

Camila Thaís Adam

**RELAÇÃO DOS NÍVEIS DE FIBRINOGÊNIO COM A FUNÇÃO
PULMONAR E A INFLUÊNCIA SOBRE A MORTALIDADE –
*THE ENGLISH LONGITUDINAL STUDY OF AGEING (ELSA)***

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Reabilitação da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito para obtenção do Grau de Mestre em Ciências da Reabilitação.

Orientadora: Profa. Dra. Ione Jayce Ceola Schneider.

Coorientador: Prof. Dr. Cesar Messias de Oliveira.

Araranguá
2009

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Adam, Camila Thaís
Relação dos níveis de fibrinogênio com a função pulmonar e a influência sobre a mortalidade - The English Longitudinal Study of Ageing (ELSA) / Camila Thaís Adam ; orientadora, Ione Jayce Ceola Schneider, coorientador, Cesar Messias de Oliveira, 2019.
90 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Campus Araranguá, Programa de Pós Graduação em Ciências da Reabilitação, Araranguá, 2019.

Inclui referências.

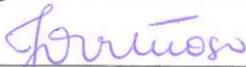
1. Ciências da Reabilitação. I. Schneider, Ione Jayce Ceola . II. Oliveira, Cesar Messias de. III. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação. IV. Título.

Camila Thaís Adam

RELAÇÃO DOS NÍVEIS DE FIBRINOGÊNIO COM A
FUNÇÃO PULMONAR E A INFLUÊNCIA SOBRE A
MORTALIDADE – *THE ENGLISH LONGITUDINAL
STUDY OF AGEING (ELSA)*

Esta Dissertação foi julgada adequada para obtenção do
Título de Mestre em Ciências da Reabilitação e aprovada
em sua forma final pelo Programa Ciências da
Reabilitação da Universidade Federal de Santa Catarina

Araranguá, 20 de fevereiro de 2019.

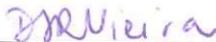


Prof^a Dr^a Janeisa Franck Virtuoso
Coordenadora do Curso

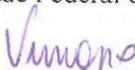
Banca Examinadora:



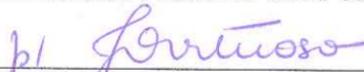
Prof^a Dr^a Ione Jayce Ceola Schneider
Orientadora
Universidade Federal de Santa Catarina



Prof^a Dr^a Danielle Soares Rocha Vieira
Universidade Federal de Santa Catarina



Prof^a Dr^a Viviane De Menezes Caceres
Universidade Federal de Santa Catarina



Prof Dr Fernando César Wehrmeister
Universidade Federal de Pelotas

Prof.^a Janeisa Franck Virtuoso
Professor Adjunto
SIAPE 2222578
UFSC Centro Araranguá

Dedico esse trabalho a minha mãe,
pelo amor incondicional e todo
incentivo à realização desse sonho.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, aos meus pais e irmão pelo apoio, carinho, paciência e ensinamentos durante essa trajetória. Obrigada por serem exemplos de simplicidade e caráter. Agradeço por não medirem esforços com minha educação. Cada congresso, jornada, curso custeado com o trabalho de vocês foi essencial para que eu pudesse chegar até aqui.

Às amigas Daniela de Estéfani, Cintia Vieira, Maria Cristine Campos, Sabrina Dimer, Ana Paula Lopes, Silvana Colares, Alessandra Menezes, Alessandra Aguiar, Elysama Alves e Tauana Prestes e Vitor Rosário, pelo ombro amigo sempre que solicitado, pelos momentos onde a alegria foi compartilhada e a dor aliviada. Obrigada por tornarem a caminhada mais leve.

Ao André Maccarini, pela compreensão, paciência e carinho incondicional nos momentos mais difíceis dessa trajetória.

À “ori”, Dra. Ione Schneider, que desempenhou muito além do papel de orientadora e tornou-se uma amiga durante esses dois anos de muito trabalho. Sei que em determinados momentos foi difícil continuar, ler, corrigir e orientar. Obrigada por ser forte e não desistir. Obrigada também pelos bons momentos dentro e fora do ambiente acadêmico, e pelo apoio no seguimento dessa jornada com o doutorado.

Ao meu coorientador, Dr. Cesar de Oliveira, pela atenção e por disponibilizar os dados coletados pelo *English Longitudinal Study of Ageing (ELSA)*, e tornar possível a realização deste trabalho.

Aos meus professores do curso de Graduação em Fisioterapia e da Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação da Universidade Federal de Santa Catarina, principalmente à professora Dra. Danielle Vieira, por ser inspiração como pessoa, fisioterapeuta e professora, por ser grande responsável em meu interesse pela ciência, e pelos ensinamentos de vida e acadêmicos dados com tanto carinho e dedicação. Às professoras Dra. Daiana Bündchen e Dra. Viviane Caceres, por dividirem seus conhecimentos com entusiasmo, e que, por meio do dom em ensinar, contribuíram com meu encanto pela fisioterapia cardiopulmonar.

Ao professor Dr. Fernando Wehrmeister, pela disponibilidade e atenção em nos receber na Universidade Federal de Pelotas e pela contribuição nas análises desse trabalho.

À Universidade Federal de Santa Catarina, por me oportunizar um aperfeiçoamento gratuito e de excelência.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela bolsa de mestrado concedida.

Ao Laboratório de Epidemiologia (LabEPI) e ao Laboratório de Pesquisa em Fisioterapia Cardiorrespiratória (LaCOR) da Universidade Federal de Santa Catarina e aos colegas de mestrado, alguns desde a graduação, que vivenciaram momentos de estudo, de escrita de artigo, de tensão, mas também de companheirismo e boas risadas.

*“Ideas are like fish. If you want to catch
little fish, you can stay in the shallow
water. But if you want to catch the big fish,
you’ve got to go deeper. Down deep the
fish are more powerful and more pure.
They’re huge and abstract. And they’re
very beautiful.”
(David Lynch)*

RESUMO

Introdução: O fibrinogênio é um biomarcador inflamatório determinante da viscosidade sanguínea e da agregação plaquetária, e tem sido associado ao declínio da função pulmonar. Apesar disso, poucos estudos têm investigado as consequências de níveis altos de fibrinogênio na alteração da função pulmonar e seus impactos na mortalidade.

Objetivo: Investigar a influência da interação dos níveis alterados de fibrinogênio e função pulmonar sobre a mortalidade e a relação entre a mudança dos níveis de fibrinogênio ao longo do tempo com o declínio da função pulmonar em uma coorte de envelhecimento. **Métodos:**

Estudo longitudinal com população proveniente do *The English Longitudinal Study of Ageing (ELSA)*, coorte representativa de indivíduos com idade igual ou superior a 50 anos que residem na Inglaterra. Foram incluídos os participantes das ondas 2, 4 e 6, realizadas no período de 2004-13, que possuíam as análises dos níveis de fibrinogênio e testes de função pulmonar. A sobrevivência foi estimada pela função de sobrevida de Kaplan-Meier e o teste de Log-Rank, estratificada pelas categorias criadas da interação entre fibrinogênio e função pulmonar. O efeito de fatores de risco foi avaliado pelo Modelo de Regressão de Cox bruto e ajustado. Para verificar a relação entre as variáveis de desfecho da onda 6 – Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo (VEF₁), percentual do valor previsto do VEF₁, Capacidade Vital Forçada (CVF) e percentual do valor previsto da CVF – e a mudança dos níveis de fibrinogênio entre as ondas 2 e 4 foi utilizada regressão linear bruta e ajustada. Foi considerado o nível de significância de 5%. As análises foram conduzidas no programa estatístico Stata SE 14.0. **Resultados:**

Os tercis superiores da interação entre aumento de fibrinogênio e diminuição da função pulmonar obtiveram maior incidência de óbitos para VEF₁ (24,0%; IC95%:22,1;26,0), CVF (23,0%; IC95%:21,1;25,0), percentual do valor previsto do VEF₁ (19,6%; IC95%:17,8;21,5) e percentual do valor previsto da CVF (19,8%; IC95%:17,9;21,7). Após o ajuste, apenas os tercis superiores da interação foram associados ao maior risco de óbito, HR:1,92 (IC95%:1,49;2,48), HR:1,83 (IC95%:1,43;2,35), HR:1,75 (IC95%:1,42;2,15) e HR:1,75 (IC95%:1,40;2,18), respectivamente. Ao relacionar a mudança dos níveis de fibrinogênio ao longo do tempo com a função pulmonar, foi demonstrado declínio desta com a manutenção dos níveis alterados de fibrinogênio para o valores previstos do VEF₁ (β :-2,92; IC95%:-5,26;-0,57) e CVF (β :-2,25; IC95%:-4,42;-0,80), além

dos valores absolutos em litros do VEF₁ (β :-0,09; IC95%:-0,15;-0,04) e da CVF (β :-0,10; IC95%:-0,16;-0,03). A relação entre o declínio da função pulmonar e a mudança dos níveis normais para alterados de fibrinogênio foram observados para os valores previstos da CVF (β - 2,56; IC95%:-4,96;-0,15) e dos valores absolutos de VEF₁ (β :-0,08; IC95%:-0,14;-0,02) e da CVF (β :-0,08; IC95%:-0,15;-0,01). **Conclusão:** A interação entre o aumento dos níveis de fibrinogênio e a diminuição da função pulmonar obteve maior incidência de óbitos durante o seguimento, menor probabilidade de sobrevivência e foi associada ao maior risco de óbito. A alteração dos níveis de fibrinogênio demonstrou estar relacionada com o declínio da função pulmonar ao longo do tempo em uma coorte de envelhecimento.

Palavras-chave: Fibrinogênio; Biomarcador inflamatório; Espirometria; Testes de função pulmonar; Mortalidade.

ABSTRACT

Introduction: Fibrinogen is an inflammatory biomarker that determinates blood viscosity and platelet aggregation, which has been associated with lung function decline. Despite this, only few studies have been investigated the consequences of elevated levels of fibrinogen on altered lung function and its respective impacts on mortality.

Purpose: To investigate the influence of the interaction of altered levels of fibrinogen and lung function on mortality and the relation between changes in fibrinogen levels over time with lung function decline in an aging cohort.

Methods: Longitudinal study with population from data collected in The English Longitudinal Study of Aging (ELSA), a representative cohort of individuals aged 50 years or older residing in England. In this study, were included participants of waves 2, 4 and 6, performed in period of 2004-13, who already had the analyzes of fibrinogen levels and pulmonary function tests. The survival time stratified by the created categories of the interaction between fibrinogen and pulmonary function was calculated. Survival was estimated by the Kaplan-Meier survival function and the Log-Rank test. The effect of risk factors was evaluated by the Cox Regression Model and adjusted for the confounding variables gender, wealth, physical activity, smoking, circulatory diseases, chronic diseases, age, body mass and height. In order to verify the relationship between the outcome variables of wave 6 - Forced Expiratory Volume in the first second (FEV_1), percentage of predicted FEV_1 , Forced Vital Capacity (FVC) and percentage of predicted FVC value - and the change in the levels of fibrinogen between waves 2 and 4, crude linear regression was used and adjusted for the confounding variables. The level of significance of 5% was considered. The analyzes were conducted in the statistical program Stata SE 14.0.

Results: The higher tertiles of the interaction between fibrinogen increase and lung function decrease had higher death incidence in the fibronogen and FEV_1 category [24.0% (95%CI: 22.1;26.0)], fibrinogen and FVC category [23.0% (95%CI: 21.1;25.0)], fibrinogen and percentage of predicted FEV_1 [19.6% (95%CI: 17.8;21.5)] and fibrinogen and percentage of predicted FVC [19.8% (95%CI: 17.9;21.7)]. After the adjustment for the confounding variables, only the upper tertiles HR 1.92 (95%CI: 1.49;2.48), HR 1.83 (95%CI: 1.43;2.35), HR 1.75 (95%CI: 1.42;2.15) and HR 1.75 (95%CI: 1.40;2.18) were associated with a higher risk of death. By correlating the changes in fibrinogen levels over time with lung function decline, was found a relation between the predicted FEV_1 decline and the

maintenance of altered levels of fibrinogen during the follow-up period [2,92% (95%CI: -5.26;-0.57)]. There was a relation between the decline in predicted FVC values and the changes from normal fibrinogen levels to altered levels [2.56% (95%CI: 4.96;-0.15)] and maintenance of altered levels [2.25% (CI95% -4.42;-0.80)]. Changes in fibrinogen levels was related with decreases in lung function in liters, -0.08 liters (95%CI -0.14;-0.02) of FEV₁ and -0.08 liters (95%CI -0.15;-0.01) of FVC for changes from normal to altered levels and -0.09 liters (95%CI -0.15;-0.04) for FEV₁ and -0.10 liters (95%CI 0.16;-0.03) of FVC for maintenance of altered fibrinogen levels. **Conclusion:** The interaction between increased levels of fibrinogen and lung function decline resulted in higher incidence of deaths during follow-up, a lower probability of survival and a higher risk of death. The change in fibrinogen levels has been shown to be related to the decline of lung function over time in an aging cohort.

Keywords: Fibrinogen; Spirometry; Respiratory Function Test; Mortality.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Processo de coleta de dados do ELSA (Ondas 1 a 6)	41
Figura 2 - Probabilidade de sobrevivência estratificada pelas categorias de interação entre fibrinogênio e volume expiratório forçado (VEF_1) em indivíduos acima de 50 anos, Inglaterra, no período de 2005 a 2013	51
Figura 3 - Probabilidade de sobrevivência estratificada pelas categorias de interação entre fibrinogênio e capacidade vital forçada (CVF) em indivíduos acima de 50 anos, Inglaterra, no período de 2005 a 2013	52
Figura 4 - Probabilidade de sobrevivência estratificada pelas categorias de interação entre fibrinogênio e percentual do previsto do volume expiratório forçado (VEF_1) em indivíduos acima de 50 anos, Inglaterra, no período de 2005 a 2013	53
Figura 5 - Probabilidade de sobrevivência estratificada pelas categorias de interação entre fibrinogênio e percentual do previsto da capacidade vital forçada (CVF) em indivíduos acima de 50 anos, Inglaterra, no período de 2005 a 2013	54
Figura 6 - Fluxograma da seleção de indivíduos provenientes das coletas do ELSA incluídos no estudo, <i>English Longitudinal Study of Ageing</i> , Inglaterra, 2002 a 2013	55
Figura 7 - Relação entre os valores absolutos (em litros) do VEF_1 e CVF e a mudança do fibrinogênio por meio de regressão linear bruta e ajustada, <i>English Longitudinal Study of Ageing</i> , Inglaterra, 2002 a 2013	58
Figura 8 - Relação entre o percentual dos valores previstos do VEF_1 e da CVF e a mudança dos valores de fibrinogênio por meio de regressão linear bruta e ajustada, <i>English Longitudinal Study of Ageing</i> , Inglaterra, 2002 a 2013	60

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Revisão da literatura de estudos epidemiológicos que investigaram a relação entre fibrinogênio e função pulmonar	33
Quadro 2 – Revisão da literatura de estudos que investigaram a influência do fibrinogênio sobre a mortalidade em indivíduos com prejuízo da função pulmonar.....	34
Quadro 3 – Variáveis de estudo	38

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Distribuição das variáveis sociodemográficas e de saúde, <i>English Longitudinal Study of Ageing</i> , Inglaterra, 2002-2013	48
Tabela 2 - Distribuição das variáveis contínuas, <i>English Longitudinal Study of Ageing</i> , Inglaterra, 2002	49
Tabela 3 - Distribuição dos óbitos, probabilidade de sobrevivência e razão de risco bruta e ajustada em indivíduos acima de 50 anos, Inglaterra, no período de 2005 a 2013.....	50
Tabela 4 - Distribuição das variáveis sociodemográficas e de saúde, <i>English Longitudinal Study of Ageing</i> , Inglaterra, 2002 a 2013.....	56
Tabela 5 - Distribuição das variáveis contínuas, <i>English Longitudinal Study of Ageing</i> , Inglaterra, 2002 a 2013	57

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ARIC	<i>Atherosclerosis Risk in Communities</i>
CARDIA	<i>Coronary Artery Risk Development in Young Adults</i>
CHS	<i>Cardiovascular Health Study</i>
CVF	Capacidade Vital Forçada
DCNT	Doenças Crônicas Não-Transmissíveis
DM	Diabetes Mellitus
DP	Desvio Padrão
DPIs	Doenças Pulmonares Intersticiais
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
ECLIPSE	<i>Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints</i>
ELSA	<i>English Longitudinal Study of Ageing</i>
EUA	Estados Unidos da América
FIB	Fibrinogênio
GOLD	<i>Global Obstructive Lung Disease</i>
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HR	<i>Hazard Ratio</i>
HSE	<i>Health Survey for England</i>
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
IC95%	Intervalo de Confiança de 95%
ICAM-1	<i>Intercellular Adhesion Molecule 1</i>
IMC	Índice de Massa Corporal
MREC	<i>Multicentre Research Ethics Committee</i>
NHANES III	<i>Third National Health and Nutrition Examination Survey</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
S(t)	Função de Sobrevida
VEF ₁	Volume Expiratório Forçado no Primeiro Segundo
VVM	Ventilação Voluntária Máxima

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	25
1.1 OBJETIVOS.....	26
1.1.1 Objetivo Geral.....	26
1.1.2 Objetivos Específicos	26
2 REFERENCIAL TEÓRICO.....	27
2.1 EPIDEMIOLOGIA DO ENVELHECIMENTO.....	27
2.2 FUNÇÃO PULMONAR E ENVELHECIMENTO	28
2.3 FIBRINOGÊNIO.....	29
2.4 RELAÇÃO ENTRE FIBRINOGÊNIO E O DECLÍNIO DA FUNÇÃO PULMONAR	30
2.5 RELAÇÃO ENTRE FIBRINOGÊNIO E MORTALIDADE EM INDIVÍDUOS COM ALTERAÇÃO DA FUNÇÃO PULMONAR.....	31
3 MÉTODOS	37
3.1 DESENHO DO ESTUDO	37
3.2 LOCAL DO ESTUDO.....	37
3.3 PARTICIPANTES	37
3.3.1 População em estudo.....	37
3.3.2 Critérios de inclusão e exclusão	38
3.4 VARIÁVEIS	38
3.5 PROCEDIMENTOS DE COLETA DE DADOS	39
3.5.1 Amostras sanguíneas	41
3.5.2 Medidas da função pulmonar	42
3.5.3 Mortalidade	42
3.5.4 Características sociodemográficas.....	42
3.5.5 Comorbidades cardiovasculares.....	43
3.5.6 Doenças crônicas	43
3.5.7 Características de comportamento de saúde	43
3.5.8 Massa corporal.....	43
3.5.9 Estatura.....	44
3.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA	44
3.7 ASPECTOS ÉTICOS	45
4 RESULTADOS	47
4.1 RELAÇÃO ENTRE A INTERAÇÃO DE FIBRINOGÊNIO E FUNÇÃO PULMONAR COM A MORTALIDADE.....	47
4.1.1 Dados descritivos.....	47
4.1.2 Mortalidade	49
4.2 RELAÇÃO ENTRE FIBRINOGÊNIO E FUNÇÃO PULMONAR	
54	
4.2.1 Participantes.....	54

4.2.2	Dados descritivos	55
4.2.3	Valores absolutos da função pulmonar	57
4.2.4	Percentual dos valores previstos da função pulmonar	58
5	DISCUSSÃO	61
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS	67
	REFERÊNCIAS	69
	APÊNDICE A – Chave de Busca utilizada no Pubmed.....	79
	ANEXO A – Questionário de Atividade Física do ELSA	83
	ANEXO B – Termo de consentimento	85

1 INTRODUÇÃO

Ao longo do século passado, as doenças de perfil infectocontagioso foram substituídas por doenças de caráter crônico como as Doenças Crônicas Não-Transmissíveis (DCNT), as quais são as principais causas de mortes no mundo¹. Essa transição epidemiológica em decorrência da mudança nos padrões de mortalidade, fertilidade e expectativa de vida levou à alteração na distribuição populacional².

