

Artigo original

## Relação entre DPOC e Doença Cardiovascular

### Relationship between COPD and Cardiovascular Disease

Cláudio D. S. Schettino<sup>1</sup>, Flávia C. C. de Deus<sup>1</sup>, Aline A. V. Gonçalves<sup>1</sup>, Edno Wallace<sup>2</sup>

#### RESUMO

Este é um artigo de revisão que teve como objetivo analisar a relação entre a DPOC e a doença cardiovascular.

Pacientes portadores de DPOC apresentam alta prevalência de doença cardiovascular, sendo essa a causa mais comum de morte. Ainda não está claro se essa relação ocorre devido ao aumento dos fatores de risco cardiovasculares clássicos, como a hipertensão arterial, o diabetes mellitus e a dislipidemia, ou por processos inflamatórios presentes na DPOC que estão relacionados à resposta inflamatória sistêmica. Sabe-se que DPOC por se já é considerada um fator de prognóstico independente para a doença cardiovascular.

O estudo da fisiopatologia dessa relação torna-se importante para o avanço dos tratamentos.

**Descritores:** Doença pulmonar obstrutiva crônica/fisiopatologia; Doença das coronárias; Fatores de risco.

#### ABSTRACT

This review article aims to evaluate the relationship between COPD and cardiovascular disease.

In patients with COPD, cardiovascular disease is highly prevalent and is the leading cause of death. It is unclear whether cardiovascular disease in COPD is due to an increased presence of classic cardiovascular risk factors, such as hypertension, diabetes mellitus, and dyslipidemia, or to a relationship between the inflammatory process present in COPD patients and the systemic inflammatory response. It is known that COPD itself is an independent prognostic factor for cardiovascular disease.

Studies investigating the physiopathology of the relationship between COPD and cardiovascular disease could lead to advances in treatment.

**Keywords:** Pulmonary disease, chronic obstructive/physiopathology; Coronary disease; Risk factors.

1. Clínica São Vicente, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

2. Instituto Nacional de Cardiologia, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

Não há qualquer conflito de interesse entre os autores.

**Endereço para correspondência:** Cláudio Domênico Sahione Schettino . Rua Joana Angélica, 232, Ipanema, CEP: 22420-030, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.  
Tel: 55 21 2523-7393. E-mail: ednowallace@gmail.com.

## INTRODUÇÃO

A DPOC é uma afecção pulmonar progressiva, caracterizada por obstrução não reversível das vias aéreas. É a quarta maior causa de morte em adultos nos EUA (1). É uma doença complexa, que não afeta somente as vias aéreas e pulmões, mas também os vasos sanguíneos, havendo uma associação importante entre DPOC e doença cardiovascular (2).

## EPIDEMIOLOGIA

É de conhecimento que a prova de função respiratória demonstra que a redução do  $VEF_1$  é um marcador de mortalidade cardiovascular, independente de idade, sexo e histórico de tabagismo (3). Também, estudos evidenciam que pacientes portadores de DPOC apresentam um excesso de outras comorbidades crônicas, principalmente cardiovasculares (4).

Um estudo com pacientes com DPOC acima de 50 anos mostrou que 50% apresentavam doença coronariana, insuficiência cardíaca congestiva (ICC) ou hipertensão arterial sistêmica (5). Em outro, evidenciou-se que portadores de DPOC tinham cerca de cinco vezes mais doença cardiovascular do que pacientes sem DPOC. Após o ajuste dos fatores de confusão, como sexo, tabagismo e idade, a incidência de infarto agudo do miocárdio ainda foi maior nos portadores de DPOC (6).

Enquanto a causa principal de morte nos pacientes com DPOC grave é a doença respiratória, naqueles com doença leve a moderada, as causas mais frequentes são câncer e doença cardiovascular (5). A coexistência de DPOC e doença cardiovascular tem um importante impacto nos desfechos clínicos. Em um estudo observacional com cerca de 5.600 pacientes com DPOC, a morbidade e a mortalidade cardiovascular foram aproximadamente duas vezes maiores do que as no grupo controle, sendo a ICC de etiologia isquêmica a causa mais comum (7).

