

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS PNEUMOLÓGICAS**

**TESE DE DOUTORADO**

**ESCORE DE CÁLCIO CORONARIANO, ÍNDICE TORNOZELO-  
BRAQUIAL E PROTEÍNA C REATIVA EM TABAGISTAS PESADOS  
COM DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA E COM  
ESPIROMETRIA NORMAL**

Maria Angélica Pires Ferreira

Porto Alegre, maio de 2014

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS PNEUMOLÓGICAS**

**ESCORE DE CÁLCIO CORONARIANO, ÍNDICE TORNOZELO-  
BRAQUIAL E PROTEÍNA C REATIVA EM TABAGISTAS PESADOS  
COM DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA E COM  
ESPIROMETRIA NORMAL**

Maria Angélica Pires Ferreira

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito parcial para obtenção do título de doutor.

Orientadores: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Marli M. Knorst

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Leila Beltrami Moreira

Porto Alegre, maio de 2014

## CIP - Catalogação na Publicação

Pires Ferreira, Maria Angélica

ESCORE DE CÁLCIO CORONARIANO, ÍNDICE TORNOZELO-BRAQUIAL E PROTEÍNA C REATIVA EM TABAGISTAS PESADOS COM DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA E COM ESPIROMETRIA NORMAL / Maria Angélica Pires Ferreira. -- 2014.

90 f.

Orientadora: Marli Maria Knorst.

Coorientador: Leila Beltrami Moreira.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Porto Alegre, BR-RS, 2014.

1. doença pulmonar obstrutiva crônica. 2. doença cardiovascular. I. Knorst, Marli Maria, orient. II. Beltrami Moreira, Leila, coorient. III. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

***DEDICATÓRIA***

*Aos meus pais, Alcindo (in memoriam) e  
Eva, com amor e gratidão por tudo que  
representam na minha vida.*

## **AGRADECIMENTOS**

Às minhas orientadoras, Profa. Marli e Profa. Leila, modelos de competência, seriedade e ética profissional com quem tenho o privilégio de trabalhar, por todas as oportunidades que me deram até aqui, e por tudo que já me ensinaram e que ainda ensinarão, me propiciando crescer e me aperfeiçoar como profissional e como pessoa.

Aos bolsistas de iniciação científica, Fernanda, Mariana e Gabriel, cuja dedicação foi fundamental para a execução desse trabalho.

Ao colega Felipe Torres, que contribuiu para a concepção e execução do trabalho, qualificando-o com seu conhecimento e sua competência.

Aos residentes do Serviço de Pneumologia, pela valorosa colaboração para a realização da pesquisa.

Ao meu marido, Marcus, e minhas filhas, Valentina e Martina, por entenderem o que é importante para mim, e ser minha maior fonte de amor e alegria.

Aos pacientes, contínua fonte de aprendizado, e aos quais, em última análise, buscamos beneficiar.

## RESUMO

**INTRODUÇÃO.** Estudos de qualidade variável mostram maior prevalência de doença cardiovascular e de marcadores de aterosclerose em tabagistas com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) em relação a tabagistas sem a doença.

**OBJETIVOS.** Verificar se escore de cálcio coronariano (ECC) elevado e anormalidade do índice tornozelo-braquial (ITB) são mais prevalentes em tabagistas pesados com DPOC do que sem DPOC, e se proteína C reativa sérica (PCR) e volume expiratório forçado no primeiro segundo em relação ao previsto ( $VEF_1\%$ ) se correlacionam com ECC e ITB em tabagistas com e sem DPOC.

**POPULAÇÃO E MÉTODOS.** Foram incluídos indivíduos consecutivos com carga tabágica  $\geq 20$  maços-ano e DPOC (grupo 1) ou espirometria normal (grupo 2), clinicamente estáveis. Foram coletados dados clínicos, laboratoriais e antropométricos e determinados ECC, ITB e PCR sérica. Comparou-se a prevalência de ECC acima do percentil 75 e de ITB anormal entre os grupos, e verificou-se a correlação entre PCR, ECC e ITB e entre  $VEF_1\%$ , ECC e ITB.

**RESULTADOS.** Foram estudados 78 pacientes, sendo 45 no grupo 1 (média de idade  $\pm$  desvio padrão (DP)  $58 \pm 5,1$  anos;  $VEF_1\%$   $45,6 \pm 17,2$ ) e 33 no grupo 2 (idade  $55 \pm 6,7$  anos;  $VEF_1\%$   $93,2 \pm 14,5$  %). Predominou o sexo feminino com 64,4% no grupo 1 e 72,7% no grupo 2. A estratificação de risco cardiovascular foi comparável nos dois grupos. Valores de ECC foram semelhantes nos grupos 1 e 2 (mediana [percentis 25-75], 19 [0 – 189] Unidades Agatston (UA) e 0 [0 - 117] UA, respectivamente;  $p=0,151$ ). ECC superior ao percentil 75 foi igualmente prevalente (40,2% versus 36,3% nos grupos 1 e 2, respectivamente;  $p=0,823$ ). Valores de ITB foram semelhantes (1,11 [1,02 – 1,22] versus 1,13 [1,07 - 1,23] nos grupos 1 e 2, respectivamente). Não houve correlação entre PCR e ECC ( $r_s$  0,161;  $p = 0,209$ ), ou entre PCR e ITB ( $r_s$  -0,06;  $p = 0,546$ ). ECC e ITB não se correlacionaram com  $VEF_1\%$ .

**CONCLUSÕES.** ECC elevado e ITB anormal foram igualmente prevalentes em tabagistas pesados com e sem DPOC.  $VEF_1\%$  e PCR não se correlacionaram com os marcadores de aterosclerose avaliados.

**PALAVRAS-CHAVE:** doença pulmonar obstrutiva crônica, tabagismo, aterosclerose, doença cardiovascular, escore de cálcio coronariano, índice tornozelo-braquial.

## ABSTRACT

**BACKGROUND.** Studies of various quality levels show higher prevalence of cardiovascular disease and atherosclerosis markers in smokers with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) compared to smokers without the disease.

**OBJECTIVES.** The aims of this study were, firstly, to verify whether an elevated coronary calcium score (CCS) and abnormal ankle-brachial index (ABI) are more prevalent in heavy smokers with COPD than in those without COPD, and secondly, to investigate whether serum C-reactive protein (CRP) and predicted forced expiratory volume in the first second (FEV<sub>1</sub>%) are correlated with CCS and ABI in smokers with and without COPD.

**METHODS.** We included clinically stable consecutive individuals with smoking history of  $\geq 20$  pack-years and COPD (group 1) or normal spirometry (group 2). Clinical, laboratory and anthropometric data were collected and CCS, ABI and serum CRP were measured. We compared the prevalence of CCS above the 75th percentile and the rates of abnormal ABI in both groups. Additionally, the correlation between CRP, CCS and ABI and FEV<sub>1</sub>%, CCS, and ABI was determined.

**RESULTS.** We studied 78 patients, 45 in group 1 (mean age  $\pm$  standard deviation (SD)  $58 \pm 5.1$  years, FEV<sub>1</sub>%  $45.6 \pm 17.2\%$ ) and 33 in group 2 (mean age  $55 \pm 6.7$  years, FEV<sub>1</sub>%  $93.2\% \pm 14.5\%$ ). Females predominated with 64.4 % in group 1 and 72.7% in group 2. The stratification of cardiovascular risk was comparable in both groups. The CCS values were similar in groups 1 and 2 (median [25-75 percentiles], 19 [0-189] Agatston Units (AU) and 0 [0-117] AU, respectively,  $p = 0.151$ ). Likewise, frequency of CCS above the 75th percentile was not different (40,0% versus 36,3 % in group 1 and 2, respectively,  $p = 0.823$ ). ABI values were similar (1.11 [1.02-1.22] versus 1.13 [1.07-1.23] in groups 1 and 2, respectively). There was no correlation between CRP and CCS ( $r_s$  0.161,  $p = 0.209$ ), or between CRP and ABI ( $r_s$  -0.06,  $p = 0.546$ ). CCS and ABI were not correlated with FEV<sub>1</sub>%.

**CONCLUSIONS.** High CCS and abnormal ABI were equally prevalent in heavy smokers with and without COPD. FEV<sub>1</sub>% and CRP did not correlate with the evaluated markers of atherosclerosis.



**KEYWORDS:** chronic obstructive pulmonary disease, smoking, atherosclerosis, cardiovascular disease, coronary-artery calcium score, ankle-brachial index.

## SUMÁRIO

<b>LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIATURAS</b>	<b>XIII</b>
<b>LISTA DE FIGURAS</b>	<b>XV</b>
<b>LISTA DE QUADROS</b>	<b>XVI</b>
<b>LISTA DE TABELAS</b>	<b>XVII</b>
<b>1. INTRODUÇÃO</b>	<b>18</b>
<b>2. REVISÃO DA LITERATURA</b>	<b>20</b>
<b>2.1. EPIDEMIOLOGIA</b>	<b>20</b>
<b>2.2. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO</b>	<b>22</b>
2.2.1. SINAIS E SINTOMAS	22
2.2.2. MANIFESTAÇÕES SISTÊMICAS	22
2.2.3. EVOLUÇÃO NATURAL DA DOENÇA	23
2.2.4. DIAGNÓSTICO	23
<b>2.3. FISIOPATOLOGIA</b>	<b>25</b>
2.3.1. INFLAMAÇÃO	26

2.3.2. ESTRESSE OXIDATIVO	28
2.3.3. DESEQUILÍBRIO PROTEASES-ANTIPROTEASES	30
<b>2.4 INFLAMAÇÃO SISTÊMICA NA DPOC</b>	<b>31</b>
<b>2.5. DPOC E MORBIMORTALIDADE CARDIOVASCULAR</b>	<b>33</b>
<b>2.6. DPOC E ATEROSCLEROSE</b>	<b>39</b>
<b>2.7. MECANISMOS DE ASSOCIAÇÃO ENTRE DPOC E DOENÇA CARDIOVASCULAR</b>	<b>43</b>
2.7.1. INFLAMAÇÃO	44
2.7.2. ESTRESSE OXIDATIVO	46
2.7.3. ATIVAÇÃO DO SISTEMA NERVOSO SIMPÁTICO	47
2.7.4. PREJUÍZO NOS MECANISMOS DE REPARO	47
2.7.5. ENVELHECIMENTO E SENESCÊNCIA	48
<b>3. JUSTIFICATIVA</b>	<b>50</b>
<b>4. OBJETIVOS</b>	<b>51</b>
4.1. OBJETIVO GERAL	51
4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	51
<b>5. REFERÊNCIAS</b>	<b>52</b>

**6. ARTIGO** **67**

---

**7. CONCLUSÕES** **89**

---

**8. CONSIDERAÇÕES FINAIS** **90**

---

## LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

<b><math>\alpha</math>1-AT</b>	Alfa-1 antitripsina
<b>AVC</b>	Acidente vascular cerebral
<b>AVE</b>	Acidente vascular encefálico
<b>BD</b>	Broncodilatador
<b>CCL18</b>	Quimiocina (C-C) ligando 18
<b>CCL2</b>	Quimiocina (C-C) ligando 2
<b>CPE</b>	Células progenitoras endoteliais
<b>CXCL10</b>	Quimiocina (C-X) ligando 10
<b>CVF</b>	Capacidade vital forçada
<b>CVF%</b>	Capacidade vital forçada em percentual do previsto
<b>DLco</b>	Difusão pulmonar pelo monóxido de carbono
<b>DPOC</b>	Doença pulmonar obstrutiva crônica
<b>ECC</b>	Escore de cálcio coronariano
<b>ECG</b>	Eletrocardiograma
<b>ERO</b>	Espécies reativas de oxigênio
<b>HCPA</b>	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
<b>HDL</b>	Lipoproteína de alta densidade
<b>HIF1<math>\alpha</math></b>	Fator 1 alfa induzível por hipóxia
<b>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></b>	Peróxido de hidrogênio
<b>HR</b>	<i>Hazard ratio</i>
<b>IC</b>	Intervalo de confiança
<b>IIQ</b>	Intervalo interquartis
<b>IL-1</b>	Interleucina 1
<b>IL-1<math>\beta</math></b>	Interleucina 1 beta
<b>IL-6</b>	Interleucina 6
<b>IL-8</b>	Interleucina 8
<b>IL-10</b>	Interleucina 10
<b>IL-12p40</b>	Interleucina 12 p40

<b>IMC</b>	Índice de massa corporal
<b>iNOS</b>	Sintetase induzível do óxido nítrico
<b>ITB</b>	Índice tornozelo-braquial
<b>LBA</b>	Lavado broncoalveolar
<b>LDL</b>	Lipoproteína de baixa densidade
<b>LTB<sub>4</sub></b>	Leucotrieno B <sub>4</sub>
<b>MMP-9</b>	Metaloproteinase de matriz 9
<b>MMP-8</b>	Metaloproteinase de matriz 8
<b>NO</b>	Óxido nítrico
<b>O<sub>2</sub><sup>·</sup></b>	Superóxido
<b><sup>1</sup>O<sub>2</sub></b>	Oxigênio singlete
<b>·OH</b>	Hidroxila
<b>OMS</b>	Organização Mundial da Saúde
<b>ONOO</b>	Peroxinitrito
<b>OR</b>	<i>Odds ratio</i>
<b>PAD</b>	Pressão arterial diastólica
<b>PAS</b>	Pressão arterial sistólica
<b>PAS<sub>t</sub></b>	Pressão arterial sistólica do tornozelo
<b>PAS<sub>b</sub></b>	Pressão arterial sistólica do braço
<b>PAS<sub>dir</sub></b>	Pressão arterial sistólica do tornozelo direito
<b>PAS<sub>esq</sub></b>	Pressão arterial sistólica do tornozelo esquerdo
<b>PCR</b>	Proteína C reativa
<b>RANKL</b>	Ligando do receptor ativador de fator nuclear <i>kappa</i> B
<b>RR</b>	Risco relativo
<b>ROO<sup>·</sup></b>	Peroxila
<b>TNF<math>\alpha</math></b>	Fator de necrose tumoral alfa
<b>VEF<sub>1</sub></b>	Volume expiratório forçado no primeiro segundo
<b>VEF<sub>1</sub>%</b>	Volume expiratório forçado no primeiro segundo em percentual do previsto

## LISTA DE FIGURAS

### Revisão da literatura

Figura 1. Fatores metabólicos e moleculares envolvidos na fisiopatologia da aterosclerose na DPOC \_\_\_\_\_49

## LISTA DE QUADROS

### Revisão da literatura

Quadro 1. Fatores de risco para DPOC _____	21
Quadro 2. Elementos para o diagnóstico de DPOC _____	24
Quadro 3. Classificação espirométrica da DPOC conforme o consenso GOLD _____	24
Quadro 4. Razões de risco ( <i>hazard ratios</i> ) padronizadas para mortalidade associada ao fumo, isquemia miocárdica no eletrocardiograma e aumento de um desvio padrão no VEF <sub>1</sub> em homens e mulheres britânicos _____	34
Quadro 5. Mortalidade cardiovascular na DPOC _____	38



## LISTA DE TABELAS

### Artigo

Tabela 1. Caracterização da amostra \_\_\_\_\_ 86

Tabela 2. Escore de cálcio coronariano, índice tornozelo-braquial e proteína C reativa em tabagistas com DPOC e em tabagistas com espirometria normal \_\_\_\_\_ 88

## 1. INTRODUÇÃO

De acordo com o documento *Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, elaborado pela iniciativa internacional GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*), a DPOC é “uma enfermidade prevenível e tratável, caracterizada por limitação persistente ao fluxo aéreo, geralmente progressiva e associada a uma resposta inflamatória anômala a partículas ou gases nocivos” (1). A DPOC é importante causa de morbidade e mortalidade em todo o mundo. No Brasil a DPOC é a quinta causa de morte e uma das principais causas de hospitalização no sistema público (2, 3).

Indivíduos com DPOC geralmente têm mais de 40 anos e se apresentam com sintomas respiratórios crônicos, principalmente tosse, dispneia, chiado no peito e expectoração, associados a distúrbio ventilatório de tipo obstrutivo. A obstrução ao fluxo aéreo decorre de inflamação de vias aéreas (bronquite crônica) e destruição de parênquima pulmonar (enfisema), sendo que bronquite e enfisema geralmente coexistem, com variados graus de acometimento relativo.

Os sintomas podem ser tardios em relação ao surgimento do distúrbio ventilatório, e desproporcionais à perda funcional pulmonar. O principal fator de risco é o tabagismo, presente em 85-90% dos casos. A exposição a material particulado originado da combustão de biomassa, como madeira e alimentos, está também associada ao desenvolvimento de DPOC. Há ainda relação entre o diagnóstico de DPOC e exposição ocupacional a poeiras e gases gerados nas atividades produtivas das indústrias têxtil, de produção de plástico e de borracha, entre outras (1, 2, 4-6).

Anteriormente considerada uma doença limitada ao pulmão com origem principalmente no tabagismo, atualmente a DPOC é vista como uma doença sistêmica, produto da interação de vários fatores, genéticos e ambientais (2, 7). Entre as principais manifestações sistêmicas da DPOC, estão a disfunção da musculatura esquelética e a caquexia. O índice de massa corporal é atualmente reconhecido como preditor de mortalidade na DPOC (8).

Além de manifestações sistêmicas, nas últimas décadas tem sido descrita associação da DPOC com várias comorbidades, incluindo doença cardiovascular, diabete, osteoporose e doença péptica. Estudos têm mostrado relação entre

redução na função pulmonar e mortalidade por todas as causas, mortalidade por doença coronariana e mortalidade por doença cardiovascular. Esta relação foi mostrada inicialmente por Higgins e Keller, usando dados do *Tecumseh Community Study* (9). Desde lá, vários outros estudos epidemiológicos identificaram associação entre redução na função pulmonar, doença isquêmica do coração e doença cerebrovascular (10). A prevalência de doença isquêmica do coração é duas vezes maior entre portadores de DPOC em relação à população geral. Além disso, pacientes com isquemia cardíaca e DPOC têm uma sobrevida menor em curto e longo prazo comparados com aqueles sem DPOC (11-13).

Vários mecanismos têm sido propostos para tentar explicar o risco cardiovascular aumentado entre indivíduos com prejuízo na função pulmonar. Uma vez que pacientes com DPOC são sujeitos a um significativo número de estressores, como tabagismo, inflamação crônica, estresse oxidativo e hipoxemia, complicações cardiovasculares são biologicamente plausíveis. O tabagismo é provavelmente o principal elo entre a DPOC e as comorbidades a ela associadas, entretanto o mecanismo pelo qual ocorrem essas associações não está completamente elucidado. Por outro lado, estudos têm apontado que a redução da função pulmonar pode atuar como fator de risco independente para doença cardiovascular, mesmo em não fumantes. Entre doenças respiratórias crônicas com repercussão na função pulmonar, não apenas a DPOC tem sido associada a aumento do risco de doença cardiovascular, sendo essa associação relatada também em portadores de asma de início tardio (14-16).

Em grande parte dos estudos epidemiológicos e clínicos a função pulmonar foi avaliada por meio de valores absolutos de volume expiratório forçado ( $VEF_1$ ) e/ou capacidade vital forçada (CVF), ou ainda pela razão fixa  $VEF_1/ CVF$ . Essa abordagem pode resultar em viés, na medida em que a alteração de tais parâmetros espirométricos não é específica de DPOC. Muitos estudos apresentam potenciais vieses, devido a uso de dados históricos e heterogeneidade das amostras. Todos esses fatores dificultam a avaliação da DPOC como fator de risco independente para aterosclerose sistêmica e eventos cardiovasculares (17, 18). O presente trabalho busca contribuir para o conhecimento a respeito da relação entre DPOC e doença cardiovascular.

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1. EPIDEMIOLOGIA

A DPOC é importante causa de morbimortalidade ao redor do mundo. Cerca de 90% das mortes por DPOC ocorrem em países de baixa ou média renda. Em 2001 foi a sexta e a quinta causa de morte entre países de baixa e alta renda *per capita*, respectivamente (19, 20). Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), mais de três milhões de pessoas morreram em 2005 em decorrência da DPOC, correspondendo a 5% do total de mortes mundialmente naquele ano (20).