O envelhecimento populacional, responsável pelo crescente desenvolvimento das DCNT, representa um desafio aos gestores em saúde. As populações mais velhas necessitam de cuidados adicionais, devido ao aumento da morbidade e redução de suas funções físicas e independência³. Ademais, as DCNT por serem doenças de longa duração, geram crescimento na demanda de atendimentos e tratamentos, conseqüente aumento de gastos com serviços de saúde e alto impacto socioeconômico⁴. No Reino Unido, no período de 2002 a 2003, 16% da população apresentava idade superior a 65 anos e representavam 47% das despesas de saúde do país¹.

Dentre as DCNT, as doenças do sistema respiratório são responsáveis por aumento da morbidade e mortalidade na população idosa^{5; 6}. Pesquisa de Jiang e colaboradores realizadas com idosos, sugere que a inflamação sistêmica pode levar à degradação permanente da função pulmonar ao longo do tempo, o que induz a disfunção endotelial e causa destruição alveolar⁷. A Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC), de caráter obstrutivo, tem demonstrado estar acompanhada por componentes inflamatórios, que por sua vez, têm sido relacionados à exacerbações da doença e ao aumento das taxas de mortalidade^{8; 9}.

O fibrinogênio – biomarcador inflamatório determinante da viscosidade sanguínea e da agregação plaquetária¹⁰ – tem sido associado ao declínio da função pulmonar em análises transversais^{11; 12; 13} e longitudinais^{7; 14; 15}. Outros estudos evidenciam que indivíduos com DPOC apresentam níveis significativamente maiores de fibrinogênio em comparação com controles^{16; 17; 18; 19}.

Além disso, estudos têm demonstrado maior risco de mortalidade por todas as causas associado aos níveis mais elevados de biomarcadores inflamatórios^{20; 21; 22}, o que sugere que a inflamação pode ter um papel no desenvolvimento de resultados adversos para a saúde. Entretanto, poucos estudos têm investigado as conseqüências da

presença de componentes inflamatórios, como o fibrinogênio, em indivíduos com alteração da função pulmonar sobre a mortalidade^{9; 23}.

Diante do exposto, as perguntas de pesquisa deste estudo são: (1) A interação de níveis elevados do fibrinogênio com a diminuição da função pulmonar está associada à mortalidade em uma coorte de envelhecimento? (2) Há relação entre o aumento dos níveis de fibrinogênio plasmático e o declínio da função pulmonar em uma coorte de envelhecimento?

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo Geral

Investigar a influência da interação dos níveis alterados de fibrinogênio e da função pulmonar sobre a mortalidade e a relação entre a mudança dos níveis de fibrinogênio plasmático ao longo do tempo com o declínio da função pulmonar em uma coorte de envelhecimento.

1.1.2 Objetivos Específicos

Descrever as características sociodemográficas e condições de saúde de uma coorte de envelhecimento.

Descrever os níveis de fibrinogênio e suas mudanças durante o acompanhamento de uma coorte de envelhecimento.

Relatar a função pulmonar de uma coorte de envelhecimento.

Determinar a relação entre a interação dos níveis alterados de fibrinogênio e função pulmonar com a mortalidade de uma coorte de envelhecimento.

Investigar o risco de óbitos da coorte de envelhecimento de acordo com a interação dos níveis de fibrinogênio e função pulmonar.

Relacionar a mudança dos níveis de fibrinogênio plasmático ao longo do tempo com o declínio da função pulmonar de uma coorte de envelhecimento.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 EPIDEMIOLOGIA DO ENVELHECIMENTO

Ao decorrer dos anos, as doenças infecciosas foram substituídas por problemas crônicos de saúde². Essa transição demográfica acarretou em uma transição epidemiológica intimamente relacionada ao processo de envelhecimento e ocasionou a necessidade de incrementar o controle das doenças nas populações mais velhas, como as Doenças Crônicas Não-Transmissíveis (DCNT)²⁴. Os principais componentes responsáveis por essa transição foram (1) as mudanças nas trajetórias e na composição do crescimento populacional, especialmente na distribuição etária de mais jovens para mais velhos, e (2) as mudanças nos padrões de mortalidade, que inclui o aumento da expectativa de vida².

A expectativa de vida já excede 75 anos em 57 países. De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS) o número de pessoas com idade superior a 60 anos chegará a 2 bilhões de pessoas até 2050, o que representará um quinto da população mundial²⁵. As estatísticas demonstram queda ano-a-ano nas taxas de mortalidade padronizadas pela idade em todo o Reino Unido entre 1983 e 2013. Na Inglaterra, nesse mesmo período, a expectativa de vida aumentou 5,4 anos (IC95% 5,0-5,8), de 75,9 anos (IC95% 75,9-76,0) para 81,3 anos (IC95% 80,9-81,7), e as taxas de mortalidade padronizadas por idade foram reduzidas em 33,6% (IC95% 31,1-36,1)¹.

No período de 2005 a 2015, as quatro principais DCNT – doenças cardiovasculares, doenças respiratórias crônicas, diabetes e câncer – foram responsáveis por 71,3% (IC95% 70,9-72,0) de todas as mortes no mundo, cerca de 38 milhões de mortes por ano, representando acréscimo de 14,3% (IC95% 12,6-16,0), ou seja, aumento de 5,8 milhões de óbitos desde 2005. As evidências indicam aumento mundial das DCNT devido ao crescimento de fatores de risco como tabagismo, inatividade física, uso nocivo do álcool e alimentação não saudável²⁶.

As DCNT são a principal causa mundial de carga de doença e mortalidade no mundo¹ e as doenças respiratórias contribuem de forma importante para isso²⁷. Dentre as doenças respiratórias obstrutivas, a DPOC é a mais prevalente, afeta cerca de 10% da população adulta e está prevista como terceira causa de morte e incapacidade no mundo até 2020²⁸. Em relação à mortalidade, mais de 3 milhões de pessoas em todo o mundo foram a óbito por DPOC em 2012, o que representa 6% de todas as mortes naquele ano²⁹. No Reino Unido, em 2012, 29.776

peças foram a óbito por DPOC (5,3% do número total de mortes no país e 26,1% dos óbitos por doenças pulmonares). Juntamente ao câncer de pulmão e à pneumonia, a DPOC é um dos três principais contribuintes para a mortalidade respiratória em países desenvolvidos⁶. Entre as doenças respiratórias restritivas, as doenças pulmonares intersticiais (DPIs) são as mais frequentes. Para esse grupo de doenças, observam-se altas taxas de mortalidade no Reino Unido, de mais de 2,5 para 100.000 habitantes³⁰.

2.2 FUNÇÃO PULMONAR E ENVELHECIMENTO

A avaliação da função pulmonar consiste em um importante instrumento na predição da mortalidade e da morbidade e pode ser utilizada como ferramenta geral de saúde. A espirometria é o melhor teste diagnóstico para avaliar a função do sistema respiratório por ser acessível, relativamente fácil de executar, e reprodutível, apesar do rigoroso controle de qualidade exigido pela técnica³¹. A interpretação da espirometria permite a identificação de alterações ventilatórias por meio da análise do volume expiratório no primeiro segundo (VEF_1), da capacidade vital forçada (CVF) e da razão entre esses parâmetros (VEF_1/CVF)^{32; 33; 34}.

O VEF_1 foi descrito em 1947 por Tiffeneau e Pinelli³⁵ e em 1951 por Gaensler³⁶. Tiffeneau e Gaensler observaram a importância da parte inicial da manobra de ventilação voluntária máxima (VVM), relacionada ao grau de dispneia em indivíduos com doença pulmonar, pois o tempo de cada expiração situava-se em geral abaixo de um segundo na VVM. Gaensler correlacionou a VVM com diversos volumes expiratórios forçados, e encontrou melhor correlação com o VEF_1 ³⁶. Devido a correlação com o prognóstico de DPOC e alta reprodutibilidade, o VEF_1 tornou-se um relevante teste de função pulmonar a ser obtido^{37; 38}.

A CVF é relatada como importante parâmetro de função pulmonar, pois define um fluxo máximo expiratório para qualquer volume pulmonar. Devido a isso, é altamente reprodutível num dado indivíduo e sensível à maioria das doenças pulmonares³⁹.

Com o envelhecimento, a morfologia da parede torácica sofre alterações estruturais, como a perda de elasticidade e o aumento da complacência pulmonar. Os bronquíolos tornam-se menos resistentes, o que facilita o colapso⁴⁰. A diminuição do número de alvéolos, devido à ruptura dos septos interalveolares e conseqüente fusão alveolar, é também evidente, condicionando a redução da superfície total respiratória e o aumento do volume residual³⁹.

A Capacidade Vital (CV) sofre redução de 25% ou 40%, o VEF1 também é reduzido conforme sexo e idade e a razão VEF₁/CVF cai progressivamente. Mais acentuadamente que quaisquer outros parâmetros, a VMV diminui⁴¹.

O estudo de Yohannes e Tampubolon⁴⁰ com a população proveniente de dados do ELSA em período de seguimento de 4 anos, encontrou que a taxa de variação anual do VEF₁ em pessoas acima de 50 anos sem diagnóstico confirmado de doença respiratória foi relativamente alta em comparação com a observação feita em pacientes com diagnóstico de DPOC^{41; 42}.

2.3 FIBRINOGÊNIO

O fibrinogênio é uma glicoproteína solúvel encontrada no plasma⁴³, formada por três pares de cadeias de polipeptídios não idênticos (cadeias alfa, beta e gama)⁴⁴ que possui meia-vida biológica de 100 horas e é predominantemente sintetizado no fígado⁴⁵. Além disso, o fibrinogênio é precursor da fibrina, determinante da viscosidade sanguínea e, portanto, componente essencial do sistema de coagulação do sangue⁴⁶.

Os níveis normais desse biomarcador inflamatório no sangue estão entre 1,5 e 3,5 g/litro⁴⁷ e podem triplicar durante a fase aguda da inflamação em resposta à produção de interleucina-6 (IL-6)⁴⁸. Níveis elevados de fibrinogênio aumentam a reatividade plaquetária e podem estar alterados por diversos fatores, tais como idade, índice de massa corporal (IMC), tabagismo, Diabetes Mellitus (DM), período pós-menopausa, consumo de álcool, atividade física, dislipidemia e terapia de reposição hormonal^{49; 50; 51}.

O processo de inflamação é mediado pela interação entre fibrinogênio e leucócitos por meio das proteínas de adesão denominadas integrinas⁴⁶. O fibrinogênio aumenta a concentração de moléculas de adesão intercelular-1 (ICAM-1) na superfície das células endoteliais, o que resulta em maior adesão de leucócitos. A interação de fibrinogênio e células que expressam ICAM-1 facilita respostas quimiotáticas e está associada à proliferação celular, desempenhando papel importante na inflamação⁵².

O mecanismo mais aceito proposto para explicar as mudanças pró-inflamatórias em leucócitos induzidas pelo fibrinogênio inclui aumentos no cálcio intracelular e na expressão de marcadores de ativação de neutrófilos. Esses processos resultam em aumento da

fagocitose, toxicidade leucocitária mediada por anticorpos e atraso na apoptose⁵³.

2.4 RELAÇÃO ENTRE FIBRINOGÊNIO E O DECLÍNIO DA FUNÇÃO PULMONAR

Estudos têm demonstrado que o fibrinogênio está inversamente associado à função pulmonar em análises transversais^{11; 12; 13} e longitudinais^{7; 14; 15}, outros estudos relatam que os pacientes com DPOC apresentaram níveis significativamente maiores de fibrinogênio em comparação com controles^{16; 17; 18; 19}.

As DPIs, caracterizadas por alterações ventilatórias de caráter restritivo, são acompanhadas de inflamação e lesão vascular, o que desencadeia rápida coagulação intravascular⁵⁴ e os resultados de estudos experimentais em modelos animais sugerem que o fibrinogênio está envolvido na patogênese da fibrose pulmonar^{55; 56}. Mannino e colegas (2003)¹² encontraram associação entre doenças pulmonares obstrutivas e restritivas e níveis elevados de fibrinogênio em uma amostra representativa da população nacional estadunidense.

O estudo realizado com 3.257 indivíduos na população japonesa, publicado em 2013, avaliou transversalmente a relação entre níveis de fibrinogênio e função pulmonar no período entre 2004 e 2006 e encontrou que níveis elevados de fibrinogênio foram significativamente associado às diminuições dos valores da CVF e do VEF₁ em homens japoneses com alterações ventilatórias restritiva, obstrutiva e mista quando comparados aos indivíduos com função pulmonar normal. No entanto, não encontrou associação entre os níveis plasmáticos de fibrinogênio e o declínio da função pulmonar nas participantes mulheres. Este achado pode ser devido à baixa prevalência de DPOC em mulheres japonesas¹³.

Dahl e colegas¹¹ por meio de dados de uma coorte de 8.955 indivíduos selecionados aleatoriamente da população de Copenhague encontraram relação entre níveis aumentados de fibrinogênio e a diminuição dos valores previstos e em litros de VEF₁. Além disso, indivíduos com níveis basais de fibrinogênio mais elevados tiveram maior probabilidade de serem admitidos por exacerbação da DPOC após seis anos de acompanhamento, com taxas de hospitalização de 93 e 52 por 10.000 pessoas-ano nos tercís de fibrinogênio mais altos e mais baixos, respectivamente¹¹. Entretanto, este foi um estudo transversal e, portanto, não pode inferir que o aumento dos níveis plasmáticos de fibrinogênio resulte em declínio da função pulmonar.

Dentre os estudos longitudinais, Valvi e colegas⁵⁷ em 2012, por meio de dados de 20.192 indivíduos do *Atherosclerosis Risk in Communities* (ARIC) e do *Cardiovascular Health Study* (CHS) - estudos de base-populacional dos Estados Unidos com período médio de seguimento de 9,7 anos - demonstraram que o alto nível de fibrinogênio basal está associado à incidência e hospitalizações por DPOC. Dados do seguimento de 15 anos do estudo *Coronary Artery Risk Development in Young Adults* (CARDIA) com 2.132 indivíduos da população estadunidense mostraram que o elevado nível de fibrinogênio resulta em diminuição da VEF₁ e da CVF, independente do tabagismo em análises com valores em litros¹⁵.

Em 2015, dados de 1.144 indivíduos de 40 a 79 anos da população estadunidense por meio do *National Health and Nutrition Examination Survey III Linked Mortality Study* foram analisados e demonstraram relação inversa entre níveis elevados de fibrinogênio e declínio da função pulmonar, particularmente para o grupo com função pulmonar obstrutiva moderada à grave²³. Mannino e colegas⁵⁸, em 2012, também encontraram relação inversa entre níveis de fibrinogênio e função pulmonar, e que, por meio da classificação GOLD⁵⁹, baseada nos sintomas e histórico de exacerbações e associada ao diagnóstico e prognóstico de indivíduos com DPOC⁵⁹, os indivíduos em estágio 3 ou 4 (VEF₁/CVF <0,70 e VEF₁ <50%) apresentaram maiores níveis de fibrinogênio plasmático do que os indivíduos em estágio 2 (VEF₁/CVF <0,70 e VEF₁ <50 a 80%) ou 1 (VEF₁/CVF <0,70 e VEF₁ >80%).