A DPOC também está associada a um risco aumentado de arritmias, sendo as mais frequentes extrassístoles ventriculares, em 83%; taquicardia supra-ventricular, em 69%; taquicardia ventricular, em 22%; e fibrilação atrial, em 8% (8). Uma evidência dessa associação é o aumento do intervalo QT corrigido do eletrocardiograma, que é proposto como um sinal de instabilidade elétrica ventricular. Uma vez mantendo o paciente em terapia de suplementação de oxigênio, essa alteração eletrocardiográfica é corrigida significativamente, sugerindo um papel importante da hipoxemia nessa anormalidade (9).

Os casos de DPOC grave com redução de  $VEF_1$   $\geq 10\%$  geralmente cursam com maior mortalidade, e estima-se que, para cada 10% de queda percentual no  $VEF_1$ , ocorra um aumento de 28% na mortalidade cardiovascular e de 20% nos eventos coronarianos não fatais (10). Enfatizando a inter-relação entre DPOC e doença cardiovascular, uma análise com 25.857 pacientes

com DPOC demonstrou que o risco de infarto do miocárdio e de acidente vascular encefálico aumentou nos dias e semanas após a exacerbação do DPOC (11).

## FISIOPATOLOGIA

Uma possível explicação para a associação de DPOC e doença cardiovascular é o tabagismo, fator de risco para ambos; porém, como mencionado anteriormente, é sabido que a redução do  $VEF_1$  é um fator de risco para a doença cardíaca isquêmica independente do hábito de fumar (12).

Um dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos no DPOC e na doença cardiovascular é a hipoxemia. A hipoxemia ocorre regularmente nos pacientes com DPOC grave e pode ser precipitada pelo exercício, apneia do sono ou mesmo acessos de tosse. Quando associada a um transporte limitado de oxigênio devido a uma estenose coronariana, os episódios de hipoxemia podem exacerbar a doença isquêmica, sobretudo quando a hipoxemia for de duração maior que cinco minutos (13).

Um estudo evidenciou o aumento da prevalência, em portadores de DPOC, dos fatores clássicos de risco cardiovascular: hipertensão arterial, diabetes mellitus e dislipidemia, que estão relacionados diretamente ao aumento do risco de isquemia coronariana. Entretanto, não foi evidenciada nenhuma associação com a gravidade da obstrução pulmonar, indicada pela deterioração do  $VEF_1$  (14).

A obesidade e a falta de exercícios físicos, presentes nos pacientes com DPOC, também são fatores associados à doença cardiovascular (15).

Em 2012, um estudo com análise multivariada (ajustada para idade, tabagismo e fatores de risco cardiovasculares clássicos) confirmou a hipótese de o DPOC ser um fator de risco independente de isquemia coronariana. Também foi considerado como fator de risco independente para a doença vascular periférica e a doença cerebrovascular (16).

Se a existência de fatores de risco comuns a ambas as doenças não explica totalmente a associação entre elas, deve haver outro processo patogênico comum. O estresse oxidativo, o aumento da ativação plaquetária e o processo inflamatório sistêmico, incluindo o aumento circulatório de citocinas (TNF- $\alpha$ , IL6, proteína C reativa [PCR] e fibrinogênio), ocorrem em pacientes com DPOC, particularmente no período de exacerbação. Essas citocinas também são comuns em várias outras condições inflamatórias, tais como a aterosclerose (17).

Um aspecto interessante a ser discutido é a relação entre doença cardiovascular e gravidade da DPOC. Embora a prevalência de cardiopatia isquêmica seja maior quanto maior for o estágio da DPOC, foi evidenciado um menor risco de novos eventos cardiovasculares naqueles com maior gravidade da DPOC quando comparados com pacientes portadores de DPOC em

estágios mais leves (18). Esse achado pode ser justificado pela diferença dos fenótipos da DPOC: existe um que corresponde à menor gravidade da doença pulmonar, mas à maior presença de fatores de risco cardiovasculares (19).

