



Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Centro Biomédico

Faculdade de Ciências Médicas

Thiago Prudente Bártholo

Avaliação do papel do fator de Von Willebrand em pacientes portadores de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC)

Rio de Janeiro

2013

Thiago Prudente Bártholo

**Avaliação do papel do fator de Von Willebrand em pacientes portadores de
Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC)**

Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Orientadora : Prof^ª. Dr^ª. Claudia Henrique da Costa

Rio de Janeiro

2013

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ/REDE SIRIUS/BIBLIOTECA CB-A

B287 Bártholo, Thiago Prudente.
Avaliação do papel do fator de Von Willebrand em pacientes portadores de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) / Thiago Prudente Bártholo. – 2013
77 f.

Orientadora: Claudia Henrique da Costa

Dissertação (Mestrado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Faculdade de Ciências Médicas. Pós-graduação em Ciências Médicas.

1. Von Willebrand, Fator de – Tese. 2. Pulmões – Doenças. – Tese. 3. Tabagismo - Teses. 4. Doença pulmonar obstrutiva crônica. I. Costa, Claudia Henrique da. II. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

CDU 616.15

Autorizo apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação desde que citada a fonte.

Assinatura

Data

Thiago Prudente Bártholo

**Avaliação do papel do fator de Von Willebrand em pacientes portadores de
Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC)**

Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Aprovada em 17 de abril de 2013

Banca Examinadora:

Prof^a. Dr^a. Claudia Henrique da Costa
Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Prof. Dr. Rogério Lopes Rufino
Faculdade de Ciências Médicas – UERJ

Prof. Dr. Mário Fritsch Toros Neves
Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Prof. Dr. Miguel Abdon Aide
Universidade Federal Fluminense - UFF

Rio de Janeiro

2013

DEDICATÓRIA

Dedico esta dissertação apessoas extremamente importantes na minha vida. Primeiramente a Bárbara Beatriz , minha esposa, meu amor, a minha ursa, Você é a grande responsável por este trabalho. O apoio, as horas dedicadas, as horas abdicadas por conta deste mestrado e todo carinho do dia a dia me fazem não ter palavras para agradecer o quanto você é importante pra mim. Obrigado por existir na minha vida.

Dedico ainda este trabalho aos meus pais, Rogério e Elisa, que foram fundamentais para minha formação como homem e como médicos e me fazem estar aqui hoje. Além de serem os melhores pais do mundo são grandes amigos que amo muito e em quem me espelho sempre.

Dedico ainda a minha irmã, Lena, aos meus sobrinhos Kauet, Leonardo e Gael e aos meus grandes amigos Rafael e Antenor muito obrigado por tudo.

Por último dedico ao meu filho Thor que em breve estará conosco e nos brindando com muita felicidade.

AGRADECIMENTOS

Agradeço todo o apoio da minha orientadora e agradeço a todo o grupo da Pneumologia UERJ por toda ajuda durante todo este tempo de mestrado.

RESUMO

BARTHOLO, Thiago Prudente. Avaliação do papel do fator de Von Willebrand em pacientes portadores de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC). 2013. 77f. Dissertação de Mestrado em Ciências Médicas – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2013.

A doença pulmonar obstrutiva crônica é uma doença que leva à obstrução pulmonar geralmente irreversível e está intimamente relacionada com o hábito de fumar. Ao longo dos anos, ocorre destruição dos septos alveolares com a degradação das fibras elásticas e depósito do colágeno que compõe estes septos. Muito tem se discutido sobre a existência de inflamação sistêmica no paciente com DPOC e sobre as suas possíveis manifestações extra-pulmonares. O processo de aterosclerose pode fazer parte deste espectro inflamatório a partir da presença de dano endotelial. O fator de Von Willebrand é um marcador de dano endotelial e pode ser dosado de forma quantitativa e qualitativa. Este trabalho demonstra uma diferença estatisticamente significativa, qualitativa e quantitativamente, entre os níveis de fator de Von Willebrand em tabagistas e em pacientes com DPOC, quando comparados ao grupo controle. Ao analisarmos os pacientes com DPOC dividindo-os em subgrupos considerando quatro classificações distintas: GOLD 2006 (Anexo A), GOLD 2011 (Anexo B), grau de sintomatologia a partir da escala de dispneia MRC modificada (Anexo C) e número de exacerbações no último ano. Observamos uma diferença estatisticamente significativa, em relação ao nível qualitativo do fator de von Willebrand, apenas quando comparamos pacientes com DPOC sintomáticos e não sintomáticos. Demonstramos ainda uma correlação inversa entre o percentual predito de volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1%) com os níveis qualitativos de fator de von Willebrand. Desta forma, o fator de von Willebrand está aumentado no paciente com DPOC, sendo um possível marcador sérico de sintomatologia relacionado a esta doença. Apesar de não se conseguir definir gravidade dos pacientes com DPOC pelo GOLD, o fator de von Willebrand estabelece uma correlação inversa com os níveis de VEF1%, sugerindo algum tipo de participação na progressão da doença.

Palavras-chave: DPOC ; Inflamação sistêmica ; Fator de von Willebrand

ABSTRACT

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is an entity that leads to pulmonary obstruction generally irreversible. This is closely related to the smoking habit and leads to alveolar septal destruction with elastic fibres degradation and collagen fibres degradation. There are many argues about the presence of systemic inflammation in the COPD patients. The atherosclerosis process can be part of this inflammation spectrum from the presence of endothelial damage. The von Willebrand factor is a marker of endothelial damage and may be measured in a quantitative and qualitative form. This study demonstrates a significant statistically difference in both qualitative and quantitative form of von Willebrand factor in smokers and COPD patients compared to the control group. When analyzing subgroups in COPD patients considering four different classifications: GOLD 2006, GOLD 2011, degree of symptoms from the MRC dyspnea scale and number of exacerbations in the last year. We observed a significant statistically difference in the level of qualitative von Willebrand factor only in the subgroup of the degree of symptoms. Inverse correlation was observed with the percent of forced expiratory volume in one second (FEV1%) and the qualitative von Willebrand factor. Thus, the von Willebrand factor is increased in COPD patient and could be a possible serum marker of the presence of symptoms in this patient. We cannot identify the severity of COPD patients in GOLD classification using von Willebrand factor, but we established a inverse correlation between qualitative von Willebrand factor and FEV1%, what may suggest a participation in the progression of the disease.

Keywords: COPD ; Systemic inflammation ; Von Willebrand factor

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 –	Distribuição dos pacientes analisados conforme a idade em anos.....	32
Figura 2 –	Distribuição dos valores de VEF1% nos diferentes grupos analisados.....	38
Figura 3 –	Distribuição dos valores de CVF% nos diferentes grupos analisados.....	39
Figura 4 –	Distribuição dos valores de VEF1% predito nos pacientes com DPOC classificados a partir da presença de sintomatologia.....	40
Figura 5 -	Distribuição dos valores de CVF% predito nos pacientes com DPOC classificados a partir da presença de sintomatologia	40
Figura 6 –	Distribuição dos valores de VEF1/CVF% nos pacientes com DPOC classificados a partir da presença de sintomatologia	41
Figura 7 –	Distribuição dos valores de VEF1% predito nos pacientes com DPOC classificados de acordo com o número de exacerbações no último ano	42
Figura 8 -	Distribuição dos valores de CVF% predito nos pacientes com DPOC classificados de acordo com o número de exacerbações no último ano	42
Figura 9 –	Distribuição dos valores de VEF1/CVF% nos pacientes com DPOC classificados de acordo com o número de exacerbações no último ano	43
Figura 10 -	Distribuição dos valores de Fator de von Willebrand absoluto nos diferentes grupos de pacientes analisados	46
Figura 11 -	Distribuição dos valores de Fator de von Willebrand absoluto nos pacientes com DPOC classificados conforme o GOLD 2006	46
Figura 12–	Distribuição dos valores de Fator de von Willebrand absoluto nos pacientes com DPOC classificados a partir da presença de sintomatologia	47
Figura 13–	Distribuição dos valores de percentual de atividade do Fator de von Willebrand nos diferentes grupos analisados	49

Figura 14–	Distribuição dos valores de percentual de atividade do Fator de von Willebrand nos pacientes DPOC classificados conforme o documento GOLD 2006	50
Figura 15–	Distribuição dos valores de percentual de atividade do Fator de von Willebrand nos pacientes com DPOC classificados a partir da presença de sintomatologia	50
Figura 16–	Distribuição dos valores de Fator de von Willebrand absoluto comparando com VEF1%	52
Figura 17–	Relação entre os valores do percentual de atividade do Fator de von Willebrand e o VEF1% predito	53

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Dados demográficos dos pacientes analisados.....	31
Tabela 2 –	Dados demográficos dos pacientes DPOC classificados conforme GOLD 2006.....	33
Tabela 3 –	Dados demográficos dos pacientes DPOC classificados conforme GOLD 2011.....	34
Tabela 4 –	Dados demográficos dos pacientes DPOC classificados a partir da presença de sintomatologia de acordo com a escala MRC	34
Tabela 5 -	Dados demográficos dos pacientes DPOC classificados de acordo com numero de exacerbações no último ano	35
Tabela 6 –	Valores espirométricos dos pacientes analisados.....	36
Tabela 7 –	Níveis sanguíneos do Fator de von Willebrand absoluto distribuídos por grupo de pacientes.....	44
Tabela 8 -	Níveis sanguíneos do Fator de von Willebrand percentual distribuídos por grupo de pacientes.....	48

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CAT	COPD Assessment Test
CVF	Capacidade vital forçada
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
MRCm	Medical Research Council modificada
VEF1	Volume expiratório forçado no primeiro segundo
VEF1/CVF	Índice de Tiffenau – relação entre volume expiratório no primeiro segundo e capacidade vital forçada

SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO	14
1	JUSTIFICATIVA	22
2	HIPÓTESE	23
3	OBJETIVOS	24
3.1	Principais	24
3.2	Secundários	24
4	MÉTODOS	25
4.1	Desenho do estudo	25
4.2	Seleção da amostra	26
4.3	Critérios de inclusão do grupo DPOC	26
4.4	Critérios de inclusão do grupo de tabagistas sem obstrução ao fluxo aéreo	26
4.5	Critérios de inclusão do grupo de asmáticos	27
4.6	Critérios de inclusão do grupo de controle não tabagistas	27
4.7	Critérios de exclusão	27
4.8	Tamanho amostral e análise estatística	28
4.9	Técnica utilizada em cada exame realizado	28
4.9.1	<u>Dosagem sérica do fator de Von Willebrand</u>	28
4.9.2	<u>Espirometria</u>	29
4.9.3	<u>Radiografia de tórax</u>	29
4.10	Ordem de realização dos exames no estudo	29
5	RESULTADOS	31
6	DISCUSSÃO	54
7	CONCLUSÃO	58
	REFERÊNCIAS	60
	APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	64
	APÊNDICE B – Ficha de avaliação dos pacientes	69
	APÊNDICE C – Dados e resultados dos pacientes	73
	ANEXO A – Classificação dos pacientes DPOC GOLD 2006	75
	ANEXO B – Classificação dos pacientes DPOC GOLD 2011	76
	ANEXO C – Escala de dispnéia MRC modificada	77

INTRODUÇÃO

Fisiopatogenia da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é um importante problema de saúde no mundo, afetando mais de dez por cento da população acima de quarenta anos.^{1,2} Sua prevalência vem aumentando, particularmente nos países em desenvolvimento.³ Estima-se um incremento ainda maior no número de pacientes com DPOC nos próximos vinte anos⁴ e, em 2020, seja a terceira causa de óbito em todo o mundo.⁵ Hoje, esta entidade responde pela quarta maior causa de óbito no mundo.⁶ A prevalência reportada varia bastante de acordo com a região estudada, sendo de 0,2% no Japão, e 37% nos EUA.⁵ A incidência da doença aumenta com a idade principalmente quando avaliada a população acima de 75 anos.⁵ Van Durme colaboradores, em um estudo belga, encontraram uma incidência de 9,2 pessoas/ano em pacientes idosos e aumento no acometimento de mulheres mais jovens, entre 55-59 anos.⁷ A mortalidade relacionada à doença parece estar em declínio entre homens e estabilizada em mulheres.⁵

A DPOC é uma doença de curso lento e progressivo caracterizada por obstrução ao fluxo aéreo e, na grande maioria dos casos, irreversível.¹ A DPOC parece ser uma doença heterogênea que apresenta diversos fenótipos, que têm sido amplamente estudados recentemente.⁸ Entretanto, independente do fenótipo, a patogênese desta doença está intimamente ligada aos efeitos maléficos do tabagismo no pulmão.⁹

O cigarro, que começou a ter seu uso difundido no início do século XX, e representou por muitos anos um glamour com ares de alta sociedade¹⁰, só começou a ser reconhecido como um hábito nocivo à saúde após 1964.¹¹ Desde então, diversos trabalhos têm associado inúmeras doenças com o hábito de fumar.¹² O tabagismo é, atualmente, o principal fator de risco responsável por óbito em diversas patologias, incluindo DPOC.¹³

O tabagismo é o principal fator de risco na gênese da DPOC, sendo responsável por mais de noventa por cento dos casos nos EUA.⁹ A inalação da fumaça advinda do cigarro leva ao recrutamento de neutrófilos e macrófagos, além da ativação da imunidade adaptativa que evoluem com a destruição dos septos

alveolares.¹⁴ Desta forma, a DPOC é uma patologia que envolve a imunidade inata e adaptativa. A ativação destas células gera um processo inflamatório que determina o aparecimento e a gravidade desta doença.¹⁵ Entretanto, nem todos os fumantes irão desenvolver DPOC. Embora todos os pacientes fumantes apresentem resposta inflamatória no pulmão, naqueles que desenvolvem DPOC, esta reação está aumentada e não cessa após a retirada do cigarro.¹ Este fato sugere que os fumantes que desenvolvem DPOC apresentam uma regulação anormal da resposta inflamatória no pulmão.¹ Estes pacientes representam em torno de quinze por cento do total de fumantes e são chamados de susceptíveis ao cigarro.¹⁶ Os fatores que levam a esta susceptibilidade maior ainda são pobremente entendidos e envolvem fatores genéticos, infecções, regulação imune alterada, inflamação não resolvida e mecanismos de reparo anormais.¹