No entanto, estudo de Jiang e colegas⁷ com 5.011 indivíduos da população estadunidense acima de 65 anos do CHS em seguimento de 16 anos, não foi encontrada relação entre a elevação dos níveis de fibrinogênio e o declínio do VEF₁ e da CVF com o aumento da idade, embora tenha encontrado relação entre o aumento dos níveis do biomarcador e da relação VEF₁/CVF.

2.5 RELAÇÃO ENTRE FIBRINOGENO E MORTALIDADE EM INDIVÍDUOS COM ALTERAÇÃO DA FUNÇÃO PULMONAR

Por meio da revisão da literatura realizada nas bases de dados até janeiro de 2019, observou-se que são escassos os estudos longitudinais e metanálises que pesquisaram as associações entre os níveis elevados de fibrinogênio e a mortalidade. Danesh e colegas²⁰, em 2005, realizaram metanálise de estudos prospectivos com 154.211 indivíduos em 31 estudos e demonstraram associação entre fibrinogênio e morte por

DPOC, com aumento de 3,7 (IC95%:2,7;4,9) do risco de óbito a cada incremento de 1g/L de fibrinogênio.

Dados de 1.144 indivíduos entre 40 e 79 anos, em 2015, na população estadunidense por meio do *National Health and Nutrition Examination Survey III Linked Mortality Study* foram analisados e demonstraram associação moderada entre fibrinogênio e a mortalidade por todas as causas²³. Ainda, estudos realizados com duas coortes da população geral estadunidense por Valvi e colegas (2012)⁵⁷, por meio de dados do *National Institute of Health* de 20,192 indivíduos, e de Mannino e colegas (2012)⁵⁸, por meio do *Third National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III), com dados de 8.507 indivíduos também mostraram aumento da mortalidade por todas as causas em indivíduos com maior nível de fibrinogênio circulante, [HR 1,54 (IC95% 1,39-1,70)] e [HR 1,36 (IC95% 1,13-1,63)], respectivamente.

Em coorte prospectiva com 331 indivíduos entre 40 e 79 anos, participantes com menores concentrações plasmáticas de fibrinogênio demonstraram melhores taxas de sobrevivência quando comparados àqueles com maiores concentrações após seguimento de 26 anos. Entretanto, as taxas de mortalidade por todas as causas não foram aumentadas significativamente em decorrência do aumento nos níveis de fibrinogênio [HR 1,01 (IC95% 0,98-1,03)]⁶⁰. Esses resultados estão em desacordo com o restante da literatura^{20; 23; 58; 61} e podem ter sido fortemente influenciados pelo pequeno tamanho da amostra e conseqüente diminuição do poder para detectar associações. Devido à escassez de estudos que relacionam os níveis de fibrinogênio com a mortalidade em indivíduos com alteração da função pulmonar, faz-se necessário explorar essas associações em um grande estudo prospectivo de coorte com acompanhamento a longo prazo.

Abaixo encontram-se os artigos selecionados a partir da busca na base de dados *PubMed* (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed) com a chave de busca que se encontra no Apêndice A. Os periódicos da área, teses e dissertações, bem como a bibliografia dos estudos inclusos na revisão foram pesquisados manualmente.

Quadro 1 – Revisão da literatura de estudos epidemiológicos que investigaram a relação entre fibrinogênio e função pulmonar

Autor/Ano/Local	Objetivos	Métodos	Resultados
Dahl et al., 2001 – Dinamarca ¹¹	Determinar se os níveis elevados de fibrinogênio se relacionam com a função pulmonar e a taxa de hospitalização da DPOC.	Estudo transversal com 8.955 indivíduos (20-93 anos) da população dinamarquesa geral.	Níveis elevados de fibrinogênio relacionados à redução dos valores previstos VEF ₁ e aumento do risco de DPOC.
Mannino et al., 2003 – EUA ¹²	Examinar a relação entre função pulmonar e níveis plasmáticos de fibrinogênio.	Estudo transversal com 8.342 indivíduos (≥40 anos) na população estadunidense por meio do <i>Third National Health and Nutrition Examination Survey</i> (NHANES III).	Doenças pulmonares obstrutivas e restritivas foram associadas ao aumento dos níveis plasmáticos de fibrinogênio.
Shibata et al., 2013 – Japão ¹³	Investigar a relação entre os níveis de fibrinogênio e a função pulmonar.	Estudo transversal com 3.257 indivíduos (≥40 anos) na população japonesa.	Relação entre níveis alterados de fibrinogênio e redução do VEF ₁ e da CVF na população masculina.
Thyagarajan et al., 2006 - EUA ¹⁴	Analisar a relação entre níveis de fibrinogênio e a função pulmonar de indivíduos saudáveis.	Estudo longitudinal com 1.985 indivíduos (18-30 anos) provenientes do <i>The Coronary Artery Risk Development in Young Adults</i> (CARDIA).	Relação entre níveis aumentados de fibrinogênio e redução do VEF ₁ e CVF. Não houve relação entre fibrinogênio e a relação VEF ₁ /CVF.
Kalhan et al., 2010 – EUA ¹⁵	Examinar a relação entre níveis de	Estudo longitudinal com 2.132 indivíduos	Relação entre níveis aumentados de fibrinogênio e

	fibrinogênio e a declínio acelerado da função pulmonar de adultos jovens.	(18-30 anos) provenientes do CARDIA.	declínio do VEF ₁ e da CVF. Não houve relação entre fibrinogênio e VEF ₁ /CVF.
Jiang et al., 2008 – EUA ⁷	Examinar a relação entre níveis de fibrinogênio e o declínio ao longo do tempo na função pulmonar de idosos.	Estudo longitudinal com 5.011 indivíduos (> 65 anos) do <i>Cardiovascular Health Study</i> (CHS).	Relação entre níveis aumentados de fibrinogênio e diminuição da relação VEF ₁ /CVF. Não foi encontrada relação entre a elevação dos níveis de fibrinogênio e o declínio do VEF ₁ e da CVF.

Fonte: da autora, 2019.

Quadro 2 – Revisão da literatura de estudos que investigaram a influência do fibrinogênio sobre a mortalidade em indivíduos com prejuízo da função pulmonar

Danesh et al., 2005 ²⁰	Avaliar as relações dos níveis de fibrinogênio com riscos de desfechos vasculares e não-vasculares.	Revisão sistemática com metanálise realizada com 154.211 indivíduos de 31 estudos.	Associação entre fibrinogênio e mortalidade vascular e não-vascular. Aumento de 3,7 (IC95%:2,7;4,9) do risco de óbito por DPOC a cada incremento de 1g/L de fibrinogênio.
Anderson et al., 2014 ⁶⁰	Investigar a relação entre níveis de fibrinogênio e a mortalidade.	Estudo longitudinal com 331 indivíduos (40-79 anos) com europeus, indianos Gujaratis e africanos em seguimento de 26 anos.	Taxas de mortalidade por todas as causas não foram aumentadas significativamente em decorrência do aumento nos níveis de fibrinogênio.
Ford et al.,	Examinar a	Estudo	Fibrinogênio foi

2015 EUA ²³	-	relação entre níveis de fibrinogênio e a mortalidade por todas as causas em adultos com função pulmonar obstrutiva.	longitudinal com 1.144 indivíduos (40-79 anos) na população estadunidense por meio do <i>National Health and Nutrition Examination Survey III Linked Mortality Study</i> .	significativamente associado à mortalidade entre adultos com função pulmonar obstrutiva.
Mannino et al., 2012 EUA ⁵⁸	-	Determinar a relação entre os níveis de fibrinogênio e mortalidade em indivíduos com DPOC.	Estudo longitudinal com 8.507 indivíduos na população estadunidense por meio do <i>Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III)</i> .	Associação entre fibrinogênio e aumento do risco de óbito por todas as causas.
Valvi et al., 2012 EUA ⁵⁷	-	Determinar a relação entre níveis elevados de fibrinogênio e mortalidade por DPOC.	Estudo longitudinal com 20.192 indivíduos (> 45 anos) da população estadunidense geral por meio do <i>Cardiovascular Health Study (CHS)</i> .	Relação entre níveis elevados de fibrinogênio aumento do risco de óbito por todas as causas.
Celli et al., 2012 - EUA ⁹		Analisar a relação entre fibrinogênio e mortalidade.	Estudo longitudinal com 1.843 indivíduos provenientes do <i>Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE)</i>	Fibrinogênio foi associado ao aumento da mortalidade em 3 anos

Fonte: da autora, 2019.

3 MÉTODOS

3.1 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo observacional do tipo coorte – estudo longitudinal, em que os participantes são observados por período de tempo pré-estabelecido, cuja duração é dependente do desfecho de interesse para a verificação de mudanças na frequência da ocorrência do desfecho associadas à presença do fator de risco. A unidade de observação é o indivíduo. Portanto, o acompanhamento permite detectar as mudanças que ocorreram em todos os participantes do estudo⁶².

3.2 LOCAL DO ESTUDO

O estudo ocorreu na Inglaterra, localizada no Reino Unido, por meio de dados coletados no *English Longitudinal Study of Ageing (ELSA)*, estudo observacional prospectivo de orientação multidisciplinar, envolvendo a coleta de recursos econômicos, sociais, psicológicos, dados cognitivos, de saúde, biológicos e genéticos de uma coorte representativa de indivíduos com idade igual ou superior a 50 anos, que residem na Inglaterra. O ELSA tem como objetivo medir os resultados de uma ampla gama de domínios e fornecer dados multidisciplinares de alta qualidade que podem esclarecer as causas e consequências dos desfechos de interesse. Atualmente, o estudo realizou 7 ondas, o que significa 14 anos de seguimento.

3.3 PARTICIPANTES

3.3.1 População em estudo

A população do estudo é proveniente de dados coletados no ELSA. O período de seguimento do estudo iniciou em 2002 e, desde então, a amostra é acompanhada a cada 2 anos. Os dados são coletados usando entrevistas pessoais assistidas por computador e questionários, com visitas adicionais da equipe de enfermagem a cada 4 anos. A amostra original consistiu em 11.391 membros com idade variando entre 50 e 100 anos.

3.3.2 Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos os participantes da onda 2, 4 e 6 de coletas do ELSA, realizadas no período de 2004-05 a 2012-13, que possuem as informações da visita da enfermagem (coletas de amostras sanguíneas com a análise dos níveis de fibrinogênio e testes de função pulmonar por meio da espirometria).

Foram excluídos indivíduos que não possuíam as análises de fibrinogênio nas ondas 2 e 4 e as análises de função pulmonar na onda 6.

3.4 VARIÁVEIS

No quadro abaixo encontram-se as variáveis de estudo.

Quadro 3 – Variáveis de estudo

Variáveis	Dependente/ Independente	Natureza	Utilização
Níveis de fibrinogênio plasmático (g/dL)	Independente	Qualitativa ordinal	Tercil
Função pulmonar (VEF ₁ , CVF)	Independente/Dependente	Quantitativa contínua	Litros e % do previsto de acordo com idade, sexo, altura ⁶³
Status vital	Dependente	Qualitativa nominal dicotômica	Vivo (censura) e Óbito
Idade	Descritiva	Quantitativa contínua	Em anos. Categorizada em: 50 a 59 anos, 60 a 69 anos, 70 a 79 anos, 80 anos e mais
Sexo	Descritiva	Qualitativa nominal dicotômica	Feminino e masculino

Indicador socioeconômico	Descritiva	Qualitativa ordinal	Quartil
Comorbidades cardiovasculares	Descritiva	Quantitativa discreta	Sim e não
Doenças crônicas	Descritiva	Quantitativa discreta dicotômica	Sim e não
Hábito tabágico	Descritiva	Qualitativa nominal policotômica	Não fumantes, fumantes e ex-fumantes
Massa corporal	Descritiva	Quantitativa contínua	Quilogramas
Estatura	Descritiva	Quantitativa contínua	Metros
Atividade física	Descritiva	Qualitativa ordinal	Vigorosa, moderada, leve e insuficientemente ativo

Fonte: da autora, 2019.

3.5 PROCEDIMENTOS DE COLETA DE DADOS

A amostra inicial do ELSA foi extraída nos anos 1998, 1999 e 2001 de indivíduos que já haviam participado do *Health Survey for England* (HSE) – pesquisa nacional anual de saúde – que a cada ano recruta uma amostra nacionalmente representativa diferente utilizando um projeto de probabilidade aleatória estratificada. Os indivíduos eram

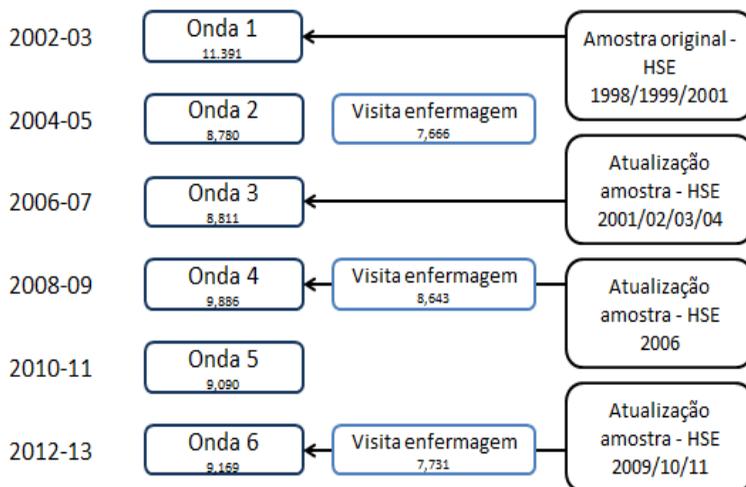
elegíveis se sua data de nascimento correspondesse ao período anterior ao dia 1º de março de 1952 (ou seja, com idade superior a 50 anos) e se, no momento da entrevista de linha de base, no período entre 2002-03, ainda residissem em residência própria na Inglaterra⁶⁴.

A onda 2 do ELSA ocorreu em 2004-05, e os participantes principais e seus parceiros foram elegíveis para a entrevista, exceto aqueles que recusaram qualquer contato após a primeira entrevista. Na terceira onda, em um esforço para solucionar o viés de seleção em pesquisas longitudinais devido à perda dos membros do estudo (por razões de morte, doença ou falta de interesse), pessoas nascidas entre 1 de março de 1952 e 1 março de 1956 foram inseridas à coorte original de modo que a amostra abrangesse novamente indivíduos com idade acima de 50 anos. Os novos entrevistados foram obtidos por meio do HSE no período entre 2001 e 2004. A onda 4 ocorreu em 2008-09 e a coorte original foi complementada com nova amostra de entrevistados, nascidos entre 1 de março de 1933 e 28 de fevereiro de 1958, oriundos do HSE 2006. A onda 5 foi realizada nos anos 2010-11^{64; 65}. Para a onda 6, a coleta de dados foi realizada no período entre 2012-13. Além das coortes incluídas em ondas anteriores, foram adicionados indivíduos nascidos entre 1 de março de 1956 e 28 de fevereiro de 1962 que já haviam participado do HSE em 2009, 2010 ou 2011. Os membros principais e seus parceiros foram entrevistados novamente⁶⁵.

Para todas as ondas, foram realizadas entrevistas pessoalmente por avaliadores devidamente treinados, além de um questionário estruturado de autopreenchimento. Nas ondas 2, 4 e 6, a equipe de enfermagem visitou os domicílios dos membros do estudo para coletar amostras de sangue e os testes de função pulmonar.

O processo de coletas está sumarizado no diagrama de fluxo abaixo:

Figura 1 - Processo de coleta de dados do ELSA (Ondas 1 a 6)



Fonte: Adaptado de James Banks, G. D. B., James Nazroo, Andrew Steptoe (2016). *The dynamics of ageing: Evidence from the English Longitudinal Study of Ageing 2002-15 (Wave 7)*. The Institute for Fiscal Studies⁶⁵.

3.5.1 Amostras sanguíneas

Foram coletadas amostras sanguíneas dos participantes do ELSA, exceto aqueles com algum diagnóstico de distúrbios de coagulação ou hemorragia (por exemplo, hemofilia ou nível baixo de plaquetas), que não consentiram a coleta por escrito ou em uso de terapia medicamentosa com anticoagulantes. As amostras de sangue foram realizadas em jejum, exceto para os indivíduos com idade superior a 80 anos, diagnóstico de DM, com distúrbios de coagulação ou hemorragia ou em terapia medicamentosa com anticoagulantes (por exemplo, varfarina) ou indivíduos que, a critério do(a) enfermeiro(a) pareciam frágeis. Considerou-se em jejum o período mínimo de 5 horas sem ingestão de alimentos ou bebidas, exceto água, antes da realização do exame.

Foram coletados 1,8ml de sangue de cada participante por meio de 1 tubo para coleta à vácuo para análise dos níveis de fibrinogênio. Todas as amostras de sangue foram analisadas no laboratório da *Royal Victoria Infirmary* em Newcastle, utilizando o método de Clauss⁶⁶, em que a concentração do fibrinogênio é mensurada mediante a formação

de um coágulo pela adição de trombina em uma alíquota de plasma diluído em citrato por meio do kit Organon Teknika MDA 180.

