

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)
autor(a), o texto completo desta tese
será disponibilizado somente a partir
de 19/02/2022.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA

Robson Aparecido Prudente

Interleucina 6 de pacientes com DPOC em nove anos

Tese apresentada à Faculdade de Medicina,
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita
Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título
de Doutor em Fisiopatologia em Clínica Médica.

Orientadora: Prof. Dra. Suzana Erico Tanni Minamoto

Botucatu

2020

Robson Aparecido Prudente

Interleucina 6 de pacientes com DPOC em nove anos

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Doutor em Fisiopatologia em Clínica Médica

Orientadora: Profa. Dra. *Suzana Erica Tanni Minamoto*

Botucatu

2020

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Prudente, Robson Aparecido.

Interleucina 6 de pacientes com DPOC em nove anos /
Robson Aparecido Prudente. - Botucatu, 2020

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista
"Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de
Botucatu

Orientador: Suzana Erico Tanni Minamoto
Capes: 40101002

1. Pneumopatias obstrutivas. 2. Inflamação. 3.
Interleucina-6. 4. Índice de gravidade de doença. 5.
Mortalidade.

Palavras-chave: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; Índice
de Gravidade de Doença; Inflamação; Interleucina-6;
Mortalidade.

Robson Aparecido Prudente

Interleucina 6 de pacientes com DPOC em nove anos

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Doutor em Fisiopatologia em Clínica Médica.

Orientadora: Prof. Dra. *Suzana Erica Tanni Minamoto*

Comissão examinadora

Prof. Dra. *Irma de Godoy*

Universidade Estadual Paulista

Profa. Dra. *Renata Ferrari*

Universidade Nove de Julho

Profa. Dra. *Mônica Silveira Lapa*

Faculdade de Medicina do ABC

Prof. Dr. *Oliver Augusto Nascimento*

Universidade Federal de São Paulo

Botucatu, 19 de Fevereiro de 2020.

*"O último esforço da razão é reconhecer
que existe uma infinidade de coisas que a
ultrapassa."*

(Blaise Pascal)

Dedicatória

A minha família...

... em especial a minha mãe Helena, exemplo de força e humildade; que eu sempre mantenha o equilíbrio entre essa qualidade e virtude ao longo de toda vida.

... ao meu pai Antonio (*in memoriam*). Obrigado pelos ensinamentos voluntários e involuntários e pela influência exercida no meu interesse pelos estudos.

... aos meus irmãos Leila e Alexandro; família que fui predestinado e que agradeço todos os dias por fazer parte dela. Amo vocês.

... aos meus sobrinhos Lucas, Laura e Gabriel. Presentes de Deus, que cresçam não apenas em estatura, mas também em sabedoria e graça.

... ao meu companheiro de vida e parceiro de todos os momentos Danilo; obrigado pela leveza que você acrescenta em minha vida. Amo você.

Agradecimientos

A Deus.

À orientadora e amiga, Prof. Dra. Suzana. Sou grato pela confiança e direcionamento na elaboração deste estudo e pelos ensinamentos transmitidos durante toda essa jornada. Minha mais sincera gratidão...

Aos pacientes que aceitaram participar do estudo.

Aos colegas do grupo de pesquisa, em especial as amigas Carolina Bonfanti, Caroline Knaut e Ana Natália. Sou grato a todas pelo auxílio na coleta dos dados, pelo apoio nos momentos de estudo e pelo companheirismo no dia-a-dia da pós-graduação.

Aos demais amigos do grupo de pesquisa e colaboradores da Função Pulmonar. Profissionais autênticos e sempre dispostos a ajudar.

À enfermeira e amiga Estefânia. Obrigado pela ajuda no trabalho, partilha de experiências e presença amiga durante as atividades na Função Pulmonar.

A Prof. Dra. Letícia Antunes pela liderança, incentivo, confiança, auxílio e mão amiga durante esses anos de caminhada acadêmica e profissional.

A Profa. Dra. Irma de Godoy e Dra. Renata Ferrari pela disponibilidade em ajudar, pelas avaliações, correções e respeitáveis sugestões pertinentes a este e outros estudos.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES, pelo auxílio durante período de intercâmbio.

Ao Prof. Dr. Thomas Schreck, pela acolhida e apoio durante estágio na Alemanha.

Ao Prof. Dr. Juan Wisnivesky, pelo auxílio com a análise dos dados

Aos colegas do Setor de Reabilitação e do SETI/HC-FMB.

Aos amigos alheios ao trabalho e ao grupo de pesquisa. Vocês são responsáveis por colorirem meu mundo por mim. Gratidão.

Sumário

Resumo	
Abstract	
Introdução.....	17
Objetivos.....	23
Pacientes e Métodos.....	25
3.1 Pacientes.....	26
3.2 Critérios de inclusão.....	26
3.3 Critérios de exclusão.....	26
3.4 Delineamento.....	27
3.5 Métodos.....	28
3.5.1 Avaliação clínica.....	29
3.5.2 Função Pulmonar e monóxido de carbono exalado.....	29
3.5.3 Oximetria de pulso e gases arteriais.....	29
3.5.4 Composição corporal.....	29
3.5.5 Distância percorrida em seis minutos.....	30
3.5.6 Qualidade de vida.....	30
3.5.7 Avaliação da dispneia.....	31
3.5.8 Índice BODE.....	31
3.5.9 Comorbidades.....	32
3.5.10 Avaliação laboratorial.....	32
3.5.10.1 Hemograma.....	32
3.5.10.1 Análise da interleucina 6.....	32
3.5.11 Exacerbações.....	33
3.5.12 Análise estatística.....	33
Resultados.....	35
Discussão.....	43
Conclusão.....	47
Referências.....	46
Anexos e Apêndices.....	56