No Brasil a DPOC é a quinta causa de morte e responsável por elevada morbidade e utilização de serviços de saúde (2, 3, 21). Nos últimos 10 anos, a doença foi a quinta maior causa de internação no Sistema Único de Saúde de pacientes com mais de 40 anos, com cerca de 200 mil hospitalizações e gasto anual aproximado de 72 milhões de reais (3).

Estudo de base populacional realizado em capitais da América Latina mostrou uma prevalência total em indivíduos com mais de 40 anos de 15,8% na região metropolitana de São Paulo, sendo 18% entre os homens e 14% entre as mulheres. A maioria dos casos não tinha diagnóstico prévio. Este estudo usou como critério diagnóstico de DPOC a presença de distúrbio ventilatório obstrutivo por espirometria (21, 22).

A prevalência da DPOC aumenta com a idade, sendo cinco vezes maior naqueles com mais de 65 anos em comparação com pacientes com idade inferior a 40 anos. Da mesma forma, a prevalência da DPOC aumenta com o tabagismo (por um fator de cinco). Por outro lado, DPOC é diagnosticada em 4-5 % dos não fumantes, refletindo a existência de outros fatores de risco, tais como tabagismo passivo, ou exposição inalatória a outros fatores desencadeantes de ordem doméstica ou ocupacional (19). No quadro 1 estão descritos fatores de risco ambientais e individuais para a DPOC.

Quadro 1. Fatores de risco para DPOC

Fatores externos	Fatores individuais
Exposição inalatória a potenciais agentes causais Tabagismo Poeiras ocupacionais Fumaça de biomassa (madeira, alimentos) Irritantes químicos Infecções respiratórias graves na infância Condição socioeconômica desfavorável	Deficiências enzimáticas Hiperresponsividade brônquica Desnutrição Prematuridade

Adaptado de: Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, 2004, pag.S1.(2)

Estudos mostram maior susceptibilidade aos efeitos do tabagismo em mulheres. Mulheres fumantes têm uma chance 13 vezes maior de morrer de DPOC do que mulheres que nunca fumaram; homens fumantes têm uma chance 12 vezes maior de morrer de DPOC do que homens não fumantes. Nos Estados Unidos, na última década mulheres têm excedido os homens no número de mortes atribuíveis à DPOC. Naquele país, em 2009, mais de 70 mil mulheres morreram de DPOC, comparativamente a 64 mil homens (23-25).

Estima-se que a morbimortalidade por DPOC aumente nas próximas décadas, prevendo-se que possa vir a ser tornar a terceira causa de morte em 2020, devido a fatores como o efeito cumulativo da exposição a fatores de risco, principalmente o tabagismo, a redução de outras causas de morte, e o envelhecimento da população (24, 26-28).

## 2.2. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

### 2.2.1. Sinais e Sintomas

Os sinais e sintomas mais frequentes de DPOC são tosse, dispneia e produção de escarro (expectoração). Tosse crônica acompanhada de expectoração frequentemente antecede em muitos anos o desenvolvimento de limitação ao fluxo aéreo. A dispneia é o principal sintoma associado à incapacidade e piora da qualidade de vida; a sua intensidade está associada negativamente com o prognóstico. Aumento da produção de muco e alteração de suas propriedades reológicas são frequentes na DPOC, mas podem ocorrer na ausência de limitação ao fluxo aéreo, como na bronquite crônica não obstrutiva (1).

### 2.2.2. Manifestações Sistêmicas

Vários estudos têm investigado o perfil e a fisiopatologia das manifestações sistêmicas na DPOC, as quais incluem alterações na musculatura esquelética, caquexia e ativação da via simpática do sistema nervoso autônomo. Caquexia, caracterizada por depleção de gordura e massa magra e aumento do gasto energético basal, é observada em estágios finais da doença e possivelmente associada à liberação de mediadores inflamatórios sistêmicos (29, 30). Vários estudos têm demonstrado que o exercício físico desencadeia uma resposta inflamatória nos músculos esqueléticos de doentes com DPOC (31). Evidências de ativação neuro-humoral e hiperatividade do sistema nervoso simpático incluem a observação de que portadores de DPOC apresentam frequências cardíacas basais elevadas e com redução da variabilidade, bem como aumento da atividade da renina plasmática e da concentração de aldosterona, especialmente naqueles com hipoxemia crônica (32, 33).

À medida em que a doença progride, alterações nas trocas gasosas passam a ocorrer. Desequilíbrio da relação ventilação-perfusão e hipoventilação alveolar constituem o substrato fisiopatológico para o surgimento de hipoxemia e hipercapnia crônicas observadas nos indivíduos com estágios mais graves da doença (1).

### 2.2.3. Evolução Natural da Doença

A doença é caracterizada clinicamente por exacerbações, que se constituem em episódios de piora transitória dos sinais e sintomas (dispneia, tosse e/ou expectoração), mais frequentemente de causa infecciosa, levando a alteração das medidas terapêuticas usuais com vistas ao controle das manifestações agudas. As exacerbações tendem a aumentar em frequência e gravidade à medida que a doença se agrava (1).

A evolução da DPOC até os estágios mais graves se dá de forma lenta, no decorrer de anos ou décadas. A cessação do tabagismo desacelera o processo de perda funcional pulmonar e está associada a redução de morbimortalidade pela doença (1, 5, 34).

A DPOC é incurável. A perda funcional e as alterações estruturais em vias aéreas e parênquima pulmonar características da doença são permanentes. O objetivo do tratamento é o controle dos sintomas, redução de exacerbações e melhora da qualidade de vida. Com exceção de oxigenoterapia para pacientes na fase avançada, com hipoxemia crônica, até o momento não são disponíveis medidas terapêuticas capazes de reduzir a mortalidade da DPOC (1).

### 2.2.4. Diagnóstico

O diagnóstico de DPOC é feito a partir de critérios clínicos e funcionais (quadro 2). Os primeiros se referem a sinais e sintomas respiratórios crônicos compatíveis com inflamação e obstrução ao fluxo aéreo, na presença de fatores de risco, particularmente tabagismo, em adultos. Os critérios funcionais se referem à demonstração de limitação ao fluxo aéreo, não totalmente reversível com teste broncodilatador (1, 2). A iniciativa GOLD adota o valor da relação  $VEF_1/CVF$  abaixo de 0,70 após broncodilatador como critério para diagnóstico de distúrbio ventilatório obstrutivo. O valor fixo da relação  $VEF_1/CVF$  ( $< 0,70$ ) é bastante sensível para o rastreamento da DPOC e apresenta bom valor preditivo positivo para diagnóstico em adultos com fatores de risco, no entanto pode levar a falsos positivos em idosos (acima de 65 anos), uma vez que a relação tende a diminuir com a idade em

indivíduos normais. Assim, acima de 65 anos muitos autores têm recomendado que se use o limite inferior do previsto da relação como parâmetro diagnóstico, e não o valor fixo (1, 35).

Quadro 2. Elementos para o diagnóstico de DPOC(1, 2)

Características clínicas		Função pulmonar
Sintomas respiratórios crônicos: tosse, chiado, dispneia, expectoração	Fatores de risco: exposição inalatória a material particulado/irritantes; fatores individuais, tais como deficiência de alfa-1 antitripsina	Distúrbio ventilatório obstrutivo: espirometria com relação VEF <sub>1</sub> /CVF abaixo de 0,70 ou abaixo do limite inferior do previsto após broncodilatador

VEF<sub>1</sub>: volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF: capacidade vital forçada; BD: broncodilatador;

A classificação da gravidade da obstrução ao fluxo aéreo na DPOC é realizada com base no VEF<sub>1</sub> observado em relação aos valores previstos. A classificação espirométrica da DPOC proposta pelo documento GOLD é mostrada no quadro 3.

Quadro 3. Classificação espirométrica da DPOC conforme o consenso da organização GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*)

Classificação*	Gravidade	VEF <sub>1</sub> % pós-BD
GOLD 1	Leve	≥ 80
GOLD 2	Moderada	50- 79%
GOLD 3	Grave	30- 49
GOLD 4	Muito grave	<30

\*Em indivíduos com VEF<sub>1</sub>/CVF < 0,70. VEF<sub>1</sub>% pós-BD: volume expiratório forçado no primeiro segundo como percentual do previsto. BD: broncodilatador; Adaptado de *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*, 2013, pag. 14 (35).



Os sintomas da DPOC não são específicos. No diagnóstico diferencial devem ser excluídas doenças que apresentam sinais e sintomas semelhantes, como asma, insuficiência cardíaca e bronquiectasias (2).

### 2.3. FISIOPATOLOGIA

Bronquiolite crônica obstrutiva, enfisema e hipersecreção mucosa são os principais processos patológicos que compõem a DPOC. A maioria dos pacientes com DPOC apresenta uma combinação de todos os três achados, no entanto a proporção relativa de cada um do ponto de vista fisiopatológico e sua repercussão clínica podem variar de indivíduo para indivíduo. Na bronquiolite crônica ocorrem fibrose e alterações na musculatura lisa da parede, bem como infiltração da mucosa por exsudato inflamatório, levando a estreitamento luminal e obstrução ao fluxo aéreo (36).

O enfisema é caracterizado por destruição do parênquima, perda de elasticidade e colapso de vias aéreas distais. O enfisema centrolobular é definido por destruição de alvéolos ao redor de bronquíolos respiratórios, envolvendo o ácino proximal e é associado principalmente ao tabagismo. O enfisema panlobular é caracterizado pela destruição difusa do tecido alveolar, com dilatação dos espaços aéreos distais, e é causado pela deficiência de alfa-1 antitripsina ( $\alpha$ 1-AT). Ao contrário do que ocorre no primeiro tipo, no enfisema panlobular não se observa tecido alveolar normal (6).

Hiper-secreção de muco está associada à estimulação de glândulas submucosas e hiperplasia de células caliciformes por produtos de células inflamatórias, os quais agem como secretagogos (37).

As bases moleculares da fisiopatologia da DPOC são compostas pela tríade de inflamação, desequilíbrio protease-antiprotease e estresse oxidativo, sendo estes processos interdependentes.

### 2.3.1. Inflamação

O principal fator contribuinte para o desenvolvimento da doença é a resposta inflamatória à inalação de fumaça do cigarro e de outras partículas ou gases nocivos. Na DPOC a resposta inflamatória a esses inalantes ocorre de forma amplificada, levando a lesão tecidual e alteração de mecanismos de reparo e defesa no parênquima pulmonar, entre outros efeitos (38). Os danos decorrentes da resposta inflamatória na DPOC desencadeiam um processo de perda funcional progressiva, de forma persistente e irreversível, com obstrução ao fluxo de ar e alçaponamento aéreo. Uma vez instalado, o processo de lesão tecidual e perda de função se perpetua mesmo após a cessação do tabagismo (37).

Diferentes padrões de inflamação são observados na bronquite crônica e no enfisema, tornando mais difícil o entendimento da fisiopatologia da DPOC. Há unanimidade sobre o papel central de neutrófilos e macrófagos na produção de enzimas proteolíticas, oxidantes e citocinas, as quais são envolvidas na geração de dano tecidual, que por sua vez estabelece amplifica e potencializa um ciclo persistente de resposta inflamatória. Macrófagos são as células predominantes em secreções de pequenas vias aéreas e no parênquima de indivíduos com DPOC, enquanto neutrófilos predominam em grandes vias aéreas e brônquios (38).

A liberação de citocinas por macrófagos alveolares exerce papel central na resposta imune nos pulmões, por meio do recrutamento e ativação de células efectoras e estimulação dos mecanismos de defesa locais (37, 39). O material de lavagem bronquíolo-alveolar de fumantes contém mais macrófagos que o de não fumantes; apesar disso, há evidências de que a capacidade dos macrófagos de matar bactérias encontra-se reduzida em fumantes (40, 41). Vários estudos mostraram maiores quantidades de macrófagos no parênquima pulmonar de fumantes com DPOC em relação a fumantes sem a doença (42, 43). Russell e colaboradores (44) observaram que macrófagos alveolares de portadores de DPOC secretam mais substâncias inflamatórias e têm maior atividade elastolítica basal do que aqueles de fumantes sem DPOC; a diferença entre os grupos foi amplificada com a exposição à fumaça de cigarro, e ocorreu mesmo após três dias com as células em cultura, sugerindo que os macrófagos de portadores de DPOC são

intrinsecamente diferentes na resposta ao estímulo empregado. A quantidade de macrófagos no parênquima está relacionada à gravidade da doença, à intensidade de obstrução e ao grau de dano alveolar no enfisema (43, 45).

Vários agentes quimiotáticos são capazes de levar ao recrutamento de neutrófilos no pulmão do portador de DPOC, incluindo leucotrieno B4 (LTB4), interleucina 8 (IL-8) e outros. Esses mediadores podem ser produtos de macrófagos alveolares e células epiteliais, e dos próprios neutrófilos, no caso da IL-8(37). À medida que a doença progride, também ocorre infiltração de linfócitos B nas paredes de pequenas vias aéreas(46). É provável que a hipersecreção de muco observada na DPOC esteja associada à produção de enzimas como elastase, catepsina G e proteinase 3, as quais são produzidas por neutrófilos e agem como potentes secretagogos em glândulas submucosas e células caliciformes do epitélio brônquico (47).

Neutrófilos têm a capacidade de levar a lesão tecidual pela produção de oxidantes e proteases. Neutrófilos encontram-se aumentados particularmente durante infecções e exacerbações e sua presença no parênquima está inversamente relacionada ao grau de dano tecidual alveolar, sugerindo que não estão envolvidos na gênese do enfisema (37, 38).

Na DPOC ocorre um aumento na relação de linfócitos T CD8+ em relação a CD4+, ou ainda uma elevação na contagem total de linfócitos CD8+ e CD4+. Células T ativadas agem como células efetoras no pulmão, sendo que células CD8+ liberam perforinas e granzima B, as quais causam morte celular e apoptose, ambos vistos no enfisema. Carga tabágica, *status* tabágico, grau de obstrução e de enfisema estão todos relacionados ao aumento de células CD8+ ou da relação CD8+/CD4+ no pulmão (48).

O recrutamento de células CD8+ no tecido pulmonar ocorre provavelmente por intermédio de citocinas como o interferon. Isto sugere um estado de estimulação imunológica crônica, o que pode se dever à colonização bacteriana e/ou viral das vias aéreas (42, 46, 49, 50). Estudo que avaliou a expressão de proteína adenoviral E1A em portadores de enfisema e em fumantes observou aumento do número de células epiteliais que expressam a proteína em portadores de DPOC, sugerindo que

a reação inflamatória amplificada observada no enfisema pode refletir a presença de infecção viral latente (42).

Há estudos mostrando que a colonização bacteriana crônica em vias aéreas inferiores contribui para a inflamação, entretanto não há consenso sobre a repercussão deste achado no declínio progressivo da função pulmonar visto na DPOC (51).

### 2.3.2. Estresse Oxidativo

Espécies reativas de oxigênio (ERO) são moléculas com elétrons desemparelhados nos átomos de oxigênio, originados a partir de 2-5% do oxigênio consumido pelo organismo. Incluem radicais livres, como o ânion superóxido ( $O_2^{\cdot-}$ ), radicais hidroxila ( $\cdot OH$ ) e peroxila ( $ROO^{\cdot}$ ), bem como espécies não radicalares, como peróxido de hidrogênio ( $H_2O_2$ ), peroxinitrito ( $ONOO^-$ ) e oxigênio singlete ( $^1O_2$ ). A produção de ERO é inerente ao metabolismo aeróbico, sendo parte de processos fisiológicos fundamentais como sinalização intracelular e transporte de elétrons nas mitocôndrias. ERO são produzidas nas mitocôndrias, no citosol e por outras organelas, como peroxissomos. Em células como macrófagos, neutrófilos e eosinófilos, ERO são liberados pela célula como parte do processo de defesa (6).

O estresse oxidativo ocorre quando há desequilíbrio entre oxidantes e antioxidantes, por produção excessiva de ERO ou por depleção de antioxidantes, levando a dano decorrente de oxidação de moléculas orgânicas. A célula dispõe de mecanismos capazes de contrabalançar a ação oxidante dos ERO, sendo esse equilíbrio mantido principalmente pela ação de enzimas como a superóxido-dismutase, a catalase e a glutatona (52). Como parte do processo de remoção e inativação de oxidantes, ânions  $O_2^{\cdot-}$  são convertidos a  $H_2O_2$  por superóxido-dismutases,  $H_2O_2$  é dismutado em água e oxigênio pela catalase dos peroxissomos e glutatona reduz a molécula de  $H_2O_2$ , formando duas moléculas de água (6).

Alvos celulares nos quais ERO promovem dano oxidativo são lipídios, proteínas, carboidratos, lipoproteínas e ácidos nucleicos. A peroxidação lipídica não enzimática de componentes da membrana celular é uma das consequências do

estresse oxidativo. A oxidação de ácido araquidônico leva a formação de prostanoídes com ação pró-inflamatória e repercussões funcionais importantes, como broncoconstrição e exsudação de plasma (53).

Há evidências de que o estresse oxidativo desempenha importante papel na patogenia da DPOC (6, 37, 54). Os pulmões são continuamente expostos a oxidantes gerados endogenamente por macrófagos e outros tipos celulares, e exogenamente por inalação de poluentes, fumaça ou gases nocivos. A fumaça do cigarro é composta por mais de 4 700 substâncias químicas, incluindo altas concentrações de ERO e outros oxidantes, os quais se encontram tanto na fase gasosa como no alcatrão. ERO presentes na fumaça do tabaco podem danificar diretamente componentes da matriz extracelular do pulmão, como elastina e colágeno, ou ainda interferir negativamente nos processos de síntese ou reparo, como no caso da elastina (6, 55)

Fumantes e indivíduos com DPOC têm níveis aumentados de  $H_2O_2$  no ar exalado comparativamente a indivíduos ex-fumantes ou não fumantes, e os níveis de  $H_2O_2$  elevam-se nas exacerbações da DPOC. O aumento de  $H_2O_2$  no ar exalado é atribuído em parte à liberação do ânion  $O_2^{\cdot-}$  por macrófagos alveolares (56-58). Ghio e colaboradores (59) demonstraram que a fumaça do cigarro desencadeia a produção de ERO por meio de um mecanismo ferro-dependente. Na presença de ferro livre,  $O_2^{\cdot-}$  e  $H_2O_2$  interagem gerando OH, caracterizado por alta reatividade e por não ser passível de remoção por enzimas. Comparativamente a não fumantes, e fumantes sem DPOC, fumantes com DPOC apresentam aumento de ferro e ferritina e redução da capacidade de transferrina no lavado broncoalveolar (LBA). A elastase produzida por neutrófilos, ao degradar proteínas transportadoras de ferro, contribui para o aumento de ferro na sua forma livre e, conseqüentemente, para o estresse oxidativo.

O aumento na produção de óxido nítrico (NO) associado à resposta inflamatória nas vias aéreas, principalmente via sintetase induzível do óxido nítrico (iNOS), contribui para a ocorrência de estresse oxidativo na DPOC. O peroxinitrito, composto com alto potencial oxidante, se forma a partir de  $O_2^{\cdot-}$  e NO. Ichinose e colaboradores (60) quantificaram ERO no escarro de portadores de DPOC e asma e verificaram quantidades maiores de iNOS no escarro de indivíduos com DPOC e

asma do que em indivíduos normais. Neste estudo houve ainda uma relação estatisticamente significativa entre a formação de nitrotirosina, produto da reação de  $\text{ONOO}^-$  com o grupo hidroxila da tirosina, e o  $\text{VEF}_1$ .

Há evidências de que a DPOC está associada a redução na capacidade de contrabalançar os efeitos do estresse oxidativo. Vários estudos têm relatado redução na transcrição de genes envolvidos na produção de antioxidantes, como hemo-oxigenase 1 e catalase (61). Nesse sentido, tem sido estudado o efeito de antioxidantes na prevenção e tratamento de DPOC. Os resultados desses estudos são conflitantes, sendo que até o momento o benefício de antioxidantes na prevenção e tratamento da DPOC não está estabelecido (62).

A teoria dos radicais livres propõe que os processos de envelhecimento celular são mediados por ERRO (63). Senescência e apoptose são também fenômenos recentemente apontados como importantes na fisiopatologia da DPOC (64).

