

Correlação entre a intensidade dos sintomas da síndrome negativa da esquizofrenia e proteína C-reativa em pacientes da região carbonífera de Santa Catarina.

Correlation between the intensity of symptoms of negative schizophrenia syndrome and C-reactive protein in patients from the Santa Catarina coal region.

João Vitor Vieira Grafulim¹; Sandy Benedet Tautz^{1*}; Alexandra Ioppi Zugno^{1'2} (Zugno AI)

*Todos os autores declaram que o segundo autor teve igual contribuição ao primeiro autor

¹Curso de Medicina da Universidade do Extremo Sul Catarinense - UNESC.

²Laboratório de Psiquiatria Translacional da Universidade do Extremo Sul Catarinense - UNESC.

Autor correspondente: Alexandra Ioppi Zugno, Curso de Medicina da Universidade do Extremo Sul Catarinense - UNESC. A. Universitária 1105 CEP 88806000, Bairro Universitário, Criciúma, Santa Catarina. alz@unesc.net

Conflito de interesse: os autores declaram que não há conflito de interesse.

Declaração das contribuições: João Vitor Vieira Grafulim e Sandy Benedet Tautz contribuíram para o delineamento e desenvolvimento do presente projeto. Realizaram a coleta de dados e a escrita do artigo.

Resumo

A esquizofrenia é um transtorno psiquiátrico grave que afeta o pensamento, as emoções e o comportamento, caracterizado por sintomas como delírios, alucinações, desorganização do pensamento e do discurso, bem como sintomas negativos, podendo resultar em significativo impacto na vida do indivíduo. No entanto, o diagnóstico, o qual se dá somente por entrevista clínica, é complexo e de difícil manejo. O qual resulta em controle desfavorável desses pacientes. Dessa forma, o objetivo do presente estudo é avaliar a intensidade dos sintomas da síndrome negativa da esquizofrenia e correlacionar com proteína C-reativa (PCR), de pacientes da região carbonífera de Santa Catarina. Este trabalho é um estudo observacional analítico transversal onde foram avaliados 26 pacientes (n=26) com diagnóstico de esquizofrenia. Os sintomas dos pacientes foram mensurados de forma quantitativa de acordo com a Escala da Síndrome Positiva e Negativa (PANSS), subdividida entre sintomas positivos, negativos e gerais. Além disso foi quantificado o valor sérico do PCR e correlacionado com a os valores das escalas. Assim pode-se concluir que com os resultados obtidos neste estudo revelaram ausência de correlação entre a intensidade dos sintomas da síndrome negativa e os níveis de PCR. As limitações do estudo incluem o tamanho da amostra principalmente e a ausência de um grupo de controle. Futuras pesquisas podem superar essas limitações ao incluir medidas objetivas de inflamação e considerar cuidadosamente fatores influenciadores no PCR.

Palavras-chave: Esquizofrenia, Proteína C-Reativa, Capacidade Funcional

Abstract

Schizophrenia is a serious psychiatric disorder that affects thinking, emotions and behaviour, characterized by symptoms such as delusions, hallucinations, disorganized thinking and speech, as well as negative symptoms, which can have a significant impact on the individual's life. However, the diagnosis, which is only made by clinical interview, and the management of these patients is difficult to control. The aim of this study was therefore to assess the intensity of symptoms of the negative syndrome of schizophrenia and correlate this with C-reactive protein (CRP) in patients from the coal region of Santa Catarina. This is

a cross-sectional analytical observational study in which 26 patients (n=26) with a diagnosis of schizophrenia were assessed. The patients' symptoms were measured quantitatively according to the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), subdivided into positive, negative and general symptoms. In addition, the serum CRP value was quantified and correlated with the scale values. It can thus be concluded that the results obtained in this study revealed no correlation between the intensity of negative syndrome symptoms and CRP levels. The limitations of the study include the small sample size and the absence of a control group. Future research could overcome these limitations by including objective measures of inflammation and carefully considering factors influencing CRP.