Lista de Abreviaturas

ATS: *American Thoracic Society*

BDI: *Baseline Dyspnea Index*

BODE: *Body mass index, Obstruction, Dyspnea, Exercise*

CVF: Capacidade Vital Forçada

DP6: Distância percorrida em seis minutos

DPOC: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

FR: Frequência Respiratória

FC: Frequência Cardíaca

GOLD: *Global Initiative for Chronic Obstrutive Lung Disease*

IL-6: Interleucina-6

IMC: Índice de Massa Corporal

IMMC: Índice de Massa Magra Corporal

kg: Quilograma

L: Litros

m²: Metros quadrados

MMC: Massa Magra Corporal

mMRC: *Modified Medical Research Council*

MRC: *Medical Research Council*

ODP: Oxigenoterapia Domiciliar Prolongada

PA: Pressão Arterial

PCR: Proteína C-reativa

SGRQ: *Saint George's Respiratory Questionnaire*

SaO₂: Saturação Arterial da Oxihemoglobina

SpO₂: Oximetria de pulso

TNF- α : Fator de necrose tumoral alfa

VEF₁: Volume expiratório forçado no primeiro segundo

ICC: Índice de comorbidade de Charlson

OMS: Organização Mundial da Saúde

SUS: Sistema Único de Saúde

NPT: Neopterina

COPD: *Chronic obstructive pulmonary disease*

ELISA: *Enzyme-linked immunosorbent assay*

CI: Corticosteroide inalado

LABA: *Long-acting Beta 2 agonist*

SABA: *Short-acting Beta 2 agonist*

Resumo

PRUDENTE, R. A. **Interleucina 6 de pacientes com DPOC em nove anos**. 2020. 69f. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2020.

Introdução: As manifestações sistêmicas da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) estão relacionadas ao aumento do processo inflamatório sistêmico, entretanto, não está totalmente esclarecido o quanto a inflamação sistêmica, em especial a interleucina-6 (IL-6), está associada com o risco de mortalidade. Dessa forma, o objetivo desse estudo consistiu em avaliar a evolução das concentrações séricas da IL-6 e sua associação com a mortalidade de pacientes com DPOC em nove anos.

Pacientes e métodos: 133 pacientes foram avaliados no momento basal entre 2004 e 2006 e reavaliados depois de três e nove anos por meio de avaliação clínica, espirometria, oximetria de pulso e gases arteriais, composição corporal, distância percorrida em seis minutos (DP6), qualidade de vida, intensidade de dispneia, Índice BODE, comorbidades, IL-6 e número de exacerbações nos três primeiros anos de seguimento.

Resultados: Durante acompanhamento, 19 pacientes perderam seguimento, quatro não tiveram a causa da morte identificada e 18 estavam com dados incompletos; assim, 92 pacientes foram incluídos na análise de mortalidade tendo a IL-6 como covariável tempo dependente. Na reavaliação dos sobreviventes, 64 pacientes morreram, 23 perderam seguimento, 12 recusaram continuar participando e um não pode ser reavaliado em decorrência de exacerbações frequentes; dessa forma, 33 foram incluídos na reavaliação após nove anos. Sobre o perfil inflamatório, nos pacientes que sobreviveram após nove anos, houve aumento significativo da IL-6 [0,4(0,2-0,8) vs 5,7(3,4-11); $p < 0,001$] e redução da contagem de linfócitos [2,1(1,6-2,4) vs 1,4(1,2-2,1); $p < 0,01$] com aumento da relação neutrófilos/linfócitos. O modelo de mortalidade não demonstrou influência estatisticamente significativa da IL-6 avaliada durante o período de seguimento.

Conclusão: A IL-6 aumentou progressivamente nos pacientes com DPOC que sobreviveram após nove anos de seguimento, entretanto, não foi preditora de mortalidade durante esse período.

Palavras-chave: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. Inflamação. Interleucina-6. Índice de Gravidade de Doença. Mortalidade.

Abstract

PRUDENTE, R. A. **Influence of Interleukin 6 in COPD patients over nine years.** 2020. 69f. Thesis (PhD) – São Paulo State University (Unesp), Medical School, Botucatu, 2020.

Introduction: Systemic manifestations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) are related to increased systemic inflammatory process; however, it is not entirely clear how the systemic inflammation, in particular interleukin-6 (IL-6), is associated with mortality risk. Therefore, this study aimed to evaluate the evolution of serum IL-6 concentrations and its association with mortality of COPD patients over nine years.

Patients and methods: 133 COPD patients were assessed at baseline between 2004 and 2006 and reassessed after three and nine years through clinical evaluation, spirometry, pulse oximetry and arterial gases, body composition, 6-minute walk distance (6MWD), quality of life, dyspnea intensity, BODE Index, comorbidities, IL-6 and number of exacerbations in the first three years of follow-up.