### 2.3.3. Desequilíbrio Proteases-Antiproteases

O enfisema por deficiência de  $\alpha 1$ -AT é o exemplo clássico da repercussão do desequilíbrio entre proteases e antiproteases no pulmão. Proteases como elastase, proteinase 3, metaloproteinases e catepsinas são produzidas pelos neutrófilos na resposta inflamatória. Essas proteinases clivam proteínas da matriz extracelular, fibras de elastina e colágeno. Produtos resultantes dessa clivagem têm ação quimiotática para monócitos, perpetuando o ciclo de acúmulo de macrófagos e neutrófilos e a produção de proteases (37, 39, 65).

O estresse oxidativo tem importante papel no desequilíbrio entre a ação de proteases e antiproteases observada na DPOC. A interação entre ERO, proteases e antiproteinases é um importante fator para o equilíbrio entre o sistema de destruição e reparo. ERO presentes na fumaça de cigarro, bem como a exposição à fumaça de biomassa podem inativar antiproteases endógenas (65, 66).

Apesar de o fumo ser o principal fator de risco para DPOC, apenas uma minoria dos fumantes desenvolve a doença. Esse dado contribui para a hipótese de uma maior susceptibilidade geneticamente determinada aos efeitos do tabagismo em indivíduos com DPOC. O Projeto Genoma Humano tem levado a maior

entendimento de polimorfismos genéticos possivelmente associados à susceptibilidade à DPOC (36).

## 2.4. INFLAMAÇÃO SISTÊMICA NA DPOC

Além da inflamação no trato respiratório, a DPOC é caracterizada por inflamação sistêmica persistente. O papel da inflamação nas manifestações sistêmicas da DPOC vem sendo intensamente investigado na última década. Ativação de neutrófilos e linfócitos no sangue periférico, bem como níveis aumentados de mediadores inflamatórios, proteínas de fase aguda e citocinas têm sido verificados em muitos estudos.

O fumo leva ao aumento dos níveis de mediadores inflamatórios circulantes, como da proteína C reativa (PCR). Não obstante, há evidências de que a inflamação sistêmica na DPOC se dá de forma independente do tabagismo (67). Verifica-se maior produção basal de ERO por neutrófilos do sangue periférico de pacientes com DPOC em relação a fumantes sem a doença e não fumantes (68).

Inicialmente o estado inflamatório sistêmico observado na DPOC foi atribuído a um “extravasamento” para a circulação sistêmica de citocinas primariamente geradas no pulmão. Essa hipótese não foi confirmada. No estudo de Vernooy e colaboradores (69) não foi observada relação entre as dosagens de receptores de fator de necrose tumoral alfa (TNF $\alpha$ ) e IL-8 solúveis no plasma e no escarro.

A PCR é uma proteína de fase aguda que atua na resposta inflamatória a antígenos bacterianos, facilitando a atuação do complemento. A síntese de PCR é estimulada por TNF $\alpha$  e IL-6. Níveis aumentados de PCR estão associados à redução da função pulmonar, prejuízo na capacidade de exercício e piora da qualidade de vida. Além disso, a PCR mostrou-se um preditor de mortalidade por todas as causas em DPOC (70-74).

Thomsen e colaboradores (75) estudaram os níveis de três marcadores inflamatórios (PCR, fibrinogênio e contagem de leucócitos) no sangue periférico de 6.656 indivíduos com DPOC que participaram de dois grandes estudos dinamarqueses. O principal desfecho foi hospitalização por comorbidades. O risco de doença cardíaca isquêmica foi significativamente elevado (RR 2,19; IC 95% 1,48-

3,23) entre indivíduos com os três marcadores elevados comparativamente com aqueles que tinham todos os valores dentro da normalidade. Também foi encontrada associação entre marcadores elevados e risco de diabetes, câncer de pulmão e pneumonia. As associações se mantiveram após ajuste para possíveis confundidores, como tabagismo.

Aksu e colaboradores (76) avaliaram os níveis de PCR em 89 indivíduos com DPOC, a maioria nos estágios II e III. Os níveis de PCR foram significativamente mais elevados no grupo com DPOC em reação aos controles saudáveis. Correlação significativa foi encontrada entre as dosagens de PCR e fatores potencialmente preditores de gravidade da doença, como intensidade da obstrução, saturação de oxigênio, escore de dispneia e escore BODE.

A hipoxemia é um dos fatores responsáveis pela elevação de TNF $\alpha$  circulante, e participa da manutenção do processo inflamatório sistêmico (77). O fator 1 alfa induzível por hipóxia (HIF-1 $\alpha$ ) promove a ativação de uma série de genes cujos produtos são envolvidos em processos de angiogênese, inflamação, eritropoese e proliferação celular, entre outros. Macrófagos alveolares parecem ter um papel central na resposta inflamatória desencadeada pela hipóxia (78, 79).

O ECLIPSE foi um estudo de coorte financiado pela indústria farmacêutica com o objetivo de determinar parâmetros de progressão de doença e marcadores biológicos que servissem como desfechos substitutos em pesquisas clínicas na DPOC. Neste estudo foram avaliados 34 biomarcadores em 201 portadores de DPOC, 37 não fumantes e 37 ex-fumantes com função pulmonar normal. Os participantes foram acompanhados por três meses. Quinze biomarcadores tiveram valores basais significativamente diferentes nos indivíduos com DPOC em relação aos controles: adiponectina,  $\beta$ -defensina-2, PCR, quimiocina (C-C) ligando 18 (CCL18), fibrinogênio, fator de crescimento de hepatócito, quimiocina (C-X) ligando 10 (CXCL10), interleucina 12 p40 (IL-12p40), IL-6, IL-8, metaloproteinase de matriz 8 (MMP-8), metaloproteinase de matriz 9 (MMP-9), quimiocina (C-C) ligando 2 (CCL2), mieloperoxidase e prolactina. Fibrinogênio foi o marcador cujos valores mostraram maior repetibilidade em três meses, em relação aos valores basais, enquanto a PCR foi o marcador que mais variou. Os autores concluem que a baixa repetibilidade torna o exame inadequado para uso como marcador do estado inflamatório. Seis



biomarcadores mostraram correlação fraca com gravidade da DPOC, sendo eles:  $\beta$ -defensina-2 ( $r = 0.2$ ,  $p = 0.005$ ), IL-8 ( $r = 0.15$ ,  $p = 0.043$ ), MMP-8 ( $r = 0.19$ ,  $p = 0.007$ ), MMP-9 ( $r = 0.16$ ,  $p = 0.024$ ), adiponectina ( $r = 0.18$ ,  $p = 0.009$ ) e fator de crescimento de hepatócito (80) ( $r = -0.21$ ,  $p = 0.003$ ). PCR, fibrinogênio, IL-6 e proteína surfactante D mostraram-se significativamente elevados em pacientes com exacerbações no período de acompanhamento. Níveis de fibrinogênio foram fracamente associados com a distância no teste da caminhada de seis minutos, taxa de exacerbações, índice BODE e escore de dispneia em portadores de DPOC (80).

## 2.5. DPOC E MORBIMORTALIDADE CARDIOVASCULAR

Dados de estudos epidemiológicos relativamente recentes chamaram a atenção para o fato de que doença cardiovascular é responsável por 20-50% das mortes entre indivíduos com DPOC (12, 81-84). No *Lung Health Study* (2002), estudo em que foram acompanhados mais de 5000 indivíduos com DPOC leve ou moderada, cerca de 13% da coorte sofreu pelo menos uma hospitalização durante o seguimento de cinco anos. Causas cardiovasculares foram responsáveis por 42 % e 45% das primeiras e das segundas hospitalizações, respectivamente, sendo as internações por causas cardiovasculares frequentes em todos os estágios da doença. A taxa de hospitalização por infecção respiratória do trato respiratório inferior foi de cerca de um terço daquelas por causas cardiovasculares. Neste estudo, 25% das mortes foram devidas a doença cardiovascular (85, 86).

O estudo ARIC (*The Atherosclerosis Risk in Communities*) avaliou a relação entre função pulmonar e doença cardíaca coronariana em 15.792 homens e mulheres entre 45-64 anos oriundos de comunidades norte-americanas. Foi observada associação entre função pulmonar e eventos coronarianos, mais forte no sexo feminino; a correlação se manteve significativa após ajuste para idade, raça, fumo e fatores de risco cardiovascular (10).

Ferrie e colaboradores (87) descreveram as causas de mortalidade geral e específica em uma coorte histórica britânica, buscando identificar associação entre a presença de fatores de risco cardiorrespiratórios e desfechos de mortalidade em

ambos os sexos em um período de 40 anos. Foram avaliados os dados de 644 mulheres e 1.272 homens, que tiveram avaliação basal entre 35-70 anos de idade. Nesse estudo a causa de morte mais comum foi doença cardiovascular, responsável por 44% e 50% das mortes em mulheres e homens, respectivamente. Tabagismo foi o fator preditivo mais forte e consistente de mortalidade entre mulheres, e função pulmonar reduzida foi o fator mais consistente para mortalidade entre homens. Nesse estudo um VEF<sub>1</sub> elevado foi protetor para mortalidade total e respiratória em ambos os sexos, e para doença cardiovascular, doença coronariana e câncer de pulmão em homens. As causas de redução do VEF<sub>1</sub> não foram analisadas.

No quadro 4 são apresentados dados de estudos clínicos e epidemiológicos que avaliaram mortalidade cardiovascular em portadores de DPOC.

Quadro 4. Razões de risco (*hazard ratios*) padronizadas para mortalidade associada ao fumo, isquemia miocárdica no eletrocardiograma e aumento de um desvio padrão no VEF<sub>1</sub> em homens e mulheres britânicos.

<b>Volume Expiratório Forçado (VEF<sub>1</sub>)</b>		
	<b>HR* (IC 95%), valor de p</b>	<b>HR* (IC 95%), valor de p</b>
	<b>mulheres</b>	<b>homens</b>
Mortalidade por todas as causas	0,88 (0,79–0,99), 0,03	0,81 (0,75–0,88), <0,001
Mortalidade por doenças cardiovasculares	0,94 (0,79–1,12), 0,48	0,82 (0,73–0,92), <0,001
Mortalidade por doença coronariana	0,96 (0,74–1,23), 0,72	0,86 (0,74–0,99), 0,04
Mortalidade por AVC	0,84 (0,61–1,15), 0,27	0,93 (0,70–1,24), 0,62
Mortalidade por câncer	0,97 (0,79–1,20), 0,80	0,99 (0,84–1,17), 0,94
Câncer de pulmão	0,81 (0,46–1,41), 0,46	0,74 (0,55–0,99), 0,04
Mortalidade respiratória	0,68 (0,50–0,92), 0,01	0,53 (0,42–0,66), <0,001
<b>Tabagismo</b>		

	HR # (IC 95%), valor de p	HR # (IC 95%), valor de p
	mulher	homem
Mortalidade por todas as causas	1,74 (1,37–2,22), <0,001	1,40 (1,13–1,74), 0,002
Mortalidade por doenças cardiovasculares	1,62 (1,11–2,35), 0,01	1,21 (0,90–1,62), 0,21
Mortalidade por doença coronariana	2,55 (1,45–4,50), 0,001	1,24 (0,86–1,80), 0,25
Mortalidade por AVC	0,81 (0,41–1,61), 0,55	0,96 (0,49–1,87), 0,90
Mortalidade por câncer	1,46 (0,95–2,24), 0,08	1,53 (0,98–2,39), 0,06
Câncer de pulmão	3,39 <sup>§</sup> (0,43–26,4), 0,24	2,29 <sup>§</sup> (1,08–4,86), 0,03
Mortalidade respiratória	3,26 (1,56–6,81), 0,002	2,39 (1,15–4,97), 0,02
<b>Isquemia no Eletrocardiograma</b>		
	HR (IC 95%), valor de p	HR (IC 95%), valor de p
	mulher	homem
Mortalidade por todas as causas	1,65 (0,90–3,01), 0,10	2,21 (1,63–2,99), <0,001
Mortalidade por doenças cardiovasculares	2,83 (1,38–5,79), 0,005	2,63 (1,77–3,92), <0,001
Mortalidade por doença coronariana	2,85 (1,04–7,86), 0,04	3,05 (1,94–4,80), <0,001

\*Razão de risco (*hazard ratio*- HR) associada ao aumento de um desvio padrão no VEF<sub>1</sub> (mulheres =0,50 L; homens= 0,76 L); #HR e valor-de p para fumantes atuais *versus* não fumantes, exceto §fumantes atuais *versus* ex-fumantes; HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confiança; VEF<sub>1</sub>: volume expiratório forçado no primeiro segundo; AVC: acidente vascular cerebral. Adaptado de Ferrie et al, 2014, pag 1253 (87).

Hole e colaboradores (82) conduziram um estudo de coorte com 15.411 homens e mulheres que foram submetidos a exames de rastreamento em 1972, com

45-64 anos, com seguimento de 15 anos. Neste estudo o VEF<sub>1</sub> reduzido em relação ao valor previsto foi associado a aumento do risco de morte cardiovascular em mulheres (HR 1,88; IC 95% 1,44-2,47) e homens (HR 1,56; IC 95% 1,26-1,92). A associação se manteve após ajuste para outros fatores de risco, como tabagismo. Comparando-se o menor com o maior quintil dos valores de VEF<sub>1</sub>, o risco atribuível à redução do VEF<sub>1</sub> para mortes relacionadas a doença isquêmica coronariana foi de 24% (IC 95% 14-34%) em mulheres e 26% (IC 95% 19-34%) em homens, independente do risco atribuído ao tabagismo. Nesse estudo o risco de morrer de um não fumante com um VEF<sub>1</sub> baixo foi semelhante ao risco de um fumante com um VEF<sub>1</sub> normal. O VEF<sub>1</sub> foi o segundo melhor preditor de mortalidade por todas as causas, atrás apenas do tabagismo. Para doença cardíaca isquêmica, o impacto do VEF<sub>1</sub> foi semelhante ao do colesterol. Não foi estabelecida a causa de redução do VEF<sub>1</sub>, podendo a mesma se dever a distúrbio obstrutivo ou restritivo, de forma que as conclusões não podem ser extrapoladas para a DPOC.

Estudo de coorte com seguimento de 26 anos identificou associação entre função pulmonar e mortalidade em tabagistas. Neste estudo, do qual participaram 1.623 homens com mais de 40 anos, VEF<sub>1</sub> inferior ao previsto teve forte valor preditivo para mortalidade por todas as causas e por causas respiratórias entre fumantes; o VEF<sub>1</sub> não se correlacionou com mortalidade no grupo de não fumantes. Baixo VEF<sub>1</sub> foi associado com aumento de mortalidade por causas respiratórias em fumantes ativos, e com mortalidade por doenças cardiovasculares em ex-fumantes (88).

Estudo americano de base populacional incluiu 18.342 indivíduos com mais de 40 anos que participaram da Pesquisa Nacional de Saúde (*National Health Interview Survey*) de 2002. DPOC foi definida como resposta afirmativa a questionamento sobre diagnóstico prévio de bronquite crônica ou enfisema em entrevista, mais história de fumo de mais de 100 cigarros na vida. Por meio de análise de regressão logística múltipla, os autores concluíram que portadores de DPOC têm uma prevalência aumentada de doença cardiovascular, incluindo doença coronariana, doença cerebrovascular e insuficiência vascular periférica, em relação à população em geral (56,5% *versus* 25,6%;  $p < 0,0001$ ); a associação ocorreu de forma

independente de fatores de risco cardiovascular convencionais, incluindo tabagismo (89).

Associação entre insuficiência cardíaca em DPOC tem sido apontada na literatura. Em pacientes com DPOC, o grau de obstrução avaliado pelo VEF<sub>1</sub> foi inversamente relacionado com a fração de ejeção do ventrículo esquerdo. Estudos recentes mostraram maiores prevalências de disfunção ventricular diastólica e sistólica também na DPOC leve. Insuficiência ventricular diastólica foi relatada mesmo na ausência de hipertensão arterial pulmonar (90, 91).

Em pacientes com doença cardiovascular estabelecida, a presença de DPOC está relacionada a maior mortalidade. Em estudo com 4.284 pacientes que receberam tratamento para doença cardíaca isquêmica, a taxa de mortalidade em três anos foi de 21% entre portadores de DPOC, e de 9% entre aqueles sem a doença (92). Estudo prospectivo observacional avaliando evolução de pacientes que sofreram infarto do miocárdio verificou taxas de mortalidade e de reinternação em um ano significativamente maiores em portadores de DPOC (93). Outro estudo, também avaliando mortalidade após hospitalização por infarto do miocárdio, identificou pior prognóstico entre portadores de DPOC, no entanto concluiu que a diferença se deveu a diferenças na assistência médica. Nesse estudo, a mortalidade em um ano foi quase o dobro (24,6% *versus* 13,8%; HR 1,86) entre pacientes com DPOC em relação àqueles sem a doença. Após ajuste para comorbidades, uso de medicamentos e outros tratamentos, o risco de mortalidade foi bastante reduzido (HR 1,14; IC 95% 1,07 a 1,21). Os autores concluem que grande parte da associação se deveu ao subtratamento de indivíduos com DPOC para fatores de risco e eventos cardiovasculares, identificando-se o uso menos frequente nesses pacientes de trombólise pré-hospitalar, anticoagulação, antiagregantes plaquetários, betabloqueadores, arteriografia de coronárias, e angioplastia coronariana percutânea (94).

No quadro 5 são apresentados dados dos principais estudos que avaliaram mortalidade cardiovascular relativa em indivíduos com DPOC.

Quadro 5. Mortalidade cardiovascular na DPOC

Estudo (Primeiro autor, ano)	Tamanho da amostra (n)	Seguimento médio (anos)	Proporção de mortes cardiovasculares/total de mortes (%)
Keistinen, 1998(95)	2727	8,5	26 (mulheres) 38 (homens)
Engstrom, 2001(96)	200	14	50
Garcia-Aymerich, 2003(97)	340	1,1	12
Celli, 2004(8)	625	2,3	14
Stavem, 2005(88)	405	26	45
Anthonisen, 2005(98)	5887	14,5	22
Curkendall, 2006(99)	7575	4	30
Calverley, 2007(100)	6112	3	16
McGarvey, 2011(101)	5992	4	23

Adaptado de Stone e colaboradores, 2012, pag 1056.(102)

## 2.6. DPOC E ATEROSCLEROSE

A aterosclerose é uma doença inflamatória crônica de origem multifatorial que ocorre em resposta a agressões à parede arterial, acometendo principalmente a camada íntima de artérias de médio e grande calibre (103). É caracterizada pelo acúmulo de lipídios, tecido fibrótico e células inflamatórias nas paredes das artérias (104, 105).

A aterosclerose é a principal causa de doença isquêmica cardíaca, acidente vascular encefálico e doença vascular periférica. A avaliação do comprometimento do sistema circulatório por aterosclerose tem utilidade no rastreamento e no diagnóstico de doença aterosclerótica, bem como na predição de risco de eventos cardiovasculares (103, 106-108). Essa avaliação se baseia, entre outros métodos, na identificação de placas de ateroma no leito vascular, principalmente por meio de métodos não invasivos, dentre os quais a ecografia de carótidas, o escore de cálcio coronariano (ECC) por tomografia, e o índice tornozelo-braquial (ITB) (109). O escore de cálcio coronariano é um marcador da carga de doença coronariana aterosclerótica, e mostra-se preditor de morbidade e mortalidade cardiovascular (110-114). A medida do ITB é de fácil execução e baixo custo, apresenta sensibilidade e especificidade adequadas para a identificação de doença arterial periférica, e há estudos mostrando que se correlaciona com a carga aterosclerótica sistêmica (115-118).

Vários estudos têm mostrado associação entre marcadores de aterosclerose e função pulmonar reduzida ou DPOC (104, 119-121). Recentemente, estudo com homens de meia-idade fumantes e não fumantes mostrou associação entre alteração na função pulmonar e presença de aterosclerose subclínica, com maior prevalência de placas carotídeas em indivíduos com limitação ao fluxo aéreo. A associação foi independente de carga tabágica, idade, índice de massa corporal, pressão arterial sistêmica, glicemia e colesterol (120).