A resposta inflamatória no epitélio brônquico e na submucosa do paciente com DPOC apresenta predomínio de macrófagos e linfócitos.¹⁷ Alguns trabalhos sugerem que a gravidade da DPOC é diretamente proporcional à amplificação do processo inflamatório.¹⁸ Dentre as células que contribuem para a resposta inflamatória nas pequenas vias aéreas dos pacientes com DPOC destacam-se os macrófagos e os linfócitos T CD4⁺ e CD8⁺. O papel patogênico das células CD8⁺ ainda não está totalmente esclarecido. Os neutrófilos aparecem em grande quantidade no escarro e no lavado broncoalveolar destes pacientes.¹ Estas células desempenham um papel na patogênese da DPOC, liberando espécies reativas de oxigênio e proteinases séricas, incluindo a elastase neutrofílica, catepsina G, proteinase 3 e metaloproteinases 8 e 9. Essas proteases contribuem para destruição alveolar e são potentes estimuladoras de muco. Uma das principais teorias existentes para explicar a fisiopatogenia da DPOC baseia-se na hipótese de haver destruição alveolar por um desequilíbrio proteinase/antiproteinase.¹⁹ Alguns estudos demonstram uma relação linear entre o número de neutrófilos na biópsia brônquica e no escarro induzido com a gravidade da doença e taxa de declínio de função pulmonar nos pacientes com DPOC.¹⁹ Outros componentes da resposta inflamatória no pulmão dos pacientes com DPOC são: Células dendríticas e epiteliais da via aérea, citocinas, como fator de necrose tecidual alfa e interleucina1-beta, além de outros fatores como aumento de quimiocinas específicas.¹ Tal processo inflamatório

contribui para o remodelamento brônquico e conseqüente redução do calibre de via aérea e obstrução ao fluxo.¹

O documento GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) é considerado referência mundial para o diagnóstico precoce e manejo do paciente com DPOC.²⁰ Até novembro de 2011 esta publicação definia 4 estágios que se correlacionavam intimamente com a gravidade da doença, de acordo com a classificação proposta em 2006.²⁰ O principal parâmetro para definir em qual estágio se encontrava o paciente era espirométrico, através da análise do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1).²⁰ Entretanto, desde 2011, além desta classificação funcional, a classificação do GOLD acrescentou aos critérios de avaliação o número de exacerbações no último ano, o grau de dispnéia e as respostas geradas em questionário de qualidade de vida. A valorização dos sintomas vistos pela escala de dispnéia MRC ou pelo questionário de qualidade de vida (COPD Assessment Test - CAT) e a valorização do número de exacerbações por ano marcam uma distinção importante da classificação outrora considerada.²¹

Desta forma, a classificação mais recente do GOLD não estabelece graus de 1-4 como a antiga, mas sim a junção das 3 variáveis apresentadas acima subdividindo os pacientes DPOC em quatro diferentes grupos ditos A, B, C e D. Não há correlação direta entre as duas classificações (GOLD 2006 e GOLD 2011), podendo o paciente mudar o seu nível de gravidade de uma classificação para outra.²²

No grupo A, encontra-se o paciente que tem VEF_1 acima de 50%, com no máximo uma exacerbação no último ano e é pouco sintomático. No grupo B, o paciente também apresenta VEF_1 acima de 50%, com no máximo uma exacerbação no último ano, porém, sintomático (dispnéia por conta da doença). No grupo C, estão os pacientes que apresentam VEF_1 menor ou igual a 50% ou pelo menos duas exacerbações no último ano ou ambos os critérios, porém pouco sintomáticos. No grupo D, ficam os pacientes que apresentam VEF_1 menor ou igual a 50% ou com pelo menos duas exacerbações no último ano ou ambos os critérios, além de serem sintomáticos por conta da doença.²³

Uma revisão recente sobre a patogênese, inflamação e o papel da autoimunidade na DPOC propõe que esse mecanismo inflamatório crônico e lento que leva ao aparecimento da DPOC, em parte dos pacientes fumantes, seja dividido em

três etapas.⁶ Com isto, o autor tenta correlacionar cada etapa com a gravidade da doença. Na primeira etapa ocorreria uma resposta inicial inflamatória com dano epitelial provocado pelo cigarro.⁶ Por sua vez, as células epiteliais liberariam algumas substâncias que ativariam os receptores *toll like* tipo 2 e 4 ativando neutrófilos e macrófagos, liberando enzimas proteolíticas. Esta cascata inflamatória que sugere um componente de auto-imunidade à doença ocorreria em todos os pacientes fumantes, mas apenas parte deles, os que desenvolveriam DPOC, avançariam para as etapas seguintes.⁶

A segunda etapa seria marcada pela ativação de linfócitos T CD8⁺ pelas células dendríticas com produção de quimiocinas e aumento da expressão de seus receptores (CXCR3, CCR5 e CXCR6).⁶ A progressão e a dimensão da etapa 2 se correlacionam com o grau de proliferação da célula CD8⁺ por um mecanismo de falha da imunoregulação que não consegue controlar o estímulo por parte das células dendríticas.⁶ A disfunção leve estaria correlacionada com a não progressão para a etapa três estaria clinicamente relacionados com pacientes DPOC leve. Uma falha grave neste processo levaria o indivíduo a avançar para estágio mais graves da doença.⁶ Na etapa três ocorre reação imune adaptativa com aumento das células CD 8+, promovendo necrose e apoptose das células. Também ocorre aumento de células B durante esta fase.⁶

Este processo é crônico e se autoperpetua, atribuindo, novamente, um caráter de auto-imunidade desencadeado, anos antes, pelo cigarro. Nesta fase, a inflamação progride mesmo que o estímulo do cigarro não esteja mais presente.⁶

Apesar de todos os avanços no entendimento da DPOC, pouco se evoluiu nas terapias modificadoras da doença. Espera-se que com um entendimento ainda maior do mecanismo inflamatório e a descoberta de alvos moleculares, tratamentos efetivos possam surgir e modificar a história natural desta doença.²³

O fator de Von Willebrand

O fator de von Willebrand é uma glicoproteína de adesão que tem uma conformação complexa, podendo apresentar multímeros de diversos tamanhos.²⁴ Esta glicoproteína é sintetizada pelas células endoteliais e megacariócitos. O fator

de von Willebrand está presente no plasma, subendotélio e nos grânulos alfa das plaquetas, em forma de oligômeros contendo número variável de subunidades.²⁵ O fator de von Willebrand exerce papel importante na hemostasia, ligando-se ao subendotélio e, subseqüentemente, às plaquetas, participando do processo de hemostasia primária, culminando em agregação plaquetária.²⁵ No processo de hemostasia secundária, o fator de von Willebrand é essencial para carrear o fator VIII da coagulação, mantendo a estabilidade deste no plasma.²⁵ Em relação às alterações do fator de von Willebrand, levando a processos patológicos, é bem estabelecido a sua participação na doença de Von Willebrand.²⁵ Nesta doença, o fator de von Willebrand está diminuído de forma quantitativa (número absoluto) ou qualitativa (percentual de fator funcionante no plasma). Com isso, o fator de von Willebrand pode ser dosado tanto em valor absoluto quanto em valor percentual.²⁵ Devemos lembrar que o fator de Von Willebrand em seu valor absoluto altera com alguns fatores como stress, terapia hormonal, cirurgia recente, presença de hemorragia e tipo sanguíneo.²⁴

Nos últimos anos o fator de von Willebrand tem sido relacionado a alguns eventos relativos à hemostasia como angiogênese, proliferação endotelial, inflamação sistêmica e sobrevivência tumoral.²⁶ Com relação à inflamação, o fator de von Willebrand participa de forma indireta no processo inflamatório endotelial e formação de placa aterosclerótica. Na presença de disfunção endotelial e processo de inflamação endotelial persistente, diversas citocinas, moléculas de adesão e enzimas proteolíticas são liberadas. Com isso, ocorre destruição e desestabilização de placa aterosclerótica, levando à estimulação da liberação do fator de von Willebrand.²⁷

O fator de von Willebrand, atualmente, é considerado um marcador de disfunção e ativação endotelial. Estudos têm sido publicados tentando correlacionar o fator de von Willebrand com a presença de inflamação persistente vista em algumas doenças que geram disfunção e ativação endotelial.²⁸ Teixeira e colaboradores estudaram o percentual de atividade do fator de von Willebrand em pacientes com artrite reumatoide e concluíram que a atividade deste fator se correlaciona de forma estatisticamente significativa com o tempo de doença, níveis de PCR (proteína C reativa), questionário HAQ (*Health Assessment Questionnaire*) de qualidade de vida e avaliação radiográfica de mão e punho pela escala de

Sharp.²⁷ Um outro estudo avaliou o fator de Von Willebrand em pacientes com citomegalovirose e concluiu que os níveis plasmáticos de fator de Von Willebrand no início do tratamento são independentemente associados com a viremia e a falha do tratamento clínico durante a terapia com anti-viral em pacientes com transplante de órgãos sólidos.²⁹ Esta conclusão sugere a relação entre inflamação e infecção por citomegalovírus.²⁹

DPOC- suas implicações sistêmicas e o fator de von Willebrand

A inflamação sistêmica tem nos últimos anos sido reconhecida como um fator de risco para inúmeras complicações no paciente com DPOC, incluindo caquexia, anorexia, osteoporose e aterosclerose.³⁰ Entretanto, muito se discute ainda se a inflamação sistêmica está presente no paciente com DPOC e se seria responsável total ou parcialmente por estas complicações.² Oschner e colaboradores acreditam que a inflamação crônica exerça papel fundamental na patogênese da doença e explique o aparecimento de manifestações extrapulmonares vistas nos pacientes.³¹ Um trabalho recente sugere que a fraqueza muscular seja um componente da doença e que esteja envolvido com alterações no controle do metabolismo intermediário.³² O aumento dos mediadores inflamatórios no plasma dos pacientes com DPOC sugere que a doença apresenta caráter inflamatório sistêmico.³³ Além disso, os hepatócitos parecem estar ativados e, com isso, há maior produção de fibrinogênio e proteína C reativa. Outros marcadores séricos também se encontram aumentados como é o caso do IL-6 e o TNF alfa.³³

Existem, até o momento, poucas informações na literatura sobre inflamação sistêmica na DPOC.³⁴ Entretanto, acredita-se que ela esteja ocorrendo também no nível endotelial, onde desempenharia papel fundamental. Desta forma, a desordem endotelial levaria ao dano vascular com formação de placa aterosclerótica e explicaria, pelo menos, em parte, a correlação da DPOC com a doença cardiovascular.³⁵ Esta última contribui significativamente para a morbi-mortalidade dos pacientes com DPOC.^{36,37} É sugerido que estes pacientes tenham um risco duas a três vezes maior de desenvolver doença cardiovascular, incluindo todas as

doenças cardiovasculares advindas da formação de placa aterosclerótica como acidente vascular cerebral, doença arterial coronariana e doença arterial periférica.³⁸

Pensando nesta correlação, um dos marcadores mais estudados recentemente foi o fibrinogênio, que é um fator trombótico e um marcador da fase aguda sintetizado no fígado, sob o controle da interleucina-6 e secretado na circulação.^{33,35} Alguns trabalhos têm relatado um aumento deste marcador nos pacientes com DPOC estável e, especialmente, nos períodos de exacerbações.³⁴ O fibrinogênio possivelmente aumentado na DPOC, por sua vez, é um importante fator de risco para doença coronariana, dada a sua interação com a lesão endotelial vascular.³⁴ O trabalho descrito por Gavin e colaboradores mostrou relação inversa entre a queda da função pulmonar e o nível de fibrinogênio em um espaço de tempo de cinco anos. Esta correlação corrobora este suposto elo entre DPOC e doença cardiovascular.³⁴

Além do fibrinogênio, outro componente endotelial que poderia estar elevado seria o fator de von Willebrand, uma glicoproteína produzida principalmente pelas células endoteliais vasculares.³⁵ Este fator age no processo de hemostasia primária e secundária, sendo um cofator importante na adesão e agregação plaquetária e como carreador do fator VIII da coagulação, e participa do processo de formação de placa de aterosclerose.³⁵

Em 1991 foi publicada uma correlação entre fator de von Willebrand e o aumento da resistência vascular pulmonar vista por cateterismo cardíaco em pacientes com ou sem estenose mitral, gerando uma discussão sobre o papel desta molécula na gênese de trombos que aparece nos pacientes com aumento da resistência vascular pulmonar.³⁹ Poucos trabalhos são encontrados na literatura tentando estabelecer uma correlação entre DPOC e dano endotelial visto através da dosagem de fator de von Willebrand. Um trabalho publicado por Polosa e colaboradores descreveu este fator como estando elevado nos pacientes com DPOC durante a exacerbação da doença.⁴⁰ Um segundo estudo comparou tabagistas, pacientes com DPOC estáveis e pacientes com exacerbação da doença.⁴¹ Este estudo demonstrou que os níveis de fator de von Willebrand são maiores em pacientes DPOC com exacerbação quando comparados aos pacientes estáveis, que por sua vez são maiores do que os tabagistas.⁴¹ As diferenças foram estatisticamente significativas.⁴¹

Em um trabalho publicado em 2010 foram avaliados marcadores de coagulação em pacientes com DPOC estável, incluindo o fator de von Willebrand, sem comparar subgrupos definidos pelo GOLD.⁴² Os autores verificaram que os pacientes com DPOC apresentavam níveis de fator de von Willebrand dentro dos níveis da normalidade, no entanto, com valores diferindo de forma estatisticamente significativa do grupo controle composto por pessoas saudáveis.⁴² Entretanto, um trabalho realizado por Ramsey e colaboradores estudou a ativação da coagulação após duas horas de hipoxemia em pacientes com DPOC leve demonstrando alteração nos níveis do complexo trombina-antitrombina e de interleucina-6 após o período de hipoxemia.⁴³ Os níveis sanguíneos do fator de von Willebrand, no entanto, não sofreram alteração, sugerindo que a hipoxemia não seja um fator determinante para a liberação deste fator.⁴³

Ropcke e colaboradores sugerem que o fator de Von Willebrand poderia ser um indicador de dano estrutural precoce e poderia demonstrar alterações funcionais na vasculatura pulmonar nos pacientes com DPOC indicando que este marcador deva ser explorado em pacientes com esta patologia.⁴⁴

O fator de von Willebrand também tem sido descrito em alguns trabalhos como fator de risco para doença coronariana, especialmente com relação a sua participação na formação de trombo coronariano epicárdico e na disfunção microcirculatória.³⁶ Como já citado anteriormente, esta molécula parece estar aumentada em situações de inflamação crônica como na artrite reumatoide.