## TRATAMENTO

### **Oxigênio suplementar**

Sabe-se que a isquemia piora com a maior duração da hipoxemia — maior que cinco minutos (13) — que está associada à DPOC estável ou à sua exacerbação. O aumento do conteúdo arterial de oxigênio mantém a sua oferta corporal e permite a redução do débito cardíaco e, conseqüentemente, o trabalho do ventrículo esquerdo. Essa provavelmente é uma das razões para que a suplementação de oxigênio melhore a sobrevida desses pacientes (20). Apesar de ser bem tolerada, essa maior oferta de oxigênio pode exacerbar a hipercapnia; portanto, esse tratamento deve ser usado mediante as seguintes indicações (21):

- $\text{PaO}_2 \leq 55$  mmHg ou  $\text{SaO}_2 \leq 88\%$  durante o repouso

- $\text{PaO}_2$  entre 56 e 59 mmHg ( $\text{SaO}_2 = 89\%$ ) + evidência de cor pulmonale, falência de ventrículo direito ou eritrocitose (hematócrito  $> 56\%$ ).

- $\text{PaO}_2 > 60$  mmHg ou  $\text{SaO}_2 > 90\%$  + comorbidades associadas, incluindo doença arterial coronariana significativa ou isquemia cardíaca ativa.

### **$\beta_2$ -agonistas**

Os  $\beta_2$ -agonistas inalatórios (albuterol, terbutalina, formoterol e salmeterol, por exemplo), embora sejam receptores  $\beta_2$  adrenérgicos relativamente seletivos, podem causar os seguintes efeitos deletérios em pacientes com coronariopatias:

- Possível indução de arritmias pela estimulação de adrenoceptores  $\beta$  cardíacos.

- Vasodilatação periférica devido à ativação reflexa de mecanismos adrenérgicos.

- *Downregulation* de receptores  $\beta_2$  miocárdicos, potencializando a ICC associada à disfunção ventricular esquerda.

- Hipocalemia e hipercapnia através da piora da relação ventilação-perfusão.

Recomendação: considerar como primeira alternativa, potencialmente mais segura, os glicocorticoides inalatórios ou tiotrópico.

### **Salmeterol + fluticasona**

Recomendação: Como os dados não são conclusivos, quando há a indicação de uso de broncodilatores de longa ação, deve-se iniciar com agentes anticolinérgicos de longa ação. Entretanto, a combinação de  $\beta_2$ -agonista de longa ação + glicocorticoide inalatório pode ser utilizada seguramente quando o agente anticolinérgico é insuficiente. Entre os pacientes com DPOC leve a moderada, o uso do corticoide inalatório

fluticasona por 2 semanas foi capaz de reduzir os níveis de PCR em 50%, e o uso de prednisolona reduziu a PCR em 63% (22). Um estudo avaliou os efeitos dos corticoides inalatórios na mortalidade em pacientes internados por DPOC entre 90 e 365 dias após a alta. Os corticoides inalatórios foram associados a uma redução de 25% na mortalidade nos pacientes com mais de 65 anos e a uma redução de 50% na mortalidade dos pacientes com idade entre 34 e 65 anos. Essa redução parece estar associada a uma menor incidência de morte por causa cardiovascular (23).

### **Bloqueadores $\beta_1$ seletivos**

Os bloqueadores  $\beta_1$  seletivos (atenolol ou metoprolol, por exemplo) mostram-se seguros em pacientes com DPOC, mesmo quando há um componente broncoespástico. Em um estudo observacional com cerca de 2.200 pacientes portadores de DPOC, evidenciou-se que o uso de bloqueadores beta está associado a uma menor razão de risco tanto de mortalidade quanto de exacerbação da DPOC (24). Também é sugerido que bloqueadores beta e alfa (como labetalol ou carvedilol) podem ser mais bem tolerados do que os agente não seletivos (25).