Kim e colaboradores (122) avaliaram por ecografia a espessura da camada média-íntima da carótida (EMI) e dosaram níveis de PCR em 42 indivíduos com DPOC recém-diagnosticada e sem tratamento, comparando com indivíduos saudáveis. Neste estudo EMI e PCR foram significativamente maiores no grupo com DPOC do que em controles sem a doença. A EMI se mostrou mais associada com o valor absoluto do  $VEF_1$ , do que com a relação  $VEF_1/CVF$ , sendo esta um melhor

indicativo de obstrução ao fluxo aéreo. Nesse estudo não foi avaliado o VEF<sub>1</sub> em relação aos valores previstos (VEF<sub>1</sub>%).

Zureik e colaboradores (123) avaliaram a associação entre o pico de fluxo expiratório, um indicador de limitação ao fluxo aéreo, e a ocorrência de placas ateroscleróticas em carótidas em 656 indivíduos entre 59-71 anos de idade, sem história de acidente vascular encefálico ou doença cardíaca isquêmica. Foi observada correlação entre pico de fluxo expiratório e carga de doença aterosclerótica em carótidas, sendo que a associação permaneceu após ajuste para fatores de risco cardiovascular convencionais. Em outro estudo, o mesmo grupo de investigadores verificou associação entre função pulmonar, avaliada pelos valores absolutos de VEF<sub>1</sub> e CVF sem teste broncodilatador, e complacência arterial, avaliada por medida da velocidade de onda de pulso arterial (VOP), em 194 homens entre 30 e 70 anos sem doença coronariana. A VOP se mostrou associada de forma estatisticamente significativa aos valores de VEF<sub>1</sub> e CVF (coeficientes de correlação ajustados para idade e peso de -0,27 [p < 0,001] e -0,24 [p < 0,001], respectivamente). Ajuste para fatores de risco cardiovascular não teve repercussão significativa sobre os resultados, permanecendo a associação(124).

No estudo MESA (*The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*) foram avaliadas calcificação e distensibilidade aórtica por meio de ressonância magnética e tomografias de tórax e abdômen em indivíduos entre 45-84 anos sem manifestações clínicas de doença cardiovascular. Nesse estudo, o VEF<sub>1</sub> pré-broncodilatador em valores absolutos se correlacionou com a extensão da calcificação aórtica distal (0,76; IC 95% 0,60–0,97, p = 0,02), mas não com calcificação ou distensibilidade em aorta proximal (-0,04 mmHg<sup>-1</sup>; IC 95% 0,16–0,09 mmHg<sup>-1</sup>, p = 0,60). A associação entre VEF<sub>1</sub> e calcificação aórtica distal permaneceu após análise multivariada e foi independente de tabagismo bem como de outros fatores de risco cardiovascular conhecidos. Coeficiente de correlação entre calcificação aórtica distal e relação VEF<sub>1</sub>/CVF se mostrou não significativo após ajuste para fatores de risco cardiovascular. Calcificação e distensibilidade aórticas não se correlacionaram com extensão tomográfica do enfisema (125).

Dransfield e colaboradores (126) avaliaram escores de cálcio em aorta de 240 tabagistas e ex-tabagistas. Nesse estudo foi identificada correlação estatisticamente



significativa entre o escore de cálcio aórtico e extensão de enfisema em lobos superiores, carga tabágica, função pulmonar e idade na análise univariada. Na análise multivariada foi detectada correlação positiva entre escore de cálcio aórtico, extensão do enfisema e idade. Os autores concluem que a presença de enfisema em tomografia de tórax é fator de risco independente para aterosclerose aórtica.

Possível associação entre DPOC e aneurisma de aorta abdominal foi levantada inicialmente em 1985, sendo esta hipótese reforçada por vários estudos publicados desde lá (127). Meijer e colaboradores (128) verificaram que o diagnóstico de DPOC foi mais comum entre portadores de aneurisma de aorta abdominal do que entre fumantes com doença vascular periférica.

Estudo avaliando aterosclerose subclínica em fumantes que participaram do *Danish Lung Cancer Screening Trial* identificou associação entre DPOC e ECC, sendo o risco para calcificação de coronárias maior entre indivíduos com obstrução grave em relação aos não portadores de DPOC (OR 1,32; IC 95% 1,05-1,67). Indivíduos fumantes de longa data (n = 1.535) foram classificados em faixas de escore de cálcio conforme o escore Agatston, e em graus de obstrução ao fluxo aéreo segundo os critérios GOLD. Análise multivariada incluindo os fatores de risco idade, sexo masculino, hipercolesterolemia, hipertensão e tabagismo ativo mostrou associação independente entre DPOC e calcificação coronariana. Na definição de DPOC o valor fixo da relação  $VEF_1/CVF$  e não o limite inferior do previsto foi utilizado (121).

O estudo de Williams e colaboradores (129) avaliou ECC em 942 indivíduos, sendo 672 com DPOC. O estudo utilizou dados de uma coorte histórica, e teve por objetivo avaliar a associação entre calcificação coronariana e gravidade da obstrução, capacidade funcional e desfechos clínicos em pacientes com DPOC. A mediana dos valores de ECC foi significativamente maior no grupo com DPOC que entre fumantes sem DPOC e não fumantes (128, 75 e zero UA [Unidades Agaston], respectivamente;  $p < 0,001$ ). Indivíduos com DPOC também apresentaram valores de ECC em percentis mais elevados em relação a fumantes sem DPOC e não fumantes. O ECC se correlacionou com índice tabágico, mas não com  $VEF_1\%$ . Os autores concluem que portadores de DPOC são acometidos mais frequentemente por doença coronariana em relação a fumantes com função pulmonar normal e não

fumantes. Neste estudo, entretanto, apesar de o grupo com DPOC apresentar frequência significativamente maior de doença cardiovascular autorrelatada, os resultados não foram ajustados para fatores de risco cardiovasculares.

Estudo francês avaliou a prevalência de doença arterial periférica (DAP) e suas repercussões no exercício em indivíduos com mais de 60 anos portadores de DPOC. O índice tornozelo-braquial (ITB) foi o método usado para avaliação de doença arterial, e complacência arterial foi avaliada por meio de VOP. Capacidade para o exercício foi avaliada pelo teste da caminhada de seis minutos. A prevalência de DAP foi maior entre portadores de DPOC comparativamente a fumantes sem DPOC e não fumantes ( $81\% \pm 3\%$ ;  $49\% \pm 5\%$  e  $9\% \pm 2\%$ , respectivamente). A distância percorrida se correlacionou positivamente com o ITB e negativamente com a VOP em pacientes com DPOC (130).

Blum e colaboradores (131) estudaram 87 portadores de DPOC com vistas a avaliar a relação entre obesidade, gordura abdominal, DAP e função pulmonar. Indivíduos com DAP, avaliada por meio do ITB, tiveram pior função pulmonar, menor IMC e menor circunferência abdominal. Os autores se referem ao achado de relação inversa entre obesidade e aterosclerose nesta população como “paradoxo da obesidade” na DPOC.

Entre os estudos que não mostraram associação entre parâmetros espirométricos ou extensão de enfisema e aterosclerose, além daquele conduzido por Williams e colaboradores (129), previamente citado, estão os de Frantz e colaboradores (132), Romme e colaboradores (133) e Sverzellati e colaboradores (134), descritos a seguir.

Frantz e colaboradores (132) encontraram associação entre baixa difusão pulmonar pelo monóxido de carbono ( $DL_{CO}$ ), aumento do volume residual e placas ateroscleróticas em carótida. Nesse estudo, indivíduos ( $n=450$ ) com placas ateroscleróticas em carótidas tiveram menores valores de  $DL_{CO}$  e maior volume residual pulmonar do que indivíduos sem placas.  $VEF_1$  e diagnóstico de DPOC não se correlacionaram de forma independente com aterosclerose carotídea.

Romme e colaboradores (133) estudaram 119 indivíduos com DPOC com o objetivo de avaliar a relação entre DPOC, aterosclerose e osteoporose. Participantes foram classificados de acordo com o resultado da tomografia de coronárias em

ECC=0 (n=14),  $0 < \text{ECC} \leq 400$  (n=41) e  $\text{ECC} > 400$  (n=64). Nesse estudo, ECC elevado se associou a menor densidade óssea (OR 0,32;  $p=0,02$ ). Não se observou correlação do ECC com o  $\text{VEF}_1$  nem com a extensão do enfisema por tomografia.

O grupo de pesquisadores italianos liderado por Sverzellati (134) avaliou os resultados de escore de cálcio coronariano e atenuação pulmonar por tomografia em uma coorte de 1.159 fumantes pesados que haviam participado de estudo de rastreamento de câncer de pulmão. Nesse estudo o ECC não apresentou correlação estatisticamente significativa com enfisema pulmonar nem com o  $\text{VEF}_1$ . Da mesma forma, não houve associação entre ECC e índice tabágico. ECC acima de 400 UA se mostrou preditor de mortalidade. Este estudo também teve uma série de limitações, entre elas a aferição do  $\text{VEF}_1$  sem broncodilatador, o uso de cortes tomográficos relativamente espessos para obtenção do ECC (5mm) e a falta de dados referentes a fatores de risco cardiovascular.

## 2.7. MECANISMOS DE ASSOCIAÇÃO ENTRE DPOC E DOENÇA CARDIOVASCULAR

O mecanismo subjacente à relação entre DPOC e mortalidade cardiovascular, observada em estudos epidemiológicos, permanece em grande parte inexplicado. A hipótese de que a associação possa se dever ao compartilhamento de fatores de risco pelas duas doenças, principalmente o tabagismo, idade acima dos 45 anos e sexo masculino, é a mais investigada (102). Apesar de vários estudos clínicos terem mostrado associação entre DPOC e aterosclerose independente da carga tabágica, idade e sexo, muitos deles apresentam problemas metodológicos, como inadequada definição da doença, bem como falta de ajuste para potenciais fatores de confusão, como comorbidades e outros fatores de risco cardiovascular.

O tabagismo tem sido visto como o gatilho ambiental para o desenvolvimento de ambas as doenças em indivíduo com predisposição genética preexistente. É possível que indivíduos com baixa função pulmonar tenham predisposição genética para uma resposta inflamatória exacerbada, ou ainda que apresentem prejuízo em mecanismos de reparo, refletindo-se em maior dano pulmonar e vascular em decorrência de exposição a estímulos ambientais. Esta hipótese se fortalece na

observação de que apenas uma proporção relativamente baixa de fumantes desenvolve DPOC (13). A evolução de ambas as doenças ocorreria como processos fisiopatológicos paralelos e inter-relacionados, sem relação causal de um em relação a outro (135, 136).

Um  $VEF_1$  baixo não é específico para aumento no risco cardiovascular, uma vez que também prediz elevação do risco para morte por causas não respiratórias e não cardiovasculares (88, 137). Isso possivelmente reflete o fato de que muitas condições clínicas pulmonares ou extrapulmonares repercutem em alteração do  $VEF_1$ , sendo esse parâmetro provavelmente um marcador de exposição a grande variedade de fatores determinantes de saúde, difíceis de controlar matematicamente.

Vários modelos têm sido propostos com vistas a tentar entender e explicar a associação clínica e epidemiológica em questão. Considerando achados fisiopatológicos comuns e alterações em níveis celular e molecular, têm sido aventados vários mecanismos que poderiam explicar a ligação entre as duas doenças, como inflamação sistêmica, alterações nos mecanismos de reparo de dano tecidual, estresse oxidativo, envelhecimento e senescência; os mesmos são descritos a seguir:

### 2.7.1. Inflamação

A relação entre inflamação sistêmica e doença cardiovascular vem sendo intensamente investigada (138). Eventos cardiovasculares são acompanhados por resposta inflamatória e elevação de proteínas de fase aguda e outros marcadores inflamatórios. Além disso, há evidências de que o risco de eventos cardiovasculares importantes, como infarto agudo do miocárdio ou acidente vascular encefálico, aumenta após episódio de infecção aguda do trato respiratório ou vacinação (RR 4,95 para infarto e 3,19 para acidente vascular encefálico) (139).

A fisiopatogenia da aterosclerose apresenta semelhanças com os mecanismos envolvidos na patogênese da DPOC, sendo que lesões ateroscleróticas são sítios de atividade inflamatória. O fenômeno inicial no desenvolvimento da aterosclerose é a lesão endotelial. Adesão leucocitária, um dos eventos centrais na formação da

placa, não ocorre no endotélio humano normal. Em situação de inflamação sistêmica, entretanto, o endotélio expressa moléculas de adesão, como a molécula de adesão celular vascular tipo 1, o que permite a adesão de células inflamatórias circulantes (140).

Além do aumento da expressão de moléculas de adesão celular no endotélio lesado, citocinas como interleucina 1 (IL-1), IL-6 e TNF $\alpha$  possivelmente atuam facilitando a deposição de componentes da placa aterosclerótica(140). Gotsman e colaboradores (141) mediram marcadores inflamatórios (PCR e fibrinogênio) e citocinas (IL-1 $\beta$ , antagonista do receptor de IL-1, IL-6, IL-8, IL-10 e TNF $\alpha$ ) em pacientes submetidos a angiografia coronariana. Foi encontrada correlação positiva estatisticamente significativa entre os níveis de TNF $\alpha$ , IL-6 e a gravidade das lesões, avaliada pelo escore de Gensini. Neste estudo não foi encontrada correlação entre aterosclerose coronariana e os demais marcadores e citocinas avaliados.

A PCR está diretamente envolvida na formação do ateroma, podendo se depositar diretamente nas paredes das artérias, possivelmente via receptor de imunoglobulinas Fc gama (Fc $\gamma$ ) nos monócitos. Em presença de moléculas de LDL oxidadas, a PCR facilita a produção de células espumosas que atuam na formação de placas ateroscleróticas. Níveis séricos elevados de PCR são encontrados em ambas as doenças (142-144).

Hiperativação plaquetária é um componente central na formação do trombo. Estudos têm mostrado evidências de ativação plaquetária em indivíduos com DPOC e hipoxemia crônica, atribuída à ativação da COX-1 pela hipóxia, com decorrente aumento da produção de tromboxano A<sub>2</sub>(16, 145). A oxigenoterapia é capaz de reverter a hiperagregação plaquetária relacionada à hipoxemia crônica, bem como reduzir eventos tromboembólicos nessa população (146, 147).

A inflamação pode ser responsável pelo estado de hipercoagulabilidade observado em alguns pacientes com DPOC. PCR e IL-6 são capazes de estimular monócitos a produzir fator tecidual, uma glicoproteína de membrana que quando exposta ao sangue ativa a coagulação levando à formação do trombo. A PCR também ativa a cascata da coagulação por meio do complemento. Uma vez produzida, a trombina estimula a expressão de IL-6 por células musculares lisas da

parede de vasos. Dessa forma, a coagulação também atua amplificando a inflamação sistêmica (16).

Hamirani e colaboradores (148) conduziram uma revisão sistemática de estudos avaliando uma possível associação entre marcadores inflamatórios e aterosclerose coronariana, avaliada tomograficamente pelo escore de cálcio. No estudo, publicado em 2008, foram incluídos 12 trabalhos que avaliaram PCR, fibrinogênio, MMP-9, proteína quimiotática de monócitos, resistina, fosfolipase A<sub>2</sub> associada a lipoproteína, IL-6, TNF $\alpha$  e fator de crescimento de fibroblastos beta. Foi verificada grande variabilidade entre critérios de inclusão e métodos dos estudos incluídos. Na maioria dos estudos observou-se correlação fraca entre marcadores avaliados e calcificação coronariana. A associação foi mais frequentemente encontrada em mulheres, mas desapareceu após ajuste para fatores de risco tradicionais como peso e índice de massa corporal. Os autores concluem pela ausência de evidência conclusiva de associação entre marcadores e citocinas inflamatórias e calcificação coronariana.

Lesões ateroscleróticas frequentemente se tornam calcificadas. A calcificação pode se instalar precocemente e aumenta à medida que a doença progride e as placas se tornam mais complexas. Postula-se que citocinas imunomodulatórias e pró-inflamatórias facilitem o recrutamento de células semelhantes a osteoblastos e osteoclastos, resultando em deposição mineral. Citocinas envolvidas no metabolismo ósseo, incluindo algumas que estão elevadas na DPOC, estão presentes no microambiente da placa aterosclerótica, como ligando do receptor ativador de fator nuclear *kappa* B (RANKL), fator estimulante de colônias (CSF-1) e TNF $\alpha$  (149).

### 2.7.2. Estresse Oxidativo

Um evento central no desenvolvimento da aterosclerose é o acúmulo de lipoproteína de baixa densidade (LDL) na matriz subendotelial de paredes de vasos sanguíneos. Uma vez interiorizado na parede do vaso, o LDL sofre oxidação; a molécula de LDL oxidada dá origem a uma série de eventos que culminam na formação da placa, incluindo acúmulo de ésteres de colesterol nos macrófagos e

aumento da expressão de moléculas de adesão celular. ERO são responsáveis pela peroxidação lipídica das moléculas de LDL. ERO também são implicados em alterações do tônus vascular, desequilíbrio nos mecanismos de fibrinólise e na instabilidade da placa (150).

### 2.7.3. Ativação do Sistema Nervoso Simpático

Há evidências de que a ativação do sistema nervoso simpático está associada a aumento do risco para eventos cardiovasculares. Vários estudos têm mostrado que frequência cardíaca elevada é um fator de risco independente para morbimortalidade cardiovascular (151). Benefício de beta-bloqueadores adrenérgicos está bem demonstrado no tratamento e prevenção de doença isquêmica coronariana e insuficiência cardíaca na população em geral. Há estudos mostrando benefício de beta-bloqueadores cardiosseletivos na redução de mortalidade após infarto do miocárdio em portadores de DPOC, com bom perfil de segurança(152). Entretanto, a despeito das evidências de benefício, é possível que essa classe de medicamentos permaneça subutilizada por receio de efeitos adversos relacionados à piora da obstrução brônquica na população com DPOC (153).

Não há evidências conclusivas de aumento do risco de eventos cardiovasculares em pacientes com DPOC tratados com agonistas beta-2 adrenérgicos, frequentemente utilizados no tratamento da DPOC (84, 100).

### 2.7.4. Prejuízo nos Mecanismos de Reparo

Vários estudos têm mostrado evidência de elastólise aumentada em sítios extrapulmonares em portadores de DPOC. Em indivíduos com enfisema, elastólise na derme está associada à gravidade da destruição do parênquima pulmonar, e ocorre de forma independente da carga tabágica (154). Nas artérias, degradação da elastina está relacionada a aumento do colágeno, rigidez e espessamento das paredes do vaso (155).

Um polimorfismo da gelatinase B (MMP-9) está associado a enfisema em lobos superiores e rigidez arterial. Níveis aumentados de MMP-9 são encontrados no LBA de indivíduos com enfisema, e no soro de indivíduos com hipertensão sistólica e rigidez arterial (156-158).

Disfunção no endotélio vascular, incluindo alteração na reatividade à hipóxia e falhas nos mecanismos de reparo, é outra hipótese aventada como potencial mecanismo de ligação entre DPOC e doença cardiovascular(159). Células progenitoras endoteliais (CPE) são células pluripotentes derivadas da medula óssea que participam dos processos de reparo do endotélio vascular e angiogênese. Redução das CPE circulantes está associada a aterotrombogênese, bem como a eventos cardiovasculares (160). Há estudos demonstrando que CPE estão aumentadas na circulação pulmonar, e reduzidas na circulação sistêmica de portadores de DPOC (161).

#### 2.7.5. Envelhecimento e Senescência

A hipótese de que a DPOC é uma condição caracterizada por envelhecimento acelerado se baseia na observação de que muitas das manifestações da DPOC, incluindo a redução do fluxo aéreo e dilatação dos espaços aéreos distais, são também vistas no processo de envelhecimento considerado normal (162, 163). Do ponto de vista cardiovascular, é caracterizado pela rigidez arterial e aumento da resistência vascular periférica. Modelos animais de envelhecimento acelerado produzidos pela expressão alterada de genes como proteína 30 da senescência, ou *Klotho gene*, são caracterizados por redução da expectativa de vida, enrugamento cutâneo, osteoporose, enfisema, e rigidez arterial (164, 165). O fenômeno de senescência celular é caracterizado por telômeros curtos ou danificados, com alterações resultantes no ciclo celular, bem como na função e morfologia. Células senescentes apresentam maior liberação de citocinas inflamatórias e aumento da atividade de metaloproteinases de matriz. Nos vasos sanguíneos, estão associadas a disfunção endotelial e aterosclerose (166, 167). Estresse oxidativo e inflamação, frequentes na DPOC, podem acelerar o encurtamento dos telômeros, e consequentemente o processo de envelhecimento (168, 169).



