et al. (2008b) ratificarem que não houve diferença significativa entre os níveis de PCR nos pacientes mais severos (VEF1<50%) e menos severos (VEF1>50%) da DPOC, existem ainda nítida escassez e necessidade de dados na literatura que comparem os níveis séricos dos marcadores inflamatórios entre os diversos estágios da DPOC, principalmente entre os estágios mais avançados da doença (KARADAG et al., 2008b).

5 CONCLUSÃO

Observou-se que, embora os pacientes com a Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica de estágio 4 possuam um quadro de maior gravidade do que os de estágio 3, não se pode concluir que os níveis dos marcadores inflamatórios, Proteína C Reativa e fibrinogênio, são diferentes nos determinados grupos em estudo.

Tal consideração pode ter sido influenciada pelo reduzido tamanho amostral e pela não exclusão de pacientes com comorbidades capazes de interferir nos níveis desses marcadores inflamatórios. Portanto, é de grande valia que estudos subsequentes incluam maior amostragem e sejam capazes de evitar, de forma criteriosa, as possíveis interferências de fatores associados às proteínas de fase aguda.

Apesar das limitações, este trabalho pode ser considerado um ponto de partida para novas averiguações da relação entre as proteínas de

fase aguda analisadas e os diferentes estágios da DPOC. Pode, assim, promover a disseminação do conhecimento sobre essa enfermidade, visando favorecer uma terapêutica mais eficaz e garantir melhor prognóstico para tais pacientes, além de atrair a atenção dos profissionais de saúde, do governo e da população para essa doença de relevante cunho científico e social.

REFERÊNCIAS

- AGASSANDIAN, M. et al. C-reactive protein and lung diseases. **International Journal of Biochemistry & Cell Biology**, v. 53C, p. 77–88, 2014.
- AGUSTÍ, A.; FANER, R. Systemic Inflammation and Comorbidities in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. **Proceedings of the American Thoracic Society**, v. 9, p. 43–46, 2012.
- ALBU, A. et al. Markers of systemic involvement in chronic obstructive pulmonary disease. **Romanian Journal of Internal Medicine**, v. 50, n. 2, p. 129–134, 2012.
- BRAIDO, F. et al. Biomarkers in obstructive respiratory diseases: an update. *Panminerva Medica Journal*, v. 54, n. 2, p. 119–127, jun. 2012.
- CAMPOS, H. Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica: mais do que apenas uma doença pulmonar. **Boletim de Pneumologia Sanitária**, v. 14, n. 1, p. 27–32, 2006.
- CAVAILLES, A. et al. Comorbidities of COPD. *European Respiratory Review*, v. 22, n. 130, p. 454–475, nov. 2013. DOI: 10.1183/09059180.00008612.
- DAHL, M. et al. C-reactive Protein as a Predictor of Prognosis in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 175, p. 250–255, 2007.
- DAHL, M. et al. Elevated Plasma Fibrinogen Associated with Reduced Pulmonary Function and Increased Risk of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. **American Journal Respiratory Critical Care Medicine**, v. 164, p. 1008–1011, 2001. Disponível em: <www.atsjournals.org> Acesso em 09 de outubro de 2014.
- DOURADO, V. Z. et al. Manifestações sistêmicas na doença pulmonar obstrutiva crônica. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 32, n. 2, p. 161–171, 2006.
- DUVOIX, A. et al. Blood fibrinogen as a biomarker of chronic obstructive pulmonary disease. **Thorax**, v. 68, p. 670–676, 2013. Disponível em: <<http://thorax.bmj.com/content/early/2012/06/27/thoraxjnl-2012-201871.full>>. Acesso em: 04 abr. 2015.
- GAN, W. Q. et al. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. **Thorax**, v. 59, p. 574–580, 2004. Disponível em: <<http://thorax.bmj.com/content/59/7/574.full.html#aff-3>>. Acesso em: 04 abr. 2015.
- GOLD. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Updated 2015. A collaborative project of the National Heart, Lung and Blood Institute, National Institutes of Health and the World Health Organization. Disponível em: <www.goldcopd.com>. Acesso em: abr. 2015.
- HEIDARI, B. The importance of C-reactive protein and other inflammatory markers in patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Caspian Journal of Internal Medicine**, v. 3, n. 2, p. 428–435, fev. 2012.
- HIGASHIMOTO, Y. et al. Serum biomarkers as predictors of lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. **Respiratory Medicine**, v. 103, p. 1231–1238, 2009.
- JARDIM, J.; OLIVEIRA, J.; NASCIMENTO, O. Consenso brasileiro sobre Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica – DPOC – 2., 2004. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 30, Suplemento 5, nov. 2004.