Keywords: Schizophrenia, C-Reactive Protein, Functional Status

Introdução

A esquizofrenia consiste em uma variedade de anormalidades definidas por alterações em domínios neuropsicológicos, como delírios, alucinações, pensamento ou linguagem desorganizados, comportamento motor acentuadamente desorganizado ou anormal e sintomas negativos¹. A esquizofrenia, uma doença complexa, crônica e grave, pode ter impactos nos indivíduos e no seu ambiente social, resultando em elevada morbidade e perdas socioeconômicas para os pacientes². A prevalência desta patologia é de 1% e representa mais de 150 milhões de dólares em despesas anuais com cuidados de saúde só nos Estados Unidos³.

Esta patologia grave apresenta um conjunto extenso e complexo de sintomas que são categorizados como positivos e/ou negativos⁴. Os sintomas positivos (SP) são mais facilmente observados: alucinações, delírios, comportamento e pensamentos desorganizados. Por outro lado, os sintomas negativos (SN), que geralmente aparecem antes dos sintomas positivos, são elementos que indicam deficiências nos processos normais de um indivíduo, como distúrbios de fala, insônia e distúrbios emocionais⁵. Os SN representam atualmente um prognóstico ruim para os pacientes devido à sua resposta limitada aos tratamentos farmacológicos e acabam por ser negligenciados pelos profissionais de saúde³.

Há evidências clínicas laboratoriais da relação entre neuroinflamação e esquizofrenia que envolve a análise do sistema imunológico periférico. Pacientes com esquizofrenia frequentemente apresentam níveis elevados de marcadores inflamatórios, como a proteína C-reativa (PCR), que está associada a um aumento do risco de desenvolvimento e progressão da doença⁶. Esses marcadores indicam uma resposta inflamatória sistêmica que pode afetar o cérebro e contribuir para os sintomas da esquizofrenia.

Atualmente o diagnóstico dos transtornos psiquiátricos são complexos e baseados exclusivamente em entrevistas clínicas, a partir da observação de sinais e sintomas⁷.

O diagnóstico tardio e o consequente atraso da intervenção terapêutica causam prejuízos no prognóstico dos pacientes psiquiátricos. Dentre os diversos materiais biológicos, o sangue é uma fonte promissora no estudo de biomarcadores em transtornos neuropsiquiátricos, incluindo esquizofrenia⁸. A proposta desse projeto visou promover meios para superar as diversas dificuldades existentes para o diagnóstico e controle dos sintomas da esquizofrenia, através da análise de importante marcador inflamatório, como PCR, disponível em laboratório de análises clínicas.

Materiais e Métodos

Trata-se de um estudo observacional analítico transversal, proveniente da pesquisa intitulada "Investigação de potenciais biomarcadores: estudo comparativo entre os transtornos de humor, esquizofrenia e autismo", conduzido com pacientes pertencentes a municípios da região carbonífera (AMREC) atendidos nas clínicas integradas da UNESC no período de julho a dezembro de 2023. A AMREC abrange 12 municípios e possui uma população estimada de 446.902 habitantes, sendo Criciúma considerada a cidade polo e com a maior população com 219.393 habitantes⁹.

A população alvo foi composta por adultos com 18 anos ou mais, do sexo masculino e feminino, pertencentes a municípios da região carbonífera, que tivessem diagnóstico de esquizofrenia pertencentes a AMREC. Como critérios de exclusão foram considerados indivíduos que não possuíam o diagnóstico de esquizofrenia, portadores de anemia, anemia falciforme, doença hepática, alterações de plaquetas, leucemia, doença renal, acidente vascular prévio, traumatismo craniano e crianças menores de 18 anos.