Há evidências de que o tabagismo está associado a encurtamento de telômeros em leucócitos, o que por sua vez está relacionado a aumento da mortalidade cardiovascular e total (170-172). Há estudos mostrando níveis aumentados de marcadores de senescência celular e apoptose em células alveolares de pulmões de indivíduos com enfisema (173). Da mesma forma, telômeros curtos têm sido demonstrados em placas ateroscleróticas, bem como no endotélio vascular de portadores de cardiopatia isquêmica (174).

Possíveis mecanismos moleculares envolvidos na associação entre aterosclerose e DPOC estão sucintamente representados na figura 1.

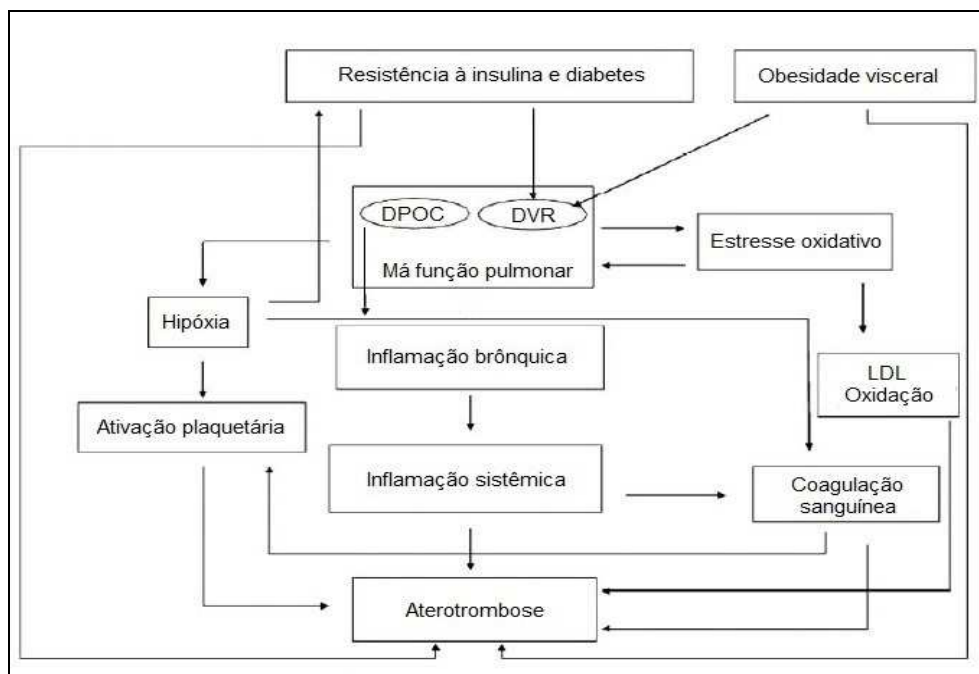


Figura 1. Fatores metabólicos e moleculares envolvidos na fisiopatologia da aterosclerose na DPOC. Adaptado de Fimognari, 2010, pag. 581 (16).

### 3. JUSTIFICATIVA

O estado do conhecimento atual aponta para uma complexa associação clínica e epidemiológica entre doença cardiovascular e DPOC, não totalmente explicada pelo compartilhamento de fatores de risco comuns, como o tabagismo. Os resultados de estudos avaliando a associação entre as duas doenças são contraditórios, e muitos envolvem problemas metodológicos, incluindo a definição de DPOC e a falta de controle de fatores de confusão, principalmente fatores de risco cardiovascular. Considerando-se a existência de mecanismos moleculares e fisiopatológicos comuns às duas doenças, é possível que portadores de DPOC sejam predispostos ao acometimento por outras condições clínicas com substrato inflamatório, como sabidamente é o caso da aterosclerose.

O presente trabalho foi desenvolvido nesse contexto, com vistas a contribuir para o conhecimento a respeito da relação entre DPOC e doença cardiovascular. As seguintes questões de pesquisa foram formuladas:

- a) A DPOC é fator de risco independente para aterosclerose em tabagistas pesados?
- b) A inflamação sistêmica observada na DPOC aumenta o risco de aterosclerose em tabagistas pesados?
- c) Existe relação entre função pulmonar, avaliada pelo VEF<sub>1</sub> em relação ao previsto, e marcadores de aterosclerose em tabagistas pesados?

## 4. OBJETIVOS

### 4.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a associação entre aterosclerose e doença pulmonar obstrutiva crônica em tabagistas pesados.

### 4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Descrever e comparar os valores de escore de cálcio coronariano, índice tornozelo braquial e proteína C reativa em tabagistas pesados com espirometria normal e em indivíduos com DPOC.

Avaliar a relação entre inflamação sistêmica, expressa por elevação da proteína C reativa sérica, e aterosclerose em tabagistas pesados com espirometria normal e em tabagistas com DPOC.

Avaliar a relação entre a função pulmonar, avaliada pelo VEF<sub>1</sub> em relação ao previsto, e aterosclerose em tabagistas pesados com espirometria normal e em tabagistas com DPOC.

## 5. REFERÊNCIAS

1. Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(4):347-65.
2. Jardim JR, Oliveira J, Nascimento O. II Consenso Brasileiro sobre Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. *Jornal Brasileiro de Pneumologia.* 2004;30(5):S1-S42.
3. Ministério da Saúde do Brasil. DATASUS [homepage internet]: Ministerio da Saúde - BR.; [10/03/2010]. Available from: [www.datasus.gov.br](http://www.datasus.gov.br).
4. Hnizdo E, Sullivan PA, Bang KM, Wagner G. Association between Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Employment by Industry and Occupation in the US Population: A Study of Data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *American Journal of Epidemiology.* 2002;156(8):738-46.
5. Godtfredsen NS, Lam TH, Hansel TT, Leon ME, Gray N, Dresler C, et al. COPD-related morbidity and mortality after smoking cessation: status of the evidence. *Eur Respir J.* 2008;32(4):844-53.
6. MacNee W. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2005;2:258 - 66.
7. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(5):1256-76.
8. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2004;350(10):1005-12.
9. Higgins MW, Keller JB. Predictors of mortality in the adult population of Tecumseh. *Arch Environ Health.* 1970;21(3):418-24.
10. Schroeder EB, Welch VL, Couper D, Nieto FJ, Liao D, Rosamond WD, et al. Lung function and incident coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am J Epidemiol.* 2003;158(12):1171-81.
11. Bäck M. Atherosclerosis, COPD and chronic inflammation. *Respiratory Medicine COPD Update.* 2008;4:60-5.
12. Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB, Agustí AG. Mortality in COPD: Role of comorbidities. *Eur Respir J.* 2006;28(6):1245-57.

13. Young RP, Hopkins R, Eaton TE. Forced expiratory volume in one second: not just a lung function test but a marker of premature death from all causes. *Eur Respir J*. 2007;30(4):616-22.
14. Maclay JD, McAllister DA, Macnee W. Cardiovascular risk in chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology*. 2007;12(5):634-41.
15. Abdullaev R, Ershov NG, Kaminskaia GO, Gubkina MF, Ovsiankina ES. [A systemic inflammatory response in teenagers with new-onset tuberculosis]. *Probl Tuberk Bolezn Legk*. 2008(1):11-7.
16. Fimognari FL, Scarlata S, Antonelli-Incalzi R. Why are people with "poor lung function" at increased atherothrombotic risk? A critical review with potential therapeutic indications. *Curr Vasc Pharmacol*. 2010;8(4):573-86.
17. Onufrak S, Abramson J, Vaccarino V. Adult-onset asthma is associated with increased carotid atherosclerosis among women in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Atherosclerosis*. 2007;195(1):129-37.
18. Calverley PM, Scott S. Is airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) a risk factor for cardiovascular events? *COPD*. 2006;3(4):233-42.
19. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino DM. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2006;28(3):523-32.
20. World Health Organization. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) Fact sheet N°315 [updated oct 2013/02/13]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs315/en/>.
21. Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR, Muino A, Lopez MV, Valdivia G, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet*. 2005;366(9500):1875-81.
22. Menezes AM, Jardim JR, Pérez-Padilla R, Camelier A, Rosa F, Nascimento O, et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease and associated factors: the PLATINO Study in São Paulo, Brazil. *Cad Saude Publica*. 2005;21(5):1565-73.
23. Prescott E, Bjerg AM, Andersen PK, Lange P, Vestbo J. Gender difference in smoking effects on lung function and risk of hospitalization for COPD: results from a Danish longitudinal population study. *Eur Respir J*. 1997;10(4):822-7.
24. Mannino DM, Buist AS. Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends. *Lancet*. 2007;370(9589):765-73.

25. Center for Disease Control and Prevention. Deaths: Final Data for 2009. National Vital Statistics Reports [Internet]. 60(03):[01-17 pp.]. Available from: [http://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr60/nvsr60\\_03.pdf](http://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr60/nvsr60_03.pdf).
26. Lopez AD, Shibuya K, Rao C, Mathers CD, Hansell AL, Held LS, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur Respir J*. 2006;27(2):397-412.
27. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med*. 2006;3(11):e442.
28. Murray C, Lopez A. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 1997;349:1498-504.
29. Ramires BR, de Oliveira EP, Pimentel GD, McLellan KC, Nakato DM, Faganello MM, et al. Resting energy expenditure and carbohydrate oxidation are higher in elderly patients with COPD: a case control study. *Nutr J*. 2012;11:37.
30. Sergi G, Coin A, Marin S, Vianello A, Manzan A, Peruzza S, et al. Body composition and resting energy expenditure in elderly male patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*. 2006;100(11):1918-24.
31. Remels AH, Gosker HR, van der Velden J, Langen RC, Schols AM. Systemic inflammation and skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease: state of the art and novel insights in regulation of muscle plasticity. *Clin Chest Med*. 2007;28(3):537-52.
32. Decramer M, Rennard S, Troosters T, Mapel DW, Giardino N, Mannino D, et al. COPD as a lung disease with systemic consequences—clinical impact, mechanisms, and potential for early intervention. *COPD*. 2008;5(4):235-56.
33. Dourado VZ, Tanni SE, Vale SA, Faganello MM, Sanchez FF, Godoy I. Systemic manifestations in chronic obstructive pulmonary disease. *J Bras Pneumol*. 2006;32(2):161-71.
34. Rennard S, Vestbo J. Natural histories of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5:878 - 83.
35. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention do COPD updated 2014 [20/02/2014]. Available from: <http://www.goldcopd.org>.
36. Fischer BM, Pavlisko E, Voynow JA. Pathogenic triad in COPD: oxidative stress, protease-antiprotease imbalance, and inflammation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2011;6:413-21.

37. Barnes PJ, Shapiro SD, Pauwels RA. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms. *Eur Respir J*. 2003;22(4):672-88.
38. Tetley TD. Inflammatory cells and chronic obstructive pulmonary disease. *Current drug targets Inflammation and allergy*. 2005;4(6):607-18.
39. Shapiro SD. The macrophage in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160(5 Pt 2):S29-32.
40. King TE, Savici D, Campbell PA. Phagocytosis and killing of *Listeria monocytogenes* by alveolar macrophages: smokers versus nonsmokers. *J Infect Dis*. 1988;158(6):1309-16.
41. Birrell MA, Wong S, Catley MC, Belvisi MG. Impact of tobacco-smoke on key signaling pathways in the innate immune response in lung macrophages. *J Cell Physiol*. 2008;214(1):27-37.
42. Retamales I, Elliott WM, Meshi B, Coxson HO, Pare PD, Sciruba FC, et al. Amplification of inflammation in emphysema and its association with latent adenoviral infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(3):469-73.
43. Di Stefano A, Capelli A, Lusuardi M, Balbo P, Vecchio C, Maestrelli P, et al. Severity of airflow limitation is associated with severity of airway inflammation in smokers. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158(4):1277-85.
44. Russell RE, Thorley A, Culpitt SV, Dodd S, Donnelly LE, Demattos C, et al. Alveolar macrophage-mediated elastolysis: roles of matrix metalloproteinases, cysteine, and serine proteases. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2002;283(4):L867-73.
45. Finkelstein R, Fraser RS, Ghezzi H, Cosio MG. Alveolar inflammation and its relation to emphysema in smokers. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152(5 Pt 1):1666-72.
46. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, Woods R, Elliott WM, Buzatu L, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2004;350(26):2645-53.
47. Stănescu D, Sanna A, Veriter C, Kostianev S, Calcagni PG, Fabbri LM, et al. Airways obstruction, chronic expectoration, and rapid decline of FEV1 in smokers are associated with increased levels of sputum neutrophils. *Thorax*. 1996;51(3):267-71.
48. Sietta M, Baraldo S, Corbino L, Turato G, Braccioni F, Rea F, et al. CD8+ve cells in the lungs of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160(2):711-7.

49. Sze M, Dimitriu PA, Suzuki M, McDonough JE, Gosselink JV, Elliott MW, et al. Host response to the lung microbiome in lung tissue undergoing emphysematous destruction. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11 Suppl 1:S77.
50. Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax*. 2004;59(7):574-80.
51. Sethi S, Murphy TF. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease in 2000: a state-of-the-art review. *Clin Microbiol Rev*. 2001;14(2):336-63.
52. Rahman I, Li XY, Donaldson K, Harrison DJ, MacNee W. Glutathione homeostasis in alveolar epithelial cells in vitro and lung in vivo under oxidative stress. *Am J Physiol*. 1995;269(3 Pt 1):L285-92.
53. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol*. 2007;39(1):44-84.
54. Janoff A, Carp H, Laurent P, Raju L. The role of oxidative processes in emphysema. *Am Rev Respir Dis*. 1983;127(2):S31-8.
55. Laurent P, Janoff A, Kagan HM. Cigarette smoke blocks cross-linking of elastin in vitro. *Am Rev Respir Dis*. 1983;127(2):189-92.
56. Dekhuijzen PN, Aben KK, Dekker I, Aarts LP, Wielders PL, van Herwaarden CL, et al. Increased exhalation of hydrogen peroxide in patients with stable and unstable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154(3 Pt 1):813-6.
57. Schaberg T, Haller H, Rau M, Kaiser D, Fassbender M, Lode H. Superoxide anion release induced by platelet-activating factor is increased in human alveolar macrophages from smokers. *Eur Respir J*. 1992;5(4):387-93.
58. Schaberg T, Lauer C, Lode H, Fischer J, Haller H. Increased number of alveolar macrophages expressing adhesion molecules of the leukocyte adhesion molecule family in smoking subjects. Association with cell-binding ability and superoxide anion production. *Am Rev Respir Dis*. 1992;146(5 Pt 1):1287-93.
59. Ghio AJ, Hilborn ED, Stonehuerner JG, Dailey LA, Carter JD, Richards JH, et al. Particulate matter in cigarette smoke alters iron homeostasis to produce a biological effect. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(11):1130-8.
60. Ichinose M, Sugiura H, Yamagata S, Koarai A, Shirato K. Increase in reactive nitrogen species production in chronic obstructive pulmonary disease airways. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(2 Pt 1):701-6.



61. Malhotra D, Thimmulappa R, Navas-Acien A, Sandford A, Elliott M, Singh A, et al. Decline in NRF2-regulated antioxidants in chronic obstructive pulmonary disease lungs due to loss of its positive regulator, DJ-1. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(6):592-604.
62. Decramer M, Rutten-van Molken M, Dekhuijzen PN, Troosters T, van Herwaarden C, Pellegrino R, et al. Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study, BRONCUS): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005;365(9470):1552-60.
63. Finkel T, Holbrook NJ. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. *Nature*. 2000;408(6809):239-47.
64. MacNee W. Accelerated lung aging: a novel pathogenic mechanism of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Biochem Soc Trans*. 2009;37(Pt 4):819-23.
65. Shapiro SD. Proteinases in chronic obstructive pulmonary disease. *Biochem Soc Trans*. 2002;30(2):98-102.
66. Cavarra E, Bartalesi B, Lucattelli M, Fineschi S, Lunghi B, Gambelli F, et al. Effects of cigarette smoke in mice with different levels of alpha(1)-proteinase inhibitor and sensitivity to oxidants. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(5):886-90.
67. Sevenoaks MJ, Stockley RA. Chronic Obstructive Pulmonary Disease, inflammation and co-morbidity--a common inflammatory phenotype? *Respir Res*. 2006;7:70.
68. Noguera A, Batle S, Miralles C, Iglesias J, Busquets X, MacNee W, et al. Enhanced neutrophil response in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2001;56(6):432-7.
69. Vernooij JH, Küçükaycan M, Jacobs JA, Chavannes NH, Buurman WA, Dentener MA, et al. Local and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: soluble tumor necrosis factor receptors are increased in sputum. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(9):1218-24.
70. Agustí A, Edwards LD, Rennard SI, MacNee W, Tal-Singer R, Miller BE, et al. Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD: a novel phenotype. *PLoS One*. 2012;7(5):e37483.
71. Allin KH, Bojesen SE, Nordestgaard BG. Baseline C-reactive protein is associated with incident cancer and survival in patients with cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27(13):2217-24.
72. Broekhuizen R, Wouters EF, Creutzberg EC, Schols AM. Raised CRP levels mark metabolic and functional impairment in advanced COPD. *Thorax*. 2006;61(1):17-22.

73. Di Francia M, Barbier D, Mege JL, Orehek J. Tumor necrosis factor- $\alpha$  levels and weight loss in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;150(5 Pt 1):1453-5.
74. Vernooij JH, Reynaert N, Wolfs TG, Cloots RH, Haegens A, de Vries B, et al. Rapid pulmonary expression of acute-phase reactants after local lipopolysaccharide exposure in mice is followed by an interleukin-6 mediated systemic acute-phase response. *Exp Lung Res*. 2005;31(9-10):855-71.
75. Thomsen M, Dahl M, Lange P, Vestbo J, Nordestgaard BG. Inflammatory biomarkers and comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(10):982-8.
76. Aksu F, Capan N, Aksu K, Ofluoglu R, Canbakan S, Yavuz B, et al. C-reactive protein levels are raised in stable Chronic obstructive pulmonary disease patients independent of smoking behavior and biomass exposure. *J Thorac Dis*. 2013;5(4):414-21.
77. Takabatake N, Nakamura H, Abe S, Inoue S, Hino T, Saito H, et al. The relationship between chronic hypoxemia and activation of the tumor necrosis factor- $\alpha$  system in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(4 Pt 1):1179-84.
78. Madjdpour C, Jewell UR, Kneller S, Ziegler U, Schwendener R, Booy C, et al. Decreased alveolar oxygen induces lung inflammation. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2003;284(2):L360-7.
79. Wouters EF. Local and systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2005;2(1):26-33.
80. Dickens J, Miller B, Edwards L, Silverman E, Lomas D, Tal-Singer R, et al. COPD association and repeatability of blood biomarkers in the ECLIPSE cohort. *Respiratory Research*. 2011;12(1):146.
81. Zvezdin B, Milutinov S, Kojicic M, Hadnadjev M, Hromis S, Markovic M, et al. A postmortem analysis of major causes of early death in patients hospitalized with COPD exacerbation. *Chest*. 2009;136(2):376-80.
82. Hole DJ, Watt GC, Davey-Smith G, Hart CL, Gillis CR, Hawthorne VM. Impaired lung function and mortality risk in men and women: findings from the Renfrew and Paisley prospective population study. *BMJ*. 1996;313(7059):711-5; discussion 5-6.
83. Janssens JP, Herrmann F, MacGee W, Michel JP. Cause of death in older patients with anatomic-pathological evidence of chronic bronchitis or emphysema: a case-control study based on autopsy findings. *J Am Geriatr Soc*. 2001;49(5):571-6.

84. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al. Cardiovascular events in patients with COPD: TORCH study results. *Thorax*. 2010;65(8):719-25.
85. Anthonisen NR, Connett JE, Enright PL, Manfreda J. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(3):333-9.
86. Anthonisen NR. Lung Health Study. *Am Rev Respir Dis*. 1989;140(4):871-2.
87. Ferrie JE, Singh-Manoux A, Kivimäki M, Mindell J, Breeze E, Smith GD, et al. Cardiorespiratory risk factors as predictors of 40-year mortality in women and men. *Heart*. 2009;95(15):1250-7.
88. Stavem K, Aaser E, Sandvik L, Bjornholt JV, Erikssen G, Thaulow E, et al. Lung function, smoking and mortality in a 26-year follow-up of healthy middle-aged males. *Eur Respir J*. 2005;25(4):618-25.
89. Finkelstein J, Cha E, Scharf SM. Chronic obstructive pulmonary disease as an independent risk factor for cardiovascular morbidity. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2009;4:337-49.
90. Yilmaz R, Gencer M, Ceylan E, Demirbag R. Impact of chronic obstructive pulmonary disease with pulmonary hypertension on both left ventricular systolic and diastolic performance. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18(8):873-81.
91. Funk GC, Lang I, Schenk P, Valipour A, Hartl S, Burghuber OC. Left ventricular diastolic dysfunction in patients with COPD in the presence and absence of elevated pulmonary arterial pressure. *Chest*. 2008;133(6):1354-9.
92. Berger JS, Sanborn TA, Sherman W, Brown DL. Effect of chronic obstructive pulmonary disease on survival of patients with coronary heart disease having percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2004;94(5):649-51.
93. Salisbury AC, Reid KJ, Spertus JA. Impact of chronic obstructive pulmonary disease on post-myocardial infarction outcomes. *Am J Cardiol*. 2007;99(5):636-41.
94. Andell P, Koul S, Martinsson A, Sundström J, Jernberg T, Smith JG, et al. Impact of chronic obstructive pulmonary disease on morbidity and mortality after myocardial infarction. *Open Heart* [Internet]. 2014; 1(1):[1-8. pp.]. Available from: <http://openheart.bmj.com/content/1/1/e000002.full.pdf>.
95. Keistinen T, Tuuponen T, Kivelä SL. Survival experience of the population needing hospital treatment for asthma or COPD at age 50-54 years. *Respir Med*. 1998;92(3):568-72.
96. Engström G, Wollmer P, Hedblad B, Juul-Möller S, Valind S, Janzon L. Occurrence and prognostic significance of ventricular arrhythmia is related to

pulmonary function: a study from "men born in 1914," Malmö, Sweden. *Circulation*. 2001;103(25):3086-91.

97. Garcia-Aymerich J, Farrero E, Félez MA, Izquierdo J, Marrades RM, Antó JM, et al. Risk factors of readmission to hospital for a COPD exacerbation: a prospective study. *Thorax*. 2003;58(2):100-5.

98. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, Manfreda J, Kanner RE, Connett JE. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med*. 2005;142(4):233-9.

99. Curkendall SM, DeLuise C, Jones JK, Lanes S, Stang MR, Goehring E, et al. Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease, Saskatchewan Canada cardiovascular disease in COPD patients. *Ann Epidemiol*. 2006;16(1):63-70.

100. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2007;356(8):775-89.

101. McGarvey LP, Magder S, Burkhart D, Kesten S, Liu D, Manuel RC, et al. Cause-specific mortality adjudication in the UPLIFT® COPD trial: findings and recommendations. *Respir Med*. 2012;106(4):515-21.

102. Stone IS, Barnes NC, Petersen SE. Chronic obstructive pulmonary disease: a modifiable risk factor for cardiovascular disease? *Heart*. 2012;98(14):1055-62.

103. Xavier HT, Izar MC, Faria Neto JR, Assad MH, Rocha VZ, Sposito ACF, F. A. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. *Arq Bras Cardiol*. 2013;101(4 suppl 1):1-20.

104. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature*. 1993;362(6423):801-9.

105. Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature*. 2000;407(6801):233-41.

106. Erbel R, Mohlenkamp S, Moebus S, Schmermund A, Lehmann N, Stang A, et al. Coronary risk stratification, discrimination, and reclassification improvement based on quantification of subclinical coronary atherosclerosis: the Heinz Nixdorf Recall study. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(17):1397-406.

107. Greenland P, Bonow RO, Brundage BH, Budoff MJ, Eisenberg MJ, Grundy SM, et al. ACCF/AHA 2007 clinical expert consensus document on coronary artery calcium scoring by computed tomography in global cardiovascular risk assessment and in evaluation of patients with chest pain: a report of the American College of Cardiology Foundation Clinical Expert Consensus Task Force (ACCF/AHA Writing

Committee to Update the 2000 Expert Consensus Document on Electron Beam Computed Tomography). *Circulation*. 2007;115(3):402-26.

108. Expert Panel on Detection EaToHBCiA. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285(19):2486-97.

109. Sangiorgi G, Rumberger JA, Severson A, Edwards WD, Gregoire J, Fitzpatrick LA, et al. Arterial calcification and not lumen stenosis is highly correlated with atherosclerotic plaque burden in humans: a histologic study of 723 coronary artery segments using nondecalcifying methodology. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31(1):126-33.

110. Greenland P, LaBree L, Azen SP, Doherty TM, Detrano RC. Coronary artery calcium score combined with Framingham score for risk prediction in asymptomatic individuals. *JAMA*. 2004;291(2):210-5.

111. Shaw LJ, Raggi P, Schisterman E, Berman DS, Callister TQ. Prognostic value of cardiac risk factors and coronary artery calcium screening for all-cause mortality. *Radiology*. 2003;228(3):826-33.

112. Pletcher MJ, Tice JA, Pignone M, Browner WS. Using the coronary artery calcium score to predict coronary heart disease events: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2004;164(12):1285-92.

113. McClelland RL, Nasir K, Budoff M, Blumenthal RS, Kronmal RA. Arterial age as a function of coronary artery calcium (from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis [MESA]). *Am J Cardiol*. 2009;103(1):59-63.

114. Pletcher MJ, Tice JA, Pignone M, McCulloch C, Callister TQ, Browner WS. What does my patient's coronary artery calcium score mean? Combining information from the coronary artery calcium score with information from conventional risk factors to estimate coronary heart disease risk. *BMC Med* [Internet]. 2004 Aug PMC515311]; 2:[31 p.]. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1741-7015/2/31>.

115. Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, Chambless LE, et al. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA*. 2008;300(2):197-208.

116. Bruggenjurgen B, Ezzat N, Kardos P, Buhl R. Economic evaluation of BDP/formoterol fixed vs two single inhalers in asthma treatment. *Allergy*. 2010;65(9):1108-15.

117. Aboyans V, Criqui MH, Abraham P, Allison MA, Creager MA, Diehm C, et al. Measurement and Interpretation of the Ankle-Brachial Index: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2012;126(24):2890-909.

118. Dachun X, Jue L, Liling Z, Yawei X, Dayi H, Pagoto SL, et al. Sensitivity and specificity of the ankle-brachial index to diagnose peripheral artery disease: a structured review. *Vasc Med*. 2010;15(5):361-9.
119. Faxon DP, Fuster V, Libby P, Beckman JA, Hiatt WR, Thompson RW, et al. Atherosclerotic Vascular Disease Conference: Writing Group III: pathophysiology. *Circulation*. 2004;109(21):2617-25.
120. Iwamoto H, Yokoyama A, Kitahara Y, Ishikawa N, Haruta Y, Yamane K, et al. Airflow limitation in smokers is associated with subclinical atherosclerosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179(1):35-40.
121. Rasmussen T, Køber L, Pedersen JH, Dirksen A, Thomsen LH, Stender S, et al. Relationship between chronic obstructive pulmonary disease and subclinical coronary artery disease in long-term smokers. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013;14(12):1159-66.
122. Kim SJ, Yoon DW, Lee EJ, Hur GY, Jung KH, Lee SY, et al. Carotid atherosclerosis in patients with untreated chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2011;15(9):1265-70.
123. Zureik M, Kauffmann F, Touboul PJ, Courbon D, Ducimetière P. Association between peak expiratory flow and the development of carotid atherosclerotic plaques. *Arch Intern Med*. 2001;161(13):1669-76.
124. Zureik M, Benetos A, Neukirch C, Courbon D, Bean K, Thomas F, et al. Reduced pulmonary function is associated with central arterial stiffness in men. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(12):2181-5.
125. McAllister DA, MacNee W, Duprez D, Hoffman EA, Vogel-Claussen J, Criqui MH, et al. Pulmonary function is associated with distal aortic calcium, not proximal aortic distensibility. MESA lung study. *COPD*. 2011;8(2):71-8.
126. Dransfield MT, Huang F, Nath H, Singh SP, Bailey WC, Washko GR. CT emphysema predicts thoracic aortic calcification in smokers with and without COPD. *COPD*. 2010;7(6):404-10.
127. Cronenwett JL, Murphy TF, Zelenock GB, Whitehouse WM, Lindenauer SM, Graham LM, et al. Actuarial analysis of variables associated with rupture of small abdominal aortic aneurysms. *Surgery*. 1985;98(3):472-83.
128. Meijer CA, Kokje VB, van Tongeren RB, Hamming JF, van Bockel JH, Möller GM, et al. An association between chronic obstructive pulmonary disease and abdominal aortic aneurysm beyond smoking: results from a case-control study. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2012;44(2):153-7.

129. Williams MC, Murchison JT, Edwards LD, Agustí A, Bakke P, Calverley PM, et al. Coronary artery calcification is increased in patients with COPD and associated with increased morbidity and mortality. *Thorax*. 2014.
130. Castagna O, Boussuges A, Nussbaum E, Marqueste L, Brisswalter J. Peripheral arterial disease: an underestimated aetiology of exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2008;15(3):270-7.
131. Blum A, Simsolo C, Sirchan R, Haiek S. "Obesity paradox" in chronic obstructive pulmonary disease. *Isr Med Assoc J*. 2011;13(11):672-5.
132. Frantz S, Nihlén U, Dencker M, Engström G, Löfdahl CG, Wollmer P. Atherosclerotic plaques in the internal carotid artery and associations with lung function assessed by different methods. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2012;32(2):120-5.
133. Romme EA, McAllister DA, Murchison JT, Van Beek EJ, Petrides GS, Price CO, et al. Associations between COPD related manifestations: a cross-sectional study. *Respir Res* [Internet]. 2013 PMC3840707; 14(1):[129 p.]. Available from: <http://respiratory-research.com/content/14/1/129>.
134. Sverzellati N, Cademartiri F, Bravi F, Martini C, Gira FA, Maffei E, et al. Relationship and prognostic value of modified coronary artery calcium score, FEV1, and emphysema in lung cancer screening population: the MILD trial. *Radiology*. 2012;262(2):460-7.
135. Todd JL, Goldstein DB, Ge D, Christie J, Palmer SM. The state of genome-wide association studies in pulmonary disease: a new perspective. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(8):873-80.
136. O'Donnell CJ, Nabel EG. Genomics of cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2011;365(22):2098-109.
137. Knuiman MW, James AL, Divitini ML, Ryan G, Bartholomew HC, Musk AW. Lung function, respiratory symptoms, and mortality: results from the Busselton Health Study. *Ann Epidemiol*. 1999;9(5):297-306.
138. Man SF, Van Eeden S, Sin DD. Vascular risk in chronic obstructive pulmonary disease: role of inflammation and other mediators. *Can J Cardiol*. 2012;28(6):653-61.
139. Smeeth L, Thomas SL, Hall AJ, Hubbard R, Farrington P, Vallance P. Risk of myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination. *N Engl J Med*. 2004;351(25):2611-8.

140. Verma S, Li SH, Badiwala MV, Weisel RD, Fedak PW, Li RK, et al. Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein. *Circulation*. 2002;105(16):1890-6.
141. Gotsman I, Stabholz A, Planer D, Pugatsch T, Lapidus L, Novikov Y, et al. Serum cytokine tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 associated with the severity of coronary artery disease: indicators of an active inflammatory burden? *Isr Med Assoc J*. 2008;10(7):494-8.
142. Casiglia E, Tikhonoff V. Inflammatory and coagulative markers of atherosclerosis. *Eur Heart J*. 2007;28(3):271-3.
143. Cook NR, Buring JE, Ridker PM. The effect of including C-reactive protein in cardiovascular risk prediction models for women. *Ann Intern Med*. 2006;145(1):21-9.
144. Yeh ET, Anderson HV, Pasceri V, Willerson JT. C-reactive protein: linking inflammation to cardiovascular complications. *Circulation*. 2001;104(9):974-5.
145. Maclay JD, McAllister DA, Johnston S, Raftis J, McGuinness C, Deans A, et al. Increased platelet activation in patients with stable and acute exacerbation of COPD. *Thorax*. 2011;66(9):769-74.
146. Ekström MP, Jøgréus C, Ström KE. Comorbidity and sex-related differences in mortality in oxygen-dependent chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One* [Internet]. 2012 PMC3338527; 7(4):[e35806 p.]. Available from: <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0035806>.
147. Ekström MP, Hermansson AB, Ström KE. Effects of cardiovascular drugs on mortality in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(7):715-20.
148. Hamirani YS, Pandey S, Rivera JJ, Ndumele C, Budoff MJ, Blumenthal RS, et al. Markers of inflammation and coronary artery calcification: a systematic review. *Atherosclerosis*. 2008;201(1):1-7.
149. Doherty TM, Asotra K, Fitzpatrick LA, Qiao JH, Wilkin DJ, Detrano RC, et al. Calcification in atherosclerosis: bone biology and chronic inflammation at the arterial crossroads. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(20):11201-6.
150. Papaharalambus CA, Griending KK. Basic mechanisms of oxidative stress and reactive oxygen species in cardiovascular injury. *Trends Cardiovasc Med*. 2007;17(2):48-54.
151. Curtis BM, O'Keefe JH. Autonomic tone as a cardiovascular risk factor: the dangers of chronic fight or flight. *Mayo Clin Proc*. 2002;77(1):45-54.



152. Salpeter S, Ormiston T, Salpeter E. Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005(4):Cd003566.
153. Egred M, Shaw S, Mohammad B, Waitt P, Rodrigues E. Under-use of beta-blockers in patients with ischaemic heart disease and concomitant chronic obstructive pulmonary disease. *QJM.* 2005;98(7):493-7.
154. Patel BD, Loo WJ, Tasker AD, Screatton NJ, Burrows NP, Silverman EK, et al. Smoking related COPD and facial wrinkling: is there a common susceptibility? *Thorax.* 2006;61(7):568-71.
155. Zieman SJ, Melenovsky V, Kass DA. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25(5):932-43.
156. Finlay GA, Russell KJ, McMahon KJ, D'arcy EM, Masterson JB, FitzGerald MX, et al. Elevated levels of matrix metalloproteinases in bronchoalveolar lavage fluid of emphysematous patients. *Thorax.* 1997;52(6):502-6.
157. Finlay GA, O'Driscoll LR, Russell KJ, D'Arcy EM, Masterson JB, FitzGerald MX, et al. Matrix metalloproteinase expression and production by alveolar macrophages in emphysema. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;156(1):240-7.
158. Yasmin, McEniery CM, Wallace S, Dakham Z, Pulsalkar P, Pusalkar P, et al. Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), MMP-2, and serum elastase activity are associated with systolic hypertension and arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25(2):372.
159. Peinado VI, Barbera JA, Ramirez J, Gomez FP, Roca J, Jover L, et al. Endothelial dysfunction in pulmonary arteries of patients with mild COPD. *Am J Physiol.* 1998;274(6 Pt 1):L908-13.
160. Schmidt-Lucke C, Rössig L, Fichtlscherer S, Vasa M, Britten M, Kämper U, et al. Reduced number of circulating endothelial progenitor cells predicts future cardiovascular events: proof of concept for the clinical importance of endogenous vascular repair. *Circulation.* 2005;111(22):2981-7.
161. Peinado VI, Ramírez J, Roca J, Rodriguez-Roisin R, Barberà JA. Identification of vascular progenitor cells in pulmonary arteries of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2006;34(3):257-63.
162. Janssens JP, Pache JC, Nicod LP. Physiological changes in respiratory function associated with ageing. *Eur Respir J.* 1999;13(1):197-205.
163. Vogelmeier C, Bals R. Chronic obstructive pulmonary disease and premature aging. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175(12):1217-8.

164. Sato T, Seyama K, Sato Y, Mori H, Souma S, Akiyoshi T, et al. Senescence marker protein-30 protects mice lungs from oxidative stress, aging, and smoking. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(5):530-7.
165. Kuro-o M, Matsumura Y, Aizawa H, Kawaguchi H, Suga T, Utsugi T, et al. Mutation of the mouse *klotho* gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature*. 1997;390(6655):45-51.
166. Samani NJ, van der Harst P. Biological ageing and cardiovascular disease. *Heart*. 2008;94(5):537-9.
167. van der Harst P, van Veldhuisen DJ, Samani NJ. Expanding the concept of telomere dysfunction in cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28(5):807-8.
168. Danesh J, Erqou S, Walker M, Thompson SG, Tipping R, Ford C, et al. The Emerging Risk Factors Collaboration: analysis of individual data on lipid, inflammatory and other markers in over 1.1 million participants in 104 prospective studies of cardiovascular diseases. *Eur J Epidemiol*. 2007;22(12):839-69.
169. Saretzki G, Von Zglinicki T. Replicative aging, telomeres, and oxidative stress. *Ann N Y Acad Sci*. 2002;959:24-9.
170. Morlá M, Busquets X, Pons J, Sauleda J, MacNee W, Agustí AG. Telomere shortening in smokers with and without COPD. *Eur Respir J*. 2006;27(3):525-8.
171. Cawthon RM, Smith KR, O'Brien E, Sivatchenko A, Kerber RA. Association between telomere length in blood and mortality in people aged 60 years or older. *Lancet*. 2003;361(9355):393-5.
172. Brouillette SW, Moore JS, McMahon AD, Thompson JR, Ford I, Shepherd J, et al. Telomere length, risk of coronary heart disease, and statin treatment in the West of Scotland Primary Prevention Study: a nested case-control study. *Lancet*. 2007;369(9556):107-14.
173. Tsuji T, Aoshiba K, Nagai A. Alveolar cell senescence in patients with pulmonary emphysema. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(8):886-93.
174. Ogami M, Ikura Y, Ohsawa M, Matsuo T, Kayo S, Yoshimi N, et al. Telomere shortening in human coronary artery diseases. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24(3):546-50.

## 6. ARTIGO

### **AVALIAÇÃO DA ASSOCIAÇÃO ENTRE DIAGNÓSTICO DE DPOC E CALCIFICAÇÃO CORONARIANA, ÍNDICE TORNOZELO-BRAQUIAL E PROTEÍNA C REATIVA EM TABAGISTAS PESADOS**

Ferreira, MAP, MSc<sup>1</sup>; Torres, FS, PhD<sup>2</sup>; Moreira, LB, PhD<sup>3</sup>; Knorst, MM, PhD<sup>4</sup>.

<sup>1</sup>Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

<sup>2</sup>Serviço de Radiologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre

<sup>3</sup>Departamento de Farmacologia, Instituto de Ciências Básicas da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

<sup>4</sup>Departamento de Medicina Interna, Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Correspondência: Maria Angélica Pires Ferreira, Av. Ramiro Barcelos, 2350/947. CEP 90.035-903 – Porto Alegre; e-mail [mpiferreira@hcpa.ufrgs.br](mailto:mpiferreira@hcpa.ufrgs.br)

## RESUMO

**INTRODUÇÃO.** Estudos de qualidade variável mostram maior prevalência de doença cardiovascular e de marcadores de aterosclerose em tabagistas com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) em relação a tabagistas sem a doença.

**OBJETIVOS.** Verificar se escore de cálcio coronariano (ECC) elevado e anormalidade do índice tornozelo-braquial (ITB) são mais prevalentes em tabagistas pesados com DPOC do que sem DPOC, e se proteína C reativa sérica (PCR) e volume expiratório forçado no primeiro segundo em relação ao previsto ( $VEF_1\%$ ) se correlacionam com ECC e ITB em tabagistas com e sem DPOC.

**POPULAÇÃO E MÉTODOS.** Foram incluídos indivíduos consecutivos com carga tabágica  $\geq 20$  maços-ano e DPOC (grupo 1) ou espirometria normal (grupo 2), clinicamente estáveis. Foram coletados dados clínicos, laboratoriais e antropométricos e determinados ECC, ITB e PCR sérica. Comparou-se a prevalência de ECC acima do percentil 75 e de ITB anormal entre os grupos, e verificou-se a correlação entre PCR, ECC e ITB e entre  $VEF_1\%$ , ECC e ITB.