Results: After nine years, 19 patients lost the follow-up, was not possible to identify the date of death of 4 patients and 18 had incomplete data; thus, 92 patients were included in the Cox mortality analysis with IL-6 as a time dependent covariate. In the reassessment of survivors, 64 patients died, 23 lost the follow-up, 12 refused to participate and 1 could not be involved due to recurrent exacerbations; therefore, 33 patients were included in the reassessment after nine years of follow-up. Regarding the inflammatory profile, in patients who survived after nine years, there was a significant increase in IL-6 [0.4(0.2-0.8) vs 5.7(3.4-11)pg/mL; $p < 0.001$] and reduction in lymphocyte count [2.1(1.6-2.4) vs 1.4(1.2-2.1) $10^9/L$; $p < 0.01$] with an increase in the neutrophil/lymphocyte ratio. The Cox mortality model did not show a statistical significance influence of IL-6 assessed during the follow-up.

Conclusion: There was a progressive increase in IL-6 during the follow-up, however, without influence on mortality.

Keywords: Chronic obstructive pulmonary disease. Inflammation. Interleukin-6. Severity of Illness Index. Mortality.

Introdução

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é definida como uma afecção frequente, prevenível e tratável caracterizada por sintomas respiratórios persistentes e limitação ao fluxo aéreo decorrentes de anormalidades das vias aéreas e/ou alveolares, normalmente causadas pela exposição a partículas ou gases tóxicos e influenciada por fatores como o desenvolvimento anormal dos pulmões (GOLD, 2020).

A prevalência global é de aproximadamente 10% em adultos com mais de 40 anos (Vijayan, 2013) e, dados da Organização Mundial de Saúde (OMS) apontam que cerca de 65 milhões de pessoas possuem DPOC moderada a grave. Na América Latina, conforme estudo PLATINO, sua prevalência foi superior a 10% nos indivíduos acima de 40 anos (Menezes *et al.*, 2005) e, no Brasil, mesmo os dados não sendo totalmente conhecidos (Moreira *et al.*, 2014), estudo de Gonçalves-Macedo *et al.*, (2019) apontou que a afecção foi a quarta principal causa de morte de 2000 a 2006, a quinta principal causa de morte de 2007 a 2014 e novamente a quarta principal causa de morte de 2015 a 2016. A DPOC é uma das principais causas de morbidade e mortalidade no mundo, sendo que aproximadamente 3 milhões de pessoas morreram em decorrência da DPOC no ano de 2012; estima-se que sua prevalência irá aumentar nos próximos 40 anos e, até 2060, poderá haver mais de 5,4 milhões de mortes por ano em decorrência da DPOC (Decramer, Janssens e Miravitlles, 2012; GOLD, 2020).

A DPOC é causada primariamente pelo tabagismo, estando associada à resposta inflamatória anormal dos pulmões à inalação de partículas ou gases tóxicos; entretanto, outros fatores como exposições ambientais – biomassa e poluição do ar, por exemplo – também podem contribuir para o desenvolvimento da doença (Jardim *et al.*, 2004; National Clinical Guideline, 2010; GOLD, 2020).

Suas manifestações locais se caracterizam por hiperinsuflação pulmonar e diminuição da força e resistência da musculatura respiratória que, juntos, reduzem o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁), limitam a ventilação e pioram a dispneia. Estas alterações estão associadas à restrição das atividades de vida diária (AVDs) e, consequentemente, comprometimento da qualidade de vida (Mcardle *et al.*, 2001; Wouters, 2005; Dourado *et al.*, 2006; GOLD, 2020). Entretanto, estudos mostram que a afecção não acomete apenas os pulmões e musculatura respiratória, há também comprometimento sistêmico significativo como desnutrição proteico-energética, redução da força e resistência muscular periférica e diminuição da tolerância ao exercício, que também têm grande impacto na gravidade da doença e na qualidade de vida (Dourado *et al.*, 2006; Rabe *et al.*, 2007; GOLD, 2020).

Sabe-se ainda que as manifestações sistêmicas da DPOC estão relacionadas ao aumento do processo inflamatório sistêmico (Ahmadi-Abhari *et al.*, 2014) entretanto, a maneira pela qual o processo inflamatório influencia as manifestações da DPOC ainda não está totalmente

esclarecida. Uma das teorias se refere ao extravasamento do processo inflamatório pulmonar para o componente sistêmico que, assim, geraria cascata cíclica com ativação de células e citocinas inflamatórias (Macnee, 2005). Por outro lado, fatores comportamentais como o tabagismo e certas repercussões sistêmicas também podem aumentar e perpetuar a inflamação, dentre elas a hipoxemia crônica e a desnutrição proteico-energética são as mais citadas (Landbo *et al.*, 1999; Ferreira *et al.*, 2001; Dourado *et al.*, 2006; Tanni *et al.*, 2010). Estudo de Takabatake *et al.* (2000) mostrou que os pacientes com hipoxemia arterial apresentavam valores maiores de receptores solúveis de citocinas pró-inflamatórias quando comparados a pacientes controle, o que sugere que a hipoxemia ativaria o sistema inflamatório. De modo semelhante, análise transversal que comparou 53 pacientes com DPOC ex-fumantes, 24 pacientes com DPOC fumantes ativos, 24 controles fumantes e 34 controles não fumantes, demonstrou que os valores de fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) foram maiores nos indivíduos que eram fumantes, independentemente da presença da DPOC. Igualmente, os valores de interleucina (IL-6) foram maiores nos pacientes com DPOC em comparação aos grupos sem a doença (Tanni *et al.*, 2010).