1 JUSTIFICATIVA

Este trabalho tenta estabelecer uma correlação entre a gravidade da DPOC vista pela espirometria com os níveis séricos do fator de von Willebrand, que é um fator pró trombótico envolvido na gênese da lesão endotelial e aterosclerose. O maior entendimento da patogenia da DPOC, assim como o estudo de fatores que possam servir de marcadores sistêmicos são fundamentais. Para isso, é necessário verificar a existência de correlação entre o nível sérico do fator de von Willebrand e a gravidade da DPOC. Poucos trabalhos abordaram a mensuração do fator de von Willebrand em pacientes com DPOC e nenhum estudo correlacionou com o grau de obstrução dos pacientes visto por espirometria.

2 HIPÓTESE

O grau de obstrução ao fluxo aéreo, presente na doença pulmonar obstrutiva crônica, avaliado diretamente pela espirometria se correlaciona com a inflamação endotelial vista pela dosagem do fator de von Willebrand. Desta forma, quanto mais grave for a obstrução do fluxo aéreo, maior será a destruição de septos alveolares e maior será a suposta inflamação sistêmica, aumentando fatores de risco para doença cardiovascular e explicando em parte a inter-relação entre DPOC e doenças cardiovasculares.

3 OBJETIVOS

3.1 Principais

- 1- Quantificar o valor do fator de Von Willebrand (FvW) em pacientes com DPOC, tabagistas sem obstrução das vias aéreas, asmáticos e voluntários não tabagistas.
- 2- Avaliar o percentual de atividade do fator de Von Willebrand (FvW) nos grupos acima mencionados.

3.2 Secundários

- 1- Relacionar os parâmetros espirométricos VEF₁ % do predito, CVF % do predito e VEF₁/CVF com o nível sérico absoluto e percentual da atividade de FvW, nos pacientes com DPOC, tabagistas, asmáticos e voluntários não tabagistas.
- 2- Relacionar o nível sérico absoluto e percentual da atividade de FvW com a gravidade da doença.

4 MÉTODOS

4.1 Desenho do estudo

Estudo descritivo, observacional, com amostra aleatória, sendo comparado os grupos controle, tabagista, asmático e DPOC para as variáveis supracitadas. Os pacientes elegíveis para o trabalho foram divididos em quatro diferentes grupos. O primeiro foi o grupo controle, com pessoas não fumantes e sem evidência de doença pulmonar, vista pela espirometria. O segundo grupo foi composto por fumantes que não apresentavam evidência de obstrução ao fluxo aéreo pela espirometria. O terceiro grupo foi integrado por pacientes com DPOC (história de tabagismo com obstrução ao fluxo aéreo). O quarto grupo foi composto por pacientes asmáticos - pacientes sem história de tabagismo com obstrução leve a moderada ao fluxo aéreo e prova broncodilatadora positiva (Administração de 400mcg de salbutamol inalatório seguido de aumento de VEF1 em 200ml e em 12% do valor pré-broncodilator ou aumento de CVF de 350ml). Ao final da composição dos grupos todos serão avaliados quanto aos níveis séricos de fator de von Willebrand e seu grau de atividade.

Os pacientes DPOC foram subdivididos conforme quatro diferentes critérios. O primeiro critério utilizou o documento GOLD 2006, enquanto o segundo critério seguiu o documento GOLD 2011. O terceiro critério subdividiu os pacientes DPOC de acordo com o grau de dispneia avaliado a partir da escala MRC modificada. O quarto subdividiu baseado no número de exacerbações no último ano.

Este projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Pedro Ernesto (Projeto 2639-CEP/HUPE – CAAE: 0085.0.228.000-10). Todos os sujeitos do estudo assinaram Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice A).

4.2 Seleção da amostra

Os pacientes foram oriundos dos Ambulatórios Geral, Anti-tabagismo, asma e de DPOC, todos do Serviço de Pneumologia e Tisiologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto.

4.3 Critérios de inclusão do grupo DPOC

- 1- Diagnóstico prévio de DPOC;
- 2- História de tabagismo, com carga tabágica (número de anos como tabagista vezes número de maços de cigarros fumados por dia) mínima de 20 maços-ano;
- 3- Ausência de infecção respiratória nas últimas 4 semanas;
- 4- Espirometria com obstrução ao fluxo aéreo e prova broncodilatadora negativa (Administração de 400mcg de salbutamol inalatório sem aumento de VEF1 em 200ml e em 12% do valor pré-broncodilator e ausência de CVF de 350ml) há no máximo 1 semana;
- 5- Ausência de história de atopias cutânea e/ou de vias respiratórias superiores e/ou inferiores – informação obtida por anamnese.

4.4 Critérios de inclusão do grupo de tabagistas sem obstrução ao fluxo aéreo

- 1- História de tabagismo, com carga tabágica mínima de 20 maços-ano;
- 2- Ausência de infecção respiratória nas últimas 4 semanas;
- 3- Espirometria sem obstrução do fluxo aéreo há no máximo 1 mês;
- 4- Ausência de história de atopias cutânea e/ou de vias respiratórias superiores e/ou inferiores.

4.5 Critérios de inclusão do grupo de asmáticos

- 1- Diagnóstico de asma há pelo menos 1 ano;
- 2- Ausência de história de tabagismo;
- 3- Ausência de infecção respiratória nas últimas 4 semanas;
- 4- Espirometria com obstrução leve ou moderada do fluxo aéreo e prova broncodilatadora positiva (critério supramencionado) há no máximo 1 semana;
- 5- História de atopia cutânea e/ou de via respiratória superior e/ou inferior.

4.6 Critérios de inclusão do grupo de controle não tabagistas

- 1- Ausência de história de tabagismo;
- 2- Ausência de infecção respiratória nas últimas 4 semanas;
- 3- Espirometria dentro dos valores de referência da normalidade há no máximo 1 semana;
- 4- Ausência de história de atopias cutânea e/ou de vias respiratórias superiores e/ou inferiores.

4.7 Critérios de exclusão

Os pacientes e voluntários foram considerados inelegíveis para o estudo quando apresentavam:

- 1- Insuficiência cardíaca congestiva, avaliada através de sintomas e história clínica.
- 2- História prévia de doença cardiovascular aterosclerótica.
- 3- Diagnóstico confirmado de patologias com origem inflamatória sistêmica.
- 4- Uso regular de anti-inflamatórios sistêmicos.
- 5- Uso de drogas antiplaquetárias no último ano.
- 6- Coagulograma (TAP / PTT/ INR) alterado.
- 7- Utilização de corticóide inalatório ou sistêmico há menos de 1 mês, exceto os pacientes com asma e DPOC, que poderiam fazer uso de medicamentos inalatórios;

- 8- Utilização de antibiótico há menos de 1 mês;
- 9- História atual ou pregressa de tuberculose;
- 10- Pacientes com sinais clínicos ou histórico de infecção pelo vírus da imunodeficiência adquirida humana (HIV);
- 11- Dislipidemia grave com níveis séricos de triglicerídeos acima de 300mg/dl e/ou colesterol total acima de 280mg/dl.
- 12- Diabetes Mellitus de acordo com os critérios da *American Diabetes Association*.
- 13- Anormalidades clínicas e/ou laboratoriais que a critério do examinador possam interferir na análise final dos resultados.

4.8 Tamanho amostral e análise estatística

Utilizou o trabalho de Sabit⁴⁵ e colaboradores publicado em 2010, com 20 DPOC estáveis que mediram os fatores de vW, e o trabalho de Pollatli e colaboradores com 33 pacientes DPOC estáveis, para determinação do número amostral. O valor considerado foi de 30 DPOC estáveis ($\alpha = 0,05$ e intervalo de confiança de 5,48).

A análise estatística foi realizada utilizando o aplicativo Graph Pad 4 Prisma. A comparação dos grupos de pacientes foi feita através de ANOVA e pós-teste de Dunm. A comparação de dois grupos independentes foi feita utilizando o teste de Mann-Whitney. A análise comparativa entre duas variáveis foi realizada utilizando o teste de correlação não-paramétrica de Spearman. Considerou-se uma diferença estatisticamente significativa quando $p < 0,05$.

4.9 Técnica utilizada em cada exame realizado

4.9.1 Dosagem sérica de fator de von Willebrand

Uma amostra de sangue periférico foi coletada em tubo contendo 4 ml de citrato e enviada para o laboratório. A dosagem do fator de Von Willebrand foi feita tanto em valor absoluto quanto em valor percentual de atividade. A dosagem do

percentual de atividade no plasma foi feita através da técnica imunoturbidimetria, a qual se baseia na reação de imunoprecipitação.²⁵ Através desta reação mede-se a diminuição da luz que atravessa uma solução na presença de complexos imunológicos. Os valores são fornecidos em percentagem. A avaliação dos valores absolutos, ou seja, dos níveis quantitativos do fator de Von Willebrand utiliza a técnica de ELISA (Enzyme-linked immuno sorbent assay).²⁵

4.9.2 Espirometria

Os testes de função respiratória (espirometria e espirografia) foram realizados utilizando os critérios da ATS, de 1991.⁴⁶ A CVF (% do predito), o VEF₁ (% do predito) e a relação CVF/VEF₁(%) foram medidos em dois momentos, antes de utilizar o broncodilatador e após 15 minutos do uso do broncodilatador salbutamol spray, na dosagem de 400mcg. Os valores teóricos previstos foram os descritos por Knudson e colaboradores, em 1983,⁴⁷ e o aparelho de função respiratória utilizado nas espirometrias é o Vitatrace, do tipo fole, acoplado ao aplicativo Spiromatic.

4.9.3 Radiografia de tórax

A radiografia de tórax será realizada em duas incidências – pósterio anterior e perfil conforme técnica radiológica padrão definida pelo serviço de Radiologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto.

4.10 **Ordem de Realização dos Exames no Estudo**

- 1- História clínica e exame físico;
- 2- Radiografia de tórax postero-anterior;
- 3- Prova de função respiratória;
- 4- Exame laboratorial com dosagem do fator de von Willebrand sérico – valor absoluto e percentual de atividade;

- 5- Exames laboratoriais com dosagem sérica de hemograma, glicemia, perfil lipídico, ácido úrico e coagulograma (TAP/PTT)

5 RESULTADOS

Foram avaliados 55 pacientes e 9 voluntários sadios, sendo 33 do gênero masculino. A presença de comorbidades foi mais frequente no grupo de pacientes com DPOC. A hipertensão arterial sistêmica foi encontrada em todos os grupos, estando presente em 25% dos pacientes com DPOC.

A média de idade foi semelhante entre os tabagistas sem DPOC, asmáticos e controles. No entanto, os pacientes com DPOC eram estatisticamente mais idosos (Tabela 1 e Figura 1).

Tabela 1 – Dados demográficos dos pacientes analisados

GRUPOS	GENERO	IDADE (anos) (Media ± DP)	COMORBIDADES ASSOCIADAS
Controle (n=9)	M=4; F=5	47,22 ± 1,41 □□□	HAS =1
Tabagistas (n=12)	M=3 ; F=9	50,30 ± 4,94 □	HAS=3 ; Dislipidemia =1; Hipotireoidismo = 2
Asma (n=7)	M=2 ; F=5	46,28 ± 9,17 □□□	HAS =3 ; Gastrite=1
DPOC (n=36)	M=24 ; F=12	62,75 ± 9,98	HAS =9 ; Glaucoma =1 ; Hipotireoidismo =1; Distúrbio bipolar =1; Calcinose=1

M=Masculino ; F=feminino ; HAS = Hipertensão arterial sistêmica

□□□ = p < 0,01 em relação ao grupo DPOC

□ = p < 0,05 em relação ao grupo DPOC

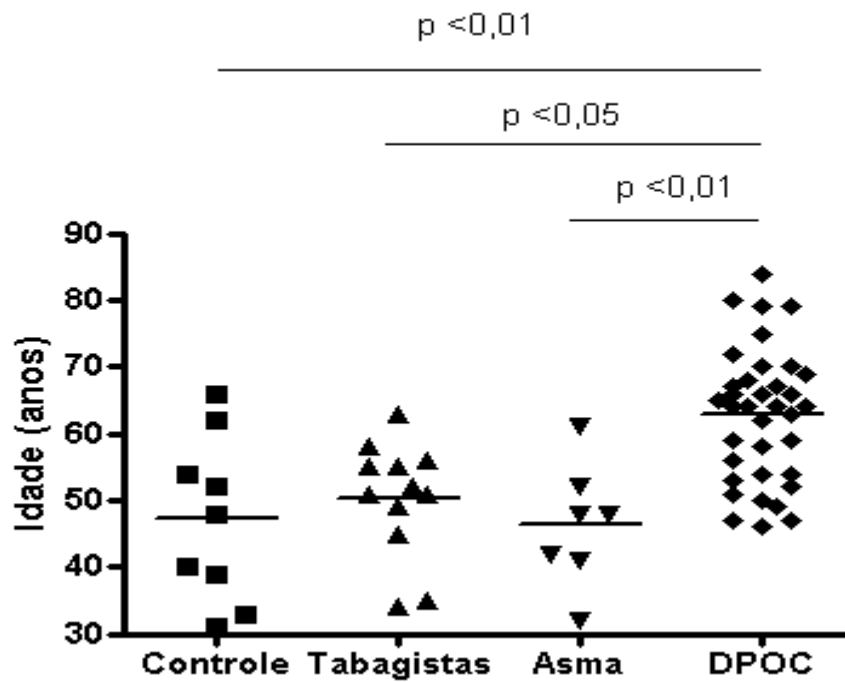


Figura 1 : Distribuição dos pacientes analisados conforme a idade em anos

Os pacientes com DPOC foram classificados de várias formas para verificação do nível do fator de von Willebrand. Na tabela 2, são apresentados os dados epidemiológicos dos pacientes com DPOC após a separação em subgrupos seguindo as orientações do documento GOLD de 2006, que utiliza apenas os valores espirométricos.

Tabela 2 – Dados demográficos dos pacientes DPOC classificados conforme GOLD 2006

GRUPOS	GÊNERO	IDADE (anos) (Media ± DP)
DPOC leve (n=11)	M=8 ; F=3	63,27 ± 5,65
DPOC moderado (n=13)	M=9 ; F=4	63,23 ± 11,61
DPOC grave (n= 12)	M=7 ; F=5	61,75 ± 9,23

DP = Desvio padrão ; M= Sexo masculino ; F= Sexo feminino

Na tabela 3 são apresentados os dados epidemiológicos dos pacientes com DPOC após a separação em subgrupos seguindo as orientações do documento GOLD de 2011, que utiliza os valores espirométricos, número de agudizações no último ano e grau de sintomatologia avaliado pela escala de MRC.