3.5.2 Medidas da função pulmonar

Testes de espirometria são comumente utilizados para avaliar o comprometimento da função pulmonar devido a doenças respiratórias. Os testes de função pulmonar não foram realizados em indivíduos que realizaram cirurgia abdominal ou de tórax nas 3 semanas anteriores, indivíduos hospitalizados com queixa cardíaca nas últimas 6 semanas, indivíduos que realizaram cirurgia ocular nas 4 semanas anteriores, realizaram traqueotomia ou nas participantes em período gestacional. Além disso, os testes não foram realizados caso a temperatura ambiente fosse inferior a 15°C ou superior a 35°C, devido à possibilidade de alteração na precisão da leitura do instrumento utilizado. As medidas da função pulmonar obtidas na visita do(a) enfermeiro(a) foram:

- Volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁): volume, em litros, exalado no primeiro segundo de uma expiração forçada, a partir de uma inspiração máxima;
- Capacidade vital forçada (CVF): volume total, em litros, exalado após uma inspiração máxima;

O protocolo requereu três medidas aceitáveis e o maior resultado satisfatório é tomado como válido. O equipamento utilizado nas ondas 2 e 4 consistiu em um espirômetro *Vitalograph Micro*, bocais descartáveis e uma seringa de calibração de 1 litro. Para a onda 6, o espirômetro *NDD Easy On-PC* foi introduzido. Valores absolutos (em litros) e em percentual dos valores previstos foram utilizados para as análises⁶³.

3.5.3 Mortalidade

Os registros de mortes até fevereiro de 2013 foram obtidos do *Office for National Statistics* para todos os participantes do estudo.

3.5.4 Características sociodemográficas

As características sociodemográficas incluídas foram idade, sexo e nível socioeconômico. Para o nível socioeconômico, foram utilizados quintis da riqueza familiar total em dólares norte-americanos. A variável do patrimônio total das famílias incluía a riqueza financeira (poupança e investimentos), o valor de qualquer casa e outra propriedade (menos hipoteca), o valor de quaisquer ativos de negócios e riqueza física, como

obras de arte e jóias. A riqueza é o indicador mais robusto de circunstâncias socioeconômicas no ELSA, e está mais fortemente associado ao risco de óbito do que qualquer outro indicador de posição socioeconômica em idades mais avançadas⁶⁷.

3.5.5 Comorbidades cardiovasculares

As comorbidades cardiovasculares foram coletadas por meio de perguntas realizadas pelos entrevistadores. Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), angina, Infarto Agudo do Miocárdio (IAM), insuficiência cardíaca, murmúrio cardíaco e arritmia cardíaca foram agrupadas e classificadas em ausência (nenhuma comorbidade) ou presença (uma ou mais comorbidades).

3.5.6 Doenças crônicas

As doenças crônicas, excetuando as comorbidades cardiovasculares, foram coletadas por meio de perguntas realizadas pelos entrevistadores. Diabetes Mellitus (DM), câncer, Acidente Vascular Encefálico (AVE), artrite e Doença de Parkinson, foram agrupadas e classificadas em ausência (nenhuma doença crônica) ou presença (uma ou mais doenças crônicas).

3.5.7 Características de comportamento de saúde

As características de comportamento de saúde incluídas foram tabagismo e nível de atividade física. O tabagismo foi avaliado classificando os participantes em não-fumantes, ex-fumantes ou fumantes. O nível de atividade física foi classificado quanto a frequência de atividade física em vigorosa, moderada ou leve para indivíduos com prática acima de uma vez por semana e inatividade física (prática de atividade física inferior a uma vez por semana nos 12 meses anteriores)⁶⁵. O questionário utilizado pelo ELSA se encontra no ANEXO A.

3.5.8 Massa corporal

A massa corporal foi medida usando balança eletrônica portátil. Os entrevistados foram convidados a remover seus sapatos e qualquer roupa volumosa. Uma única medida foi registrada. Os entrevistados que

pesaram mais de 130 kg tiveram seus pesos estimados e incluídos na análise, devido à imprecisão da balança acima desse nível.

3.5.9 Estatura

A altura foi medida por meio de estadiômetro portátil. Os participantes foram convidados a remover os sapatos. Uma medida foi tomada com o indivíduo alongando-se até a altura máxima e com a cabeça no plano de Frankfort.

3.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis categóricas foram descritas como frequências absoluta e relativa, bem como, os respectivos intervalos de confiança de 95%. E as variáveis contínuas como medidas de tendência central e dispersão. A normalidade das variáveis de desfecho foi verificada pelo teste Kolmogorov-Smirnov.

Investigou-se a interação entre o fibrinogênio e a função pulmonar. Visto a relação inversa entre as variáveis, optou-se pela divisão do valor do fibrinogênio da onda 2 pelo valor de cada variável da função pulmonar (VEF_1 , percentual do previsto do VEF_1 , CVF e percentual do previsto da CVF) da onda 2. Os valores obtidos foram classificados em tercís.

Foi calculado o tempo de sobrevivência entre a data da coleta dos exames na onda 2 e a última data de contato ou óbito. Foram considerados censura os casos que não havia informação de óbitos e o último contato foi a data da censura.

A sobrevivência foi estimada pela função de sobrevida de Kaplan-Meier estratificada pelas categorias criadas da interação entre fibrinogênio e função pulmonar (VEF_1 , percentual do previsto do VEF_1 , CVF e percentual do previsto da CVF) e a comparação das curvas foi dada pelo teste de Log-Rank. O efeito de fatores de risco foi avaliado pelo Modelo de Regressão de Cox bruto e ajustado pelas variáveis sexo, riqueza, atividade física, tabagismo, doenças circulatórias, doenças crônicas, idade, massa corporal e estatura.

Também foi investigada a influência das mudanças dos valores de fibrinogênio entre as ondas 2 e 4 e a função pulmonar. Para a criação da variável de mudança dos valores de fibrinogênio, os valores das ondas 2 e 4 foram classificados em tercís, considerados normais os valores dos tercís inferior e médio, e alterados, o tercil superior. Após isso, gerada a variável de interesse com as seguintes categorias: valores

normais nas ondas 2 e 4, valores normais na onda 2 e alterados na onda 4, valores alterados na 2 e normais na onda 4, e valores alterados nas ondas 2 e 4.

Para verificar a relação entre a função pulmonar (VEF_1 , percentual do previsto do VEF_1 , CVF e percentual do previsto da CVF) e a mudança do fibrinogênio foi utilizada regressão linear bruta e ajustada pelas variáveis sexo, riqueza, atividade física, tabagismo, doenças circulatórias, doenças crônicas, idade, massa corporal e estatura com seus intervalos de 95% de confiança.

Para todas as análises foi considerado o nível de significância de 5%. As análises foram conduzidas no programa estatístico Stata SE 14.0.

3.7 ASPECTOS ÉTICOS

Todos os participantes do estudo assinaram os termos de consentimento (ANEXO B). O Serviço Nacional de Ética em Pesquisa do Reino Unido (*London Multicentre Research Ethics Committee* (MREC/01/2/91) aprovou o ELSA.

4 RESULTADOS

4.1 RELAÇÃO ENTRE A INTERAÇÃO DE FIBRINOGÊNIO E FUNÇÃO PULMONAR COM A MORTALIDADE

4.1.1 Dados descritivos

Foram incluídas nas análises 5.479 pessoas que tinham informações de interesse. A Tabela 1 demonstra a distribuição das variáveis sociodemográficas e de saúde. O predomínio de participantes era do sexo feminino (53,6%), entre 50 e 59 anos de idade (41,5%), pertencentes ao quintil superior de riqueza (24,1%), classificados como praticantes de nível moderado de atividade física (50%), ex-fumantes (47,1%), sem doenças circulatórias (54,4%) e crônicas (63,3%). Os óbitos foram predominantes na população masculina (16,1%), acima de 80 anos de idade (57,9%), pertencentes ao segundo quintil de riqueza (14,9%), sedentários (28,5%), fumantes (15,9%), com doenças circulatórias (18,3%) e crônicas (17,5%).

Tabela 1 - Distribuição das variáveis sociodemográficas e de saúde, *English Longitudinal Study of Ageing, Inglaterra, 2002-2013*

Variáveis	n	% (IC95%)	Óbitos	
			n	% (IC95%)
Sexo (n=5.479)				
Masculino	2.540	46,4 (45,0;47,7)	410	16,1 (14,8;17,6)
Feminino	2.939	53,6 (52,3;55,0)	333	11,3 (11,3;12,5)
Grupo etário (n=5.479)				
50-59	2.280	41,5 (40,3;42,9)	83	3,6 (2,9;4,5)
60-69	1.747	31,9 (30,7;33,1)	160	9,2 (7,9;10,6)
70-79	1.103	20,1 (19,1;21,2)	298	27,0 (24,7;29,7)
80+	349	6,4 (5,6;7,0)	202	57,9 (52,6;63,0)
Riqueza (n=5.385)				
Quintil inferior	738	13,7 (12,8;14,6)	170	23,0 (20,1;26,2)
2o. Quintil	979	18,2 (17,2;19,2)	146	14,9 (12,8;17,3)
3o. Quintil	1.129	21,0 (19,9;22,1)	136	12,0 (10,3;14,1)
4o. Quintil	1.242	23,0 (22,0;24,2)	158	12,7 (11,0;14,7)
Quintil superior	1.297	24,1 (23,0;25,2)	129	9,9 (8,4;11,7)
Atividade Física (n=5.464)				
Sedentário	249	4,5 (4,0;4,1)	71	28,5 (23,2;34,4)
Baixo	681	12,5 (11,6;13,3)	159	23,3 (20,3;26,7)
Moderado	2.732	50,0 (48,7;51,3)	369	13,5 (12,3;14,8)
Alto	1.802	33,0 (31,7;34,2)	144	8,0 (6,8;9,3)
Hábito tabágico (n=5.464)				
Não fumante	2.020	37,0 (35,7;38,2)	193	9,6 (8,3;10,9)
Ex-fumante	2.576	47,1 (45,8;48,5)	412	16,0 (14,6;17,5)
Fumante	868	15,9 (14,9;16,9)	138	15,9 (13,6;18,5)
Doenças circulatórias (n=5.475)				
Não	2.978	54,4 (53,1;55,7)	286	9,6 (8,6;10,7)
Sim	2.497	45,6 (44,3;46,9)	456	18,3 (16,8;19,8)
Doenças crônicas (n=5.476)				
Não	3.467	63,3 (62;64,6)	391	11,3 (10,3;12,4)
Sim	2.009	36,7 (35,4;38,0)	352	17,5 (15,9;19,2)

Legenda: IC95%: Intervalo de confiança de 95%.

Fonte: da autora, 2019.

A tabela 2 representa a distribuição dos valores de fibrinogênio, CVF, VEF₁, % da CVF prevista, % do VEF₁ previsto, massa corporal e estatura.

Tabela 2 - Distribuição das variáveis contínuas, *English Longitudinal Study of Ageing*, Inglaterra, 2002

Variáveis	Total	Média (DP)	Mediana	Tercil inferior	Tercil médio	Tercil superior
Fibrinogênio (g/dL)	5479	3,20 (0,72)	3,1	1,00; 2,90	3,00; 3,40	3,50; 8,90
CVF	5479	3,21 (1,07)	3,11	0,54; 2,63	2,64; 3,50	3,51; 9,94
VEF ₁	5473	2,35 (0,85)	2,32	0,09; 1,94	1,95; 2,63	2,64; 7,59
% do previsto da CVF	5116	101,62 (21,10)	102,4	20,29; 92,66	92,67; 110,20	110,21; 149,93
% do previsto do VEF ₁	5246	93,58 (23,87)	96,76	2,63; 86,63	86,66; 104,32	104,33; 149,80
Massa corporal (Kg)	5332	76,61 (15,31)	75,8	34,50; 69,20	69,30; 82,00	82,10; 171,60
Estatura (m)	5329	1,65 (0,09)	1,65	1,376; 1,610	1,611; 1,700	1,701; 2,014

Legenda: CVF: Capacidade Vital Forçada; VEF₁: Volume Expiratório Forçado no Primeiro Segundo; DP: Desvio-padrão.

Fonte: da autora, 2019.

4.1.2 Mortalidade

A tabela 3 demonstra a distribuição dos óbitos, probabilidade de sobrevivência e razão de risco bruta e ajustada. As categorias de interação entre fibrinogênio e valores de função pulmonar foram classificadas e estão apresentadas em tercís. Os tercís superiores obtiveram maior incidência de óbitos, enquanto os tercís inferiores demonstraram maiores probabilidades de sobrevivência. Na análise bruta, todos os tercís foram associados ao risco de óbito. No entanto, na análise ajustada, apenas o tercil superior manteve-se associado de forma independente com todos os valores da função pulmonar, com aumento de no mínimo 75% no risco de óbito.

Tabela 3 - Distribuição dos óbitos, probabilidade de sobrevivência e razão de risco bruta e ajustada em indivíduos acima de 50 anos, Inglaterra, no período de 2005 a 2013

Variáveis	Óbitos		S(t) (IC95%)	Valor de p	HR Bruta (IC95%)	HR Ajustada* (IC95%)
	N	% (IC95%)				
Fibrinogênio e VEF₁				<0,001		
Tercil inferior	119	6,5 (5,5;7,7)	91,9 (90,4;93,3)		1	1
Tercil médio	186	10,2 (8,9;11,7)	87,0 (85,1;88,8)		1,59 (1,27;2,01)	1,16 (0,90;1,49)
Tercil superior	238	24,0 (22,1;26,0)	71,2 (68,8;73,5)		4,18 (3,41;5,12)	1,92 (1,49;2,48)
Fibrinogênio e CVF				<0,001		
Tercil inferior	133	7,3 (6,2;8,5)	91,0 (89,4;92,4)		1	1
Tercil médio	190	10,4 (9,1;11,9)	86,7 (84,7;88,5)		1,45 (1,16;1,81)	1,07 (0,84;1,36)
Tercil superior	420	23,0 (21,1;25,0)	72,5 (70,1;74,7)		3,54 (2,91;4,31)	1,83 (1,43;2,35)
Fibrinogênio e % previsto do VEF₁				<0,001		
Tercil inferior	136	7,8 (6,6;9,1)	90,3 (88,5;91,8)		1	1
Tercil médio	170	9,7 (8,4;11,2)	88,0 (86,1;89,6)		1,26 (1,01;1,58)	1,1 (0,87;1,38)
Tercil superior	342	19,6 (17,8;21,5)	76,1 (73,7;78,3)		2,76 (2,26;3,37)	1,75 (1,42;2,15)
Fibrinogênio e % previsto da CVF				<0,001		
Tercil inferior	122	7,2 (6,0;8,5)	91,4 (89,8;92,7)		1	1
Tercil médio	169	9,9 (8,6;11,4)	87,2 (85,2;89,0)		1,43 (1,13;1,80)	1,13 (0,89;1,43)
Tercil superior	337	19,8 (17,9;21,7)	76,0 (73,5;78,2)		3,03 (2,46;3,73)	1,75 (1,40;2,18)

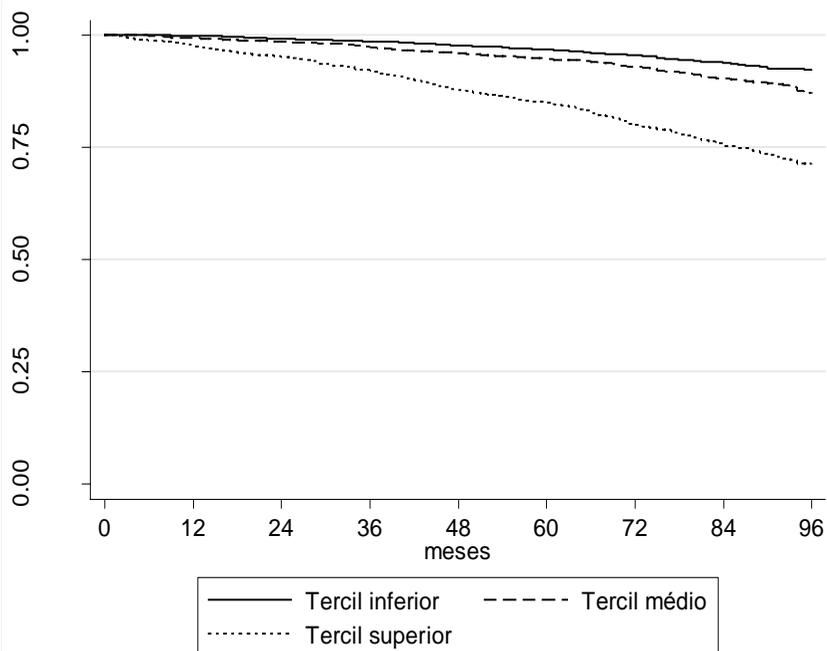
*Ajustada por sexo, riqueza, atividade física, tabagismo, doenças circulatórias, doenças crônicas, idade, massa corporal e estatura.

Legenda: CVF: Capacidade Vital Forçada; VEF₁: Volume Expiratório Forçado no Primeiro Segundo; IC95%: Intervalo de confiança de 95%; S(t): Função de sobrevivência; HR: *Hazard ratio*.

Fonte: da autora, 2019.