O cálculo do tamanho mínimo da amostra foi realizado com a fórmula proposta¹⁰:

$$n = \left(\frac{z_{\alpha} + z_{\beta}}{C} \right)^2 + 3$$

Em que, z_{α} e z_{β} referem-se a valores da distribuição normal padronizada, sendo definidos α e β em 0,05 e 0,20 respectivamente, o que resulta em um poder de 80% para a amostra, e C, é definido por:

$$C = 0,5 \times \ln \left(\frac{1+r}{1-r} \right)$$

Em que, r refere-se ao coeficiente de correlação esperado entre as variáveis estudadas, nesse caso, conforme amostra piloto obtida em um banco de dados armazenado no Laboratório de Psiquiatria Translacional, é -0,345, e n, trata-se do tamanho mínimo da amostra, que resultou em 62 pacientes.

Os pacientes foram avaliados através de entrevista realizada nas clínicas integradas da UNESC pelos pesquisadores do Laboratório de Psiquiatria Translacional, que foram previamente treinados, onde foram submetidos à Entrevista Clínica Estruturada para os Transtornos do DSM-5 (SCID-5-CV) para confirmação do diagnóstico de esquizofrenia, aplicação de questionário produzido pelos pesquisadores que avaliaram os aspectos sociodemográficos e clínicos dos pacientes e aplicação da Escala para Avaliação da Síndrome Positiva e Negativa (PANSS), utilizada para avaliação de gravidade dos sintomas psicóticos no momento da triagem¹¹. Amostras de sangue para as dosagens bioquímica foram coletadas por venopunção de 30 ml, a coleta de sangue ocorreu pela fossa antecubital, na área anterior do braço.

Os dados coletados foram analisados com auxílio do software IBM *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 23.0. As variáveis quantitativas foram expressas por meio de média e desvio padrão e mediana (valores de mínimo e máximo). As análises inferenciais foram realizadas com um nível de significância $\alpha = 0,05$ e, portanto,

confiança de 95%. A investigação da distribuição das variáveis quantitativas quanto à normalidade foi realizada utilizando-se o teste de Shapiro-Wilk. A correlação entre as variáveis quantitativas foi realizada por meio do cálculo do coeficiente de correlação de Spearman.

O estudo foi aprovado em fevereiro de 2022 pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade do Extremo Sul Catarinense sob o número: 5.264.106. No início da entrevista era realizada a leitura do Termo de Consentimento Livre Esclarecido e os pacientes autorizaram sua participação de forma verbal. Os princípios da Lei Geral de Proteção de Dados – Lei 13.709/2018 (LGPD) foram respeitados.

Resultados

Foram avaliados 26 pacientes com diagnóstico de esquizofrenia e mais de 18 anos. De acordo com a *Tabela 1*, a média de idade foi de 46 anos com desvio padrão de aproximadamente 12 anos, a maioria do sexo masculino, cerca de 69,2%. No quesito altura e peso, foi calculado o IMC e 45% ficaram classificados com sobrepeso, 10% eutrófico, 10% obesidade grau I, 30% obesidade grau II e somente 5% com obesidade grau III. Quanto a cor, majoritariamente (65,4%) da cor branca, 19,2% da cor parda e 15,4% de cor preta. Um terço dos indivíduos responderam que já tentaram suicídio (30,8%). O uso do tabaco foi observado em 30,8% dos esquizofrênicos, sendo relativamente alto em comparado com a população.

Os níveis séricos de PCR obtiveram uma variância de mínimo e de máximo 0,52 – 31,43 mg/dL, estes foram comparados com a escala de sintomas negativos analisada da PANSS, de acordo com a *Figura 1*.