### **Estatinas**

Além de reduzir os níveis de lipídios, as estatinas têm um importante efeito pleiotrópico e anti-inflamatório nos pulmões e nos vasos, devido à inibição da síntese de isoprenoides, derivados do ácido mevalônico, responsável pela ativação de inúmeras células inflamatórias. Estudos observacionais demonstraram que as estatinas poderiam ser úteis na redução da mortalidade por DPOC (26,27).

### **Cirurgia de revascularização miocárdica**

Há uma elevação na morbidade e mortalidade nos casos de pacientes com DPOC grave que são submetidos a cirurgia de revascularização miocárdica (28). A expectativa de mortalidade pós-operatória é de 2-4% para todos os pacientes, e de cerca de 1% para aqueles de menor risco.

### **Angioplastia percutânea coronariana**

Um estudo com quase 14.500 pacientes submetidos à angioplastia percutânea coronariana evidenciou que a DPOC é um fator de risco independente de mortalidade geral, mortalidade cardíaca e infarto agudo do miocárdio (29). Outro estudo com pacientes também submetidos a angioplastia percutânea coronariana comparou 860 pacientes portadores de DPOC com cerca de 10.000 sem DPOC e mostrou uma fração de ejeção menor e um maior número de lesões coronarianas significativas no grupo com DPOC, além de uma maior taxa de mortalidade e um maior número de revascularizações repetidas nos anos subseqüentes (30).

Recomendação: deve-se considerar manejos não cirúrgicos nos casos de doença arterial coronariana + DPOC grave. Naqueles em que há a indicação de cirurgia de revascularização miocárdica, deve-se otimizar a função pulmonar pré-operatória, atentando para distúrbios elétricos, e considerar a cirurgia minimamente invasiva.

### **Ventilação não invasiva por pressão positiva**

A ventilação não invasiva por pressão positiva é eficaz no tratamento do edema agudo pulmonar cardiogênico ou da insuficiência respiratória aguda com hipercapnia por exacerbação da DPOC.

### **REFERÊNCIAS**

1. Petty TL. Definition, epidemiology, course and prognosis of COPD. Clin Cornerstone. 2003;5:1-10.
2. Fabbri LM, Rabe KF: From COPD to chronic systemic inflammatory syndrome. Lancet. 2007;370 (9589):797-799.
3. Don D, Sin, Lieling Wu, Paul Man. The relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality. Chest. 2005; 127: 1952-59.
4. Filkelstein J, Cha E, Scharf SM. Chronic obstructive pulmonary disease as an independent risk factor for cardiovascular morbidity. Int J Chron Obstruc Pulmon Dis. 2009; 4: 337-49.
5. Reynolds RJ, Buford JG, George RB. Treating asthma and COPD in patients with heart disease. J Respir Dis.1982;3:41.
6. Feary JR, Rodriguez JC, Smith CJ et al. Prevalence of major comorbidities in subjects with COPD and incidence of myocardial infarction and stroke: a comprehensive analysis using data from primary care. Thorax. 2010;65:956.
7. Mannino DM, Doherty DE, Buist AS. Global initiative on obstructive lung disease (GOLD) classification of lung disease and mortality: findings from the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. Respir Med. 2006; 100(1): 115-22.
8. Shih HT, Webb CR, Conway WA et al. Frequency and significance of cardiac arrhythmias in chronic obstructive lung disease. Chest 1988; 94:44.
9. Sarubbi B, Esposito V, Ducceschi V et al. Effect of blood gas derangement on QTc dispersion in severe chronic obstructive pulmonary disease: evidence of an electropathy? Int J Cardiol. 1997;58:287.
10. Sin DD, Man SF. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. Proc Am Thorac Soc 2005; 2:8.
11. Donaldson GC, Hurst JR, Smith CJ, et al. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of COPD. Chest 2010; 137:1091.
12. Hole J, Watt Gc, Davey-Smith, 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;313:711-5.
13. Schneider C, Bothner U, Jick SS, Meier CR. Chronic obstructive pulmonary disease and the risk of cardiovascular diseases. Eur J Epidemiol.2010;25(4):253-60.