Tabela 3 – Dados demográficos dos pacientes DPOC classificados conforme GOLD 2011

GRUPOS	GENERO	IDADE (anos) (Media ± DP)
DPOC A (n=13)	M=10; F=3	61,30 ± 3,53
DPOC B (n=5)	M=5; F=0	67,00 ± 12,02
DPOC C (n=7)	M=2; F=5	65,57 ± 14,84
DPOC D (n=11)	M=7; F=4	60,72 ± 4,24

DP = Desvio padrão ; M= Sexo masculino ; F= Sexo feminino

Na tabela 4 são apresentados os dados epidemiológicos dos pacientes com DPOC após a separação em subgrupos de acordo com a presença de sintomas através da escala MRCm (Medical Research Council modificada), sendo considerados não sintomáticos os pacientes com pontuação baixa (0-1 ponto) e sintomáticos, quando apresentavam 2 ou mais pontos.

Tabela 4 – Dados demográficos dos pacientes DPOC classificados a partir da presença de sintomatologia de acordo com a escala MRCm

GRUPOS	GENERO	IDADE (anos) (Media ± DP)
DPOC não sintomático (n= 20)	M=12; F=8	62,80 ± 9,77
DPOC Sintomático (n= 16)	M=12; F=4	62,68 ± 10,56

Não sintomático = 0-1 pontos na escala de dispneia MRCm (*Medical Research Council modificada*)

Sintomático = Presença de 2 ou mais pontos na escala de dispneia MRCm (*Medical Research Council modificada*)

Na tabela 5 são apresentados os dados epidemiológicos dos pacientes com DPOC após a separação em subgrupos, de acordo com o número de exacerbações no último ano. Consideramos não agudizador, quando o paciente apresentava até 1 exacerbação da doença no último ano e agudizador, os pacientes com 2 ou mais exacerbações da DPOC no último ano.

Tabela 5 – Dados demográficos dos pacientes DPOC classificados de acordo com numero de exacerbações no último ano

GRUPOS	GÊNERO	IDADE (anos) (Media \pm DP)
DPOC não agudizador (n= 22)	M=16; F=6	62,50 \pm 9,85
DPOC Agudizador (n= 14)	M=8; F=6	62,78 \pm 9,84

Não agudizador = 0-1 agudizações do DPOC no ultimo ano
 Agudizador = 2 ou mais agudizações de DPOC no ultimo ano

Na tabela 6, descrevemos os valores espirométricos dos indivíduos dos quatro grandes grupos (controle, tabagistas, asmáticos e DPOC) e, depois, de quatro análises sequenciais dividindo os pacientes com DPOC de acordo com as 4 classificações propostas para o estudo (GOLD 2006, GOLD 2011, sintomatologia de acordo com a escala MRC e número de agudizações no ultimo ano).

Tabela 6 – Valores espirométricos dos pacientes analisados (continua)

GRUPOS	VEF1 % predito (Média ± DP)	CVF % predito (Média ± DP)	VEF1 / CVF % (Média ± DP)
Grupos			
Controle (n=9)	99,31 ± 11,02	100,88 ± 12,17	79,67 ± 5,19
Tabagistas (n=12)	104,00 ± 9,87	103,30 ± 12,10	83,90 ± 9,68
Asma (n=7)	52,07 ± 22,60	73,90 ± 25,21	56,71 ± 10,26
DPOC (n=36)	59,84 ± 21,30	86,08 ± 20,23	53,07 ± 10,54
GOLD 2006			
DPOC leve (n=11)	84,39 ± 3,58	102,39 ± 13,67	62,50 ± 7,36
DPOC moderado (n=13)	62,34 ± 8,04	91,65 ± 10,29	52,62 ± 5,80
DPOC grave (n= 12)	34,64 ± 7,69	65,11 ± 15,33	42,69 ± 7,53
GOLD 2011			
DPOC A (n=13)	75,93 ± 13,97	100,73 ± 12,56	59,06 ± 8,58
DPOC B (n=5)	69,26 ± 8,67	97,78 ± 13,78	55,78 ± 6,69
DPOC C (n=7)	52,74 ± 21,73	74,21 ± 22,57	53,20 ± 6,16
DPOC D (n=11)	41,07 ± 15,39	71,02 ± 12,91	44,69 ± 11,5

Tabela 6 – Valores espirométricos dos pacientes analisados (conclusão)

MRCm			
DPOC não sintomático (n= 20)	67,82 ± 20,03 □	91,45 ± 20,71 □	57,01 ± 8,16 □
DPOC sintomático (n= 16)	49,88 ± 18,97 □	79,38 ± 18,05 □	48,15 ± 11,32 □
Exacerbações/ano			
DPOC não agudizador (n= 22)	67,70 ± 18,20 □	94,55 ± 16,59 □	55,68 ± 9,20
DPOC agudizador (n= 14)	47,50 ± 20,36 □	72,78 ± 18,00 □	48,98 ± 11,52

VEF₁ % = Volume expiratório forçado no primeiro segundo (% do valor predito) CVF % = Capacidade vital forçada (% do valor predito)

Classificação DPOC - leve / moderado / grave, conforme GOLD 2006

Classificação DPOC - A / B / C / D, conforme GOLD 2011

Não sintomático = 0-1 pontos na escala de dispneia MRCm (*Medical Research Council* modificada)

Sintomático = Presença de 2 ou mais pontos na escala de dispneia MRCm (*Medical Research Council* modificada)

Não agudizador = 0-1 agudizações da DPOC no último ano ; Agudizador = 2 ou mais agudizações da DPOC no último ano

□ = p < 0,05

A figura 2 demonstra a distribuição dos valores de VEF1% nos diferentes grupos analisados. Observamos diferença estatisticamente significativa como já esperado entre os grupos controle e asma, controle e DPOC, tabagistas e asma e finalmente, tabagista e DPOC.

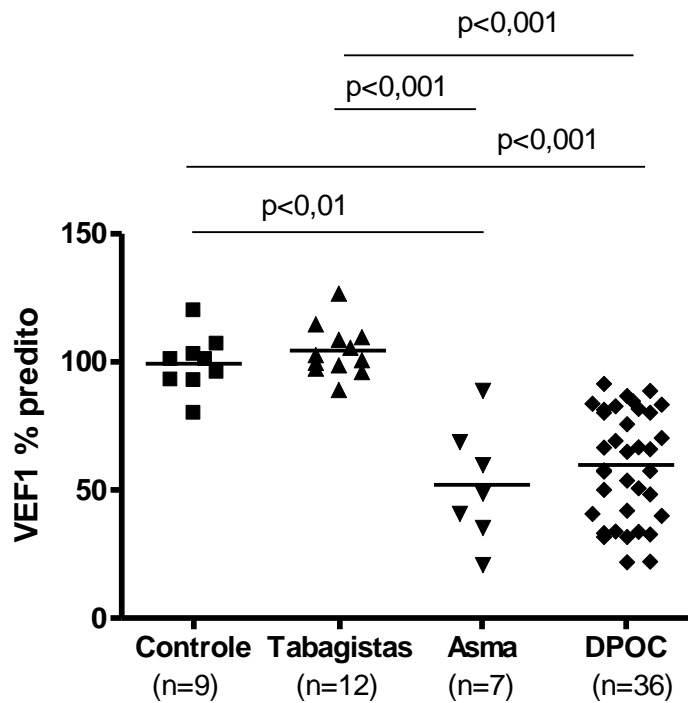


Figura 2 : Distribuição dos valores de VEF1% nos diferentes grupos analisados

A figura 3 demonstra a distribuição dos valores de CVF% nos diferentes grupos analisados. Observamos uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos tabagista e DPOC e tabagista e asma.

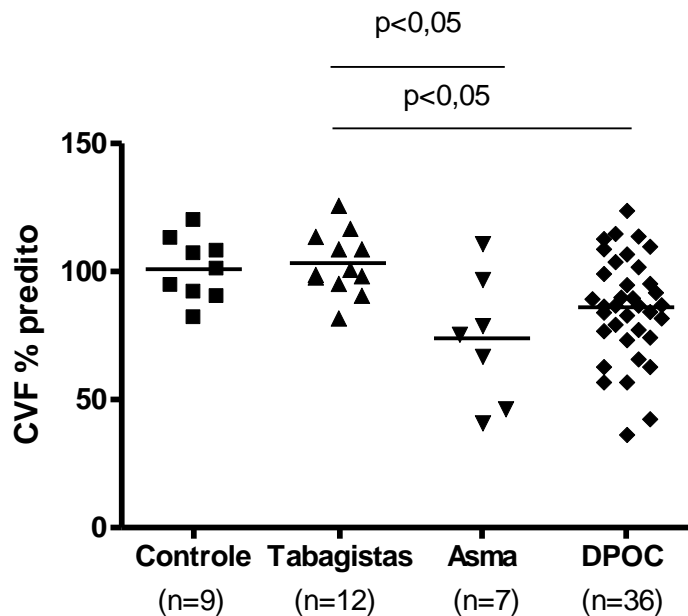


Figura 3 : Distribuição dos valores de CVF% nos diferentes grupos analisados

Tanto a classificação do documento GOLD 2006 quanto o do GOLD 2011 levam em consideração os critérios espirométricos para subdivisão dos seus grupos e por isso não realizamos análise estatística entre os grupos destas duas classificações.

Quando avaliamos os grupos divididos conforme a presença de sintomatologia, observamos diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos (sintomáticos e não sintomáticos) em todos os parâmetros espirométricos analisados (VEF1% predito, CVF% predito e VEF1/CVF%) Figuras 4, 5 e 6.

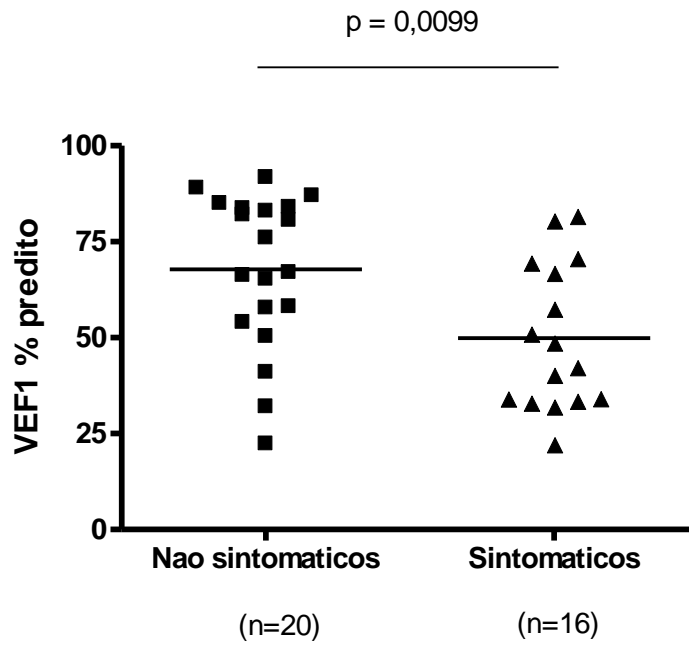


Figura 4 : Distribuição dos valores de VEF1% predito nos pacientes com DPOC classificados a partir da presença de sintomatologia.

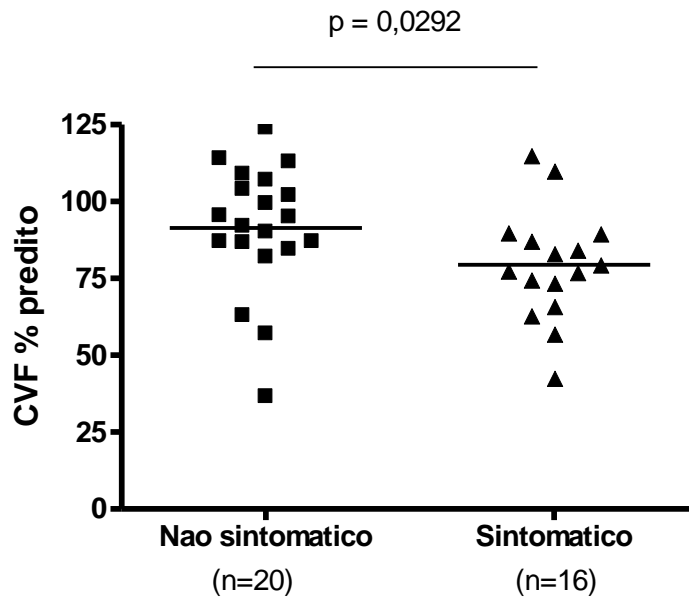


Figura 5 : Distribuição dos valores de CVF% predito nos pacientes com DPOC classificados a partir da presença de sintomatologia.