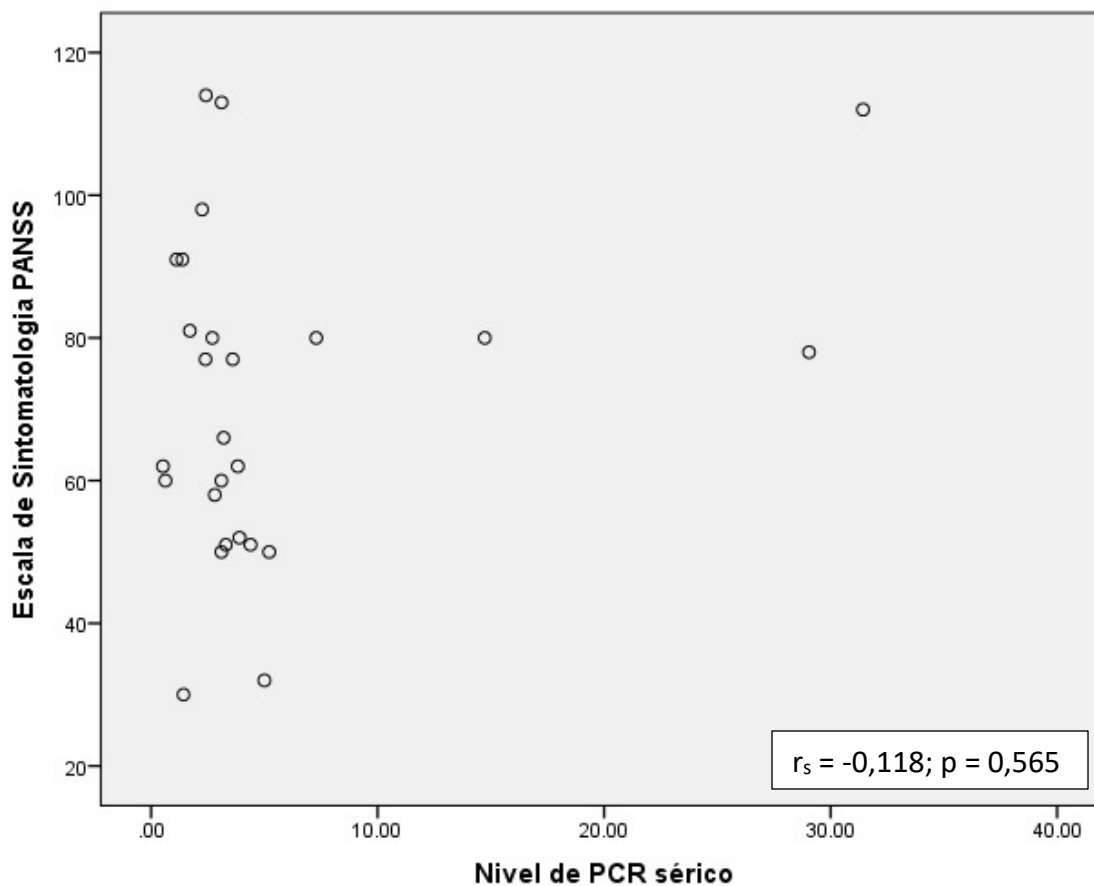
De acordo com a classificação da Escala de sintomas negativos e positivos (PANSS) os 14 pacientes (53,8%) possuem transtorno esquizofrênico do tipo misto, 4 pacientes (15,4%) com transtorno esquizofrênico positivo, 6 pacientes (23,1%) com transtorno esquizofrênico negativo e 2 pacientes (7,7%) com resultados inconclusivos. Sendo os com transtorno esquizofrênico misto com maior exacerbação dos sintomas quando comparado com os outros transtornos (autismo, transtorno do humor bipolar), seguidos dos negativos e similar aos positivos.

Tabela 1 - Perfil dos pacientes com diagnóstico de esquizofrenia entrevistados nas clínicas integradas no período de julho a dezembro de 2023.

	Média ± DP, Md (Mínimo – Máximo), n (%) n = 26
Idade (anos)	46,19 ± 12,83
Sexo	
Masculino	18 (69,2)
Feminino	8 (30,8)
IMC (kg/m ²)	30,48 ± 5,82
Eutrófico	2 (10,0)
Sobrepeso	9 (45,0)
Obesidade grau I	2 (10,0)
Obesidade grau II	6 (30,0)
Obesidade grau III	1 (5,0)
Sem informação	6
Cor	
Branca	17 (65,4)
Parda	5 (19,2)
Preta	4 (15,4)
Tentativa de suicídio	
Sim	8 (30,8)
Não	18 (69,2)
Tabagismo	
Sim	8 (30,8)
Não	18 (69,2)
PANSS	
Síndrome negativa	6 (23,1)
Síndrome positiva	4 (15,4)
Síndrome mista	14 (53,8)
Inconclusivo	2 (7,7)
Proteína C-Reativa (mg/dL)	3,11 (0,52 – 31,43)

Fonte: dados da pesquisa, 2023.