A IL-6 corresponde a uma citocina que atua tanto na resposta imune inata quanto na adaptativa; é sintetizada por monócitos, células endoteliais, fibroblastos e outras células em resposta a microrganismos e também à estimulação por outras citocinas, principalmente a interleucina-1 (IL-1) e TNF- α (Souza *et al.*, 2008). Na DPOC, durante o período de exacerbação da doença, os macrófagos são incapazes de ingerir bactérias e células apoptóticas, causando maior ativação das células inflamatórias e liberação de vários mediadores, dentre eles a IL-6. Esses mediadores podem causar lesões na estrutura pulmonar, perpetuando a inflamação (Shapiro, 2000; Barnes *et al.*, 2003).

Além disso, estudos mostram que a inflamação sistêmica está associada a marcadores prognósticos de exacerbação, piora dos sintomas e mortalidade (Mehrotra *et al.*, 2010; Agustí *et al.*, 2012; Celli *et al.*, 2012; Ferrari *et al.*, 2013; Smith *et al.*, 2018; Garudadri *et al.*, 2019). Agustí *et al.* (2012) quantificaram seis marcadores inflamatórios no sangue – dentre eles a IL-6 – de 1.755 pacientes com DPOC, 297 tabagistas com espirometria normal e 202 controles não fumantes, acompanhados durante o período de três anos. No início do estudo 30% dos pacientes com DPOC não apresentaram evidências de inflamação sistêmica, ao passo que 16% tinham inflamação sistêmica persistente e aumentaram significativamente todas as causas de mortalidade e frequência de exacerbação durante o seguimento, em comparação com aqueles que não apresentavam inflamação. Semelhantemente, estudo prospectivo com 133 pacientes mostrou que no período de três anos houve aumento significativo da IL-6 em comparação com valores basais, associado com maior risco de mortalidade e piora da capacidade física (Ferrari *et al.*, 2013).

Além do mais, tem-se demonstrado já há alguns anos a associação da depleção nutricional com maiores valores de marcadores inflamatórios em comparação a pacientes sem

depleção (Godoy *et al.*, 1996; Godoy *et al.*, 2000; Hugli e Fitting, 2003). Godoy *et al.* (1996) observaram que os pacientes com DPOC e perda ponderal maior que 5% no último ano apresentavam produção maior de TNF- α em comparação a pacientes com DPOC sem perda ponderal e controles saudáveis. No mesmo sentido, estudo realizado por Eagan *et al.* (2012) com mais de 400 pacientes com DPOC acompanhados durante três anos mostrou que os pacientes que apresentavam elevação sustentada dos níveis de TNF- α apresentaram maior perda de massa magra corporal. Outro estudo realizado com 80 pacientes com DPOC clinicamente estáveis, com IMC normal e que apresentavam depleção nutricional (dada pelo índice creatinina-altura menor que 80% do previsto) mostrou que os níveis séricos de IL-6 e TNF- α eram elevados (Eid *et al.*, 2001). Igualmente, Vernooy *et al.* (2002), Agustí *et al.* (2003) e Gan *et al.* (2004) demonstraram que pacientes com DPOC apresentam aumento de mediadores inflamatórios como TNF- α , IL-6 e PCR no sangue periférico.

Os mecanismos exatos que levam à diminuição do peso ainda não estão totalmente esclarecidos, contudo, sabe-se que além da inflamação sistêmica, a redução da ingestão e o aumento do gasto energético são os fatores que estão relacionados com maior parte dos casos (Schols; Wouters, 2000; Ferreira *et al.*, 2001; Dourado *et al.*, 2006; Schols, 2014; Marchioro *et al.*, 2019). Estudo de (Broekhuizen *et al.*, 2006) mostrou que pacientes com DPOC e Proteína C-reativa (PCR) elevada apresentavam maiores valores de IL-6 e gasto energético basal. Outro estudo, realizado por (Hallin *et al.*, 2006), com 41 pacientes com DPOC mostrou que é comum a ingestão insuficiente, com consumo de energia menor do que a demanda em todos os casos. Por outro lado, Marchioro *et al.*, 2019, ao acompanharem 587 pacientes – dos quais 80 com diagnóstico de DPOC – observaram que ao final de nove anos apenas aqueles com as formas mais graves (GOLD II, III e IV) apresentaram perda ponderal e redução do IMC, ao passo que os pacientes com DPOC leve (GOLD I) apresentaram aumento de peso e IMC.

Quanto à tolerância ao exercício, estudos já demonstraram sua associação com a inflamação sistêmica (Broekhuizen *et al.*, 2006; Pinto-Plata *et al.*, 2006; Garrod *et al.*, 2007; Laveneziana e Palange, 2012; Smith *et al.*, 2018). Pinto-Plata *et al.* (2006) e Broekhuizen *et al.* (2006) demonstraram que pacientes com maior valor de inflamação sistêmica apresentam menor valor na DP6. Outro estudo realizado com 41 pacientes com DPOC, com objetivo de verificar as relações existentes entre os marcadores inflamatórios [IL-6, PCR, TNF- α e Neopterina (NPT)] e o estado funcional desses indivíduos, demonstrou que medidas de inflamação sistêmica, em particular da PCR, podem ser úteis para a avaliação da gravidade da DPOC (Garrod *et al.*, 2007). Assim, com elevada sensibilidade, a PCR pode ser tomada como um bom marcador para avaliação da energia, da capacidade funcional e do desconforto decorrente de sintomas respiratórios em pacientes com DPOC (Broekhuizen *et al.*, 2006).