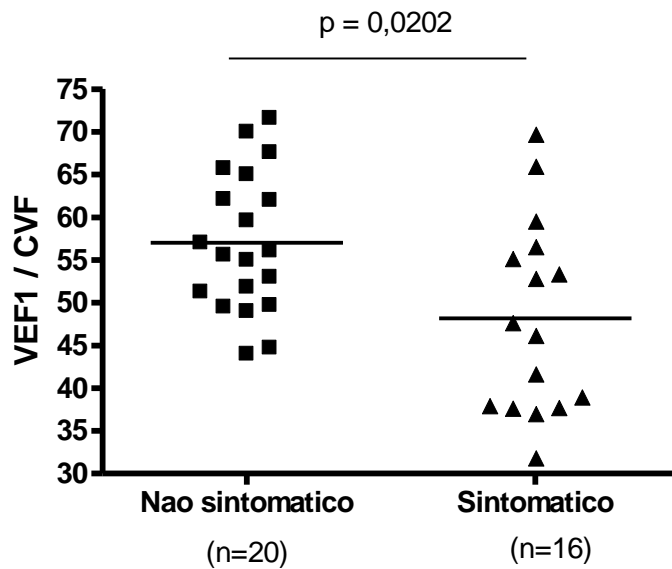


Figura 6 : Distribuição dos valores de VEF1/CVF% nos pacientes com DPOC classificados a partir da presença de sintomatologia

Quando comparamos os grupos subdivididos de acordo com a classificação relacionada ao número de agudizações ao ano, observamos diferença significativa entre o grupo de agudizadores e não agudizadores, nos parâmetros VEF1% predito e CVF% predito. (Figuras 7 e 8). Na avaliação da relação VEF1/CVF% não foi encontrada diferença significativa entre estes dois grupos. (Figura 9)

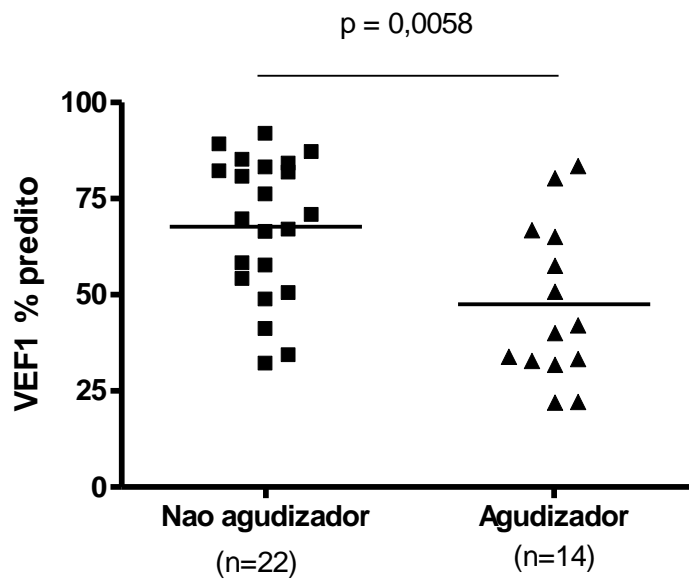


Figura 7 : Distribuição dos valores de VEF1% predito nos pacientes com DPOC classificados de acordo com o número de exacerbações no último ano

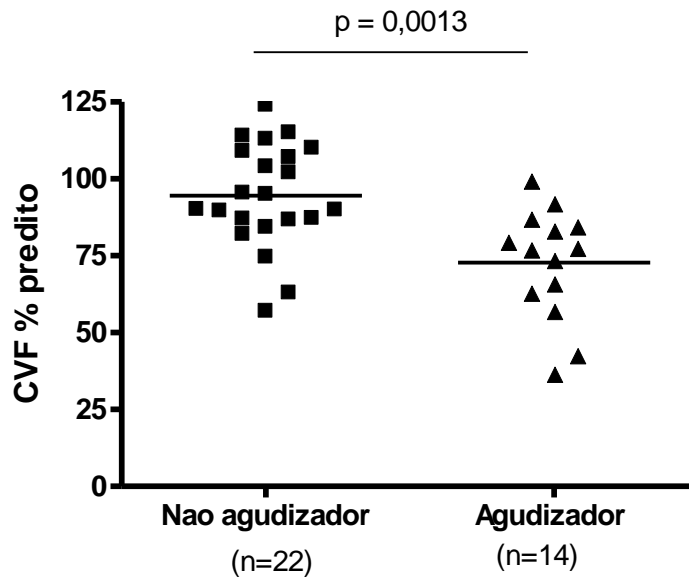


Figura 8: Distribuição dos valores de CVF% predito nos pacientes com DPOC classificados de acordo com o número de exacerbações no último ano

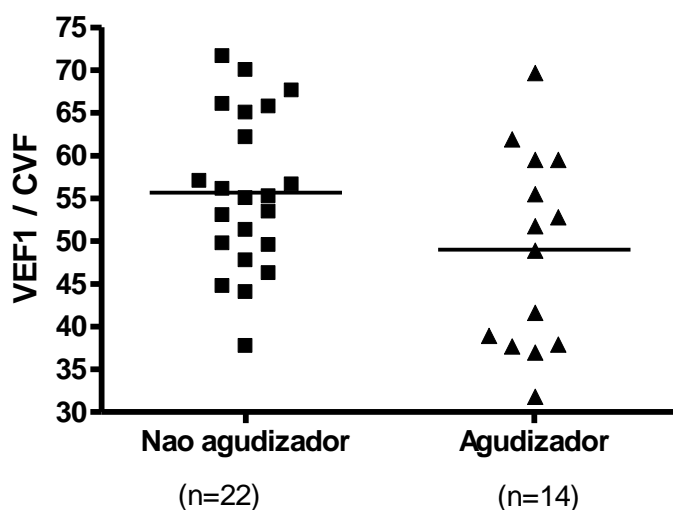


Figura 9: Distribuição dos valores de VEF1/CVF% nos pacientes com DPOC classificados de acordo com o número de exacerbações no último ano

A tabela 7 demonstra os níveis sanguíneos em valor absoluto do fator de Von Willebrand distribuídos entre os grupos.

Na primeira análise, considerando os quatro grandes grupos (controle, tabagistas, asmáticos e DPOC). Observamos diferença estatisticamente significativa entre controle e tabagistas e entre controle e DPOC. Dessa forma, os pacientes tabagistas com ou sem obstrução ao fluxo aéreo apresentaram nível sanguíneo aumentado quando comparado aos demais grupos. (Figura 10).

Quando subdividimos os 36 pacientes com DPOC nas diferentes classificações propostas neste estudo (GOLD 2006, GOLD 2011, com ou sem sintomas, com ou sem agudizações), os níveis absolutos do fator de von Willebrand não demonstraram diferença estatisticamente entre nenhum dos grupos. As figuras 11-12 demonstram a ausência de diferença estatística em alguns destes subgrupos.

Tabela 7 - Níveis sanguíneos do Fator de Von Willebrand absoluto distribuídos por grupo de pacientes (Continua)

GRUPOS	Dosagem sérica do valor absoluto do Fator de Von Willebrand (Valor de referência = 15,6 – 1000pg/ml) (Média ± DP)
Grupos	
Controle (n=9)	989,84 ± 436,75
Tabagistas (n=12)	2220,12 ± 746,76 □
Asma (n=7)	1854,52 ± 260,65
DPOC (n=36)	1865,12 ± 592,04 □ □
GOLD 2006	
DPOC leve (n=11)	1848,28 ± 568,09
DPOC moderado (n=13)	1948,95 ± 722,65
DPOC grave (n= 12)	1861,00 ± 578,73
GOLD 2011	
DPOC A (n=13)	1742,23 ± 569,86
DPOC B (n=5)	1897,73 ± 614,91
DPOC C (n=7)	2272,24 ± 586,55
DPOC D (n=11)	1736,47 ± 570,11

Tabela 7 - Níveis sanguíneos do Fator de Von Willebrand absoluto distribuídos por grupo de pacientes (Conclusão)

MRCm	
DPOC não sintomático (n= 20)	1927,73 ± 617,26
DPOC Sintomático (n= 16)	1786,85 ± 568,75
Exacerbações/ano	
DPOC não agudizador (n= 22)	1760,99 ± 524,9
DPOC Agudizador (n= 14)	2028,76 ± 671,88

Classificação DPOC leve / Moderado / Grave conforme GOLD 2006

Classificação DPOC A / B / C / D conforme GOLD 2011

Não sintomático = 0-1 pontos na escala de dispneia MRC (Medical Research Council)

Sintomático = Presença de 2 ou mais pontos na escala de dispneia MRCm (*Medical Research Council modificada*)

Não agudizador = 0-1 agudizações do DPOC no último ano ; Agudizador = 2 ou mais agudizações de DPOC no último ano

□ = p <0,001 em comparação ao grupo controle

□□ □ = p <0,01 em comparação ao grupo controle

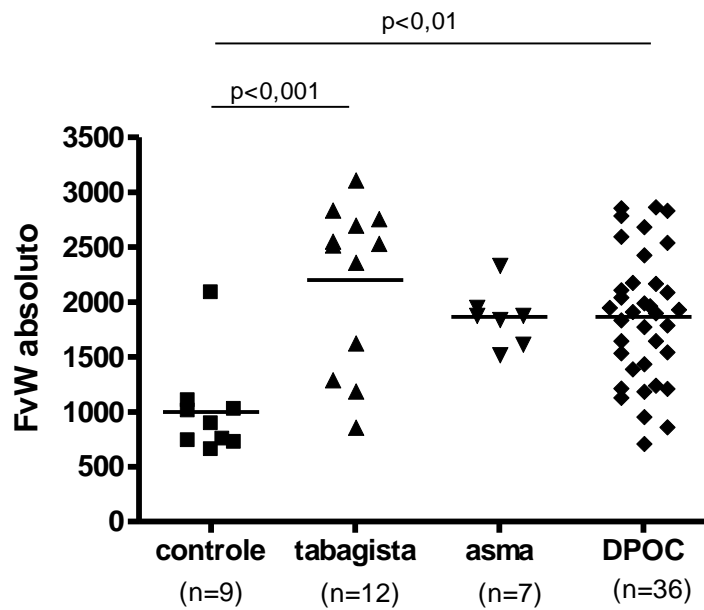


Figura 10: Distribuição dos valores de Fator de Von Willebrand absoluto nos diferentes grupos de pacientes analisados

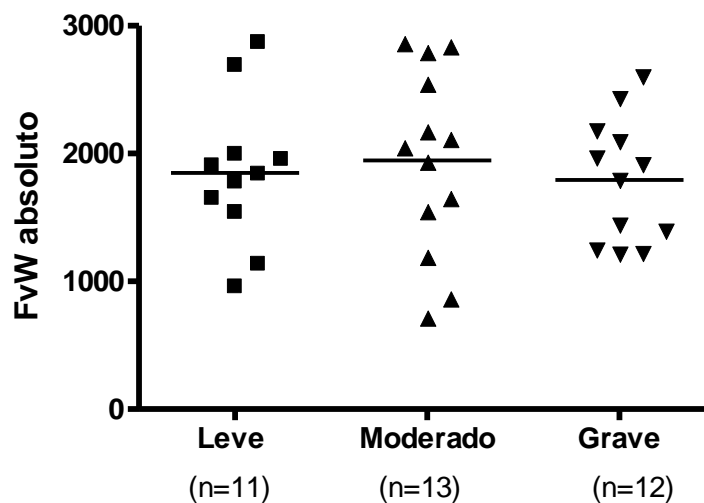


Figura 11: Distribuição dos valores de Fator de Von Willebrand absoluto nos pacientes com DPOC classificados conforme o GOLD 2006

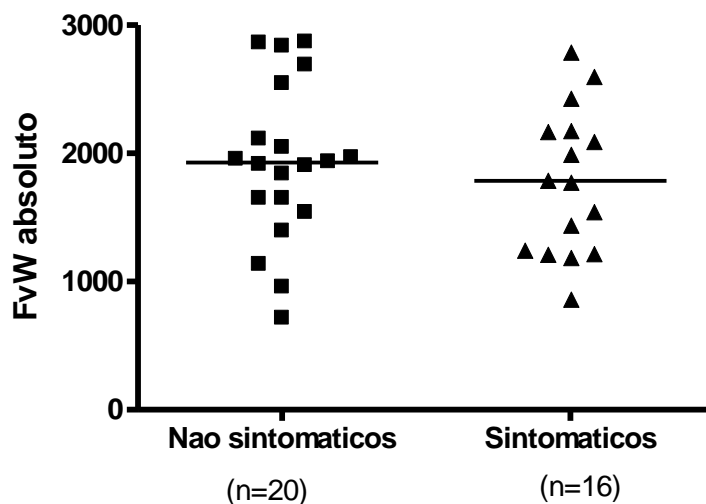


Figura 12 : Distribuição dos valores de Fator de Von Willebrand absoluto nos pacientes com DPOC classificados a partir da presença de sintomatologia

A tabela 8 demonstra o percentual de atividade do fator de Von Willebrand no plasma, nos diferentes grupos. Os controles não tabagistas não realizaram esta avaliação. Apenas um percentual de tabagistas, asmáticos e DPOC realizaram esta dosagem percentual do fator de Von Willebrand.

Na primeira análise comparando tabagistas, asmáticos e DPOC, observamos diferença estatisticamente significativa entre tabagistas e DPOC. Não foi observada diferença entre o percentual de atividade do fator de von Willebrand avaliado em pacientes asmáticos e pacientes com DPOC. Tampouco se observou diferença entre controles e asmáticos com relação a este percentual.(Figura 13)

Após esta primeira análise, avaliamos os quatro grupos propostos pelas diferentes classificações dos pacientes DPOC (GOLD 2006, GOLD 2011, com ou sem sintomas, com ou sem agudizações). Quando comparamos os grupos divididos pelo GOLD 2006 (Figura 14), GOLD 2011 e número de agudizações no último ano não há diferença significativa entre os grupos propostos por estas classificações. Entretanto, quando observamos a classificação de acordo com a presença ou ausência de sintomas, verificamos diferença estatisticamente significativa entre os

grupos com relação ao percentual de atividade do fator de von Willebrand. (Figura 15)

Tabela 8 - Níveis sanguíneos do Fator de Von Willebrand percentual distribuídos por grupo de pacientes (Continuação)

GRUPOS	Dosagem sérica do valor percentual da atividade do Fator de Von Willebrand no plasma % (Valor de referência = 50-160%) (Média ± DP)
Grupos	
Tabagistas (n=11)	92,87 ± 34,43
Asma (n=4)	112,12 ± 58,30
DPOC (n=24)	136,70 ± 46,15 □
GOLD 2006	
DPOC leve (n=6)	130,86 ± 33,12
DPOC moderado (n=10)	138,27 ± 62,50
DPOC grave (n= 8)	139,13 ± 33,88
GOLD 2011	
DPOC A (n=7)	114,75 ± 39,85
DPOC B (n=4)	167,90 ± 81,72
DPOC C (n=5)	124,82 ± 39,23
DPOC D (n=8)	147,75 ± 24,87

Tabela 8 - Níveis sanguíneos do Fator de Von Willebrand percentual distribuídos por grupo de pacientes (Conclusão)

MRCm	
DPOC não sintomático (n= 12)	118,95 ± 38,11 □ □ □
DPOC sintomático (n= 12)	154,46 ± 48,09 □ □
Exacerbações/ano	
DPOC não agudizador (n=13)	137,80 ± 51,45
DPOC agudizador (n=10)	144,00 ± 30,7

Classificação DPOC leve / Moderado / Grave conforme GOLD 2006

Classificação DPOC A / B / C / D conforme GOLD 2011

Não sintomático = 0-1 pontos na escala de dispneia MRCm (*Medical Research Council* modificada))

Sintomático = Presença de 2 ou mais pontos na escala de dispneia MRCm (*Medical Research Council* modificada))

Não agudizador = 0-1 agudizações da DPOC no último ano ; Agudizador = 2 ou mais agudizações da DPOC no último ano