Figura 1. Correlação entre PCR e PANSS dos pacientes com diagnóstico de esquizofrenia entrevistados nas clínicas integradas no período de julho a dezembro de 2023.



Fonte: dados da pesquisa, 2023.

Discussões

Os resultados obtidos neste estudo revelaram ausência de correlação entre a intensidade dos sintomas da síndrome negativa da esquizofrenia e os níveis de PCR. Uma explicação plausível para essa falta de correlação pode ser a diversidade da inflamação entre os pacientes com esquizofrenia. Fatores como estilo de vida, comorbidades médicas, infecções e características genéticas podem influenciar os níveis de PCR, dificultando a identificação de uma associação clara com os sintomas da síndrome negativa¹². Além disso, o uso de medicamentos antipsicóticos e anti-inflamatórios, podem ter impactado os resultados¹³, destacando a dificuldade de controle rigoroso dessas variáveis.

Níveis elevados de PCR em pacientes com esquizofrenia têm sido associados a uma maior gravidade psicopatológica, refletida na pontuação total da PANSS e na subescala negativa^{14,15,16,17}. A PANSS permite a classificação dos sintomas da esquizofrenia em três domínios principais: sintomas positivos, sintomas negativos e psicopatologia geral¹⁸. Essa abordagem multidimensional possibilita uma compreensão mais abrangente do perfil sintomatológico de cada paciente, auxiliando na individualização do tratamento¹⁹. Diversos estudos têm investigado a associação entre os diferentes domínios sintomáticos avaliados pela PANSS e desfechos clínicos relevantes, como prognóstico, resposta terapêutica e qualidade de vida^{20,21}. Esses indícios reforçam a importância da adoção de uma avaliação estruturada e padronizada dos sintomas da esquizofrenia, a fim de subsidiar decisões clínicas mais embasadas e efetivas. Nesse estudo obteve-se um predomínio do transtorno esquizofrênico misto, ou seja, o paciente apresentava exacerbações de sintomas tanto negativos quanto positivos. O que sugere que a inflamação seja associada a ambos os domínios.

A relação entre a síndrome dos sintomas negativos da esquizofrenia e a inflamação tem sido amplamente investigada. Estudos recentes sugerem que a neuroinflamação pode desempenhar um papel importante no desenvolvimento e progressão dos sintomas negativos da esquizofrenia^{22,23}. Evidências indicam que a ativação do sistema imunológico e a liberação de citocinas pró-inflamatórias podem afetar a neuroplasticidade e a neurotransmissão, contribuindo para os déficits cognitivos, sociais e motivacionais característicos dessa síndrome^{24,25}.

Os sintomas negativos têm recebido maior atenção na literatura científica, possivelmente devido à sua complexidade terapêutica e ao seu impacto adverso na qualidade de vida dos pacientes. Entretanto, alguns estudos apontam para uma possível relação entre os sintomas positivos e o perfil inflamatório^{26,27}. Estudos indicam que a ativação do sistema imunológico e a liberação de citocinas pró-inflamatórias podem afetar o sistema neuronal, contribuindo para a gênese de alucinações, delírios e pensamento desorganizado^{28,23}. Além disso, a inflamação crônica pode causar danos estruturais e funcionais em áreas cerebrais envolvidas no processamento sensorial e na regulação cognitiva, amplificando a experiência desses sintomas^{6,29}. A compreensão desses mecanismos inflamatórios subjacentes é crucial

para o desenvolvimento de terapias mais eficazes no manejo da síndrome dos sintomas positivos e negativos, visando modular a resposta imunológica e seus efeitos neurobiológicos^{8,30}.