A DPOC apresenta episódios de exacerbação que ocorrem durante sua evolução e são associadas com a mortalidade. Ela se caracteriza pelo rápido e sustentado agravamento dos sintomas, principalmente da dispneia com variações nos outros sintomas como febre, tosse produtiva e expectoração purulenta (Rodriguez-Roisin, 2000; GOLD, 2020). As exacerbações podem ser classificadas em leve, quando há necessidade de aumentar a dose do fármaco habitual sem necessidade de assistência médica adicional; em moderada, quando há necessidade de introdução de outros fármacos como corticoides sistêmicos e/ou antibióticos, mas sem necessidade de hospitalização; e em grave, quando o paciente necessita de hospitalização por apresentar deterioração de sua condição clínica (Rodriguez-Roisin, 2000).

Nesse sentido, tem-se demonstrado que os pacientes que apresentam exacerbações frequentes possuem maior risco de mortalidade, sendo que aqueles que necessitam de internação apresentam taxa de mortalidade hospitalar de 20 a 82% (Jezler *et al.*, 2007; Steer *et al.*, 2010) e taxa de mortalidade no primeiro ano após alta da unidade de terapia intensiva de 11 a 55%, dependendo da população em estudo (Connors *et al.*, 1996; Groenewegen *et al.*, 2003; Raurich *et al.*, 2004; Ai-Ping *et al.*, 2005). No entanto, ainda são poucos os estudos que confirmam a exacerbação da DPOC ou avaliam sua gravidade por marcador inflamatório (Donaldson *et al.*, 2005; Hurst *et al.*, 2006; Perera *et al.*, 2007).

Trabalho realizado por Hurst *et al.* (2006), com o objetivo de explorar a utilização de biomarcadores plasmáticos na exacerbação da DPOC, demonstrou que a concentração plasmática da PCR, em vigência de uma exacerbação importante, é útil para a confirmação da exacerbação, porém, não para avaliar sua gravidade. Além disso, Perera *et al.* (2007) verificaram que, após a exacerbação, níveis elevados de PCR podem ser considerados como preditores de risco para novas exacerbações. No mesmo sentido, Shaw *et al.* (2014) demonstraram que os valores de PCR, leucócitos e fibrinogênios se associavam a um risco de duas a quatro vezes maior de desenvolvimento de comorbidades em pacientes com DPOC e Miller *et al.* (2013) verificaram que as comorbidades associadas ao aumento da mortalidade em 2164 indivíduos com DPOC estável, 337 fumantes e 245 não-fumantes com função pulmonar normal estavam associadas ao aumento da inflamação sistêmica.

Outro estudo que avaliou a inflamação (IL-6, contagem de neutrófilos e fibrinogênios plasmáticos) de 148 indivíduos com DPOC, apontou que os pacientes com exacerbações frequentes ($\geq 2,52$ ao ano) tiveram maior aumento ao longo do tempo no fibrinogênio plasmático e IL-6 no escarro quando comparados àqueles com exacerbações menos frequentes ($< 2,52$ ao ano). Além disso, foi visto que o número elevado dos marcadores inflamatórios se associava com o declínio mais rápido do VEF₁, o que sugere que os níveis mais altos destes marcadores se associam com o declínio mais rápido da função pulmonar (Donaldson *et al.*, 2005).

Todavia, embora a PCR esteja aumentada na DPOC, ainda não é certo se ela está relacionada com características clínicas adversas. Nesse sentido, Garudadri *et al.* (2019) verificaram que a PCR se associou ao aumento da carga de sintomas e maior número de exacerbações em um ano de fumantes sintomáticos com espirometria preservada, sugerindo uma sobreposição com a fisiopatologia subjacente da DPOC. Além disso, foram medidos os níveis séricos da PCR em 4.803 indivíduos com DPOC leve a moderada e, ao final do estudo, viu-se que os níveis da proteína foram associados com todas as causas de mortalidade (doença coronariana, acidente vascular encefálico e infarto do miocárdio), concluindo-se que as medidas de PCR fornecem informações prognósticas incrementais, o que permite, inclusive, detecção mais exata de pacientes com alto risco de mortalidade (Man *et al.*, 2006).

Estudo realizado por Dahl *et al.* (2007) com 1.302 indivíduos acompanhados durante oito anos, com o objetivo de determinar se o aumento da PCR sérica na DPOC é preditor de hospitalização e mortalidade, demonstrou que seus valores basais séricos maiores que 3mg/L estava associado com maior risco de hospitalização e de morte. No entanto, De Torres *et al.* (2008) ao realizarem acompanhamento semelhante com 218 indivíduos com DPOC moderada a muito grave não correlacionaram os valores basais séricos da PCR com mortalidade após três anos de acompanhamento. Nesse mesmo sentido, estudo com 133 pacientes com DPOC, acompanhados em um intervalo de tempo de três anos, mostrou que os valores de IL-6 aumentaram significativamente em comparação ao momento basal e esteve associado com piora da DP6 e com a mortalidade, ao passo que os valores de PCR não apresentaram alterações significativas; concluindo os autores que, aparentemente, o processo inflamatório sistêmico, avaliado pela IL-6, parece ser persistente e progressivo, estando associado com a mortalidade e piora do desempenho físico em pacientes com DPOC (Ferrari *et al.*, 2013).