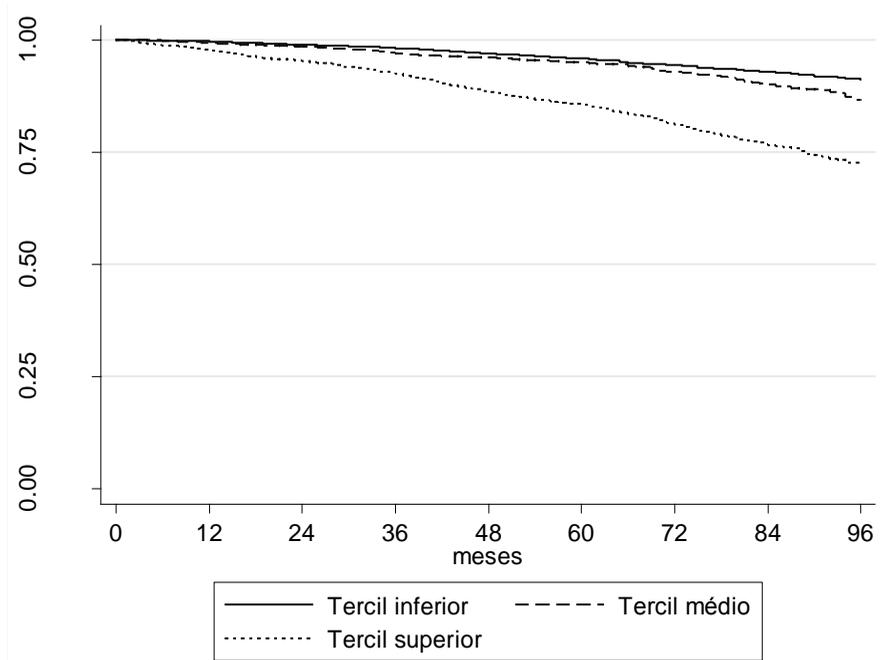
As figuras 2, 3, 4 e 5 apresentam as curvas de sobrevivência estratificadas pela interação entre os tercils superiores de fibrinogênio e os tercils inferiores da função pulmonar. Em todas as figuras, a pior probabilidade de sobrevivência é encontrada naqueles de tercil superior da interação.

Figura 2 - Probabilidade de sobrevivência estratificada pelas categorias de interação entre fibrinogênio e volume expiratório forçado (VEF₁) em indivíduos acima de 50 anos, Inglaterra, no período de 2005 a 2013



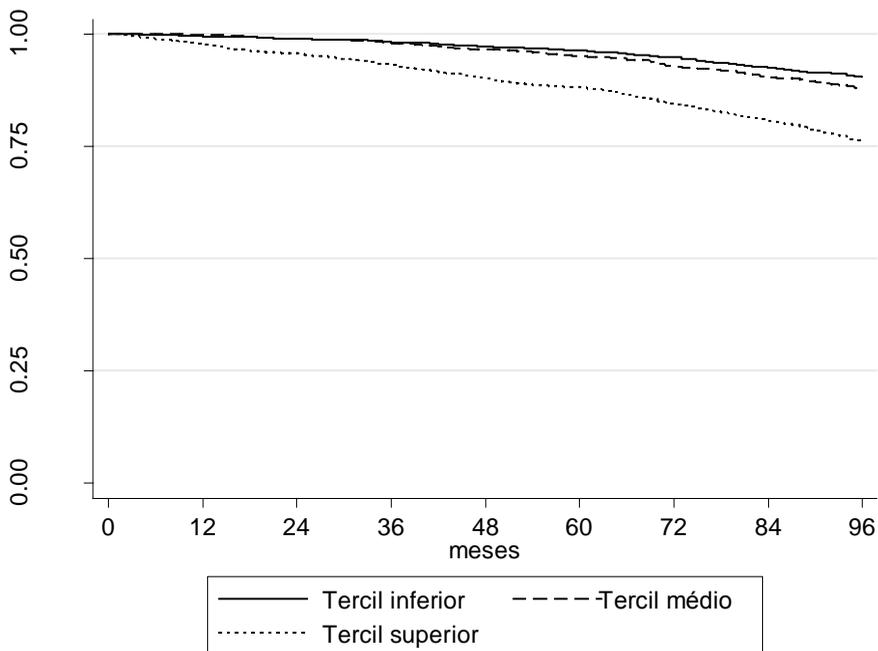
Fonte: da autora, 2019.

Figura 3 - Probabilidade de sobrevivência estratificada pelas categorias de interação entre fibrinogênio e capacidade vital forçada (CVF) em indivíduos acima de 50 anos, Inglaterra, no período de 2005 a 2013



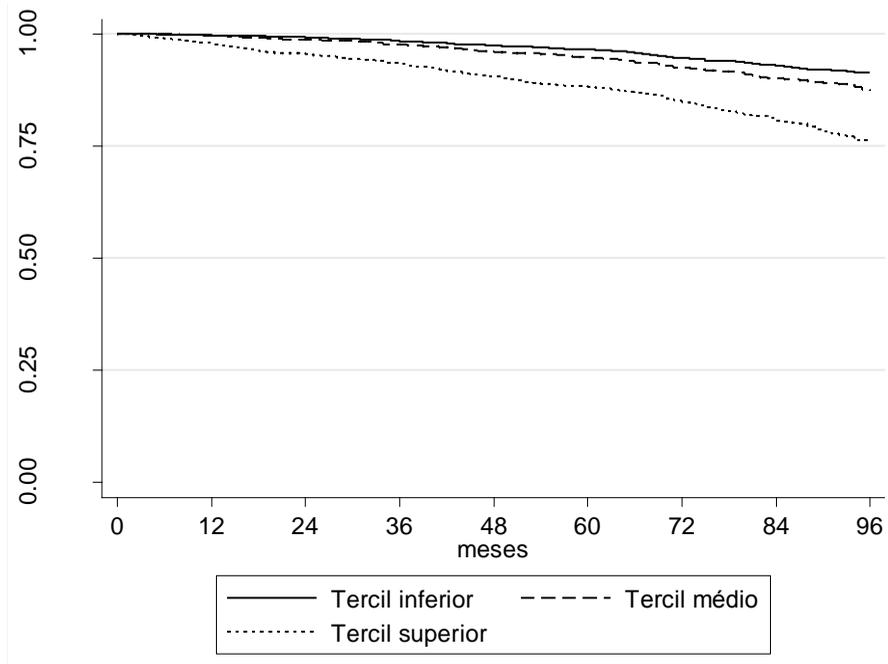
Fonte: da autora, 2019.

Figura 4 - Probabilidade de sobrevivência estratificada pelas categorias de interação entre fibrinogênio e percentual do previsto do volume expiratório forçado (VEF₁) em indivíduos acima de 50 anos, Inglaterra, no período de 2005 a 2013



Fonte: da autora, 2019.

Figura 5 - Probabilidade de sobrevivência estratificada pelas categorias de interação entre fibrinogênio e percentual do previsto da capacidade vital forçada (CVF) em indivíduos acima de 50 anos, Inglaterra, no período de 2005 a 2013



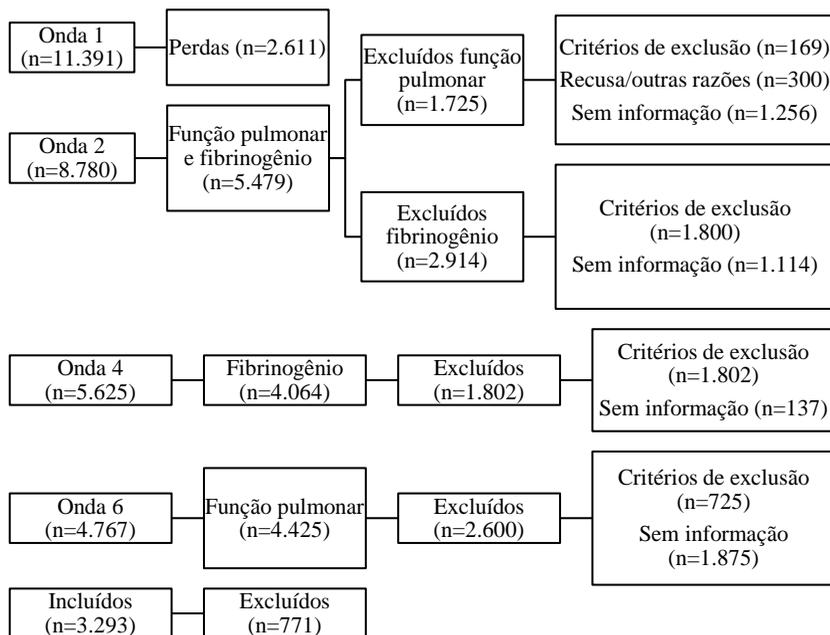
Fonte: da autora, 2019.

4.2 RELAÇÃO ENTRE FIBRINOGÊNIO E FUNÇÃO PULMONAR

4.2.1 Participantes

Foram incluídos 3.293 participantes com as medidas dos níveis de fibrinogênio nas ondas 2 e 4 e os testes de função pulmonar na onda 2 e 6. O tempo de seguimento da coorte foi de 6 anos. A Figura 6 apresenta o processo de seleção das ondas do ELSA.

Figura 6 - Fluxograma da seleção de indivíduos provenientes das coletas do ELSA incluídos no estudo, *English Longitudinal Study of Ageing*, Inglaterra, 2002 a 2013



Fonte: da autora, 2019.

4.2.2 Dados descritivos

A Tabela 4 demonstra a distribuição das variáveis sociodemográficas e de saúde dos participantes do ELSA, bem como a variável que representa a mudança dos níveis de fibrinogênio da onda 2 para a onda 4. A maioria dos participantes era do sexo feminino (56,3%), pertencentes ao menor quintil de riqueza (27,0%), com nível moderado de atividade física (50,4%), classificados como ex-fumantes (45,6%), sem doenças circulatórias (57,6%) e sem doenças crônicas (64,9%). Em relação ao fibrinogênio, 59,1% permaneceram com os níveis normais entre as ondas 2 e 4.

Tabela 4 - Distribuição das variáveis sociodemográficas e de saúde, *English Longitudinal Study of Ageing, Inglaterra, 2002 a 2013*

Variáveis	n	% (IC95%)
Sexo (n=3.293)		
Masculino	1.439	43,7 (42,0; 45,4)
Feminino	1.854	56,3 (54,5; 57,9)
Riqueza (n=3.238)		
Menor quintil	380	11,7 (10,6; 12,8)
Segundo quintil	547	16,9 (15,6; 18,2)
Terceiro quintil	678	20,9 (19,5; 22,3)
Quarto quintil	761	23,5 (22,0; 24,9)
Maior quintil	872	27,0 (25,4; 28,4)
Atividade física (n= 3.283)		
Sedentário	110	3,5 (2,7; 4,0)
Baixo	357	10,8 (9,8; 11,9)
Moderado	1.656	50,4 (48,7; 52,1)
Alto	1.160	35,3 (33,7; 36,9)
Tabagismo (n=3.283)		
Não fumante	1.288	39, 2 (37,5; 40,9)
Ex-fumante	1.496	45,6 (43,8; 47,2)
Fumante atual	499	15,2 (14,0; 16,4)
Doenças circulatórias (n=3.291)		
Não	1.895	57,6 (55,8; 59,2)
Sim	1.396	42,4 (40,7; 44,1)
Doenças crônicas (n=2.980)		
Não	2.135	64,9 (63,2; 66,5)
Sim	1.155	35,1 (33,4; 36,7)
Fibrinogênio nas ondas 2 e 4 (n=3.293)		
Normal nas ondas 2 e 4	1.946	59,1 (57,4; 60,7)
Normal na onda 2 e alterado na onda 4	405	12,3 (11,2; 13,4)
Alterado na onda 2 e normal na onda 4	416	12,6 (11,5; 13,8)
Alterado nas ondas 2 e 4	526	16,0 (14,7; 17,2)

Legenda: IC95%: Intervalo de confiança de 95%.

Fonte: da autora, 2019.

A Tabela 5 exibe a descrição das variáveis contínuas. A idade média dos participantes do estudo foi 62,2 anos. Os valores médios do VEF₁ atingidos na onda 2 foram 2,43 litros e 95,5% do previsto,

enquanto na onda 6, corresponderam a 2,20 litros e 97,8% do seu valor previsto. Em relação à CVF na onda 2, foram obtidos os valores médios de 3,32 em litros e 103,75% do valor previsto. Ao passo que, a CVF na onda 6 tiveram valores médios de 3,2 litros e 108,2% do valor previsto.

Tabela 5 - Distribuição das variáveis contínuas, *English Longitudinal Study of Ageing*, Inglaterra, 2002 a 2013

Variáveis	Total	Média (DP)	Mediana	Mínimo	Máximo
Idade	3.288	62,25 (8,56)	61	50	89
Massa corporal (kg)	3.223	76,37 (15,04)	75,3	40,2	171,6
Altura (m)	3.224	1,66 (0,09)	1,65	1,37	2,01
VEF ₁ onda 2	3.121	2,43 (0,83)	2,39	0,5	6,94
% do valor previsto do VEF	3.030	95,45 (23,21)	98,23	15,77	149,26
CVF onda 2	3.124	3,32 (1,06)	3,2	0,57	9,94
% do valor previsto da CVF	2.949	103,75 (20,48)	104,56	20,29	149,93
VEF ₁ onda 6	2.020	2,28 (0,72)	2,21	0,53	4,77
% do valor previsto do VEF	1.951	97,84 (21,73)	98,87	15,5	149,68
CVF onda 6	2.020	3,21 (0,96)	3,08	0,93	6,59
% do valor previsto da CVF	1.909	108,28 (19,87)	108,77	33,86	149,99

Legenda: kg: quilograma.; m: metro; CVF: Capacidade Vital Forçada; VEF₁: Volume Expiratório Forçado no Primeiro Segundo; DP: Desvio-padrão.

Fonte: da autora, 2019.

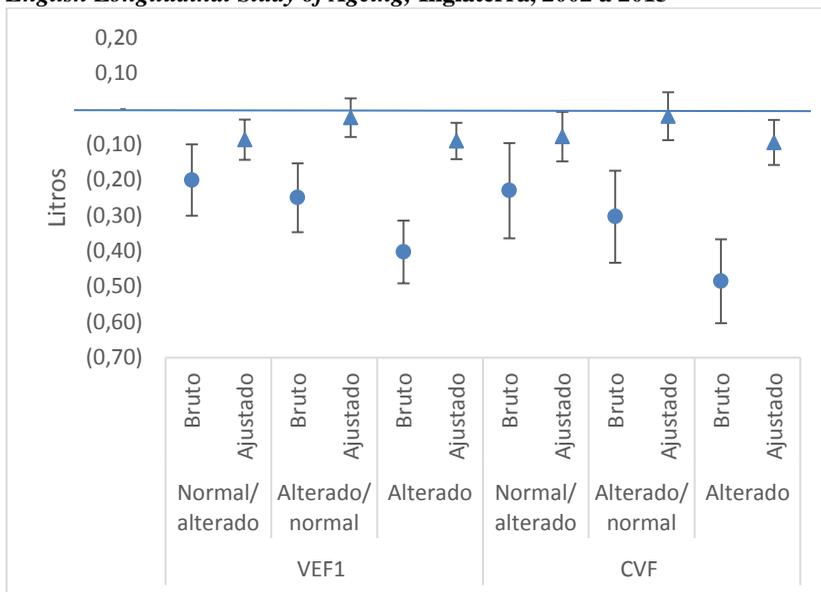
4.2.3 Valores absolutos da função pulmonar

Os valores absolutos (em litros) do VEF₁ e da CVF demonstraram relação significativa entre seus declínios e a alteração dos níveis plasmáticos de fibrinogênio para as análises brutas e ajustadas. Para os valores brutos, as categorias de mudança do fibrinogênio de normal para alterado, alterado para normal e manutenção da alteração nas ondas 2 e 4 demonstraram quedas de 0,20 litros (IC95%-0,30;-0,10), 0,25 litros (IC95%-0,35;-0,15) e 0,40 litros (IC95%-0,49;-0,31) dos VEF₁ comparados aos que mantiveram níveis normais de fibrinogênio, respectivamente. Ao relacionar com a CVF, as categorias de mudança do fibrinogênio de normal para alterado, alterado para normal e manutenção da alteração obtiveram diminuições de 0,23 litros (IC95%-0,36;-0,10), 0,30 litros (IC95%-0,43;-0,17) e 0,48 litros (IC95%-0,60;-0,37) da capacidade em relação aos que mantiveram níveis normais, respectivamente.

Após o ajuste pelas variáveis de confusão, manteve-se a relação entre o declínio da função pulmonar com a alteração dos níveis de fibrinogênio de normal para alterado com diminuição de 0,08 litros

(IC95% -0,14; -0,02) do VEF₁ e 0,08 litros (IC95% -0,15; -0,01) da CVF comparados aos seus valores basais; e da manutenção da alteração dos níveis de fibrinogênio com queda de 0,09 litros (IC95% -0,15; -0,04) do VEF₁ e de 0,10 litros (IC95% -0,16; -0,03) da CVF em relação aos seus valores basais. As categorias que representam a alteração do fibrinogênio para níveis normais não manteve a relação estatisticamente significativa com o declínio da função pulmonar.

Figura 7 - Relação entre os valores absolutos (em litros) do VEF₁ e CVF e a mudança do fibrinogênio por meio de regressão linear bruta e ajustada, *English Longitudinal Study of Ageing, Inglaterra, 2002 a 2013*



Ajustada por sexo, riqueza, atividade física, tabagismo, doenças circulatórias, doenças crônicas, idade, massa corporal e estatura.

Legenda: CVF: Capacidade Vital Forçada; VEF₁: Volume Expiratório Forçado no Primeiro Segundo.

Fonte: da autora, 2019.