**RESULTADOS.** Foram estudados 78 pacientes, sendo 45 no grupo 1 (média de idade  $\pm$  desvio padrão (DP)  $58 \pm 5,1$  anos;  $VEF_1\%$   $45,6 \pm 17,2$ ) e 33 no grupo 2 (idade  $55 \pm 6,7$  anos;  $VEF_1\%$   $93,2 \pm 14,5 \%$ ). Predominou o sexo feminino com 64,4% no grupo 1 e 72,7% no grupo 2. A estratificação de risco cardiovascular foi comparável nos dois grupos. Valores de ECC foram semelhantes nos grupos 1 e 2 (mediana [percentis 25-75], 19 [0 – 189] Unidades Agatston (UA) e 0 [0 - 117] UA, respectivamente;  $p=0,151$ ). ECC superior ao percentil 75 foi igualmente prevalente (40,2% versus 36,3% nos grupo 1 e 2, respectivamente;  $p=0,823$ ). Valores de ITB foram semelhantes (1,11 [1,02 – 1,22] versus 1,13 [1,07 - 1,23] nos grupo 1 e 2, respectivamente). Não houve correlação entre PCR e ECC ( $r_s$  0,161;  $p = 0,209$ ), ou entre PCR e ITB ( $r_s$  -0,06;  $p = 0,546$ ). ECC e ITB não se correlacionaram com  $VEF_1\%$ .

**CONCLUSÕES.** ECC elevado e ITB anormal foram igualmente prevalentes em tabagistas pesados com e sem DPOC.  $VEF_1\%$  e PCR não se correlacionaram com os marcadores de aterosclerose avaliados.

**PALAVRAS-CHAVE:** doença pulmonar obstrutiva crônica, tabagismo, aterosclerose, doença cardiovascular, escore de cálcio coronariano, índice tornozelo-braquial

## ABSTRACT

**BACKGROUND.** Studies of various quality levels show higher prevalence of cardiovascular disease and atherosclerosis markers in smokers with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) compared to smokers without the disease.

**OBJECTIVES.** The aims of this study were, firstly, to verify whether an elevated coronary calcium score (CCS) and abnormal ankle-brachial index (ABI) are more prevalent in heavy smokers with COPD than in those without COPD, and secondly, to investigate whether serum C-reactive protein (CRP) and predicted forced expiratory volume in the first second (FEV<sub>1</sub>%) are correlated with CCS and ABI in smokers with and without COPD.

**METHODS.** We included clinically stable consecutive individuals with smoking history of  $\geq 20$  pack-years and COPD (group 1) or normal spirometry (group 2). Clinical, laboratory and anthropometric data were collected and CCS, ABI and serum CRP were measured. We compared the prevalence of CCS above the 75th percentile and the rates of abnormal ABI in both groups. Additionally, the correlation between CRP, CCS and ABI and FEV<sub>1</sub>%, CCS, and ABI was determined.

**RESULTS.** We studied 78 patients, 45 in group 1 (mean age  $\pm$  standard deviation (SD)  $58 \pm 5.1$  years, FEV<sub>1</sub>%  $45.6 \pm 17.2\%$ ) and 33 in group 2 (mean age  $55 \pm 6.7$  years, FEV<sub>1</sub>%  $93.2\% \pm 14.5\%$ ). Females predominated with 64.4 % in group 1 and 72.7% in group 2. The stratification of cardiovascular risk was comparable in both groups. The CCS values were similar in groups 1 and 2 (median [25-75 percentiles], 19 [0-189] Agatston Units (AU) and 0 [0-117] AU, respectively,  $p = 0.151$ ). Likewise, frequency of CCS above the 75th percentile was not different (40,0% versus 36,3 % in group 1 and 2, respectively,  $p = 0.823$ ). ABI values were similar (1.11 [1.02-1.22] versus 1.13 [1.07-1.23] in groups 1 and 2, respectively). There was no correlation between CRP and CCS ( $r_s$  0.161,  $p = 0.209$ ), or between CRP and ABI ( $r_s$  -0.06,  $p = 0.546$ ). CCS and ABI were not correlated with FEV<sub>1</sub>%.

**CONCLUSIONS.** High CCS and abnormal ABI were equally prevalent in heavy smokers with and without COPD. FEV<sub>1</sub>% and CRP did not correlate with the evaluated markers of atherosclerosis.

**KEYWORDS:** chronic obstructive pulmonary disease, smoking, atherosclerosis, cardiovascular disease, coronary-artery calcium score, ankle-brachial index

## INTRODUÇÃO

Anteriormente considerada uma doença limitada ao pulmão com origem principalmente no tabagismo, atualmente a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é vista como uma doença sistêmica, produto da interação de vários fatores, genéticos e ambientais (1). Na última década a relação entre DPOC e doença cardiovascular vem sendo intensamente estudada. Comorbidades cardiovasculares são frequentes em indivíduos com DPOC, e são responsáveis por 30-50% das mortes nessa população (2-5). Estudos epidemiológicos apontam prejuízo na função pulmonar como preditor de mortalidade geral e cardiovascular, principalmente em homens (6).

Vários estudos têm mostrado associação entre DPOC e aterosclerose clínica ou subclínica, independente de fatores de risco convencionais (7-15). Entre eles, o estudo de Rasmussen e colaboradores (10) identificou associação entre DPOC e escore de cálcio coronariano (ECC), sendo o risco para calcificação de coronárias maior entre indivíduos com obstrução grave em relação aos não portadores de DPOC (OR 1,32; IC 95% 1,05-1,67). Nesse estudo, fumantes de longa data que participaram do *Danish Lung Cancer Screening Trial* (n = 1535) foram classificados em faixas de ECC conforme o escore Agatston, e em graus de obstrução ao fluxo aéreo segundo os critérios do consenso GOLD (*Global Initiative for the Prevention and Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary disease*). Análise multivariada incluindo as variáveis idade, sexo masculino, hipercolesterolemia, hipertensão e tabagismo ativo mostrou correlação independente entre DPOC e calcificação coronariana. Entretanto, vários estudos avaliando a associação entre DPOC e doença cardiovascular apresentam problemas metodológicos, como inadequada definição de doença (DPOC), e falta de ajuste para potenciais fatores de confusão, como comorbidades e fatores de risco cardiovascular (16, 17).

O presente estudo buscou avaliar se a DPOC está associada de forma independente de fatores de risco cardiovasculares convencionais a marcadores de aterosclerose sistêmica, bem como avaliar o papel de limitação ao fluxo aéreo e inflamação sistêmica na ocorrência de doença aterosclerótica em tabagistas.



## **PACIENTES E MÉTODOS**

**Pacientes:** Foram incluídos indivíduos de ambos os sexos entre 45 e 70 anos, com carga tabágica igual ou superior a 20 maços-ano e diagnóstico de DPOC (grupo 1) ou com espirometria normal (grupo 2), em condição clínica estável. Os pacientes foram selecionados de forma consecutiva nos ambulatórios de DPOC e de tabagismo do Serviço de Pneumologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Para definição de DPOC foram utilizados os critérios clínicos (presença de sintomas respiratórios crônicos e histórico de tabagismo) e funcionais (relação  $VEF_1/CVF < 0,7$ )(18). Foram excluídos pacientes com comorbidades pulmonares ou sistêmicas clinicamente relevantes, incluindo asma, bronquiectasias, alterações estruturais pulmonares ou da parede torácica com repercussão clínica e/ou funcional, transplante pulmonar, histórico de ressecção pulmonar ou radioterapia torácica, neoplasia metastática, deficiência de alfa-1 antitripsina, cirurgia de revascularização miocárdica ou angioplastia coronariana; revascularização de membros inferiores, fibrilação atrial, insuficiência cardíaca descompensada, doenças do colágeno, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, hepatite crônica, insuficiência renal crônica (creatinina acima de 1,5 mg/dL), cirrose, usuários regulares (mais de 30 dias nos últimos dois meses) de corticoide em doses acima de 30 mg/dia. Foram ainda excluídos pacientes com próteses valvulares metálicas ou dispositivos cardíacos implantáveis capazes de causar interferência na aquisição das imagens. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Grupo de Pesquisa do HCPA e todos os pacientes assinaram termo de consentimento livre e esclarecido antes da inclusão no estudo.

**Delineamento:** Estudo transversal.

### **Avaliações:**

**Dados clínicos e perfil de risco cardiovascular.** Dados clínicos foram coletados por meio de entrevista e análise dos prontuários, utilizando-se protocolo padronizado. Foi aplicado questionário de avaliação de risco cardiovascular, e realizada estratificação de risco conforme escore de Framingham (19, 20).

**Antropometria, pressão arterial e ITB.** Dados de antropometria, incluindo peso, altura e circunferência da cintura foram aferidos conforme recomendações da Organização Mundial de Saúde (21). Pressão arterial e ITB foram aferidos conforme

recomendações da *American Heart Association* (22). A medida da pressão arterial foi feita no braço direito (fossa antecubital) com esfigmomanômetro e estetoscópio; para cálculo do ITB, a pressão arterial sistólica foi aferida em membros superiores (artéria braquial) e membros inferiores (artéria tibial posterior e artéria dorsal do pé), por meio de esfigmomanômetro e aparelho de *doppler* vascular portátil (10mHz - Medmega® Indústria de Equipamentos Médicos Ltda, Brasil). O ITB foi calculado para cada lado aplicando-se a seguinte fórmula:

$$\text{ITB direito} = (\text{PAST}_{\text{dir}} / \text{PASb}), \text{ onde}$$

$\text{PAST}_{\text{dir}}$  = pressão arterial sistólica do tornozelo direito;  $\text{PASb}$  = maior pressão arterial sistólica dos braços;

$$\text{ITB esquerdo} = (\text{PAST}_{\text{esq}} / \text{PASb}), \text{ onde:}$$

$\text{PAST}_{\text{esq}}$  = pressão arterial sistólica do tornozelo esquerdo;  $\text{PASb}$  = maior pressão arterial sistólica dos braços].

O índice de menor valor entre os dois lados foi considerado o ITB final de cada indivíduo. O ITB foi considerado normal entre 0,9 e 1,3, e anormal quando inferior ou igual a 0,9, ou superior a 1,3 (23-25).

**Espirometria.** Espirometria com teste broncodilatador foi realizada na Unidade de Função Pulmonar do Serviço de Pneumologia do HCPA, conforme recomendações da *American Thoracic Society*, utilizando-se os valores de referência para a população brasileira (26-28).

**Score de cálcio coronariano.** Os participantes foram submetidos a tomografia computadorizada de coronárias sem meio de contraste, utilizando-se tomógrafo de 64 fileiras de detectores (Aquilion64™, Toshiba Medical Systems Corporate, Otawara, Japão). Realizou-se monitorização eletrocardiográfica para sincronização com a aquisição da imagem na fase diastólica. Foram obtidas imagens axiais do tórax cobrindo toda a área cardíaca com espessura de corte de 3,0 mm e campo de visão de 200-220 mm. A aquisição das imagens ocorreu durante pausa inspiratória média de 15 segundos, de acordo com protocolo previamente validado(29). Foi considerada calcificação de artéria coronária imagem de 2 pixels contíguos com coeficiente de atenuação > 130 unidades Hounsfield. O ECC foi calculado pelo método de Agatston, multiplicando-se a área de calcificação em milímetros quadrados por um fator 1, 2, 3 ou 4, dependendo dos coeficientes de

atenuação determinados pelo cálcio. O fator 1 foi utilizado para coeficientes entre 130 e 199 unidades Hounsfield (UH), o fator 2, entre 200 e 299 UH; o fator 3 quando 300 e 399 UH e o fator 4 para coeficientes superiores a 400 UH. O ECC foi a soma de todos os escores obtidos de todas as artérias coronárias, em todos os cortes da tomografia. As imagens foram transferidas para uma estação de trabalho dedicada, sendo o ECC calculado por meio de software específico (Vitrea™, Vital Images, Inc, MN, USA)(29). Todos os exames foram interpretados por um único radiologista, não ciente da condição clínica ou do grupo de estudo do indivíduo examinado. Com vistas a ajustar os valores de ECC, cada indivíduo teve seu percentil determinado de acordo com valores previstos para a faixa etária, sexo e raça/etnia, relatados no estudo MESA (*Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*) (30).

**Dados laboratoriais.** Foram realizadas dosagens de PCR sérica, glicemia de jejum, colesterol total e frações; resultados de exames realizados em nível ambulatorial até três meses antes do estudo foram registrados quando disponíveis.

**Análise estatística.** As variáveis foram descritas como média e desvio padrão ou como mediana e interquartis, de acordo com o tipo de distribuição. Comparações entre medidas de tendência central (média ou mediana) entre os grupos foram realizadas por meio do teste *t* de Student para amostras independentes para variáveis de interesse contínuas de distribuição normal, e teste de Mann-Whitney para variáveis de distribuição não normal. Teste de correlação de Pearson (*r*) foi utilizado para variáveis de distribuição normal, e teste de correlação de Spearman (*r<sub>s</sub>*) para correlacionar variáveis não paramétricas. Teste do quiquadrado ( $\chi^2$ ) ou teste exato de Fischer foram utilizados para avaliar distribuição de variáveis categóricas entre os grupos. Considerando-se um poder estatístico de 80%, e uma diferença absoluta de 25% na frequência de pacientes com ECC acima do percentil 75 entre os dois grupos (25% no grupo com espirometria normal e 50% no grupo com DPOC), o tamanho amostral estimado foi de 68 indivíduos, sendo 34 em cada grupo. Foi considerado estatisticamente significativo um valor de *p* inferior a 5% (*p*<0,05). Análise estatística foi realizada utilizando-se o pacote estatístico PASW Statistics 18® (International Business Machines Corp., New York, USA).

## RESULTADOS

Noventa e seis indivíduos, sendo 54 com DPOC e 42 tabagistas com espirometria normal, aceitaram participar do estudo. Destes, 78 completaram o protocolo de pesquisa, sendo 45 do grupo 1 e 33 do grupo 2, e foram incluídos na presente análise. A média de idade foi 58 anos  $\pm$  5,1 (mínimo 47 e máximo 66), e 55 anos  $\pm$  6,7 (mínimo 45 e máximo 70) nos grupos 1 e 2, respectivamente. Quanto à classificação espirométrica da DPOC, 2 (4,5%), 13 (28,9%), 22 (48,9%) e 8 (17,7%) indivíduos foram classificados como GOLD 1,2,3 e 4, respectivamente. Dados antropométricos, clínicos e laboratoriais da amostra estão descritos na tabela 1.

Não se observou diferença estatisticamente significativa entre os grupos nos valores absolutos de ECC (tabela 2), sendo as medianas 19 (0 – 189) UA e 0 (0 – 117) UA, nos grupos 1 e 2, respectivamente ( $p=0,151$ ). A proporção de indivíduos com ECC superior ao percentil 75 do estudo MESA para idade, sexo e raça/etnia foi semelhante (40,0% no grupo 1 e 36,3% no grupo 2;  $p=0,823$ ). Não se observou diferença na ocorrência de ECC superior a 400 UA (11,1% no grupo 1 e 9,1% no grupo 2,  $p=0,541$ ).

O ITB foi determinado em 77 casos, sendo anormal em 7 casos em ambos os grupos (15,9% no grupo 1 *versus* 21,2% no grupo 2;  $p=0,595$ ). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os valores de ITB (tabela 2) nos dois grupos (mediana 1,11 [1,02 – 1,22] *versus* 1,13 [1,07 – 1,23] nos grupos 1 e 2, respectivamente).

A PCR sérica foi significativamente maior no grupo 1 (mediana 4,7 [4,0 – 17,9] mg/dL *versus* 3,0 [3,0 – 6,1] mg/dL;  $p=0,01$ ), observando-se correlação estatisticamente significativa negativa entre níveis de PCR e VEF<sub>1</sub>% ( $r_s -0,426$ ;  $p<0,001$ ). Não se observou correlação entre valores de ECC e de PCR ( $r_s 0,161$ ;  $p=0,209$ ). Da mesma forma, ITB e PCR não se correlacionaram de forma significativa ( $r_s -0,09$ ;  $p=0,449$ ).

ECC e ITB não se correlacionaram significativamente com os valores de VEF<sub>1</sub>% ( $r_s -0,158$ ;  $p=0,167$  e  $r_s 0,09$ ;  $p=0,395$ , respectivamente).

Houve correlação estatisticamente significativa entre o ECC e a pontuação no escore de Framingham ( $r_s 0,323$ ;  $p=0,009$ ), mas não entre o escore de Framingham

e o ITB ( $r_s$  -0,188;  $p=$  0,136). O ITB se correlacionou com o índice tabágico ( $r_s$  0,280;  $p=$  0,01), mas o mesmo não ocorreu com o ECC ( $r_s$  0,09;  $p=$  0.389).

ECC elevado se associou ao uso de estatina no grupo 2, mas não no grupo 1. No grupo 2, o ECC foi significativamente maior em usuários de estatina em relação a não usuários (mediana 180 [0-276] UA em usuários *versus* 0 [0-22] UA em não usuários), enquanto no grupo 1 os valores de ECC foram semelhantes entre usuários e não usuários (mediana 58,5 [0 - 278,5] UA *versus* 18 [0-187] UA em usuários e não usuários, respectivamente).

ECC e ITB não se correlacionaram significativamente entre si ( $r_s$  -0,135;  $p=$ 0,238).

## DISCUSSÃO

No presente estudo foram observadas prevalências semelhantes de ECC elevado e ITB anormal em tabagistas pesados com DPOC e com espirometria normal. Não se observou correlação entre proteína C reativa sérica, marcador de inflamação sistêmica, e ECC ou ITB. Observou-se correlação entre limitação ao fluxo aéreo e inflamação sistêmica, sendo o nível sérico de proteína C reativa significativamente maior no grupo com DPOC.

Nosso estudo se diferencia de vários publicados sobre o tema devido ao uso de critérios clínicos e funcionais para a definição de DPOC, bem como à exclusão de comorbidades pulmonares e sistêmicas que pudessem atuar como fatores de confusão. Ambos os grupos tiveram perfis de risco cardiovascular semelhantes, contribuindo para reduzir o potencial para vieses.

Os parâmetros utilizados para comparação de ECC entre os grupos (igual ou superior a 400 UA em termos absolutos, ou acima do percentil 75 para idade, sexo e etnia) foram escolhidos por se tratar de indicadores de acometimento aterosclerótico grave, no caso de valores absolutos, e por permitir o ajuste para fatores preditores de ECC (idade, sexo, raça), no caso dos percentis (30, 32, 33). A medida do ITB é de fácil execução e baixo custo, apresenta sensibilidade e especificidade adequadas para a identificação de doença arterial periférica, e se correlaciona com a carga aterosclerótica sistêmica (34-36). Valores alterados de ITB foram relativamente

frequentes nos dois grupos, refletindo o perfil de risco cardiovascular da amostra, composta predominantemente por indivíduos de risco intermediário e alto.

Entre os estudos que apresentaram resultados semelhantes aos nossos, estão os estudos de Frantz e colaboradores (37), Sverzellati e colaboradores (38), Romme e colaboradores (17) e Williams e colaboradores (16). No estudo de Frantz e colaboradores (37), 450 indivíduos fumantes, ex-fumantes e não fumantes, que haviam participado previamente de uma pesquisa sobre sintomas respiratórios, foram avaliados por meio de ecografia com vistas a identificação de placas ateroscleróticas. Indivíduos com placas tiveram menores valores de DLco e maior volume residual pulmonar do que indivíduos sem placas. No entanto, VEF<sub>1</sub> e diagnóstico de DPOC não se correlacionaram de forma independente com a ocorrência de aterosclerose carotídea. Sverzellati e colaboradores (38) avaliaram ECC e atenuação pulmonar por tomografia em uma coorte de 1.159 fumantes pesados que haviam participado de estudo de rastreamento de câncer de pulmão. Nesse estudo o ECC não apresentou correlação estatisticamente significativa com enfisema pulmonar nem com o VEF<sub>1</sub>. Da mesma forma, não houve associação entre ECC e índice tabágico. Este estudo, entretanto, teve uma série de limitações, entre elas a aferição do VEF<sub>1</sub> sem broncodilatador, o uso de cortes tomográficos relativamente espessos (5mm) para obtenção do ECC, e a falta de dados referentes a fatores de risco cardiovascular. Romme e colaboradores (17) estudaram 119 indivíduos com DPOC com o objetivo de avaliar a relação entre DPOC, aterosclerose e osteoporose. Nesse estudo, o ECC não se correlacionou com o VEF<sub>1</sub> nem com a extensão do enfisema por tomografia.