No entanto, poucos são os estudos com maiores períodos de seguimento relacionando inflamação e mortalidade de pacientes com DPOC (Hurst *et al.*, 2010; Garudadri *et al.*, 2019), sendo que estudos brasileiros com seguimento longitudinal dessa população são ainda mais escassos (Menezes *et al.*, 2005; Faganello *et al.*, 2010; Ferrari *et al.*, 2011; Ferrari *et al.*, 2013; Moreira *et al.*, 2014; Tanni *et al.*, 2015; Prudente *et al.*, 2018; Marchioro *et al.*, 2019) e, dessa forma, nossa hipótese é que a IL-6 tenha associação com a mortalidade da DPOC

Conclusão

Ao avaliar a evolução das concentrações séricas da IL-6 e sua associação com a mortalidade de pacientes com DPOC em nove anos, foi observado que houve aumento progressivo da citocina ao longo do tempo, porém sem influência na mortalidade. Sugere-se, todavia, que para avaliação prognóstica e da mortalidade dessa população, em maiores seguimentos longitudinais, ambos marcadores inflamatórios e demais marcadores da DPOC sejam analisados em conjunto.

Referências

- Acanfora D, Scicchitano P, Carone M, Acanfora C et al. Relative lymphocyte count as an indicator of 3-year mortality in elderly people with severe COPD. *BMC Pulmonary Medicine*. 2018; 18(116):1-8.
- Agustí A, Edwards LD, Rennard SI, et al. Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD: a novel phenotype. *PLoS One*. 2012; 7(5):e37483.
- Agustí A, Noguera A, Sauleda J, et al. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2003; 21(2):347-60.
- Ahmadi-Abhari S, Kaptoge S, Luben RN, Wareham NJ, Khaw KT. Longitudinal Association of C-Reactive Protein and Lung Function Over 13 Years. The EPIC Norfolk Study. *Am J Epidemiol*. 2014 Jan 1; 179(1): 48-56.
- Ai-Ping C, Lee KH, Lim TK. In-hospital and 5-year mortality of patients treated in the ICU for acute exacerbation of COPD: a retrospective study. *Chest*. 2005; 128:518-24.
- Barnes PJ, Shapiro SD, Pauwels RA. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms. *Eur Respir J* 2003; 22(4):672-88.
- Broekhuizen R, Wouters EF, Creutzberg EC, et al. Raised CRP levels mark metabolic and functional impairment in advanced COPD. *Thorax*. 2006; 61:17-22.
- Celli BR, Cote CG, Marin JM, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2004; 350:1005-12.
- Celli BR, Locantore N, Yates J et al. Inflammatory biomarkers improve clinical prediction of mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012; 185(10):1065-72.
- Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol*. 1994;47:1245-51
- Connors AF Jr, Dawson NV, Thomas C, 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. Erratum in: *Am J Respir Crit Care Med*. 1997; 155:386.
- Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, Enright PL, MacIntyre NR, McKay RT, et al. ATS statement: Guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 166:111-7.
- Dahl M, Vestbo J, Lange P et al. C-reactive protein as a predictor of prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 175(3):250-5.
- de Torres JP, Pinto-Plata V, Casanova C et al. C-reactive protein levels and survival in patients with moderate to very severe COPD. *Chest*. 2008; 133(6):1336-1343.
- Decramer M, Janssens W, Miravittles M. Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*. 2012; 379(9823):1341-51.
- Donaldson GC, Seemungal TA, Patel IS, et al. Airway and systemic inflammation and decline in lung function in patients with COPD. *Chest*. 2005; 128(4):1995-2004.

Dourado VZ, Tanni SE, Vale SA, et al. Manifestações sistêmicas na doença pulmonar obstrutiva crônica. *J Bras Pneumol*. 2006; 32:161-71.

Eagan TM, Gabazza EC, D'Alessandro-Gabazza C, et al. TNF- α is associated with loss of lean body mass only in already cachectic COPD patients. *Respir Res*. 2012; 18:13-48.

Eid AA, Ionescu AA, Nixon LS et al. Inflammatory response and body composition in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 164(8):1414-8.

Faganello MM, Tanni SE, Sanchez FF, et al. BODE index and gold staging as predictors of one-year exacerbation risk in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med Sci*. 2010; 339:10-4.

Fermont JM, Masconi KL, Jensen MT et al. Biomarkers and clinical outcomes in COPD: a systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2019; 74(5):439-46.

Ferrari R, Tanni SE, Caram LMO, et al. Predictors of health status do not change over three-year periods and exacerbation makes difference in chronic obstructive pulmonary disease. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2011; 9:1-10.

Ferrari R, Tanni SE, Caram LMO, et al. Three-year follow-up of Interleukin 6 and C-reactive protein in chronic obstructive pulmonary disease. *Resp Research*. 2013; 14:1-7

Ferrari R, Tanni SE, Faganello MM, et al. Three-year follow-up study of respiratory and systemic manifestations of chronic obstructive pulmonary disease. *Braz J Med Biol Res*. 2011; 44: 46-52.

Ferreira I, Brooks D, Lacasse Y, et al. Nutrition intervention in COPD; a systematic overview. *Chest*. 2001; 119:353-63.

Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A et al. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax*. 2004;59(7):574-80.

Garcia-Rio F1, Miravittles M, Soriano JB et al. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: a population-based study. *Respir Res*. 2010; 11(1):63.

Garrod R, Marshall J, Barley E et al. The relationship between inflammatory markers and disability in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Prim Care Respir J*. 2007; 16(4):236-40.

Garudadri S, Woodruff PG, Han MK et al. Systemic Markers of Inflammation in Smokers With Symptoms Despite Preserved Spirometry in SPIROMICS. *Chest*. 2019; 155(5):908-17.