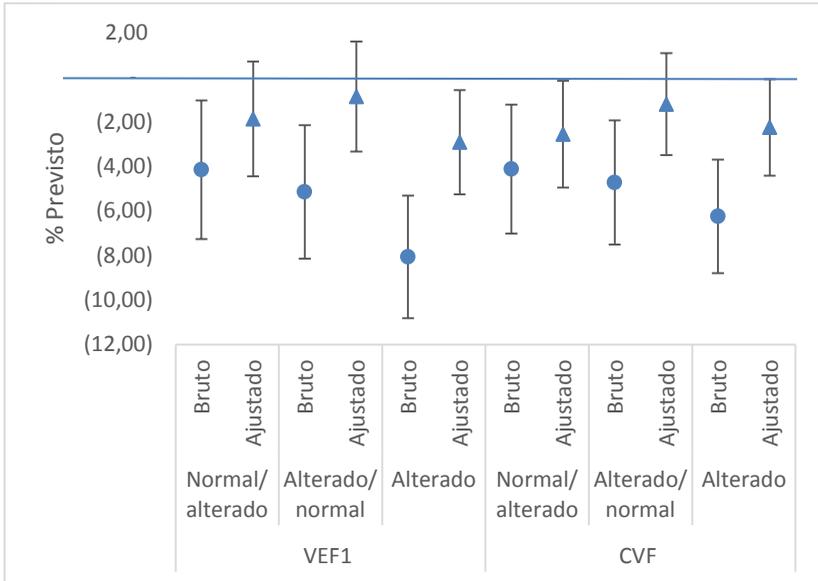
4.2.4 Percentual dos valores previstos da função pulmonar

A alteração dos níveis plasmáticos de fibrinogênio demonstrou relação significativa com o declínio da função pulmonar ao longo do tempo nas análises brutas. Para a categoria que representa a mudança dos níveis de fibrinogênio de normal para alterado, ocorreu redução de

4,15 (IC95%:-7,27;-1,04) do percentual do valor previsto do VEF_1 e 4,12 (IC95%:-7,02;-1,21) do percentual do valor previsto da CVF. Em relação à categoria que demonstra a mudança dos níveis de fibrinogênio de alterado para normal, ocorreu redução de 5,14 (IC95%:-8,15;-2,15) do percentual previsto do VEF_1 e 4,73 (IC95%:-7,51;-1,94) do percentual do valor previsto da CVF. Ao passo que para as categorias que permaneceram com os níveis alterados, a diminuição foi de 8,07 (IC95%:-10,82;-5,31) para o percentual do valor previsto do VEF_1 e 6,25 (IC95%-8,80;-3,70) para o percentual do previsto da CVF.

Ao ajustar por sexo, riqueza, atividade física, tabagismo, doenças circulatórias, doenças crônicas, idade, massa corporal e altura, manteve-se a relação entre o declínio dos valores previstos do VEF_1 e a manutenção da alteração dos níveis de fibrinogênio com redução de 2,92 (IC95%:-5,26;-0,57). Entretanto, não foi encontrada relação entre as categorias de mudança dos níveis de fibrinogênio de normal para alterado e de alterado para normal com reduções de 1,87 (IC95%:-4,44;0,70) e 0,87 (IC95%:-3,34;1,61) do percentual do valor previsto do VEF_1 , respectivamente. Em relação ao percentual do valor previsto da CVF, após o ajuste das variáveis, foi encontrada associação entre o desfecho e todas as categorias da exposição com diminuição de 2,56 (IC95%:-4,96;-0,15) para a mudança de fibrinogênio normal para alterado e de 2,25 (IC95%-4,42;-0,80) para a manutenção dos níveis alterados. Para a categoria que representa a alteração dos níveis de fibrinogênio para níveis normais, não foi encontrada relação entre exposição e desfecho com diminuição de 1,21 (IC95%:-3,50;1,08) do percentual do valor previsto da CVF ao longo do acompanhamento.

Figura 8 - Relação entre o percentual dos valores previstos do VEF₁ e da CVF e a mudança dos valores de fibrinogênio por meio de regressão linear bruta e ajustada, *English Longitudinal Study of Ageing, Inglaterra, 2002 a 2013*



Ajustada por sexo, riqueza, atividade física, tabagismo, doenças circulatórias, doenças crônicas, idade, massa corporal e estatura.

Legenda: CVF: Capacidade Vital Forçada; VEF₁: Volume Expiratório Forçado no Primeiro Segundo.

Fonte: da autora, 2019.

5 DISCUSSÃO

Os tercís superiores da interação entre fibrinogênio e VEF₁, fibrinogênio e CVF, fibrinogênio e percentual do previsto do VEF₁ e fibrinogênio e percentual previsto da CVF obtiveram maior incidência de óbitos, enquanto os tercís inferiores das quatro categorias demonstraram maiores probabilidades de sobrevivência. Ao ajustar as análises pelas variáveis de confusão, apenas os tercís superiores foram associados de forma independente ao risco de óbito, com 92% de aumento do risco para a interação entre o fibrinogênio e VEF₁ em litros, 83% de aumento do risco para a interação entre fibrinogênio e CVF em litros e 75% de aumento do risco de óbito entre a interação do biomarcador e os percentual dos valores previstos de VEF₁ e CVF.

Os achados do presente estudo em relação às análises de sobrevivência, estão alinhados aos da coorte prospectiva realizada com 331 indivíduos entre 40 e 79 anos, em que os participantes com menores níveis de concentrações plasmáticas de fibrinogênio demonstraram melhores taxas de sobrevivência quando comparados àqueles com maiores concentrações após seguimento de 26 anos⁶⁰.

Ademais, a interação entre fibrinogênio e o VEF₁ em litros demonstrou o maior percentual de aumento de risco de óbito. Na literatura, o VEF₁ tem sido relatado como importante preditor de mortalidade em estudos de coorte^{33; 34}. Knuiman et al.³³ analisaram a associação entre o VEF₁, sintomas respiratórios e mortalidade por diversas causas, incluindo as doenças respiratórias, por meio de um estudo de coorte com população de 4.277 indivíduos. Concluiu-se que o VEF₁ foi preditor significativo para a mortalidade por todas as doenças. Ainda, a interação entre o biomarcador e os percentuais dos valores previstos da função pulmonar, mesmo após o ajuste pelas possíveis variáveis de confusão, demonstrou 75% de aumento de risco de óbito nos tercís superiores em relação aos tercís inferiores para VEF₁ [HR 1,75 (IC95% 1,42;2,15)] e CVF [1,75 (IC95% 1,4;2,18)].

O estudo PLATINO³⁴, por meio de uma coorte de base populacional, investigou a redução dos parâmetros da função pulmonar em indivíduos com DPOC, comparando VEF₁ e CVF com o objetivo de identificar o melhor preditor de mortalidade. Em relação aos parâmetros de função pulmonar, mesmo após o ajuste de possíveis fatores de confusão, valores menores de VEF₁ foram associados ao risco de mortalidade geral e por causas respiratórias. A CVF, diferente dos nossos achados, não foi associada à mortalidade geral.

Estudos longitudinais têm relacionado o fibrinogênio com a mortalidade^{23; 57; 58}. Danesh e colegas²⁰, em 2005, realizaram metanálise de estudos prospectivos com 154.211 indivíduos em 31 estudos e demonstraram correlação entre fibrinogênio plasmático e morte por DPOC, com aumento do risco de óbito de 3,7 a cada 1 grama de aumento de fibrinogênio (IC95% 2,75-4,97).

Agustí e colegas⁸, em 2012, identificaram em seu estudo um subgrupo de pacientes com DPOC e níveis elevados de biomarcadores inflamatórios que, apesar do comprometimento da função pulmonar relativamente semelhante, aumentaram significativamente a mortalidade por todas as causas e a frequência de exacerbações da doença. Ainda, estudo de Celli e colegas⁹ com 948 indivíduos provenientes do *Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints* (ECLIPSE) demonstrou que o fibrinogênio foi associado à mortalidade após o ajuste para variáveis clínicas conhecidas por predizer morte em DPOC, após 3 anos de acompanhamento.

Além da associação à mortalidade, a alteração dos níveis plasmáticos de fibrinogênio ao longo do tempo demonstrou relação significativa com o declínio dos valores previstos da função pulmonar nas análises brutas. Após o ajuste pelas variáveis de confusão, manteve-se a relação entre a manutenção dos níveis alterados de fibrinogênio e o declínio dos valores previstos do VEF₁ durante o período de seguimento. No entanto, não foi encontrada relação entre a alteração de níveis normais de fibrinogênio para níveis alterados e o declínio do VEF₁. Para a CVF, todas as categorias de mudança dos níveis de fibrinogênio apresentaram relação significativa com a diminuição da variável nas análises bruta e ajustada. Ao relacionar a mudança nos níveis de fibrinogênio e declínio da função pulmonar utilizando os valores em litros, verificaram-se diminuições significativas do VEF₁ e da CVF em relação à alteração dos níveis plasmáticos de fibrinogênio para a análise bruta e para a análise ajustada.

O fibrinogênio possui papel fundamental na coagulação sanguínea e está ligado a processos patológicos de doenças respiratórias^{68; 69}. Estimuladores inflamatórios induzem as células epiteliais alveolares do pulmão a sintetizar e secretar o fibrinogênio de forma independente à clivagem de trombina, o que demonstra a importância do biomarcador no processo inflamatório^{70; 71}. No pulmão normal, a quantidade de fibrinogênio é insignificante⁷². Ainda, estudos experimentais em modelos animais sugerem que o fibrinogênio pode ser importante molécula efetora na doença das vias aéreas^{55; 56}. O fibrinogênio nos pulmões pode inativar o surfactante pulmonar, causar

aumento da relação superfície-tensão nas vias aéreas distais, promover a expressão de moléculas que induzem fibrose e estreitamento das vias aéreas e ativar o tipo inibidor do ativador do plasminogênio-1 e levar ao excesso de deposição de fibrina, o que ocasiona estreitamento das vias aéreas⁷³. Essas propriedades do biomarcador podem explicar o envolvimento nos mecanismos causais de inflamação e prejuízos à função pulmonar encontradas em nossos resultados.

O estudo de Thyagarajan e colegas¹⁴ destaca que a inflamação sistêmica pode estar envolvida na patogênese dos distúrbios pulmonares crônicos. Por meio de dados de 4.040 indivíduos com média de 30 anos de idade do *Coronary Artery Risk Development in Young Adults* (CARDIA), foram coletadas amostras de fibrinogênio e valores espirométricos. O nível plasmático de fibrinogênio no 5º ano foi significativamente relacionado à função pulmonar no 10º ano de acompanhamento. O estudo sugere que o fibrinogênio pode acelerar o declínio da função pulmonar em adultos jovens e predispor-los a doenças das vias aéreas. Ainda, estudo de Kalhan e colegas¹⁵, com 2.132 adultos jovens estadunidenses provenientes de dados do CARDIA durante 15 anos, também demonstrou que o nível de fibrinogênio elevado resulta em diminuição da VEF₁ e da CVF, independente do tabagismo. Contudo, os estudos descritos acima utilizaram populações mais jovens.

Nosso estudo encontrou relação entre a mudança dos níveis de fibrinogênio ao longo do tempo e o declínio da função pulmonar em uma coorte de envelhecimento. Por meio do nosso conhecimento, nenhum outro estudo verificou longitudinalmente os níveis do biomarcador e relacionou com a função pulmonar nas populações mais velhas. Sin e colegas⁷⁴, em 2003, verificaram que indivíduos acima de 50 anos com obstrução ao fluxo aéreo apresentavam níveis mais elevados de fibrinogênio que os controles, porém não foi descrita a relação entre a função pulmonar e a mudança dos níveis de fibrinogênio ao longo do tempo.

Há poucos dados disponíveis de estudos longitudinais⁴⁰ sobre o declínio da função pulmonar em pessoas idosas, sem diagnóstico confirmado de doença respiratória usando parâmetros como o VEF₁ e a CVF. Os resultados dos estudos longitudinais que relacionaram o fibrinogênio com a função pulmonar são inconsistentes devido aos diferentes desenhos metodológicos e modelos estatísticos utilizados, o que dificulta a comparabilidade dos achados^{7; 14; 15}.

O ELSA possui inúmeras informações de linha de base e de acompanhamento sobre parâmetros demográficos e clínicos importantes dos participantes, o que permitiu ajustar cuidadosamente possíveis

fatores de confusão em nosso estudo. O mais importante potencial fator de confusão foi o tabagismo, que por si só induz inflamação sistêmica e é um fator de risco conhecido de redução da função pulmonar⁷⁵. Foi assegurado que, mesmo para os indivíduos não-fumantes, há relação entre a alteração dos níveis de fibrinogênio de normal para alterado e o declínio da função pulmonar com diminuição do VEF₁ e da CVF comparados aos seus valores basais. Ainda, foi demonstrada relação da manutenção dos níveis alterados de fibrinogênio com queda dos valores do VEF₁ e da CVF ao final do acompanhamento em relação aos seus valores basais. A alteração do fibrinogênio para níveis normais ao longo do tempo não manteve a relação com o declínio da função pulmonar. No entanto, níveis mais baixos de fibrinogênio também podem ser indicativo da ativação do sistema inflamatório e resultado de consumo mais rápido que a síntese do biomarcador. As citocinas inflamatórias regulam a fibrinólise e, portanto, a supressão das proteínas sinalizadoras de citocinas podem inibir a inflamação pulmonar⁷⁶.

Ao analisar os valores previstos da função pulmonar, manteve-se a relação entre a manutenção da alteração dos níveis de fibrinogênio ao longo do tempo e o declínio do percentual do valor previsto do VEF₁. Entretanto, não foi encontrada relação estatisticamente significativa entre as categorias de mudança dos níveis de fibrinogênio de normal para alterado ao longo do tempo e o percentual do valor previsto do VEF₁. Apesar da média de 62,25 (DP 8,56) anos dos participantes do estudo, esse resultado pode ter sido influenciado por uma possível limitação, devido ao uso de equações de predição para a população européia até os 65 anos⁶³.

Em relação ao percentual do valor previsto da CVF, após o ajuste das variáveis, foi encontrada associação entre o declínio do desfecho e todas as categorias da exposição para a mudança de fibrinogênio normal para alterado e para a manutenção dos níveis alterados. Além do tabagismo, as associações são independentes de sexo, idade, massa corporal, estatura, riqueza, atividade física, presença de doenças circulatórias e doenças crônicas.

Em 2015, dados de 1.144 indivíduos de 40 a 79 anos da população estadunidense por meio do *National Health and Nutrition Examination Survey III Linked Mortality Study* foram analisados e demonstraram relação entre níveis elevados de fibrinogênio e declínio da função pulmonar, particularmente para o grupo com função pulmonar obstrutiva moderada à severa²³. Mannino e colegas⁵⁸, em 2012, também encontraram relação entre níveis alterados de fibrinogênio e o declínio da função pulmonar, onde os indivíduos em estágio 3 ou 4 da

classificação GOLD⁵⁹ ($VEF_1/CVF < 0,70$ e $VEF_1 < 50\%$) apresentaram maiores níveis de fibrinogênio plasmático do que os indivíduos em estágio 2 ($VEF_1/CVF < 0,70$ e $VEF_1 < 50$ a 80%) ou 1 ($VEF_1/CVF < 0,70$ e $VEF_1 > 80\%$). No entanto, ambos os estudos verificaram o declínio da função pulmonar em uma população com doença pulmonar já estabelecida. Nossos resultados demonstram o declínio da função pulmonar em litros independente de doenças crônicas de base.

Estudo de Jiang e colegas⁷ com 5.011 indivíduos da população estadunidense acima de 65 anos do *Cardiovascular Health Study* em seguimento de 16 anos, não foi encontrada relação entre a elevação dos níveis de fibrinogênio e o declínio do VEF_1 e da CVF com o aumento da idade. Encontrou relação apenas entre o aumento dos níveis do biomarcador e da relação VEF_1/CVF . Possivelmente, devido às perdas de seguimento do estudo com altas taxas de mortalidade e forte associação inversa do VEF_1 e da CVF, mas não da relação VEF_1/CVF com a mortalidade.

Nosso estudo possui algumas limitações. Primeiramente, o viés de seguimento devido à morte, doença ou falta de interesse. Segundo, a ausência de dados sobre as causas de óbito dos indivíduos com informações de prejuízo da função pulmonar na onda 2 de coletas, e que foram a óbito durante o período de seguimento do estudo. Terceiro, a ausência de equações de referência utilizadas para obter os valores previstos do VEF_1 e da CVF na população inglesa acima de 65 anos de idade.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os tercis superiores da interação entre fibrinogênio e VEF₁, fibrinogênio e CVF, fibrinogênio e percentual do valor previsto do VEF₁ e fibrinogênio e percentual do valor previsto da CVF obtiveram maior incidência de óbitos, enquanto os tercis inferiores das quatro categorias demonstraram maiores probabilidades de sobrevivência. Ao ajustar as análises pelas variáveis de confusão, apenas os tercis superiores foram associados ao risco de óbito.

A alteração dos níveis de fibrinogênio demonstrou estar relacionada com o declínio da função pulmonar ao longo do tempo em uma coorte de envelhecimento. Todas as categorias de mudança dos níveis do biomarcador apresentaram relação estatisticamente significativa com a diminuição do VEF₁ e da CVF, exceto a categoria de mudança dos níveis normais para alterados de fibrinogênio e a redução do VEF₁ ao longo do tempo ao utilizar os percentual dos valores previstos na análise.

Na literatura não foram encontrados estudos que verificaram a interação entre o VEF₁, CVF, o percentual dos valores previstos do VEF₁ e da CVF e a alteração dos níveis de fibrinogênio em uma coorte de envelhecimento independente de doenças de base. Além da contribuição para o corpo científico de conhecimento epidemiológico, o presente estudo é clinicamente relevante para os profissionais de saúde, devido a importância de prever os riscos de mortalidade por todas as causas e avaliar os fatores potencialmente modificáveis com o objetivo de orientar o manejo individual do paciente e as abordagens terapêuticas.