□ = p < 0,05 em comparação com grupo de tabagistas

□ □ = p < 0,05 quando comparado grupo sintomáticos e não sintomáticos

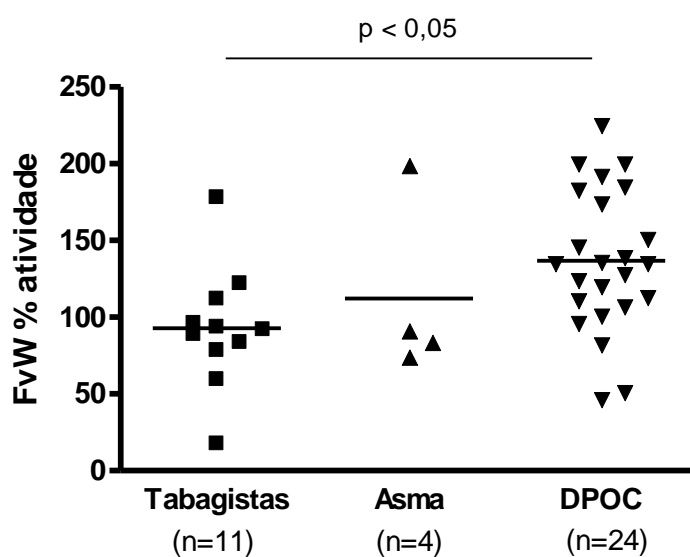


Figura 13: Distribuição dos valores de percentual de atividade do Fator de Von Willebrand nos diferentes grupos analisados

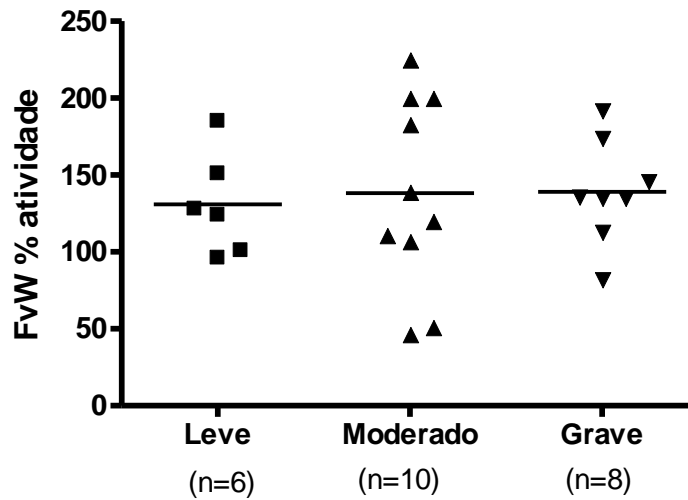


Figura 14: Distribuição dos valores de percentual de atividade do Fator de Von Willebrand nos pacientes DPOC classificados conforme o documento GOLD 2006

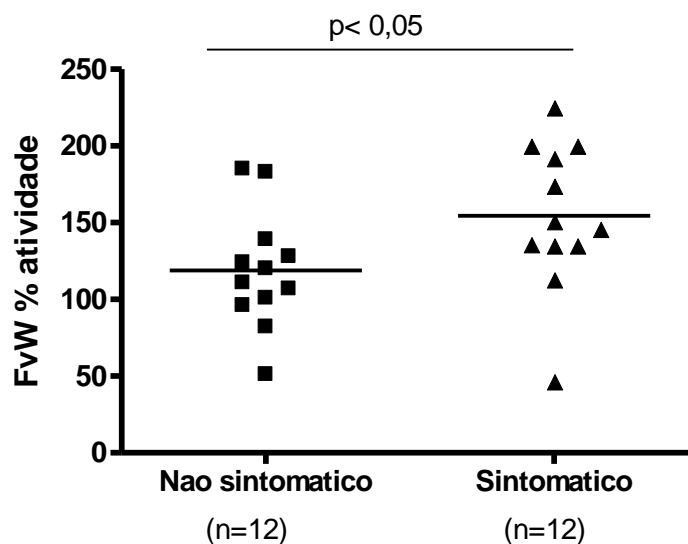


Figura 15: Distribuição dos valores de percentual de atividade do Fator de Von Willebrand nos pacientes com DPOC classificados a partir da presença de sintomatologia

A figura 16 apresenta a relação entre valores de VEF1% predito de todos os indivíduos do estudo com os valores de fator de von Willebrand quantitativo (absoluto). Foram considerados nesta análise os valores das duas variáveis de todos os componentes dos grupos controle, tabagistas e DPOC. Os valores obtidos no grupo asma foram excluídos desta análise. Esta correlação não é encontrada entre as duas variáveis.

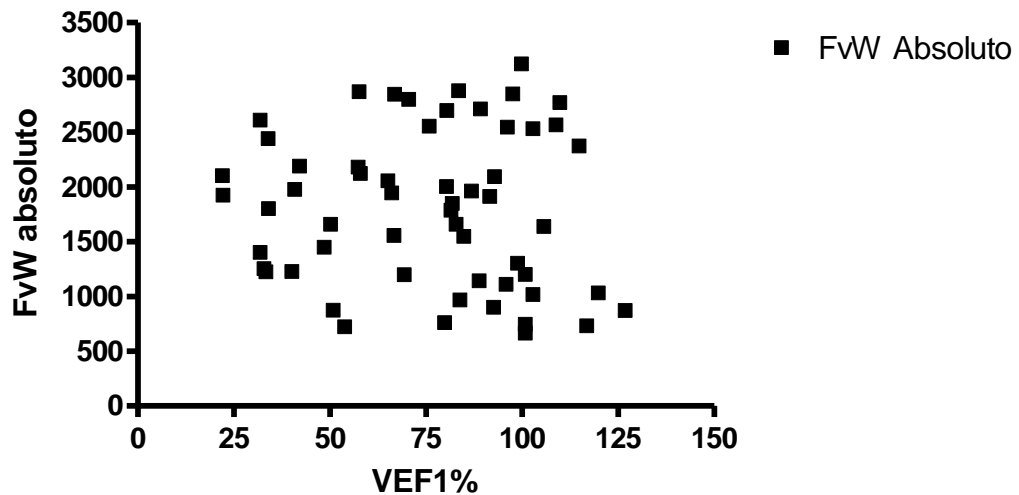


Figura 16 : Distribuição dos valores de Fator de Von Willebrand absoluto comparando com VEF1%. Correlação estatisticamente não significativa – $p = 0,077$

A figura17 relaciona os valores de VEF1% predito de pacientes tabagistas com e sem obstrução ao fluxo aéreo e controles não tabagistas com os valores do percentual de atividade do fator de von Willebrand. Os valores obtidos no grupo de asmáticos foram excluídos desta análise. Estabeleceu-se correlação inversa estatisticamente significativa entre os valores de função pulmonar medida pelo VEF1% predito e o percentual da atividade do fator de von Willebrand .

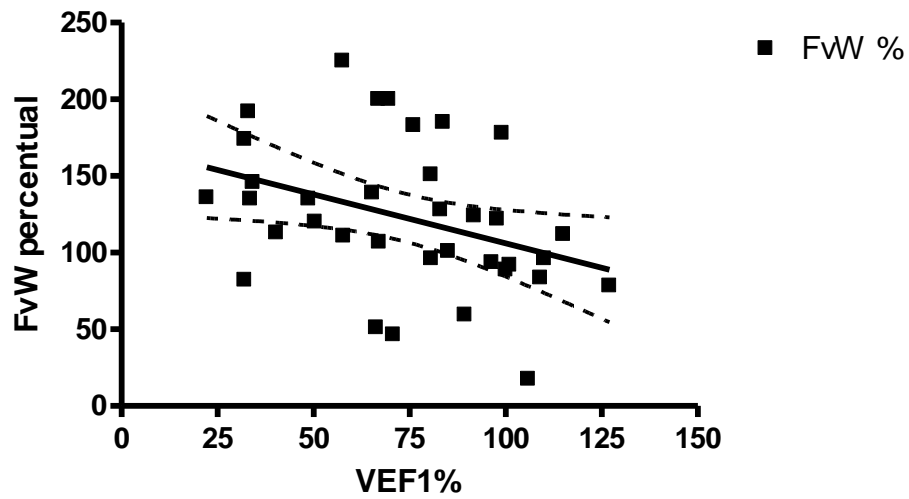


Figura 17: Relação entre os valores do percentual de atividade do Fator de von Willebrand e o VEF1% predito. $R^2 = 0,13$; $p = 0,0099$

6 DISCUSSÃO

A doença pulmonar obstrutiva crônica é hoje a quarta principal causa de mortalidade no mundo.⁶ Além de destruir septos alveolares compostos por fibras colágenas e elásticas, também leva a inúmeros efeitos sistêmicos e, conseqüentemente, a mudanças estruturais e bioquímicas além do pulmão. A desordem endotelial gerada pela DPOC leva a maior prevalência de doenças vasculares nos pacientes acometidos por esta comorbidade, haja vista que a principal causa de mortalidade do paciente com DPOC é a doença arterial coronariana.^{36,37} Hipoxemia, dano endotelial direto e ativação de células inflamatórias são tentativas de explicar o dano endotelial nestes pacientes. No entanto, não existe nenhum marcador sérico descrito que demonstre de forma clara esta associação. Alguns trabalhos têm tentado correlacionar níveis de marcadores séricos inflamatórios aumentados, como proteína C reativa e fibrinogênio, com a DPOC. Pensando avaliar o dano nas células endoteliais, a ideia de dosar o fator de von Willebrand se impõe.

O aumento do nível sérico do fator de Von Willebrand já foi descrito em pacientes com DPOC durante a fase de exacerbação⁴⁰, entretanto, a definição do papel deste fator na patogênese da doença ainda não está bem estabelecido.

O fator de Von Willebrand pode ser dosado tanto avaliando seu valor absoluto quanto o seu percentual de atividade no plasma. Estas duas técnicas demonstram avaliações distintas, já que a primeira é quantitativa e a segunda, qualitativa.²⁵

Durante a realização deste projeto foi publicado o GOLD 2011 que mudou a forma de classificação de gravidade da DPOC. Para o nosso estudo esta mudança foi interessante, já que tivemos a oportunidade de avaliar os pacientes de acordo com as duas classificações distintas (2006 e 2011). Aproveitamos também para avaliar dados que foram ressaltados no último documento do GOLD, como grau de dispneia (presença de sintomas) e número de exacerbações no último ano. Estes dois quesitos tem sido ressaltados como importantes na marcação de gravidade destes pacientes e, por isso, mereceram avaliações em separado dentro de nosso estudo. Com isso, em todas as análises feitas avaliamos os pacientes com DPOC em quatro diferentes classificações (GOLD 2006, GOLD 2011, presença de

sintomatologia de acordo com a escala de MRCm e número de exacerbações no último ano).

Este projeto avaliou 64 indivíduos com relação aos níveis do fator de von Willebrand e função pulmonar. Nove eram controles não tabagistas e os demais, pacientes tabagistas sem obstrução das vias aéreas (12), asmáticos (7) e pacientes com DPOC (36). Apesar de termos tentado fazer um pareamento da idade dos indivíduos recrutados, observamos que os pacientes com DPOC eram cerca de 10 anos mais idosos do que os demais indivíduos. Assim, as diferenças funcionais respiratórias, dos níveis do fator de von Willebrand e da presença de comorbidades entre os indivíduos controles, tabagistas e asmáticos não são devido à diferenças de idade.

É interessante notar que dos nove indivíduos controle apenas um apresentava HAS leve, enquanto os pacientes apresentavam frequência maior de co-morbidades associadas.

Conforme descrito na metodologia, os pacientes com DPOC foram subdivididos de quatro formas diferentes (GOLD 2006, GOLD 2011, presença ou ausência de sintomas e história positiva ou negativa de mais de 1 exacerbação da doença no ano anterior). Os dados epidemiológicos (idade e gênero) foram considerados semelhantes em todos os grupos. Assim, podemos afirmar que as diferenças encontradas não devem ter sido causadas por um pareamento errado desses grupos.

Obviamente que a função pulmonar estava alterada apenas nos pacientes com diagnóstico de asma ou DPOC. No entanto, foi interessante notar que quando os pacientes com DPOC eram divididos de acordo com a escala de dispneia (MRCm), os considerados sintomáticos apresentavam em média $VEF_1\%$ predito de $49,88 \pm 19$, enquanto os não sintomáticos, $67,82 \pm 20$. Essa diferença foi estatisticamente significativa ($p=0,009$).

Da mesma forma, o $VEF_1\%$ predito foi significativamente menor ($p=0,005$) no grupo de pacientes com DPOC que tinham apresentado pelo menos 2 exacerbações ($47,5 \pm 20$), quando comparado aos que tinham exacerbado no máximo uma vez no ano anterior ($67,7 \pm 18$). Estes dados comprovam a tendência atual de se valorizar os sintomas dos pacientes com DPOC assim como a história de exacerbações anteriores como sendo marcadores de mau prognóstico e de risco de progressão da

doença. Embora o GOLD atual não seja prático, não há dúvida de que ele reflete de forma muito mais apropriada e risco de progressão da DPOC do que o antigo, que era baseado exclusivamente nos achados funcionais.

Poucos trabalhos avaliaram até hoje o fator de von Willebrand em pacientes com DPOC. Em nossa análise, verificamos que o valor absoluto do fator de von Willebrand estava aumentado em pacientes tabagistas e com DPOC, quando comparado aos indivíduos controles não tabagistas. Poderíamos ficar em dúvida se a diferença de idade entre os pacientes com DPOC e os controles poderia ser responsabilizada por esse aumento, mas o grupo de tabagistas e controles tinham idades semelhantes, sugerindo que a inflamação crônica causada pelo fumo deva ser o fator determinante para esse aumento. Embora não tenha sido estatisticamente diferente do grupo controle, verificamos uma tendência de aumento dos níveis séricos do fator de von Willebrand no grupo de pacientes asmáticos.

Na busca bibliográfica realizada encontrou dois trabalhos mais significativos. O primeiro descreve que o fator de von Willebrand encontra-se aumentado nos pacientes DPOC quando comparados aos controles.⁴³ O segundo trabalho que versa sobre DPOC e fator de von Willebrand foi publicado por Polosa e demonstra que os pacientes em exacerbação apresentam níveis de fator de von Willebrand aumentados quando comparados aos pacientes estáveis.⁴⁰ Nosso estudo elencou apenas pacientes estáveis, logo esta análise não foi possível.

Em uma tentativa de verificar se além dos níveis absolutos, o percentual de atividade do fator de von Willebrand estava aumentado em pacientes com DPOC fizemos essa dosagem entre os pacientes com asma, DPOC e nos tabagistas sem DPOC. Verificamos que o percentual de atividade em pacientes com DPOC ($136,7 \pm 46$) era estatisticamente superior ($p= 0,05$) aos tabagistas ($92,8 \pm 34$). Dessa forma, os pacientes tabagistas - com ou sem doença obstrutiva - apresentam níveis aumentados de fator de von Willebrand (nível absoluto), mas os que desenvolvem DPOC apresentam uma fração maior da atividade deste fator do que os tabagistas. O papel deste aumento não foi estabelecido na literatura. Como comentado anteriormente, Polosa publicou a relação do fator de von Willebrand com a exacerbação, mas nosso estudo sugere que possa haver relação deste fator com a progressão da doença, mesmo em pacientes que não estão exacerbados.