Godoy I, Donahoe M, Calhoun WJ, et al. Elevated TNF-alpha production by peripheral blood monocytes of weight-losing COPD patients. *Am J Resp Crit Care Med*. 1996; 153:633-37.

Godoy I, Togashi RH, Geraldo RR, et al. Is chronic hypoxemia in patients with chronic obstructive pulmonary disease associated with more marked nutritional deficiency? A study of the fat-free mass evaluated by anthropometry and bioelectrical impedance methods. *J Nutr Health Aging*. 2000; 4:102-8.

Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2020 Report. Disponível em: <<https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/11/GOLD-2020-REPORT-ver1.0wms.pdf>> Acesso em 5. Fev. 2020.

- Gonçalves-Macedo L, Mattos LE, Markman-Filho B et al. Tendências da morbidade e mortalidade da DPOC no Brasil, de 2000 a 2016. *J Bras Pneumol*. 2019; 45(6):e20180402.
- Groenewegen KH, Schols AM, Wouters EF. Mortality and mortality-related factors after hospitalization for acute exacerbation of COPD. *Chest*. 2003; 124:459-67.
- Hallin R, Koivisto-Hursti UK, Lindberg E, et al. Nutritional status, dietary energy intake and the risk of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respir Med*. 2006; 100:561-7.
- Hugli O, Fitting JW. Alterations in metabolism and body composition in chronic respiratory disease. *Eur Respir J Monograph*. 2003; 8:11-22.
- Hurst JR, Donaldson GC, Perera WR et al. Use of plasma biomarkers at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 174(8):867-74.
- Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010; 363(12):1128–38.
- Jakeways N, McKeever T, Lewis SA et al. Relationship between FEV₁ reduction and respiratory symptoms in the general population. *Eur Respir J*. 2003;21(4):658-63.
- Jardim JR, Oliveira JA, Nascimento, O. II Consenso Brasileiro de DPOC. *J Bras Pneumol*. 2004; 30:S1-S42.
- Jezler S, Holanda MA, José A, et al. Mechanical ventilation in decompensated chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *J Bras Pneumol*. 2007; 33:S111-8.
- Khan, NA; Daga, MK, Istaq Ahmad et al. Evaluation of BODE index and its relationship with systemic inflammation mediated by proinflammatory biomarkers in patients with COPD. *J Inflamm Res*. 2016; 9: 187–198.
- Knudson RJ, Lebowitz MD, Holberg CJ, Burrows B. Changes in the normal maximal expiratory flow–volume curve with growth and aging. *Am Rev Respir Dis*. 1983;127(6):725–734.
- Kovelis D, Segretti NO, Probst VS, Lareau SC, Brunetto AF; Pitta F. Validation of the Modified Pulmonary Functional Status and Dyspnea Questionnaire and the Medical Research Council scale for use in Brazilian patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Bras Pneumol*. 2008;34:1008-18.
- Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Gómez JM, Heitmann BL, Kent-Smith L, Melchior JC, Pirlich M, Scharfetter H, Schols AM, Pichard C. Bioelectrical impedance analysis--part I: review of principles and methods. *Clin Nutr*. 2004;23(5):1226-43.
- Kyle UG, Pichard C, Rochat T, Slosman DO, Fitting JW, Thiebaud D. New bioelectrical impedance formula for patients with respiratory insufficiency: comparison to dual-energy X-ray absorptiometry. *Eur Respir J*. 1998;12:960-6.
- Landbo C, Prescott E, Lange P, et al. Prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 160:1856-61.
- Laveneziana P, Palange P. Physical activity, nutritional status and systemic inflammation in COPD. *Eur Respir J*. 2012; 40(3):522-9.

- Lee H, Um SJ, Kim YS et al. Association of the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio with Lung Function and Exacerbations in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *PLoS One*. 2016; 11(6): e0156511.
- MacNee W. Pulmonary and systemic oxidant/antioxidant imbalance in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2005; 2:50-60.
- Mahler DA, Weinberg DH, Wells CK, et al. The measurement of dyspnea: contents, inter-observer agreement, and physiologic correlates of two new clinical indexes. *Chest*. 1984; 85:751-8.
- Man SF, Connett JE, Anthonisen NR et al. C-reactive protein and mortality in mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2006; 61(10); 849-53.
- Marchioro J, Gazzotti MR, Moreira GL, et al. Anthropometric status of individuals with COPD in the city of São Paulo, Brazil, over time - analysis of a population-based study. *J Bras Pneumol*. 2019; 45(6): e20170157.
- McArdle WD, Katch FI, Katch VL (2001). *Fisiologia do exercício: energia, nutrição e desempenho humano*. 5a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.
- Mehrotra N, Freire AX, Bauer DC et al. Predictors of mortality in elderly subjects with obstructive airway disease: the PILE score. *Ann Epidemiol*. 2010; 20(3):223-32.
- Menezes AMB, Jardim JR, Pérez-Padilla R, et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease and associated factors: the PLATINO Study in São Paulo, Brazil. *Cad Saúde Pública*. 2005; 21:1565-73.
- Miller J1, Edwards LD, Agustí A et al. Comorbidity, systemic inflammation and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Respir Med*. 2013; 07(9):1376-84.
- Moreira GL, Manzano BM, Gazzotti MR et al. PLATINO, estudo de seguimento de nove anos sobre DPOC na cidade de São Paulo: o problema do subdiagnóstico. *J Bras Pneumol*. 2014; 40:37-37.
- National Institute for Health and Clinical Excellence. Chronic obstructive pulmonary disease: management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and second care (partial update). NICE Clinical Guideline 101. London: NICE, 2010.
- Nunes LN, Klück, MM, Fachel JMG. Uso da imputação múltipla de dados faltantes: uma simulação utilizando dados epidemiológicos. *Cad. Saúde Pública*. 25(2):268-78.
- Perera WR, Hurst JR, Wilkinson TM et al. Inflammatory changes, recovery and recurrence at COPD exacerbation. *Eur Respir J*. 2007; 29(3):527-34.
- Pinto-Plata V, Casanova C, Mullerova H. et al. Inflammatory and repair serum biomarker pattern. Association to clinical outcomes in COPD. *Respir Res*. 2012;13:71.
- Pinto-Plata VM, Mullerova H, Toso JF. et al. C-reactive protein in patients with COPD, control smokers, and non-smokers. *Thorax*. 2006; 61:23:28.28.
- Prudente R, Franco EAT, Mesquita CB et al. Predictors of mortality in patients with COPD after 9 years. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018; 13:3389-98.