REFERÊNCIAS

- 1 NEWTON, J. N. et al. Changes in health in England, with analysis by English regions and areas of deprivation, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. **The Lancet**, v. 386, n. 10010, p. 2257-2274, 2015.
- 2 MCKEOWN, R. E. The Epidemiologic Transition: Changing Patterns of Mortality and Population Dynamics. **Am J Lifestyle Med**, v. 3, n. 1 Suppl, p. 19S-26S, Jul 01 2009.
- 3 LUNENFELD, B.; STRATTON, P. The clinical consequences of an ageing world and preventive strategies. **Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol**, v. 27, n. 5, p. 643-59, Oct 2013.
- 4 CONFORTIN, S. C. et al. Condições de vida e saúde de idosos: resultados do estudo de coorte EpiFloripa Idoso. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 26, p. 305-317, 2017.
- 5 MENEZES, A. M. B. et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease and associated factors: the PLATINO Study in São Paulo, Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 21, p. 1565-1573, 2005.
- 6 BRITISH LUNG FOUNDATION. COPD: Chronic obstructive pulmonary disease. 2015. Disponível em: < <https://statistics.blf.org.uk/copd> >. Acesso em: 23 de outubro.
- 7 JIANG, R. et al. Inflammatory markers and longitudinal lung function decline in the elderly. **Am J Epidemiol**, v. 168, n. 6, p. 602-10, Sep 15 2008.
- 8 AGUSTI, A., EDWARDS, L.D, RENNARD, S.I., et al. Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD: a novel phenotype. **PLoS One**. 7(5); 2012.
- 9 CELLI, B. R. et al. Inflammatory biomarkers improve clinical prediction of mortality in chronic obstructive pulmonary

- disease. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 185, n. 10, p. 1065-72, May 15 2012.
- 10 DANESH, J. et al. Haematocrit, viscosity, erythrocyte sedimentation rate: meta-analyses of prospective studies of coronary heart disease. **Eur Heart J**, v. 21, n. 7, p. 515-20, Apr 2000.
- 11 DAHL M, TYBJAERG-HANSEN A, VESTBO J, LANGE P, NORDESTGAARD BG. Elevated plasma fibrinogen associated with reduced pulmonary function and increased risk of chronic obstructive pulmonary disease. **Am J Respir Crit Care Med**. 164(6):1008-11, 2001.
- 12 MANNINO, D. M.; FORD, E. S.; REDD, S. C. Obstructive and restrictive lung disease and markers of inflammation: data from the Third National Health and Nutrition Examination. **Am J Med**, v. 114, n. 9, p. 758-62, Jun 15 2003.
- 13 SHIBATA, Y. et al. Relationship between plasma fibrinogen levels and pulmonary function in the japanese population: the Takahata study. **Int J Med Sci**, v. 10, n. 11, p. 1530-6; 2013.
- 14 THYAGARAJAN B, JACOBS DR, APOSTOL GG, SMITH LJ, LEWIS CE, WILLIAMS OD. Plasma fibrinogen and lung function: the CARDIA Study. **Int J Epidemiol**.35(4):1001-8, 2006.
- 15 KALHAN R, TRAN BT, COLANGELO LA, et al. Systemic inflammation in young adults is associated with abnormal lung function in middle age. **Plos One**. 5(8), 2010.
- 16 ALESSANDRI C, BASILI S, VIOLI F, FERRONI P, GAZZANIGA PP, CORDOVA C. Hypercoagulability state in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Chronic Obstructive Bronchitis and Haemostasis Group. **Thromb Haemost**.72(3):343-6, 1994.
- 17 EICKHOFF P, VALIPOUR A, KISS D, et al. Determinants of systemic vascular function in patients with stable chronic

- obstructive pulmonary disease. **Am J Respir Crit Care Med.** 178(12); 2008.
- 18 VALIPOUR A, SCHREDER M, WOLZT M, et al. Circulating vascular endothelial growth factor and systemic inflammatory markers in patients with stable and exacerbated chronic obstructive pulmonary disease. **Clin Sci (Lond).** 115(7):225-32. 2008.
- 19 KUNTER E, ILVAN A, OZMEN N, et al. Effect of corticosteroids on hemostasis and pulmonary arterial pressure during chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. **Respiration.** 75(2):145-54, 2008.
- 20 DANESH J, LEWINGTON, S. et al. Plasma fibrinogen level and the risk of major cardiovascular diseases and nonvascular mortality: an individual participant meta-analysis. n. 1538-3598 (Electronic), 2005.
- 21 TICE, J. A. et al. The relation of C-reactive protein levels to total and cardiovascular mortality in older U.S. women. **The American Journal of Medicine**, v. 114, n. 3, p. 199-205.
- 22 YANO, K. et al. Plasma Fibrinogen as a Predictor of Total and Cause-Specific Mortality in Elderly Japanese-American Men. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v. 21, n. 6, p. 1065, 2001.
- 23 FORD ES, CUNNINGHAM TJ, MANNINO DM. Inflammatory markers and mortality among US adults with obstructive lung function. **Respirology.** 2015;20(4): 587-93, 2015.
- 24 ARMELAGOS, G. J.; BROWN, P. J.; TURNER, B. Evolutionary, historical and political economic perspectives on health and disease. **Soc Sci Med**, v. 61, n. 4, p. 755-65, Aug 2005.
- 25 ORGANIZATION, W. H. **Envelhecimento ativo: uma política de saúde** Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde: 60 p. 2005.

- 26 WANG, H. et al. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. **The Lancet**, v. 388, n. 10053, p. 1459-1544.
- 27 ORGANIZATION, W. H. Global status report on noncommunicable diseases 2010. Geneva, 2011. Disponible en: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44579/1/9789240686458_eng.pdf>.
- 28 MATHERS, C. D.; LONCAR, D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. **PLoS Med**, v. 3, n. 11, p. e442, Nov 2006.
- 29 VOGELMEIER, C. F. et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report: GOLD Executive Summary. **Archivos de Bronconeumología (English Edition)**, v. 53, n. 3, p. 128-149, 2017.
- 30 THOMEER, M. J. et al. Comparison of registries of interstitial lung diseases in three European countries. **European Respiratory Journal**, v. 18, n. 32 suppl, p. 114s, 2001.
- 31 PÉREZ-PADILLA, R. et al. Valores de referencia espirométrica en 5 grandes ciudades de Latinoamérica para sujetos de 40 o más años de edad. **Archivos de Bronconeumología**, v. 42, n. 7, p. 317-325, 2006/07/01/ 2006.
- 32 JANSSENS, J. P.; PACHE, J. C.; NICOD, L. P. Physiological changes in respiratory function associated with ageing. **Eur Respir J**, v. 13, n. 1, p. 197-205, Jan 1999.
- 33 KNUIMAN, M. W. et al. Lung function, respiratory symptoms, and mortality: results from the Busselton Health Study. **Ann Epidemiol**, v. 9, n. 5, p. 297-306, Jul 1999.

- 34 MENEZES, A. M. et al. FEV1 is a better predictor of mortality than FVC: the PLATINO cohort study. **PLoS One**, v. 9, n. 10, p. e109732, 2014.
- 35 TIFFENEAU, R.; PINELLI. [Not Available]. **Paris Med**, v. 37, n. 52, p. 624-8, Dec 27 1947.
- 36 GAENSLER, E. A. Analysis of the ventilatory defect by timed capacity measurements. **Am Rev Tuberc**, v. 64, n. 3, p. 256-78, Sep 1951.
- 37 BURROWS, B.; EARLE, R. H. Prediction of survival in patients with chronic airway obstruction. **Am Rev Respir Dis**, v. 99, n. 6, p. 865-71, Jun 1969.
- 38 PEREIRA, C. A. D. C. Volume expiratório forçado no primeiro segundo e resposta a broncodilatador em doença pulmonar obstrutiva crônica: um ritual inútil? **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 31, p. iv-vi, 2005.
- 39 _____. Espirometria. **J Pneumol**, 2002.
- 40 YOHANNES, A. M.; TAMPUBOLON, G. Changes in lung function in older people from the English Longitudinal Study of Ageing. **Expert Review of Respiratory Medicine**, v. 8, n. 4, p. 515-521, 2014/08/01 2014.
- 41 TASHKIN, D. P. et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. **N Engl J Med**, v. 359, n. 15, p. 1543-54, Oct 9 2008.
- 42 VESTBO, J. et al. Changes in forced expiratory volume in 1 second over time in COPD. **N Engl J Med**, v. 365, n. 13, p. 1184-92, Sep 29 2011.
- 43 DOOLITTLE, R. F.; SPRAGGON, G.; EVERSE, S. J. Three-dimensional structural studies on fragments of fibrinogen and fibrin. **Current Opinion in Structural Biology**, v. 8, n. 6, p. 792-798;/ 1998.

- 44 HERRICK, S. et al. Fibrinogen. **The International Journal of Biochemistry & Cell Biology**, v. 31, n. 7, p. 741-746, 1999/07/01/ 1999.
- 45 HAIDARIS, P. J. et al. Megakaryocyte and hepatocyte origins of human fibrinogen biosynthesis exhibit hepatocyte-specific expression of gamma chain-variant polypeptides. **Blood**, v. 74, n. 2, p. 743, 1989.
- 46 KAMATH, S.; LIP, G. Y. H. Fibrinogen: biochemistry, epidemiology and determinants. **QJM: An International Journal of Medicine**, v. 96, n. 10, p. 711-729, 2003.
- 47 GORDON, A. H.; KOJ, A. **The Acute-phase response to injury and infection : the roles of interleukin I and other mediators**. GORDON, A. H. e KOJ, A. Amsterdam ;; Elsevier ; 1985.
- 48 LIU, Z.; UKOMADU, C. Fibrinogen-like protein 1, a hepatocyte derived protein is an acute phase reactant. **Biochem Biophys Res Commun**, v. 365, n. 4, p. 729-34, Jan 25 2008.
- 49 HAJAT, C. et al. Cerebrovascular Risk Factors and Stroke Subtypes. **Stroke**, v. 32, n. 1, p. 37, 2001.
- 50 DOTEVALL, A.; JOHANSSON, S.; WILHELMSSEN, L. Association between fibrinogen and other risk factors for cardiovascular disease in men and women results from the Göteborg MONICA Survey 1985. **Annals of Epidemiology**, v. 4, n. 5, p. 369-374, 1994/09/01/ 1994.
- 51 LIP, G. Y. H. et al. Effects of hormone-replacement therapy on hemostatic factors, lipid factors, and endothelial function in women undergoing surgical menopause: Implications for prevention of atherosclerosis. **American Heart Journal**, v. 134, n. 4, p. 764-771, 1997/10/01/ 1997.
- 52 HARLEY, S. L.; STURGE, J.; POWELL, J. T. Regulation by Fibrinogen and Its Products of Intercellular Adhesion Molecule-1 Expression in Human Saphenous Vein Endothelial

- Cells. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v. 20, n. 3, p. 652, 2000.
- 53 RUBEL, C. et al. Fibrinogen Promotes Neutrophil Activation and Delays Apoptosis. **The Journal of Immunology**, v. 166, n. 3, p. 2002, 2001.
- 54 KUBO, H. et al. Anticoagulant therapy for idiopathic pulmonary fibrosis. **Chest**, v. 128, n. 3, p. 1475-82, Sep 2005.
- 55 PLOPLIS, V. A. et al. A Total Fibrinogen Deficiency Is Compatible with the Development of Pulmonary Fibrosis in Mice. **The American Journal of Pathology**, v. 157, n. 3, p. 703-708, 05/23/accepted 2000.
- 56 HATTORI, N. et al. Bleomycin-induced pulmonary fibrosis in fibrinogen-null mice. **J Clin Invest**, v. 106, n. 11, p. 1341-50, Dec 2000.
- 57 VALVI, D. et al. Fibrinogen, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and outcomes in two United States cohorts. **Int J Chron Obstruct Pulmon Dis**, v. 7, n. 1178-2005 (Electronic), p. 173-82, 20120315 DCOM- 20120625 2012.
- 58 MANNINO, D. M. et al. Fibrinogen, COPD and mortality in a nationally representative U.S. cohort. **COPD**, v. 9, n. 4, p. 359-66, Aug 2012.
- 59 VOGELMEIER, C. F. et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report: GOLD Executive Summary. **Respirology**, v. 22, n. 3, p. 575-601, Apr 2017.
- 60 ANDERSON, S. G. et al. Haemostatic factors, lipoproteins and long-term mortality in a multi-ethnic population of Gujarati, African-Caribbean and European origin. **Atherosclerosis**, v. 236, n. 1, p. 62-72; 2014.
- 61 THE EMERGING RISK FACTORS, C. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and

- mortality: an individual participant meta-analysis. **Lancet**, v. 375, n. 9709, p. 132-140; 2010.
- 62 PEREIRA, M. G. Epidemiologia: teoria e prática. In: (Ed.). Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, cap. 12, p.273; 1995.
- 63 ASSOCIATION FOR RESPIRATORY TECHNOLOGY & PHYSIOLOGY. Disponível em: < <http://www.artp.org.uk/en/spirometry/index.cfm> >. Acesso em: 26 de outubro.
- 64 STEPTOE A, BREEZE E, BANKS J, NAZROO J. Cohort Profile: The English Longitudinal Study of Ageing. **International Journal of Epidemiology**. 2013;42(6):1640-1648; 2013.
- 65 BANKS J; NAZROO J; STEPTOE A. **The dynamics of ageing: Evidence from the English Longitudinal Study of Ageing 2002-15 (Wave 7)**. The Institute for Fiscal Studies, 2016.
- 66 CLAUSS, V. A. Gerinnungsphysiologische schnellmethode zur bestimmung des fibrinogens. **Acta Haemtol.**, v. 17, p. 237-246, 1957 1957.
- 67 DEMAKAKOS, P. et al. Wealth and mortality at older ages: a prospective cohort study. **Journal of Epidemiology and Community Health**, v. 70, n. 4, p. 346, 2016.
- 68 TAYLOR, D. R. Risk assessment in asthma and COPD: a potential role for biomarkers? **Thorax**. 64(3):261-4; 2009.
- 69 WEDZICHA JA, SEEMUNGAL TA, MACCALLUM PK, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease are accompanied by elevations of plasma fibrinogen and serum IL-6 levels. **Thromb Haemost.** 84(2):210-5; 2000.
- 70 SIMPSON-HAIDARIS, P. J. et al. Induction of fibrinogen expression in the lung epithelium during *Pneumocystis carinii* pneumonia. **Infect Immun.** 66(9):4431-9; 1998.

- 71 GUADIZ, G. et al. Polarized secretion of fibrinogen by lung epithelial cells. Send to **Am J Respir Cell Mol Biol**. Jul;17(1):60-9; 1997.
- 72 TOMASHEFSKI, JF JR., ABRAMOWSKY CR, CHUNG-PARK M, WISNIEWSKA J, BRUCE MC. Immunofluorescence studies of lung tissue in cystic fibrosis. **Pediatr Pathol**. 12(3):313-24; 1992.
- 73 WAGERS SS, NORTON RJ, RINALDI LM, BATES JH, SOBEL BE, IRVIN CG. Extravascular fibrin, plasminogen activator, plasminogen activator inhibitors, and airway hyperresponsiveness. **J Clin Invest**. 114(1):104-11; 2004.
- 74 SIN, D. D.; MAN, S. F. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. **Circulation**, v. 107, n. 11, p. 1514-9; 2003.
- 75 GAN, W. Q.; MAN SF.; SIN, D. D. The interactions between cigarette smoking and reduced lung function on systemic inflammation. **Chest**. 127(2):558-64; 2005.
- 76 NAKASHIMA T, YOKOYAMA A, ONARI Y, et al. Suppressor of cytokine signaling 1 inhibits pulmonary inflammation and fibrosis. **J Allergy Clin Immunol**. 121(5):1269-76; 2008.

APÊNDICE A – Chave de Busca utilizada no Pubmed

Chave de busca utilizada para revisão da literatura de estudos epidemiológicos que investigaram a relação entre fibrinogênio e função pulmonar:

“Lung Volume Measurement”[Title/Abstract] OR *“Measurement, Lung Volume”*[Title/Abstract] OR *“Measurements, Lung Volume”*[Title/Abstract] OR *“Lung Capacities”*[Title/Abstract] OR *“Capacities, Lung”*[Title/Abstract] OR *“Capacity, Lung”*[Title/Abstract] OR *“Lung Capacity”*[Title/Abstract] OR *“Lung Capacity, Total”*[Title/Abstract] OR *“Capacities, Total Lung”*[Title/Abstract] OR *“Capacity, Total Lung”*[Title/Abstract] OR *“Lung Capacities, Total”*[Title/Abstract] OR *“Total Lung Capacities”*[Title/Abstract] OR *“Function Test, Respiratory”*[Title/Abstract] OR *“Function Tests, Respiratory”*[Title/Abstract] OR *“Respiratory Function Test”*[Title/Abstract] OR *“Test, Respiratory Function”*[Title/Abstract] OR *“Tests, Respiratory Function”*[Title/Abstract] OR *“Pulmonary Function Tests”*[Title/Abstract] OR *“Function Test, Pulmonary”*[Title/Abstract] OR *“Function Tests, Pulmonary”*[Title/Abstract] OR *“Test, Pulmonary Function”*[Title/Abstract] OR *“Tests, Pulmonary Function”*[Title/Abstract] OR *“Lung Function Tests”*[Title/Abstract] OR *“Function Test, Lung”*[Title/Abstract] OR *“Function Tests, Lung”*[Title/Abstract] OR *“Lung Function Test”*[Title/Abstract] OR *“Test, Lung Function”*[Title/Abstract] OR *“Tests, Lung Function”*[Title/Abstract] OR *“Pulmonary Function Test”*[Title/Abstract] OR *“Respiratory Function Tests”*[Title/Abstract] OR *“Spirometries”*[Title/Abstract] OR *“Spirometry”*[Title/Abstract] AND *Fibrinogen*[Title/Abstract] OR *“Blood Coagulation Factor I”*[Title/Abstract] OR *“Coagulation Factor I”*[Title/Abstract] OR *“Factor I, Coagulation”*[Title/Abstract] OR *“Factor I”*[Title/Abstract] OR *“gamma-Fibrinogen”*[Title/Abstract] OR *“gamma Fibrinogen”*[Title/Abstract] e *“(“Fibrinogen”*[Title/Abstract] OR *“Blood Coagulation Factor I”*[Title/Abstract] OR *“Coagulation Factor I”*[Title/Abstract] OR *“Factor I, Coagulation”*[Title/Abstract] OR *“Factor I”*[Title/Abstract]) OR *“gamma-Fibrinogen”*[Title/Abstract] OR *“gamma Fibrinogen”*[Title/Abstract])”.