Este é o primeiro trabalho na literatura que tenta estabelecer uma relação entre os níveis de fator de von Willebrand (absoluto e percentual de atividade) com a gravidade do paciente DPOC de acordo com diferentes classificações. Não houve diferença estatisticamente significativa quando avaliamos o fator de von Willebrand quantitativo nos subgrupos propostos por quatro diferentes classificações (GOLD 2006, GOLD 2011, grau de sintomas pela escala MRC e número de exacerbações no último ano).

Este fato demonstra que apesar de aumentado no paciente com DPOC, o fator de von Willebrand quantitativo não define gravidade da doença. Este dado encontra-se de acordo com aqueles encontrados em outras doenças com fisiopatogenia inflamatória, como *diabetes melitus* e artrite reumatoide. Desta forma, o fator de von Willebrand seria um marcador inflamatório inespecífico. Ou seja, está presente nas doenças crônicas e participa do quadro inflamatório sistêmico, mas não define a gravidade da doença.

Ao avaliar o fator de von Willebrand qualitativo, não houve diferença estatisticamente significativa quando avaliamos três das quatro diferentes classificações (GOLD 2006, GOLD 2011 e número de exacerbações no último ano). Entretanto, foi interessante notar que o grupo de pacientes com sintomas ($MRC_m \geq 2$) apresentava nível sanguíneo de percentual de atividade de fator de von Willebrand aumentado (154 ± 48), quando comparado aos sem sintomas ou com poucos sintomas (118 ± 38), sendo esta diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$). É possível que estes pacientes apresentem um fenótipo diferente no qual o fator de von Willebrand possa desempenhar um papel na fisiopatologia da doença, contribuindo para a manutenção de um estado inflamatório persistente. No entanto, estudos com desenhos diferentes são necessários para esclarecer esta dúvida.

Quando relacionamos o nível do fator de von Willebrand qualitativo (percentual de atividade) com o $VEF_1\%$ verificamos uma relação inversa estatisticamente significativa ($p = 0,009$; $r^2 = 0,13$), sugerindo que, apesar de não conseguir se correlacionar com a gravidade da DPOC, este fator se correlaciona de forma estatisticamente significativa com a queda do $VEF_1\%$ e portanto pode ser sugerido como um marcador de piora funcional e progressão da DPOC. O valor do r^2 não é robusto, entretanto, um estudo com um número maior de pacientes poderia corroborar esta correlação estatisticamente significativa.

7 CONCLUSÃO

- 1) O valor absoluto do fator de Von Willebrand encontra-se estatisticamente aumentado em tabagistas e em pacientes com DPOC, quando comparados com indivíduos sem doença respiratória - controles.
- 2) O valor percentual de atividade do fator de Von Willebrand é estatisticamente maior em pacientes com DPOC, quando comparado aos tabagistas.
- 3) Não houve diferença estatisticamente significativa com relação aos valores de fator de Von Willebrand tanto absoluto quanto percentual quando subdividimos os pacientes com DPOC de acordo com o GOLD 2006.
- 4) Não houve diferença estatisticamente significativa com relação aos valores de fator de Von Willebrand tanto absoluto quanto percentual quando subdividimos os pacientes com DPOC de acordo com o GOLD 2011.
- 5) Não houve diferença estatisticamente significativa com relação aos valores de fator de Von Willebrand tanto absoluto quanto percentual quando subdividimos os pacientes DPOC de acordo com o número de agudizações registradas no último ano.
- 6) Foi observada diferença estatisticamente significativa com relação aos valores percentuais do fator de Von Willebrand quando subdividimos os pacientes com DPOC de acordo com a presença de sintomatologia. Entretanto, não houve diferença significativa entre estes grupos quando avaliamos o valor absoluto do fator de Von Willebrand.
- 7) Não houve correlação estatisticamente significativa entre os valores de $VEF_1\%$ e fator de von Willebrand quantitativo quando analisados os valores destas duas variáveis nos grupos controle, tabagistas e DPOC.
- 8) Observa-se correlação inversa estatisticamente significativa entre os valores de $VEF_1\%$ e fator de von Willebrand qualitativo quando analisados os valores destas duas variáveis nos grupos tabagistas e DPOC.

Desta forma, observa-se uma alteração dos níveis de fator de Von Willebrand nos pacientes com DPOC sugerindo a existência de um processo inflamatório sistêmico à nível endotelial neste grupo. Apesar de não haver uma correlação com a gravidade desta doença este achado pode explicar em parte a inter-relação entre DPOC e doenças cardiovasculares.

REFERÊNCIAS

1. MacNee W. Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Clin Chest Med 2007; 28; 479-513.
2. Gan WQ, Man SFP, Senthilsenval A, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. Thorax 2004; 59; 574-580.
3. Barnes PJ. COPD as a disease of accelerated lung aging. Chest 2009; 135; 173-180.
4. Berry OF, Bhagat R, Ajelabi AA, Petrini MF. Effect of smoking on spirometry of African American and white subjects. Chest 2008; 134; 1231-1236.
5. Rycroft CE, Heyes A, Lanza L, Becker K. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease : a literary review. Int J COPD 2012 ; 7 : 457-94.
6. Cosio MG, Saetta M, Agusti A. Immunologic aspects of chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2009; 360:2445-54.
7. Van Durme YM, Verhamme KM, Stijnen T, van Rooji FJ, van Pottelberge GR, Hoffman A et al. Prevalence, incidence and lifetime risk for the development of COPD in the elderly: the Rotterdam study. Chest 2009; 135; 368-77.
8. Barker BL, Brightling CE. Phenotyping the heterogeneity of chronic obstructive pulmonary disease. Clin Sci 2013; 124 (6) : 371-87.
9. Adams SG, Pugh JA, Kazis LE, Shuko L, Anzueto A. Characteristics associated with sustained abstinence from smoking among patients with COPD. Am J Medicine 2006; 119; 441-447
10. Filho GG, Caprino MP. A propaganda de cigarro: eterno conflito entre público e privado. UNIrevista 2006; 3; 1-13
11. Jones SB, Burdette WJ, Cochran WG, Farber E, Fieser LF, Furth J et al. Smoking and health- Report of the advisory committee to the Surgeon General of the public health service 1964
12. Nicotine dependence center, Mayo Clinic College Medicine. Varenicline for tobacco dependence. N Engl J Med 2008; 359; 2018-24
13. Gomes FBC. Conseqüências do tabagismo para a saúde. Consultoria legislativa. Estudo 2003

14. Burgel PR, Bourdin A, Pilette C, Garcia G, Chanez P, Tillie LI. Structural abnormalities and inflammation in COPD : a focus on small airways. *Rev Mal Respir* 2011; 28 (6) : 749-60
15. Holloway RA, Donnelly LE. Immunopathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med* 2013; 19 (2):95-102
16. Martin P, Glasgow H, Patterson J. Chronic obstructive pulmonary disease : smoking remains the most important cause. *The New Zealand Medical Journal* 2005; 118; 1213-15
17. Yanbaeva DG, Dentener MA, Creutzberg EC, Wesseling G, Wouters EFM. Systemic effects of smoking. *Chest* 2007; 131; 1557-66
18. Turato G, Zuin R, Miniati M, Baraldo S, Rea F, Begué B, et al. Airway inflammation in severe chronic obstructive pulmonary disease- relationship with lung function and radiologic emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166; 105-110
19. Frette C, Jacob MP, Defouilly C, Atassi C, Kauffman F, Pham QT, et al. Lack of relationship of elastin peptide level to emphysema assessed by CT scan. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153; 1544-7
20. Chair JV, Agusti A, Anzueto A, Barnes P, Calverley P, Decramer M, et al. The Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease- Global strategy for the diagnosis, management and prevention for chronic obstructive pulmonary disease- Update 2009. Disponível em: < www.goldcopd.org >. Acesso em 8 dezembro 2010.
21. Barczyk A, Pierzchala W. Diagnostic and treatment of chronic obstructive disease based on GOLD statement 2011. *Pol Merkur Lekarski* 2012; 33 (196) : 187-92
22. Roisin RR, Agusti A. The GOLD initiative 2011 : A change of paradigm ? *Arch Bronconeumol* 2012; 48 (8) : 286-89
23. Chair JV, Agusti A, Anzueto A, Barnes P, Calverley P, Decramer M, et al. The Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease- Global strategy for the diagnosis, management and prevention for chronic obstructive pulmonary disease- Update 2011. Disponível em < www.goldcopd.org >. Acesso em 13 março 2013
24. Marques MB, Fritsma GA. Von Willebrand disease laboratory diagnosis. *Am J Clin Pathol* 2011; 135 : 818-20
25. Genovez G, Saraiva ASL, Sternick GMP, Santos ME, Montalvao SAL, Machado TFG, et al. Manual of laboratorial diagnostic of hereditary coagulopathies and thrombocytopenia. 2nd ed. Brazil Ministry of Health; 2012; 41-43p.

26. Lenting PJ, Casari C, Christoph OD, Denis CV. Von Willebrand factor : The old, the new and the unknown. *J Thromb Haemost* 2012; 10 (12) : 2428-37
27. Teixeira RCA, Junior AG, Martino MC, Martins LC, Lopes AC, Tufik S. Marcadores de ativação endotelial e auto anticorpos na artrite reumatoide. *Rev Bras Reumatol* 2007; 47 (6) : 411-17
28. Piccirillo LJ, Gonçalves MFR, Clemente ELS, Gomes MB. Marcadores de inflamação em pacientes com diabetes mellitus tipo 1. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2004; 48 (2) : 253-60
29. Rollag H, Asberg A, Ueland T, Hartmann A, Jardine AG, Humar A, et al. Treatment of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients: markers of inflammation as predictors of outcome. *Transplantation* 2012; 94 (10) : 1060-5
30. Huertas A, Palange P. COPD: multifactorial systemic disease. *Ther Adv Respir Dis* 2011; 5 (3) : 217-24
31. Ochsner YN, Rabe KF. Systemic manifestations of COPD. *Chest* 2011; 139 (1) : 165-73
32. Wouters EFM. Systemic effects of COPD. *Thorax* 2002; 57; 1067-70
33. Khader AKA. Systemic effects in COPD. *Pulmon* 2008; 9; 2-4
34. Donaldson DC, Seemungal TAR, Patel IS, Bhowmic A, Wilkison TMA, Hurst JR. Airway and systemic inflammation and decline in lung function in patients with COPD. *Chest* 2005; 128; 1995-2004
35. Thyagarajan B, Jacobs DR, Apostol GG, Smith LJ, Lewis CE, Willians OD. Plasma fibrinogen and lung function : the CARDIA study. *Int J Epidemiol* 2006; 35; 1001-08
36. Maclay JD, McAllister DA, Macnee W. Cardiovascular risk in chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology* 2007; 12: 634-41
37. Warnier MJ, Rutten FH, Numans ME, Kors JA, Tan HL, Boer A, et al. Elettrocardiographic characteristics of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *COPD* 2013; 10 (1) : 62-71
38. Topsakal R, Kalay N, Ozdogru I, Cetinkaya Y, Oymak S, Kaya MG, et al. *Heart and Vessels* 2009; 24; 164-6
39. Penny WF, Weinstein M, Salzman EW, Ware JA. Correlation of circulating von Willebrand factor levels with cardiovascular hemodynamics. *Circulation* 1991; 83; 1630-36

40. Polosa R, Cacciola RR, Prosperini G, Spicuzza L, Morjoria JB, Di Maria GU. Endothelial coagulative activation during obstructive pulmonary disease exacerbations. *Haematologica* 2008; 93; 1275-76
41. Polatli M. Microalbuminuria, von Willebrand factor and fibrinogen levels as markers of the severity in COPD exacerbation. *J Thromb Thrombolysis* 2008; 26 (2); 97-102
42. Aibar MA, Laborda K, Conget F, Cornudella R. Hypercoagulability state and endothelial injury in stable chronic obstructive pulmonary disease patients. *An Sist Sanit Navar* 2010; 33 (1); 43-50
43. Ramsay S, Thomas P, Shale DJ, Collins P, Linnane SJ. The effects of hypoxia on markers of coagulation and systemic inflammation in patients with COPD. *Chest* 2010; 138 (1); 47-51
44. Ropcke S, Holz O, Lauer G, Muller N, Rittinghausen S, Ernest P. Repeatability of relationship between potential COPD biomarkers in bronchoalveolar lavage , bronchial biopsies, serum, and induced sputum. *Plos one* 2012 ; 7 (10) e46207
45. Sabit R, Thomas P, Shale DJ, Collins P, Linnane SJ. The effects of hypoxia on markers of coagulation and systemic inflammation in patients with COPD. *Chest*. 2010;138(1):47-51
46. American Thoracic Society. Lung function testing : Selection of reference values and interpretative strategies. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144 : 1202-18
47. 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;127:725-34

APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Número e iniciais do(a) Paciente : _____ / _____

TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO LIVRE E ESCLARECIDO

NOME DO ESTUDO: A inflamação na doença pulmonar obstrutiva crônica – a relação entre a função pulmonar e marcadores de destruição colágena e dano endotelial

Coordenadores: Dra. Cláudia Henrique da Costa e Dr. Thiago Bártholo

Endereço: Disciplina de Pneumologia - Boulevard 28 de setembro, 77 – 2º andar – Rio de Janeiro - RJ

Número do telefone: 2587-6357

INTRODUÇÃO E CONVITE PARA PARTICIPAR:

O(A) Sr.(a) está sendo convidado(a) para participar de uma pesquisa. Antes de concordar em participar desta pesquisa, é importante que o Sr.(a) leia e entenda a explicação. Esta declaração descreve o objetivo, as consultas e exames, benefícios, riscos, desconfortos e cuidados associados com a pesquisa. Ela descreve também o seu direito de sair da pesquisa a qualquer momento do estudo.

A DPOC é uma doença que ocorre em pessoas que fumam. O cigarro causa uma inflamação crônica nos pulmões dos fumantes e, em alguns casos, pode causar lesão responsável pelo aparecimento de sintomas, como falta de ar e tosse.