- JOPPA, P. et al. Systemic Inflammation in Patients With COPD and Pulmonary Hypertension. **Chest**, v. 130, p.326–333, 2006.
- KARADAG, F. et al. Biomarkers of Systemic Inflammation in Stable and Exacerbation Phases of COPD. **Lung**, v. 186, p.403–409, 2008a.
- KARADAG, F. et al. The value of C–reactive protein as a marker of systemic inflammation in stable chronic obstructive pulmonary disease. **European Journal of Internal Medicine**, v. 19, p.104–108, 2008b.
- MARTÍNEZ–CERÓN, E.; ÁLVAREZ–SALA, R. Inflamación sistémica como nexo de unión entre la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y sus comorbilidades. *Medicina Clínica*, v. 139, n. 10, p. 441–442, out. 2012. DOI: 10.1016/j.medcli.2012.05.011.
- MENEZES, A.M. et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. **Lancet**, v. 366, p. 1875–188, 2005.
- MOREIRA, G. L. et al. Platino, estudo de seguimento de nove anos sobre DPOC na cidade de São Paulo: o problema do subdiagnóstico. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, São Paulo, v. 40, n. 1, p. 30–37, 2013.
- NUSSBAUMER–OCHSNER, Y.; RABE, K.F. Systemic Manifestations of COPD. *Chest*, v. 139, n. 1, p. 165–173, jan. 2011. DOI: 10.1378/chest.10–1252.
- OTSUJI, S. et al. Turbidimetric Immunoassay of Serum C–Reactive Protein. **Clinical Chemistry**, v. 28, n. 10, p. 2121–2124, jun. 1982.
- POLATLI, M. et al. Microalbuminuria, von Willebrand factor and fibrinogen levels as markers of the severity in COPD exacerbation. **Journal Thrombosis and Thrombolysis**, v. 26, n. 2, p. 97–102, 2008. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11239-007-0073-1>>. Acesso em: 09 ago. 2014.
- RIBEIRO, G. F. Abordagem ambulatorial do paciente com DPOC e comorbidades. **Gazeta Médica da Bahia**, Salvador, v. 78, n. 2, p. 52–58, 2008.
- ROSENBERG, S. R.; KALHAN, R. Biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease. **Translational Research**, v. 159, n. 4, p. 228–237, 2012.
- SANTOS, W. B. et al. Proteína–C–Reativa e Doença Cardiovascular: as bases da evidência científica. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**, v. 80, n. 4, p. 452–456, 2003.
- SHAW, J. G. et al. Biomarkers of progression of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Journal of Thoracic Disease**, v. 6, n. 11, p. 1532–1547. nov. 2014.
- SHIBATA, Y. et al. Relationship between Plasma Fibrinogen Levels and Pulmonary Function in the Japanese Population: The Takahata Study. **International Journal of Medical Sciences**, v. 10, n. 11, p. 1530–1536, 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3775111/>>. Acesso em: 04 abr. 2015.
- SILVA, D.; PAIS DE LARCEDA, A. Proteína C reativa de alta sensibilidade como biomarcador de risco na doença coronária. **Revista Portuguesa de Cardiologia**, v. 31, p. 733–745, 2012.
- SMITH, M. et al. Epidemiology and clinical impact of major comorbidities in patients with COPD. **International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease**, v. 9, p. 871–878, ago. 2014. DOI: 10.2147/copd.s49621.
- THOMSEN, M. et al. Inflammatory Biomarkers and Exacerbations in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. **Jama**, v. 309, n. 22, p. 2353–2361, jun. 2013.
- VERHOVSEK, M. et al. Laboratory testing for fibrinogen abnormalities. **American Journal of Hematology**, v. 83, n. 12, p. 928–931, dez. 2008.

Recebido em: 14 de julho de 2015

Aceito em: 11 de maio de 2016