Embora os resultados não tenham apoiado diretamente a hipótese de correlação entre sintomas da síndrome negativa e PCR, isso não descarta a importância da investigação sobre o papel da inflamação na esquizofrenia. Em uma revisão sistemática com 16 estudos os quais relacionavam o PCR com a patologia esquizofrenia, 14 destes apresentaram níveis elevados¹⁵. Já em outro estudo quando comparado o PCR do grupo de pacientes hígidos e do grupo de pacientes esquizofrênicos houve níveis mais altos nos indivíduos acometidos dessa patologia. Já o grupo com diagnóstico de bipolaridade não houve essa diferença³¹. Isto é, a correlação existe no transtorno esquizofrênico e não é associado a outras patologias psiquiátricas como a bipolaridade. Os valores séricos aumentados de PCR também têm sido associados à gravidade do déficit cognitivo em pacientes com esquizofrenia. Um estudo observou níveis aumentados de PCR e associação com sintomas sensoriais (supressão da P50) em pacientes com esquizofrenia³².

A PCR, implicada em processos inflamatórios, está também associada a um aumento do risco cardiovascular nesta população. Poderá existir uma relação linear entre os níveis de PCR e o risco estimável, sendo significativamente mais elevada nos indivíduos que já tiveram doença cardiovascular³³. Além disso existe uma maior pré-disposição para o desenvolvimento de síndromes metabólicas^{34,35,36,37}. A PCR é um marcador inflamatório não específico, mas bastante sensível, que está aumentado em outras patologias como doenças cardiovasculares, reumáticas, infecções e neoplasias^{15,16}.

Conclusões

Até o presente momento, permanece uma incerteza quanto à natureza dos elevados níveis de PCR no contexto da esquizofrenia, isto é, se são uma consequência direta da fisiopatologia subjacente à condição ou se exercem um papel direto como contribuintes para as manifestações clínicas da enfermidade. As limitações do estudo incluem o tamanho da amostra, a ausência de um grupo de controle e a dependência de medidas autorrelatadas dos sintomas da síndrome negativa. Futuras pesquisas podem superar essas limitações ao adotar

um desenho longitudinal, incluir medidas objetivas de inflamação e considerar cuidadosamente fatores influenciadores no PCR.

Referências

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-V). Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013.
2. Hjorthøj C, et al. Years of potential life lost and life expectancy in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2017;4(4):295–301.
3. McCutcheon RA, Reis Marques T, Howes OD. Schizophrenia—An Overview. *JAMA Psychiatry*. 2019;77(2):1.
4. Kendler KS. Phenomenology of Schizophrenia and the Representativeness of Modern Diagnostic Criteria. *JAMA Psychiatry*. 2016;73(10):1082.
5. Marder SR, Galderisi S. The current conceptualization of negative symptoms in schizophrenia. *World Psychiatry*. 2017;16(1):14–24.
6. Uphthegrove R, Manzanares-Teson N, Barnes NM. Cytokine function in medication-naive first episode psychosis: A systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res*. 2014;155(1-3):101-108.
7. Kupfer DJ, Frank E, Phillips ML. Major depressive disorder: new clinical, neurobiological, and treatment perspectives. *Lancet*. 2012;379(9820):1045-1055.
8. Fond G, et al. The promise of biological markers for treatment response in first-episode psychosis: a systematic review. *Schizophrenia Bulletin*. 2015;41(3):559-573.
9. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. IBGE. Brasil: IBGE; [acesso em 2024 mai 22]. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/index.html>
10. Hulley SB, et al. Delineando a pesquisa clínica: uma abordagem epidemiológica. 3ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2008.
11. Hallak JEC, et al. Performance of schizophrenic patients in the Stroop Color Word Test and electrodermal responsiveness after acute administration of cannabidiol (CBD). *Rev Bras Psiquiatr*. 2010;32(1):56–61.

12. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation*. 2003;107(3):363-369.
13. Khandaker GM, Dantzer R, Jones PB. Immunopsychiatry: Important facts about how infection, inflammation and the immune system interact with psychiatric illness. *World Psychiatry*. 2017;16(1):15-28.
14. Miller BJ, Culpepper N, Rapaport MH. C-reactive protein levels in schizophrenia: A review and meta-analysis. *Clin Schizophr Relat Psychoses*. 2014;7:223-30.
15. Singh B, Chaudhuri TK. Role of C-reactive protein in schizophrenia: An overview. *Psychiatry Res*. 2014;216:277-85.
16. Fan X, et al. Elevated serum levels of C-reactive protein are associated with more severe psychopathology in a subgroup of patients with schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2007;149:267-71.
17. Fawzi MH, et al. C-reactive protein serum level in drug-free male Egyptian patients with schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2011;190:91-7.
18. Kay SR, Opler LA, Lindenmayer JP. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS): rationale and standardisation. *Br J Psychiatry*. 1989;155(S7):59-65.
19. Leucht S, et al. What does the PANSS mean?. *Schizophr Res*. 2005;79(2-3):231-238.
20. Rabinowitz J, et al. Negative symptoms have greater impact on functioning than positive symptoms in schizophrenia: analysis of CATIE data. *Schizophr Res*. 2012;137(1-3):147-152.
21. Strauss GP, et al. Characteristics and implications of the deficit syndrome of schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2010;36(2):394-403.
22. Müller N, Schwarz MJ. Immune system and schizophrenia. *Curr Immunol Rev*. 2010;6(3):213-220.
23. Potvin S, et al. Inflammatory cytokine alterations in schizophrenia: a systematic quantitative review. *Biol Psychiatry*. 2008;63(8):801-808.
24. Kirkpatrick B, Galderisi S. Negative symptoms of schizophrenia: the importance of identification and treatment. *Ann Clin Psychiatry*. 2008;20(4):239-249.
25. Volk DW. Role of microglia disturbances and immune-related marker abnormalities in cortical circuitry dysfunction in schizophrenia. *Neurobiol Dis*. 2017;99:58-68.

26. Fernandes BS, et al. C-reactive protein is increased in schizophrenia but is not altered by antipsychotics: meta-analysis and implications. *Mol Psychiatry*. 2016;21(4):554-564.
27. Miller BJ, et al. Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: clinical status and antipsychotic effects. *Biol Psychiatry*. 2011;70(7):663-671.
28. Kirkpatrick B, Galderisi S. Negative symptoms of schizophrenia: the importance of identification and treatment. *Ann Clin Psychiatry*. 2008;20(4):239-249.
29. Van Berckel BN, et al. Microglia activation in recent-onset schizophrenia: a quantitative (R)-[11C] PK11195 positron emission tomography study. *Biol Psychiatry*. 2008;64(9):820-822.
30. Keller WR, et al. A review of anti-inflammatory agents for symptoms of schizophrenia. *J Psychopharmacol*. 2013;27(4):337-342.
31. Dickerson F, et al. C-reactive protein is associated with the severity of cognitive impairment but not of psychiatric symptoms in individuals with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2013;147(1):241-245.
32. Micoulaud-Franchi JA, et al. Elevated C-reactive protein is associated with sensory gating deficit in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2015;165:94-6.
33. Miguel Castillo Sánchez M, et al. Psicosis, riesgo cardiovascular y mortalidad asociada: ¿vamos por el buen camino?. *Clin Investig Arterioscler*. 2014;26(1):23-32.
34. Vuksan-Cusa B, et al. Body weight changes in patients with bipolar disorder: A retrospective study. *Psychiatria Danubina*. 2010;22(1):97-102.
35. Mainar A, et al. Interdisciplinary experience in the management of chronic wounds: A three-year assessment. *Int Wound J*. 2011;8(2):147-155.
36. Sicras-Mainar A, et al. Resource consumption and costs of treating stable coronary artery disease: Data from the RICOR Study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2013;66(9):711-718.
37. More A, et al. Role of anti-inflammatory agents in the management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Inflammopharmacology*. 2015;23(5):219-225.