- Rabe KF, Beghé B, Luppi F et al. Update in chronic obstructive pulmonary disease 2006. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 175(12):1222-32.
- Raurich JM, Pérez J, Ibáñez J, et al. In-hospital and 2-year survival of patients treated with mechanical ventilation for acute exacerbation of COPD. *Arch Bronconeumol*. 2004; 40:295-300.
- Rodriguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest*. 2000; 117:398S-401S.
- Schols AM, Broekhuizen R, Weling-Scheepers CA, Wouters EF. Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *The American journal of clinical nutrition*. 2005;82:53-9.
- Schols AM, Ferreira IM, Franssen FM et al. Nutritional assessment and therapy in COPD: a European Respiratory Society statement. *Eur Respir J*. 2014;44(6):1504-20.
- Schols AM, Wouters EF. Nutritional abnormalities and supplementation in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med*. 2000; 21(4):753-62.
- Schunemann HJ, Griffith L, Jaeschke R, et al. Evaluation of the minimal important difference for the feeling thermometer and the St' George's Respiratory Questionnaire in patients with airflow obstruction. *J Clin Epidemiol*. 2003; 56: 1170-6.
- Shapiro SD. Evolving concepts in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 2000; 21(4):621-32.
- Shaw JG, Vaughan A, Dent AG et al. Biomarkers of progression of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) *J Thorac Dis*. 2014;6:1532-47
- Singh D, Agusti A, Anzueto A et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease: the GOLD science committee report 2019. *Eur Respir J*. 2019; 53(5). pii: 1900164.
- Smith BM, Jensen D, Brosseau M et al. Impact of pulmonary emphysema on exercise capacity and its physiological determinants in chronic obstructive pulmonary disease. *Sci Rep*. 2018; 8(1):15745.
- Sørensen AK, Holmgaard DB, Mygind LH et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, calprotectin and YKL-40 in patients with chronic obstructive pulmonary disease: correlations and 5-year mortality – a cohort study. *J Inflamm (Lond)*. 2015; 12:20.
- Sousa TC, Jardim JR, Jones P. Validation of the Saint George Respiratory Questionnaire (SGRQ) in patients with chronic obstructive disease in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2000; 26:119-25.
- Souza JRM, Oliveira RT, Blotta MHSL, Coelho OR. Níveis séricos de interleucina-6 (IL-6), interleucina-18 (IL-18) e proteína C reativa (PCR) na síndrome coronariana aguda sem supradesnívelamento do ST em pacientes com diabetes tipo 2. *Arq Bras Cardiol*. 2008; 90(2):94-99.
- Standardization of spirometry–1987 update. Statement of the American Thoracic Society. *Am Rev Respir Dis*. 1987;136:1285-98.
- Steer J, Gibson GJ, Bourke SC. Predicting outcomes following hospitalization for acute exacerbations of COPD. *QJM*. 2010; 103:817-29.

- Takabatake N, Nakamura H, Abe S, Inoue S, et al. The relationship between chronic hypoxemia and activation of the tumor necrosis factor alpha system in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 161(4 Pt1):1179-84.
- Tanni SE, Pelegrino NRG, Angeleli AYO, et al. Smoking status and tumor necrosis factor-alpha mediated systemic inflammation in COPD patients. *Journal of Inflammation*. 2010; 7:29.
- Tanni SE, Zamuner AT, Coelho LS, et al. Are metabolic syndrome and its components associated with 5-year mortality in chronic obstructive pulmonary disease patients? *Metab Syndr Relat Disord*. 2015: 13:52-4.
- Tantucci C, Modina D. Lung function decline in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2012; 7:95-9.
- Vernooy JH, Küçükaycan M, Jacobs JA et al. Local and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: soluble tumor necrosis factor receptors are increased in sputum. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 166(9):1218-24.
- Vijayan VK. Chronic obstructive pulmonary disease. *Indian J Med Res*. 2013; 137:251-69.
- Wei J, Xiong XF, Lin YH et al. Association between serum interleukin-6 concentrations and chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Peer J*. 2015; 27;3:e1199..
- Wouters EF. Local and systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2005; 2:26-33.
- Xiong W, Xu M, Zhao Y et al. Can we predict the prognosis of COPD with a routine blood test? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017; 13(12):615-25.