### **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Há fortes evidências que sugerem a associação da inflamação pulmonar com a sistêmica, e pode ser esse o mecanismo primário da ligação entre DPOC e doença cardiovascular. Entretanto, são necessários mais estudos clínicos que confirmem tal hipótese, além de estudos que avaliem tratamentos para atenuar esses processos inflamatórios.

É importante ressaltar que, independentemente da fisiopatologia, o cardiologista e o pneumologista devem atuar em conjunto no combate aos fatores de risco comuns e modificáveis com o objetivo de reduzir os eventos adversos e de melhorar tanto a qualidade de vida quanto a sobrevivência desses pacientes.

14. Lucas-Ramos P, Izquierdo-Alonso JL, Rodríguez-González Moro JM, Bellón-Cano JM, Ancochea-Bermúdez J, Calle-Rubio M et al. Cardiovascular risk factors in chronic obstructive pulmonary disease: results of the ARCE study. Arch Bronconeumol.2008;238(5):233-8.
15. Watz H, Wascki B, Meyer T, Magnussen H. Physical activity in patients with COPD. Eur Respir J.2009;33(2):262-72.
16. Lucas-Ramos P, Izquierdo-Alonso JL, Rodriguez-Gonzalez Moro JM, Frances JF, Lozano PV, Bellón-Cano JM. Chronic obstructive pulmonary disease as a cardiovascular risk factor: Results of a case-control study (CONSISTE study). Int J of COPD.2012;7:679-86.
17. Valvi D, Mannino DM, Mullerova H, Tal-Singer R. Fibrinogen, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and outcomes in two United States cohorts. Int J Chron Obstruc Pulmon Dis.2012;7:173-82.
18. Garcia-Aymerich J, Gomez FP, Benet M et al. Identification and prospective validation of clinically relevant chronic obstructive pulmonary diseases (COPD) subtypes. Thorax.2011;66(5):430-37.
19. Gill NP, Wright B, Reilly CS. Relationship between hypoxaemic and cardiac ischaemic events in the perioperative period. Br J Anaesth. 1992;68:471.
20. Petty TL. Supportive therapy in COPD. Chest. 1998; 113:256S.
21. Sassoon CS, Hassell KT, Mahutte CK. Hyperoxic-induced hypercapnia in stable chronic obstructive pulmonary disease. Am Rev Respir Dis. 1987; 135:907.
22. Sin DD, Lacy P, York E, et al: Effects of fluticasone on systemic markers of inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: Am J Respir Crit Care Med 2004; 170: 760-765.
23. Macie C, Wooldrage K, Manfreda J, et al: Inhaled corticosteroids and mortality in COPD: Chest 2006; 130: 640-646.
24. Rutten FH, Zuithoff NP, Hak E et al. Beta-blockers may reduce mortality and risk of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Arch Intern Med. 2010; 170:880.
25. Sirak TE, Jelic S, Le Jemtel TH. Therapeutic update: non-selective beta- and alpha-adrenergic blockade in patients with coexistent chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure. J Am Coll Cardiol. 2004; 44:497.
26. Lawes CM, Thornley S, Young R, et al: Statin use in COPD patients is associated with a reduction in mortality: a national cohort study. Prim Care Respir J 2012 ;21: 35-40.

27. Sheng X, Murphy MJ, MacDonald TM, et al: Effect of statins on total cholesterol concentrations, cardiovascular mortality, and all-cause mortality in chronic obstructive pulmonary disease: A population-based cohort Study: *Clin Therap* 2012; 34: 374-84.
28. Medalion B, Katz MG, Cohen AJ et al. Long-term beneficial effect of coronary artery bypass grafting in patients with COPD. *Chest*. 2004; 125:56.
29. Konecny T, Somers K, Orban M et al. Interactions between COPD and outcomes after percutaneous coronary intervention. *Chest*. 2010; 138:621.
30. Enriquez JR, Parikh SV, Selzer F et al. Increased adverse events after percutaneous coronary intervention in patients with COPD: insights from National Heart, Lung and Blood Institute dynamic registry. *Chest*. 2011; 140:604.