O estudo de Williams e colaboradores (16) avaliou ECC em uma coorte histórica de 942 indivíduos, sendo 672 com DPOC. O estudo teve por objetivo avaliar a associação entre calcificação coronariana e gravidade da obstrução, capacidade funcional e desfechos clínicos em pacientes com DPOC. A mediana dos valores de ECC foi significativamente maior no grupo com DPOC que entre fumantes sem DPOC e não fumantes (128 UA, 75 UA e 0 UA, respectivamente;  $p < 0,001$ ). Indivíduos com DPOC também apresentaram valores de ECC em percentis mais elevados em relação aos valores do estudo MESA, comparativamente a fumantes sem DPOC e não fumantes. O ECC se correlacionou com índice tabágico, mas não

com VEF<sub>1</sub>%. Neste estudo, apesar de o grupo com DPOC apresentar frequência significativamente maior de doença cardiovascular autorrelatada, os resultados não foram ajustados para fatores de risco cardiovascular.

No presente estudo foi ainda avaliada a hipótese de associação entre níveis de PCR, limitação ao fluxo aéreo e aterosclerose em tabagistas, fundamentada no fato de que aterosclerose e DPOC são doenças com substrato inflamatório conhecido, podendo a inflamação sistêmica observada na DPOC contribuir para a evolução de aterosclerose (39-42). Observamos que níveis aumentados de PCR se correlacionaram com limitação ao fluxo aéreo, o que é congruente com dados da literatura (42-44). Entretanto, não se verificou associação entre nível sérico de PCR e marcadores de aterosclerose. Esse achado vai ao encontro dos resultados de revisão sistemática conduzida por Hamirani e colaboradores (45), que investigou a associação entre marcadores inflamatórios e aterosclerose coronariana, avaliada tomograficamente pelo escore de cálcio. Nesse estudo foram incluídos 12 trabalhos avaliando a associação de níveis de uma série de marcadores (PCR, fibrinogênio, metaloproteinase (MMP-9), proteína quimiotática de monócitos, resistina, lipoproteína associada à fosfolipase A2, interleucina 6, fator de crescimento tumoral alfa e fator de crescimento de fibroblastos beta) com aterosclerose. Na maioria dos estudos observou-se fraca correlação entre os marcadores inflamatórios avaliados e calcificação coronariana. A associação foi mais frequentemente encontrada em mulheres, entretanto desapareceu após ajuste para fatores de risco tradicionais como peso e índice de massa corporal. Os autores concluem pela ausência de evidência conclusiva de associação entre marcadores e citocinas inflamatórias e calcificação coronariana. Apesar de a amostra do presente estudo ser composta por maioria de mulheres, não foi observada correlação estatisticamente significativa entre os marcadores de aterosclerose avaliados e nível sérico de PCR.

No presente estudo observamos maior frequência, embora não estatisticamente significativa, de uso de estatinas em tabagistas sem DPOC em relação àqueles com a doença, embora ambos os grupos apresentassem risco cardiovascular semelhante. Também se verificou que calcificação coronariana se associou ao uso de estatinas em tabagistas sem DPOC, mas não entre tabagistas com DPOC, possivelmente refletindo maior identificação e tratamento de fatores de

risco cardiovasculares no primeiro grupo. É provável que esse achado se relacione com recentes evidências de que indivíduos com DPOC recebem menos intervenções com elevado grau de recomendação para prevenção e tratamento de doença cardiovascular do que indivíduos sem DPOC (46).

A comparação da distribuição em relação aos valores previstos para idade, sexo e cor/etnia, definidos para cada indivíduo, ao invés de comparar a distribuição de valores absolutos de ECC entre os grupos também qualifica a análise. Na ausência de valores previstos próprios da população brasileira para ambos os sexos, foi necessário utilizar como parâmetro dados da população americana. Os valores do estudo MESA (30) foram utilizados por serem amplamente difundidos, e por serem considerados compatíveis do ponto de vista epidemiológico. Com vistas à aplicação dos valores previstos em nível individual, cor, conforme definida pelo investigador, foi utilizada como indicativo de etnia. Considerando-se os objetivos do estudo, acreditamos que esse aspecto não altera a validade dos resultados.

Entre as limitações do presente estudo, estão a possível falta de poder estatístico para demonstrar uma diferença menor que a inicialmente estimada, e o delineamento transversal, inadequado para demonstrar relação de causalidade. Entretanto, observamos que os resultados não apontam para uma diferença de grande magnitude entre os grupos; caso exista, possivelmente seja de relevância questionável do ponto de vista clínico. O predomínio de participantes do sexo feminino pode reduzir a capacidade de generalização dos dados para ambos os sexos.

Concluindo, marcadores de aterosclerose avaliados foram igualmente prevalentes entre tabagistas pesados com espirometria normal e tabagistas pesados com DPOC. Observou-se correlação entre marcador de inflamação sistêmica (PCR) e limitação ao fluxo aéreo, mas não entre PCR e ECC ou PCR e ITB. Função pulmonar, avaliada por  $VEF_1\%$ , não se correlacionou com ECC e ITB.



## REFERÊNCIAS

1. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(5):1256-76.
2. Anthonisen NR, Connett JE, Enright PL, Manfreda J. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(3):333-9.
3. Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB, Agusti AG. Mortality in COPD: Role of comorbidities. *Eur Respir J*. 2006;28(6):1245-57.
4. Maclay JD, McAllister DA, Macnee W. Cardiovascular risk in chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology*. 2007;12(5):634-41.
5. Jardim JR, Oliveira J, Nascimento O. II Consenso Brasileiro de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC). *J Bras Pneumol*. 2004;30:s1-s42.
6. Hole DJ, Watt GC, Davey-Smith G, Hart CL, Gillis CR, Hawthorne VM. Impaired lung function and mortality risk in men and women: findings from the Renfrew and Paisley prospective population study. *BMJ*. 1996;313(7059):711-5.
7. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature*. 1993;362(6423):801-9.
8. Faxon DP, Fuster V, Libby P, Beckman JA, Hiatt WR, Thompson RW, et al. Atherosclerotic Vascular Disease Conference: Writing Group III: pathophysiology. *Circulation*. 2004;109(21):2617-25.
9. Castagna O, Boussuges A, Nussbaum E, Marqueste L, Brisswalter J. Peripheral arterial disease: an underestimated aetiology of exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2008;15(3):270-7.
10. Rasmussen T, Køber L, Pedersen JH, Dirksen A, Thomsen LH, Stender S, et al. Relationship between chronic obstructive pulmonary disease and subclinical coronary artery disease in long-term smokers. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013;14(12):1159-66.

11. Dransfield MT, Huang F, Nath H, Singh SP, Bailey WC, Washko GR. CT emphysema predicts thoracic aortic calcification in smokers with and without COPD. *COPD*. 2010;7(6):404-10.
12. McAllister DA, MacNee W, Duprez D, Hoffman EA, Vogel-Claussen J, Criqui MH, et al. Pulmonary function is associated with distal aortic calcium, not proximal aortic distensibility. MESA lung study. *COPD*. 2011;8(2):71-8.
13. Zureik M, Kauffmann F, Touboul PJ, Courbon D, Ducimetière P. Association between peak expiratory flow and the development of carotid atherosclerotic plaques. *Arch Intern Med*. 2001;161(13):1669-76.
14. Stone IS, Barnes NC, Petersen SE. Chronic obstructive pulmonary disease: a modifiable risk factor for cardiovascular disease? *Heart*. 2012;98(14):1055-62.
15. Kim SJ, Yoon DW, Lee EJ, Hur GY, Jung KH, Lee SY, et al. Carotid atherosclerosis in patients with untreated chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2011;15(9):1265-70.
16. Williams MC, Murchison JT, Edwards LD, Agustí A, Bakke P, Calverley PM, et al. Coronary artery calcification is increased in patients with COPD and associated with increased morbidity and mortality [Epub ahead of print]. *Thorax* [Internet]. 2014 Jan 2014. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24473329>.
17. Romme EA, McAllister DA, Murchison JT, Van Beek EJ, Petrides GS, Price CO, et al. Associations between COPD related manifestations: a cross-sectional study. *Respir Res* [Internet]. 2013 PMC3840707; 14(1):[129 p.]. Available from: <http://respiratory-research.com/content/14/1/129>.
18. Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(4):347-65.
19. Expert Panel on Detection Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285(19):2486-97.

20. Xavier HT, Izar MC, Faria Neto JR, Assad MH, Rocha VZ, Sposito AC, et al. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. *Arq Bras Cardiol.* 2013;101(4 suppl 1):1-20.
21. World Health Organization Consultation of Obesity. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. Geneva, Switzerland: Division of Non-communicable Diseases, Programme of Nutrition, Family and Reproductive Health, WHO [Internet]. 1998 2000, updated 2004. Available from: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42330/1/WHO TRS 894.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42330/1/WHO_TRS_894.pdf?ua=1).
22. Aboyans V, Criqui MH, Abraham P, Allison MA, Creager MA, Diehm C, et al. Measurement and Interpretation of the Ankle-Brachial Index: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2012;126(24):2890-909.
23. Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Hipertensão, Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. *Arq Bras Cardiol.* 2010;95(1):1-51.
24. Newman AB, Siscovick DS, Manolio TA, Polak J, Fried LP, Borhani NO, et al. Ankle-arm index as a marker of atherosclerosis in the Cardiovascular Health Study. Cardiovascular Heart Study (CHS) Collaborative Research Group. *Circulation.* 1993;88(3):837-45.
25. Kawamura T. Índice Tornozelo-Braquial (ITB) determinado por esfigmomanômetros oscilométricos automáticos. *Arq Bras Cardiol* 2008;90(5):322-26.
26. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes para testes de função pulmonar. *Jornal Brasileiro de Pneumologia.* 2002;28(3).
27. Pereira CAC, Sato T, Rodrigues SC. Novos valores de referência para espirometria forçada em brasileiros adultos de raça branca. *Jornal Brasileiro de Pneumologia.* 2007;33:397-406.
28. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J.* 2005;26(2):319-38.
29. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M, Jr., Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol.* 1990;15(4):827-32.

30. McClelland RL, Chung H, Detrano R, Post W, Kronmal RA. Distribution of Coronary Artery Calcium by Race, Gender, and Age: Results from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation*. 2006;113(1):30-7.
31. Chaurasia RN, Garg RK, Agarwall A, Kohli N, Verma R, Singh MK, et al. Three day albendazole therapy in patients with a solitary cysticercus granuloma: a randomized double blind placebo controlled study. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2010;41(3):517-25.
32. Budoff MJ, Nasir K, McClelland RL, Detrano R, Wong N, Blumenthal RS, et al. Coronary calcium predicts events better with absolute calcium scores than age-sex-race/ethnicity percentiles: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(4):345-52.
33. Greenland P, LaBree L, Azen SP, Doherty TM, Detrano RC. Coronary artery calcium score combined with Framingham score for risk prediction in asymptomatic individuals. *JAMA*. 2004;291(2):210-5.
34. Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, Chambless LE, et al. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA*. 2008;300(2):197-208.
35. Price JF, Stewart MC, Douglas AF, Murray GD, Fowkes GF. Frequency of a low ankle brachial index in the general population by age, sex and deprivation: cross-sectional survey of 28,980 men and women. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2008;15(3):370-5.
36. Dachun X, Jue L, Liling Z, Yawei X, Dayi H, Pagoto SL, et al. Sensitivity and specificity of the ankle-brachial index to diagnose peripheral artery disease: a structured review. *Vasc Med*. 2010;15(5):361-9.
37. Frantz S, Nihlén U, Dencker M, Engström G, Löfdahl CG, Wollmer P. Atherosclerotic plaques in the internal carotid artery and associations with lung function assessed by different methods. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2012;32(2):120-5.
38. Sverzellati N, Cademartiri F, Bravi F, Martini C, Gira FA, Maffei E, et al. Relationship and prognostic value of modified coronary artery calcium score, FEV1, and emphysema in lung cancer screening population: the MILD trial. *Radiology*. 2012;262(2):460-7.

39. Gotsman I, Stabholz A, Planer D, Pugatsch T, Lapidus L, Novikov Y, et al. Serum cytokine tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 associated with the severity of coronary artery disease: indicators of an active inflammatory burden? *Isr Med Assoc J*. 2008;10(7):494-8.
40. Fimognari FL, Scarlata S, Conte ME, Incalzi RA. Mechanisms of atherothrombosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2008;3(1):89-96.
41. Fimognari FL, Scarlata S, Antonelli-Incalzi R. Why are people with "poor lung function" at increased atherothrombotic risk? A critical review with potential therapeutic indications. *Curr Vasc Pharmacol*. 2010;8(4):573-86.
42. Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax*. 2004;59(7):574-80.
43. Broekhuizen R, Wouters EF, Creutzberg EC, Schols AM. Raised CRP levels mark metabolic and functional impairment in advanced COPD. *Thorax*. 2006;61(1):17-22.
44. Karadag F, Karul A, Cildag O, Yilmaz M, Ozcan H. Biomarkers of systemic inflammation in stable and exacerbation phases of COPD. *Lung*. 2008;186:403 - 9.
45. Hamirani YS, Pandey S, Rivera JJ, Ndumele C, Budoff MJ, Blumenthal RS, et al. Markers of inflammation and coronary artery calcification: a systematic review. *Atherosclerosis*. 2008;201(1):1-7.
46. Andell P, Koul S, Martinsson A, Sundström J, Jernberg T, Smith JG, et al. Impact of chronic obstructive pulmonary disease on morbidity and mortality after myocardial infarction. *Open Heart* [Internet]. 2014; 1(1). Available from: <http://openheart.bmj.com/content/1/1/e000002.abstract>.

## TABELAS

Tabela 1. Caracterização da amostra

Características	GRUPO 1 n=45	GRUPO 2 n=33
Idade (anos)	58 ± 5,1	55 ± 6,7**
Sexo masculino n(%)	16 (35,6)	9 (27,3)
Branco n(%)	34 (75,6)	29 (87,9)
Negros/mulatos n(%)	11(24,4)	4 (12,1)**
Índice tabágico (maços-ano)	50	40**
Tabagistas atuais n(%)	13 (28,8)	24 (72,7)**
Função Pulmonar		
CVF (L)	2,38 ± 0,81	3,14 ± 0,74**
CVF%	72,9 ± 16,9	92,4 ± 12,8**
VEF <sub>1</sub> (L)	1,22 ± 0,607	2,50 ± 0,606**
VEF <sub>1</sub> %	45,6 ± 17,2	93,2 ± 14,5**
VEF <sub>1</sub> /CVF	0,49 ± 0,10	0,80 ± 0,05**
Dados antropométricos, clínicos e laboratoriais		
Circunferência da cintura (cm)	90,4 ± 14,0	89,9 ± 14,0
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	25,7 (22,0 – 28,4)	27,4 (25,0 – 30,8)
Pressão arterial sistólica (mmHg)	132,2 ± 15,0	127,8 ± 16,5
Pressão arterial diastólica (mmHg)	86,7 ± 9,3	84,3 ± 13,2
Glicemia de jejum (mg/dL)	96,2 (90,2 – 112,0)	103,0 (93 - 120)
Colesterol total (mg/dL)	214,5 (194 - 249)	212,0 (186 - 239)
HDL (mg/dL)	53,5 (43,0 - 65,2)	42,5 (38,0 – 48,7)**
LDL (mg/dL)	131,0 (111,0 – 161,2)	134 (86,3 – 153,0)
Triglicerídeos (mg/dL)	131,5 (80 - 194)	165,0 (103 - 241)
Diabete melito <sup>z</sup> n(%)	9 (20)	8 (24,2)
HAS <sup>z</sup> n(%)	27 (60)	15 (45,5)
Uso de medicamentos		
Estatinas n(%)	10 (22,2)	11 (33,3)
Beta-bloqueadores n(%)	4 (8,9)	4 (12,1)
Diuréticos n(%)	14 (31,1)	8 (24,2)
Inibidores da ECA/ antagonistas da angiotensina I n(%)	16 (35,5)	8 (24,2)**
Antidiabéticos n(%)	8 (17,8)	8 (24,2)

Corticoide inalatório n(%)	33 (73,3)	1 (3,0)**
Risco cardiovascular em 10 anos#		
Baixo (<10%) n(%)	2 (4,4)	1 (3,0)
Intermediário (10-20%) n(%)	12 (26,7)	13 (28,9)
Alto (>20%) n(%)	22 (48,9)	15 (45,4)

Grupo 1: tabagistas com DPOC; grupo 2: tabagistas com espirometria normal. Dados referentes a variáveis contínuas são apresentados como média  $\pm$  desvio-padrão ou mediana (percentis 25-75) conforme apropriado; variáveis categóricas são apresentadas em números absolutos e percentual. IMC: índice de massa corporal; VEF<sub>1</sub>: volume expiratório forçado no primeiro segundo; VEF<sub>1</sub>%: VEF<sub>1</sub> em percentual do previsto; CVF: capacidade vital forçada; CVF%: CVF em percentual do previsto; #Conforme escore de Framingham; HDL: Lipoproteína de alta densidade; LDL - Lipoproteína de baixa densidade; ¥Tratamento com antidiabéticos orais ou insulina, ou glicemia superior a 126 mg/dL em jejum ou maior que 200 mg/dL em 2h em teste de tolerância a glicose; £ Hipertensão arterial sistêmica por autorrelato e/ou uso de medicamentos anti-hipertensivos. \*\*p< 0,05.

Tabela 2. Escore de cálcio coronariano, índice tornozelo-braquial e proteína C reativa em indivíduos com DPOC e em tabagistas com espirometria normal

	Grupo 1 N= 45	Grupo 2 n=33	Valor de p
ECC (UA)	19 (0 - 189)	0 (0 - 117)	0,151
ECC > percentil 75 n(%)	18 (40,0)	12 (36,3)	0,823
ECC ≥ 400 UA n(%)	5 (11,1)	3 (9,1)	0,541
ITB	1,11 (1,02 – 1,22)	1,13 (1,07 - 1,23)	0,463
ITB anormal n(%)	7 (15,9)	7 (21,2)	0,595
Proteína C reativa (mg/dL)	4,7 (4,0 – 17,9)	3,0 (3,0 – 6,1)	0,01

Grupo 1: tabagistas pesados com DPOC; grupo 2: tabagistas pesados com espirometria normal. Dados referentes a variáveis contínuas são apresentados como mediana (percentis 25 - 75). ECC: escore de cálcio coronariano; ITB: índice tornozelo-braquial; UA: unidades Agatston.



## 7. CONCLUSÕES

Os resultados do presente estudo mostraram que, em indivíduos tabagistas com perfis de risco cardiovascular semelhantes, a presença de DPOC não se associou a maior acometimento por aterosclerose.

Os valores de escore de cálcio coronariano e índice tornozelo braquial foram comparáveis em tabagistas pesados com DPOC e com espirometria normal.

Ainda, de acordo com nossos resultados, inflamação sistêmica e limitação ao fluxo aéreo, ambas observadas na DPOC, não se associaram a aumento do risco para aterosclerose em tabagistas pesados.

## 8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo buscou responder questões referentes à associação entre DPOC e doença cardiovascular aterosclerótica, duas das principais causas de morte e hospitalização na nossa população. Além das respostas às questões de pesquisa, o estudo originou outros benefícios, entre os quais um maior entendimento do contexto clínico e assistencial de pacientes com DPOC. Em nível individual, o estudo beneficiou os participantes com a avaliação do risco cardiovascular e revisão e ajuste das medidas terapêuticas conforme recomendadas caso a caso.

No nosso estudo se destacou a elevada prevalência de fatores de risco cardiovascular na população estudada, e evidências de subutilização de medidas preventivas e terapêuticas comprovadamente benéficas para a prevenção e tratamento de desfechos cardiovasculares em indivíduos com DPOC. Consideramos que são necessárias iniciativas com vistas a reduzir a morbimortalidade cardiovascular em tabagistas com e sem DPOC.