Chave de busca utilizada para revisão da literatura de estudos que investigaram a influência do fibrinogênio sobre a mortalidade em indivíduos com prejuízo da função pulmonar:

“(Lung Volume Measurement”[Title/Abstract] OR “Measurement, Lung Volume”[Title/Abstract] OR “Measurements, Lung Volume”[Title/Abstract] OR “Lung Capacities”[Title/Abstract] OR “Capacities, Lung”[Title/Abstract] OR “Capacity, Lung”[Title/Abstract] OR “Lung Capacity”[Title/Abstract] OR “Lung Capacity, Total”[Title/Abstract] OR “Capacities, Total Lung”[Title/Abstract] OR “Capacity, Total Lung”[Title/Abstract] OR “Lung Capacities, Total”[Title/Abstract] OR “Total Lung Capacities”[Title/Abstract] OR “Function Test, Respiratory”[Title/Abstract] OR “Function Tests, Respiratory”[Title/Abstract] OR “Respiratory Function Test”[Title/Abstract] OR “Test, Respiratory Function”[Title/Abstract] OR “Tests, Respiratory Function”[Title/Abstract] OR “Pulmonary Function Tests”[Title/Abstract] OR “Function Test, Pulmonary”[Title/Abstract] OR “Function Tests, Pulmonary”[Title/Abstract] OR “Test, Pulmonary Function”[Title/Abstract] OR “Tests, Pulmonary Function”[Title/Abstract] OR “Lung Function Tests”[Title/Abstract] OR “Function Test, Lung”[Title/Abstract] OR “Function Tests, Lung”[Title/Abstract] OR “Lung Function Test”[Title/Abstract] OR “Test, Lung Function”[Title/Abstract] OR “Tests, Lung Function”[Title/Abstract] OR “Pulmonary Function Test”[Title/Abstract] OR “Respiratory Function Tests”[Title/Abstract] OR “Spirometries”[Title/Abstract] OR “Spirometry”[Title/Abstract]) AND (“mortality”[Title/Abstract] OR “Age Specific Death Rate”[Title/Abstract] OR “Age-Specific Death Rate”[Title/Abstract] OR “Case Fatality Rate”[Title/Abstract] OR “Decline, Mortality”[Title/Abstract] OR “Determinants, Mortality”[Title/Abstract] OR “Differential Mortality” [Title/Abstract] OR “Excess Mortality” [Title/Abstract] OR “Mortality Decline”[Title/Abstract] OR “Mortality Determinants”[Title/Abstract] OR “Mortality Rate”[Title/Abstract] OR “Mortality, Differential”[Title/Abstract] OR “Mortality, Excess” [Title/Abstract] OR “Age-Specific Death Rates”[Title/Abstract] OR “Case Fatality Rates” [Title/Abstract] OR “Death Rate, Age-Specific”[Title/Abstract] OR “Death Rates”[Title/Abstract] OR “Death Rates, Age-

Specific”[Title/Abstract] OR “Declines, Mortality”[Title/Abstract] OR “Determinant, Mortality”[Title/Abstract] OR “Differential Mortalities”[Title/Abstract] OR “Excess Mortalities”[Title/Abstract] OR “Mortalities”[Title/Abstract] OR “Mortalities, Differential”[Title/Abstract] OR “Mortalities, Excess”[Title/Abstract] OR “Mortality Declines”[Title/Abstract] OR “Mortality Determinant”[Title/Abstract] OR “Mortality Rates”[Title/Abstract] OR “Rate, Age-Specific Death”[Title/Abstract] OR “Rate, Case Fatality”[Title/Abstract] OR “Rate, Death” OR “Rate, Mortality”[Title/Abstract] OR “Rates, Age-Specific Death”[Title/Abstract] OR “Rates, Case Fatality”[Title/Abstract] OR “Rates, Death”[Title/Abstract] OR “Rates, Mortality”[Title/Abstract] OR “Death Rate”[Title/Abstract] OR “Lethality”[Title/Abstract]”.

ANEXO A – Questionário de Atividade Física do ELSA

We would like to know the type and amount of physical activity involved in your daily life. Do you take part in sports or activities that are vigorous

- 1 more than once a week,
- 2 once a week,
- 3 one to three times a month,
- 4 hardly ever, or never?

And do you take part in sports or activities that are moderately energetic

- 1 more than once a week,
- 2 once a week,
- 3 one to three times a month,
- 4 hardly ever, or never?

And do you take part in sports or activities that are mildly energetic

- 1 more than once a week,
- 2 once a week,
- 3 one to three times a month,
- 4 hardly ever, or never?

Would you say your health is

- 1 excellent,
- 2 very good,
- 3 good,
- 4 fair,
- 5 or, poor?

How is your health in general? Would you say it was

- 1 very good,
- 2 good,
- 3 fair,
- 4 bad,

5 or, very bad?

ANEXO B – Termo de consentimento

Serial number	OKL	PartNo.	Interviewer ID No.	Point No.
<input type="text"/>				

NatCen
Social Research that works for society

ELSA
50+ Health & Life

Consent Form: Health & Social Care Information Centre

- The Health and Social Care Information Centre lists all the people in the country and their National Health Service (NHS) number.
- We would like to ask for your consent for us to send your name, address and date of birth to The Health and Social Care Information Centre. A marker will be put against your name to show that you took part in the English Longitudinal Study of Ageing.
- If a person who took part in the English Longitudinal Study of Ageing gets cancer, or dies, the type of cancer or cause of death will be linked with their answers to the survey. By linking this information the research is more useful as we can look at how people's lifestyle can have an impact on their future health.
- This information will be confidential and used for research purposes only.
- By signing this form you are only giving permission for the linking of this routine administrative information and nothing else. We will not be able to obtain any other details from your medical records.
- You do not have to give your consent if you don't want to. Please ask the interviewer about anything that concerns you or you can call the ELSA team on 0800 652 4574.
- You can cancel this permission at any time in the future by writing to:
Pauline Burge, NatCen Social Research, Kings House, 101-135 Kings Road, Brentwood, Essex CM14 4LX

I consent to the NatCen Social Research passing my name, address and date of birth to The Health and Social Care Information Centre. I understand that information held and managed by The Health and Social Care Information Centre may be used to keep in touch with me and to provide information about my health status. I understand that these details will be used for statistical and research purposes only.

Respondent signature

Respondent name

Date

Interviewer signature

Interviewer name

Date



CONFIDENTIAL
RETURN TOP COPY TO OFFICE, BOTTOM COPY FOR PARTICIPANT

P10456.02
27_017_ELSA 19HSCR Consent

Serial number

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

OKL

PerfNo.

--	--	--	--	--	--

Interviewer ID No.

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Point No.

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

NatCen

Social Research that works for society

ELSA
50+ Health & Life

Consent form: Health and economic records

We have asked about your health and economic circumstances. To make this information complete we would like to find out

- more about your health and treatment from NHS health records and,
- more about your National Insurance Contributions, benefits, tax records, savings and pensions from data held by Her Majesty's Revenue and Customs (which now incorporates the Inland Revenue) and the Department for Work and Pensions (formerly the DSS).

We need your written permission for any information to be released. Like everything else you have told us, the information will be completely confidential and will be used for research purposes only. It will be used by academic or policy researchers under restricted access arrangements which make sure that the information is used responsibly and safely. Names and addresses are never included in the results and no individual can be identified from the research. You do not have to give your consent for us to collect this data if you don't want to. Please ask the interviewer about anything that concerns you or you can call the ELSA team on 0800 652 4574. You can cancel this permission by writing to Pauline Burge, NatCen Social Research, Kings House, 101-135 Kings Road, Brentwood, Essex CM14 4LX.

I have read or heard this information and have had the opportunity to ask questions. I understand that all the information about me will be treated in strict confidence and used solely for the purpose of research. Please initial the boxes to indicate that you give permission.

HEALTH DATA

A. I authorise The Health and Social Care Information Centre to disclose to NatCen Social Research a link to information about my health and treatment held on the Hospital Episodes database. I understand that the information the ELSA research team obtains will be limited to the purposes of this study and will cover dates of admission to and discharge from hospital, diagnoses received and treatments given. The full information from the Hospital Episodes database will only be available to the ELSA research team. Other researchers must gain approval for analysing this database and will only be given a link to a subset of information which would not allow individuals to be identified. This consent will remain valid until revoked by me in writing.

NATIONAL INSURANCE CONTRIBUTIONS, BENEFITS AND TAX RECORDS

B. I authorise the Department for Work and Pensions and Her Majesty's Revenue and Customs to disclose to NatCen Social Research information about my National Insurance Contributions, benefits, tax records, savings and pensions. This consent will remain valid until revoked by me in writing.

If you agreed to part B it will help us if you provide us with your National Insurance number in the space provided, but you do not have to do so.

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

If you give permission for us to collect any of this information please sign below.

Respondent signature _____

Respondent name _____

Date _____

Interviewer signature _____

Interviewer name _____

Date _____



Institute for
Fiscal Studies



The University of Manchester

CONFIDENTIAL
RETURN TOP COPY TO OFFICE, BOTTOM COPY FOR PARTICIPANT

P10456.02
28_W7_ELSA HES and NI Consent

Serial number	OKL	Partic.	Interviewer ID No.	Point No.
<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

NatCen

Social Research that works for society

ELSA
50+ Health & Life

Consent form: Primary Care records

We have asked about your health and economic circumstances. To make this information complete we would like to find out more about your health and treatment from NHS primary health care records (about doctor and nurse consultations).

You have already given permission for linkage with data about your health and treatment in hospital.

We need your written permission for any information from primary care records to be released. Like everything else you have told us, the information will be completely confidential and will be used for **research purposes only**. It will be used by academic or policy researchers under restricted access arrangements which make sure that the information is used responsibly and safely. Names and addresses are never included in the results and no individual can be identified from the research. You do not have to give your consent for us to collect this data if you don't want to. Please ask the interviewer about anything that concerns you or you can call the ELSA team on 0800 652 4574. You can cancel this permission by writing to Pauline Burge, NatCen Social Research, Kings House, 101-135 Kings Road, Brentwood, Essex CM14 4LX.

I have read or heard this information and have had the opportunity to ask questions. I understand that all the information about me will be treated in strict confidence and used solely for the purpose of research. **Please initial the box to indicate that you give permission.**

PRIMARY HEALTH CARE DATA

I authorise The Health and Social Care Information Centre to disclose to NatCen Social Research a link to information about my health and treatment held in primary care data which will be available in the future. I understand that the information the ELSA research team obtains will be limited to the purposes of this study and will cover dates of doctor and nurse consultations, diagnoses received, treatments given and referrals made.

The full information from the Primary Care database will only be available to the ELSA research team. Other researchers must gain approval for analysing this database and will only be given a link to a sub-set of information which would not allow individuals to be identified. This consent will remain valid until revoked by me in writing.

If you give permission for us to collect this information please sign below.

Respondent signature _____	Respondent name _____	Date _____
Interviewer signature _____	Interviewer name _____	Date _____



CONFIDENTIAL
RETURN TOP COPY TO OFFICE, BOTTOM COPY FOR PARTICIPANT

P10456.02
26_W7_ELSA Primary Care Consent

Serial number	OKL	PartNo.	Interviewer ID No.	Page No.
<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

NatCen

Social Research that works for society

ELSA
50+ Health & Life

Consent withdrawal form: Health and economic records

In a past ELSA interview we asked about your health and economic circumstances. Our records show that you previously gave us your consent to find out

- more about your health and treatment from NHS health records and/or,
- more about your National Insurance Contributions, benefits and tax credits from data held by the Inland Revenue (now part of Her Majesty's Revenue and Customs) and the Department for Work and Pensions (formerly the DSS).

We only use the information from these records for research purposes. Names and addresses are never included in the results and no individual can be identified from the research.

Please indicate which consent you wish to withdraw by putting your initials in the appropriate box(es) below. Withdrawing your consent will mean that your information will not be made available in the future to anyone wishing to carry out analyses of this data. Please ask the interviewer about anything that concerns you or call the ELSA team on 0800 652 4574.

A. HEALTH DATA

I withdraw my consent for The Health and Social Care Information Centre (previously the Department of Health) to disclose to NatCen Social Research a link to information about my health and treatment held on the Hospital Episodes database.

B. NATIONAL INSURANCE CONTRIBUTIONS, BENEFITS AND TAX CREDITS

I withdraw my consent for the Department for Work and Pensions and the Inland Revenue (now part of Her Majesty's Revenue and Customs) to disclose to NatCen Social Research information about my National Insurance Contributions, benefits and tax credit records.

Respondent signature

Respondent name

Date

Interviewer signature

Interviewer name

Date

Please keep the bottom (white) copy and return the top (green) copy of this form to: Pauline Burge, Kings House, 101-135 Kings Road, Brentwood, Essex CM14 4LX, Telephone 0800 652 4574, Fax 01277 214 117



 Institute for
Fiscal Studies


CONFIDENTIAL
RETURN TOP COPY TO OFFICE, BOTTOM COPY FOR PARTICIPANT

P10456.02.
30_W7_M5_ELSA Consent withdrawal form (HES & NI)

Serial number	OKL	Partia.	Interviewer ID No.	Point No.
<input type="text"/>				

NatCen
Social Research that works for society

ELSA
50+ Health & Life

Consent withdrawal form: Primary Care records

In a past ELSA interview we asked about your health and economic circumstances. Our records show that you previously gave us your consent to find out more about your health and treatment from NHS primary health care records.

We only use the information from these records for research purposes. Names and addresses are never included in the results and no individual can be identified from the research.

Please indicate that you wish to withdraw your consent by putting your initials in the box below. Withdrawing your consent will mean that your information will not be made available in the future to anyone wishing to carry out analyses of this data. Please ask the interviewer about anything that concerns you or call the ELSA team on 0800 652 4574.

PRIMARY HEALTH CARE DATA

I withdraw my consent for The Health and Social Care Information Centre (previously the Department of Health) to disclose to NatCen Social Research a link to information about my health and treatment held in primary care data.

_____ Respondent signature	_____ Respondent name	_____ Date
_____ Interviewer signature	_____ Interviewer name	_____ Date

Please keep the bottom (white) copy and return the top (purple) copy of this form to:
Pauline Burge, Kings House, 101-135 Kings Road, Brentwood, Essex CM14 4LX,
Telephone 0800 652 4574, Fax 01277 214 117

UCL

**Institute for
Fiscal Studies**

MANCHESTER
1824
The University of Manchester

CONFIDENTIAL
RETURN TOP COPY TO OFFICE, BOTTOM COPY FOR PARTICIPANT

P10456.02
31_W7_MS_ELSA Consent withdrawal form (Primary Care)

Serial number

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

OKL

Partia.

Interviewer ID No.

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Point No.

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

NatCen

Social Research that works for society

ELSA
50+ Health & Life

50+ Health & Life Consultee Declaration Form

Respondent's Name: _____

The above named person has previously participated in an important research project called the English Longitudinal Study of Ageing (ELSA). ELSA explores the health, lifestyles and financial situation of people as they grow older. We are hoping to revisit everyone who participated previously to conduct an interview to see how their lives have changed or stayed the same.

In accordance with the Mental Capacity Act (2005) we need advice from someone who knows the respondent, this could be next of kin, other relative, a close friend or unpaid carer, to act as a personal consultee and advise on whether the respondent would wish to be involved in the seventh wave of ELSA. If no personal consultee is available we may consult a nominated consultee who knows the participant in a professional capacity.

I have been consulted about _____ participating in this research project.
I have had the opportunity to ask questions about the study and understand what is involved.

Please initial box

I understand that I can request that he/she is withdrawn from the study at any time without giving any reason.

In my opinion _____ would want to take part in ELSA at this time.

Print Consultee name: _____

Relationship of consultee to respondent _____

Signed by consultee _____ Date: _____

Would you be willing to give answers in the ELSA interview on behalf of the above named person? All your answers will be treated in strict confidence in accordance with the Data Protection Act 1998.

Yes, I would be willing to participate in ELSA on behalf of the above named person

No, I will not participate in ELSA on behalf of the above named person



Institute for
Fiscal Studies

MANCHESTER
The University of Manchester

Information Classification: Level 3
RETURN TOP COPY TO OFFICE, BOTTOM COPY FOR PARTICIPANT

P19456.02.
33_W7_M5_ELSA Consultee declaration form