Ainda não se sabe se existe alteração dos níveis de algumas substâncias no sangue e na urina desses pacientes. Este estudo vai dosar uma substância na urina

chamada de hidroxiprolina e outra no sangue, conhecida como fator de Von Willebrand. No final do estudo, saberemos se estas substâncias estão alteradas nos pacientes com DPOC.

O(A) Sr(a) está sendo convidado(a) a participar desta pesquisa porque nunca fumou. Os valores do estudo do seu sangue e urina servirão como controle para saber se eles estão aumentados apenas nos pacientes com DPOC.

OBJETIVO DO ESTUDO

O objetivo do estudo é avaliar os níveis urinários de hidroxiprolina e sanguíneos do fator de Von Willebrand em pacientes fumantes que tenham sintomas de DPOC ou não. Esses resultados serão comparados com os encontrados em pessoas que nunca fumaram.

CONSULTAS E EXAMES DO ESTUDO

Haverá um período de seleção e um período de realização dos exames.

Depois que o Sr.(a) concordar em participar e assinar este termo de consentimento livre e esclarecido, serão feitos os seguintes exames:

- Exames de rotina, como exame físico e história médica;
- Prova de função respiratória (espirometria);
- Raio-x de tórax, a menos que o Sr.(a) os tenha realizado nos últimos 3 meses;
- Coleta de uma amostra de sangue.

Durante o período de seleção de pacientes, o seu médico lhe orientará quanto aos medicamentos que podem ser utilizados.

A Prova de Função Respiratória será feita na Disciplina de Pneumologia, como de costume e faz parte dos exames normalmente solicitados para acompanhamento de

pessoas que fumam. Durante o exame, o (a) paciente deverá produzir uma expiração forçada (soprar com força). O exame será repetido após o uso de medicamento broncodilatador (que dilata os brônquios) para avaliar se esse medicamento pode lhe ajudar a respirar.

O Raio-X de tórax será feito no serviço de radiologia do hospital, conforme marcação.

A coleta de sangue será realizada por um médico envolvido no projeto e encaminhado ao laboratório. A entrega da urina será feita a esse médico. Será coletada uma amostra de cerca de 5 mL de sangue em sua veia do braço. Em alguns casos pode ocorrer uma mancha roxa no local de punção.

SUAS RESPONSABILIDADES

- O (A) Sr(a) deverá vir realizar todos os exames programados;
- O (A) Sr(a) deverá informar ao médico do estudo sobre qualquer medicamento que esteja tomando;

RISCOS RELACIONADOS AO ESTUDO

Este estudo requer que seja feito Raio-X de tórax. Apesar de ser um exame comum, expõe o Sr (a) a uma dose pequena de radiação, que é cumulativa.

BENEFÍCIOS

Além de obter maior informação quanto ao seu estado de saúde e de poder contribuir para que os médicos possam estudar e compreender melhor a presença de alguns marcadores da DPOC, o (a) Sr (a) não obterá nenhum benefício direto ao participar desta pesquisa.

RESSARCIMENTO DE DESPESAS

Não haverá nenhum tipo de compensação financeira para os participantes da pesquisa. Por outro lado, os exames serão feitos no Hospital Universitário Pedro Ernesto e não serão cobrados.

CONFIDENCIALIDADE

Seu médico do estudo irá coletar informações a seu respeito. Em todos esses registros um código substituirá seu nome. Todos os dados coletados serão mantidos de forma confidencial e serão usados para a avaliação do estudo. Os dados podem ser submetidos às autoridades de saúde, do Comitê de Ética em Pesquisa ou outras pessoas exigidas por lei podem revisar os dados fornecidos. Estes dados também podem ser usados em publicações médicas sobre os resultados do estudo. Porém, sua identidade não será revelada em qualquer relatório do estudo ou publicações médicas.

PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA / RETIRADA

Sua participação neste estudo é completamente voluntária. Cabe ao(à) Sr(a) decidir se quer participar ou não. Mesmo se decidir participar, o(a) Sr(a) é livre para desistir do estudo a qualquer momento sem dar um motivo ou explicação. Isto não afetará seu cuidado médico futuro de qualquer forma.

ANUÊNCIA PARA FAZER PARTE DO ESTUDO

Assinando este documento você concorda que:

- Você teve chance para fazer perguntas.
- Você é voluntário(a) para participar deste estudo.

EU CONCORDO LIVREMENTE EM PARTICIPAR DESTE ESTUDO

Assinatura do Paciente

Data (dd/mm/aa)

Nome por escrito do Paciente

Assinatura de Pessoa que Explicou o
Consentimento

Data (dd/mm/aa)

Nome e título da Pessoa que Explicou o
Consentimento

APÊNDICE B – Ficha de avaliação dos pacientes**PROTOCOLO DE CADASTRAMENTO DE PACIENTES****TESE DE MESTRADO**

Mestrando: Thiago Prudente Bártholo

Orientadora: Cláudia Henrique Costa

PARTICIPANTE DO GRUPO: _____

NOME: _____

REGISTRO HUPE: _____ REGISTRO PPC : _____

IDADE: _____ DATA DE NASC.: ___ / ___ / ___ ESTADO CIVIL: _____

TEL CASA: _____ CELULAR: _____ TEL RECADO : _____

ENDEREÇO: _____

GRAU DE ESCOLARIDADE: _____ RENDA MENSAL: _____

ETNIA (auto definida): _____

PROFISSÃO ATUAL: _____ TEL TRABALHO: _____

HISTÓRICO PROFISSIONAL: _____

PROCEDÊNCIA DO PACIENTE: _____

- DADOS CLÍNICOS -

ALERGIA? (sim/não) QUAIS? _____

COMORBIDADES: _____

USO DE MEDICAÇÕES REGULARES: _____

HEMOTRANSFUSÕES: _____ CIRURGIAS PRÉVIAS: _____

PROCEDIMENTOS PELA CIRURGIA TORÁCICA: _____

HPP DOENÇA PULMONAR: _____



**PROTOCOLO DE CADASTRAMENTO DE
PACIENTES
TESE DE MESTRADO**

Mestrando: Thiago Prudente Bártholo
Orientadora: Cláudia Henrique Costa

Nome : _____ Grupo : _____

TABAGISMO: (sim / Não)

SE SIM : CT: _____ : FAGERSTROM: _____ IDADE INÍCIO: _____

ETILISMO: (sim / Não) _____ USO DE DROGAS: (sim / Não) _____

PONTUAÇÃO QUESTIONÁRIO DE EPWORTH: _____

-DADOS DA COMORBIDADE PULMONAR –

TEMPO DE DIAGNÓSTICO DA DOENÇA: _____

EXACERBAÇÕES NO ÚLTIMO ANO (FREQUÊNCIA / DATAS) : _____

VACINAÇÃO:

H1N1(sim / Não) - Gripe sazonal (sim / Não) – Pneumocócica (sim / Não)

EMAGRECIMENTO: (sim / Não) QUANTO? _____ IMC: _____

TESTE DE CAMINHADA: (sim / Não) Data ___/___/___ Distância Percorrida _____
Dessaturação: _____ Intercorrências: _____

GRAU DE DISPNEIA: _____ BODE: _____

-DADOS DE EXAME FÍSICO –

ECTOSCOPIA: _____

CABEÇA E PESCOÇO: _____



PROCOLO DE CADASTRAMENTO DE PACIENTES

TESE DE MESTRADO

Mestrando: Thiago Prudente Bártholo

Orientadora: Cláudia Henrique Costa

Nome : _____ Grupo : _____

BAQUETEAMENTO? (sim / Não)

EXAME DO APARELHO CARDIOVASCULAR: _____

EXAME DO APARELHO RESPIRATÓRIO: _____

ABDOMEN: _____

MEMBROS INFERIORES: _____

PA: _____ mmHg FC : _____ bpm SaO₂: _____ %

-EXAMES REALIZADOS:

1) RADIOGRAFIA DE TÓRAX : Data ____/____/____

LAUDO: _____

2) PROVA DE FUNÇÃO RESPIRATÓRIA: Data ____/____/____

Dados pós BD

VEF₁: ____ (L) e ____ %

CVF: ____ (L) e ____ %

VEF₁ / CVF : ____ %

LAUDO: _____

3) FATOR DE VON WILLEBRAND: Data ____/____/____

VALOR : _____



PROTOCOLO DE CADASTRAMENTO DE PACIENTES

TESE DE MESTRADO

Mestrando: Thiago Prudente Bártholo

Orientadora: Cláudia Henrique Costa

Nome : _____ Grupo : _____

5) EXAMES LABORATORIAS OUTROS:

Hb		Colesterol	
Hto		LDL	
Plaquetas		HDL	
Leucograma		Triglicerídeos	
Creatinina		Glicemia	
Uréia		Ácido úrico	

APÊNDICE C – Dados e resultados dos pacientes

Iniciais do paciente	Idade(anos)	Sexo	VEF1%	CVF%	FvW absol (pg/ml)	FvW %
Grupo controle						
EC	54	M	93%	90,30%	2086,99	Não realizado
ACF	39	F	117%	120%	723,9	Não realizado
CHC	48	F	120%	113%	1025,65	Não realizado
TCN	40	F	92,8	92	894,57	Não realizado
RMB	66	M	80	82	755,3	Não realizado
TTM	31	M	96%	101%	1104,51	Não realizado
MESM	62	F	101%	94,70%	738,69	Não realizado
PHQ	33	M	101%	108%	657,53	Não realizado
ERL	52	F	103%	107%	1011,44	Não realizado
Grupo Tabagistas						
FLO	51	F	89,40%	82,00%	2705,06	59,40%
ZSS	63	F	103,00%	109,00%	2523,35	Não realizado
DCTV	34	F	110,00%	109,00%	2764,75	96,10%
MRFB	55	M	100%	95,60%	3115,11	88,80%
EBM	56	M	96,4	98	2538,06	93,60%
SMGS	49	F	109,00%	101,00%	2559,43	83,70%
MOF	52	F	101,00%	99,00%	1194,56	91,90%
MSS	35	M	97,80%	90,90%	2842,08	122,00%
MTSC	55	F	115,00%	117,00%	2366,52	112,00%
MARG	51	F	127%	126%	863,74	78,40%
MP	45	F	105,90%	113,90%	1632	17,70%
FMPL	58	F	99%	98,60%	1296,87	178%
Grupo asmáticos						
MS	32	F	35,60%	46,60%	1956,59	Não realizado
WR	61	M	89%	111%	1883,32	Não realizado
MFBL	48	F	69%	97%	1524,72	Não realizado
IA	48	F	21%	41%	1882,03	199
MCMN	52	M	41%	79%	1846,14	83,9
MAS	41	F	60%	75,70%	2337,41	74,3
FFCS	42	F	48,90%	67%	1621,43	91,3
Grupo DPOC						
LP	64	M	80,6	124%	2691,19	96,20%
CFR	68	F	83%	99,4%	2871,39	185,00%
AGC	56	F	85%	102%	1540,6	101,00%
LFDC	47	F	83%	95%	1652,08	128,00%
JE	51	M	87%	113%	1956,59%	Não realizado
JAM	59	M	89%	107%	1136,84	Não realizado
SM	75	M	82%	114%	1841,05	Não realizado
AB	66	M	81%	115%	1779,48	Não realizado
JBB	79	M	84%	87%	959,9	Não realizado
PCO	64	M	91%	90%	1906,66	124,00%
APBL	67	M	80%	79%	1995,33	151,00%
AJI	79	M	57%	89%	2174,65	>225%
JCO	54	F	57%	92%	2864,03	111,00%
MBM	66	F	67%	87%	2838,43	107,00%

GSA	65	M	76%	109%	2546,26	183,00%
MICS	50	F	66%	86%	1936,77	51,1%
AR	58	M	58%	104%	2114,96	Não realizado
AR	49	M	69%	84%	1191,54	> 200%
PV	69	M	66%	89%	1549,72	> 200%
FSA	70	M	50%	95%	1650,89	120%
AA	84	F	65%	84%	2048,35	139%
AMR	59	M	54%	82%	715,22	Não realizado
JL	72	M	70%	110%	2793,28	46,6%
POPS	47	M	51%	77%	867,35	Não realizado
RPS	53	M	34%	73%	2433,56	Não realizado
JMD	54	M	22%	36%	1917,09	Não realizado
OFP	64	F	34%	74%	1794,43	146,00%
MHC	67	F	32%	63%	2602,67	174,00%
TAB	62	F	22%	42%	2096,75	136,00%
JPM	64	M	33%	66%	1216,75	135%
MRS	46	F	48%	87%	1443,37	135%
AP	52	M	33%	83%	1248,32	192%
ASM	70	M	41%	63%	1969,89	Não realizado
MJSB	63	M	32%	57%	1396,55	82,10%
FAD	80	M	40%	77%	1220,81	113%
NN	66	M	42%	57%	2181,84	Não realizado

ANEXO A - Classificação dos pacientes DPOC – GOLD 2006

		VEF1 / CVF < 0,70 com VEF1
GOLD 1	Leve	VEF1 ≥ 80%
GOLD 2	Moderada	50% ≤ VEF1 < 80%
GOLD 3	Grave	30% ≤ VEF1 < 50%
GOLD 4	Muito Grave	VEF1 < 30%

Fonte : Indacaterol para tratamento da doença obstrutiva crônica – Ministério da Saúde 2012 – Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC 36

ANEXO B – Classificação pacientes DPOC – GOLD 2011

Paciente	Característica	Espirometria	Exacerbações por ano	MRCm	CAT
A	Baixo risco e pouco sintoma	GOLD 1-2	1 ou menos	0-1	< 10
B	Baixo risco e muito sintoma	GOLD 1-2	1 ou menos	≥ 2	≥ 10
C	Alto risco e pouco sintoma	GOLD 3-4	≥ 2	0-1	< 10
D	Alto risco e muito sintoma	GOLD 3-4	≥ 2	≥ 2	≥ 10

Fonte : Indacaterol para tratamento da doença obstrutiva crônica – Ministério da Saúde 2012 – Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC 36

ANEXO C – Escala de dispneia MRC modificada

0	Tenho falta de ar ao realizar exercício intenso
1	Tenho falta de ar quando apresso o meu passo ou subo escadas ou ladeiras
2	Preciso parar algumas vezes quando ando no meu passo, ou ando mais devagar que outras pessoas de minha idade
3	Preciso parar muitas vezes devido a falta de ar quando ando perto de 100 metros ou poucos minutos de caminhada no plano
4	Sinto tanta falta de ar que não saio de casa ou preciso de ajuda para me vestir ou tomar banho sozinho

Fonte : www.sbpt.org.br