



**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA**

TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

**ANA RITA MORGADO DE CARVALHO**

**COMORBILIDADES CARDIOVASCULARES NA  
DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÓNICA**

**ARTIGO DE REVISÃO**

**ÁREA CIENTÍFICA DE PNEUMOLOGIA**

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:  
PROFESSOR DOUTOR CARLOS ROBALO CORDEIRO  
DRA. SARA FREITAS**

**MARÇO/2013**

## ÍNDICE

Abreviaturas .....	3
Resumo.....	4
Abstract .....	7
Introdução.....	9
Materiais e métodos .....	10
Desenvolvimento .....	11
1. DPOC e o impacto a nível mundial.....	11
2. DPOC e comorbilidades.....	12
2.1 DPOC e doenças cardiovasculares .....	14
2.1.1 DPOC e Insuficiência Cardíaca.....	18
2.1.1.1. Prevalência, mortalidade e hospitalização.....	18
2.1.1.2. Diagnóstico de Insuficiência Cardíaca em doentes com DPOC.....	21
2.1.2. DPOC e doença isquémica cardíaca.....	22
2.1.3 DPOC e arritmias .....	25
2.1.4. DPOC e HTA .....	27
3. Tratamento da DPOC na coexistência de doenças cardiovasculares .....	27
3.1. $\beta$ – bloqueantes .....	28
3.2. Agonistas $\beta_2$ .....	31
3.3. Estatinas, IECA e ARA .....	32
3.4. Corticosteróides.....	34

3.5. Administração de O <sub>2</sub> .....	34
3.6. Tratamento e revascularização nas Síndromes Coronárias Agudas .....	35
Conclusão .....	35
Agradecimentos .....	40
Bibliografia.....	41

## ABREVIATURAS

ARA – Antagonistas dos receptores da angiotensina

AVC – acidente vascular cerebral

DAC- doença arterial coronária

DCV – doença cardiovascular

DPOC – doença pulmonar obstrutiva crónica

EAM – enfarte agudo do miocárdio

ECG – eletrocardiograma

FC – frequência cardíaca

FEV<sub>1</sub> - volume expiratório máximo no 1º segundo

FEVD – fração de ejeção do ventrículo direito

FEVE – fração de ejeção ventricular esquerda

GOLD - *Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease*

IC – insuficiência cardíaca

ICC – insuficiência cardíaca congestiva

ICP – intervenção coronária percutânea

ICS – corticosteróides inalados

IECA – inibidor da enzima de conversão da angiotensina

BNP – peptídeo natriurético tipo B

SCA- síndrome coronária aguda

TAM- taquicardia auricular multifocal

## **RESUMO**

A doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC), um problema de saúde de grande relevância a nível internacional, tem uma incidência cada vez mais elevada, prevendo-se que em 2020 seja a terceira causa de morte a nível mundial. As comorbilidades da DPOC contribuem de modo significativo não só para esta incidência crescente de mortalidade, como para sintomas, exacerbações, hospitalizações ou pior prognóstico, sendo relevante a sua identificação para que haja uma melhoria da saúde e qualidade de vida dos doentes com DPOC.

A comorbilidade major da DPOC é a doença cardiovascular (DCV), sendo a DPOC considerada um fator de risco independente para DCV. Há um aumento do risco cardiovascular e de hospitalização 2 a 3 vezes maior nestes doentes, sendo a redução do FEV<sub>1</sub> considerada um marcador de morbidade e mortalidade cardiovascular e havendo um risco mais elevado de doença arterial coronária, enfarte do miocárdio (EAM), insuficiência cardíaca (IC) e arritmia.

A IC é uma comorbilidade muito frequente da DPOC, continuando subdiagnosticada atendendo a que a identificação da comorbilidade não é fácil, não só porque partilha fatores de risco, como também sintomas, como a astenia, a ortopneia e a dispneia, havendo, por isso, sobreposição clínica. O diagnóstico de IC, como comorbilidade da DPOC, é muito importante, atendendo a que está associada a pior prognóstico, aumento do risco, da frequência e da duração da hospitalização por IC e a elevado risco de eventos adversos e de

ocorrência de EAM em doentes com coexistência de DPOC e IC. Além disso, a DPOC é um importante preditor de agravamento da IC.

Existe também uma elevada prevalência de EAM em doentes com DPOC, sendo as apresentações atípicas da síndrome coronária aguda (SCA) mais frequentes nestes doentes, como dor torácica atípica, dispneia e palpitações. O diagnóstico de doença cardíaca isquémica, quando não é possível ser efetuado através de uma prova de esforço, devido à incapacidade de atingir o limiar físico necessário, pode fazer-se recorrendo a outros exames complementares de diagnóstico, tais como ecocardiograma de stress, cintigrama de perfusão miocárdica e pesquisa de calcificação das artérias coronárias por tomografia computadorizada (TC). A identificação da coexistência de doença isquémica cardíaca é relevante, uma vez que há aumento significativo da mortalidade a longo prazo e da frequência e do tempo de duração das hospitalizações, constituindo a DPOC um fator independente de risco cardíaco e de mortalidade cardiovascular em doentes com doença isquémica cardíaca.

A DPOC aumenta o risco de arritmias cardíacas, mesmo em doentes com doença estável. A FA (fibrilhação auricular) é a arritmia cardíaca mais comum nos doentes com DPOC, sendo mais frequente à medida que a doença se torna mais grave, podendo estar relacionada com doença cardíaca isquémica e potenciar uma mais alta frequência de exacerbações. A taquicardia auricular multifocal (TAM) também coexiste frequentemente com DPOC, estando associada a taxa de mortalidade elevada.

A hipertensão arterial (HTA) é uma das mais prevalentes comorbilidades diagnosticadas em doentes com DPOC, tendo tendência a aumentar com a gravidade da doença, ou seja, à medida que há progressão no estadio espirométrico da GOLD.

O uso de  $\beta$ -bloqueantes cardiosseletivos na DPOC deve ser encorajado, uma vez que estes fármacos são seguros e melhoram a sobrevivência em doentes com DPOC e IC, prevenindo arritmias e estando associados a uma diminuição das taxas de hospitalização e de

mortalidade. Os benefícios superam os potenciais riscos, mesmo em doentes com DPOC grave.

Os broncodilatadores, considerados a primeira linha terapêutica da DPOC, estão associados, na coexistência de IC, a um aumento de todas as causas de mortalidade, incluindo a cardiovascular, e a um risco mais elevado de hospitalização por agravamento da IC. Além disso, verificou-se um aumento de eventos adversos cardíacos major, como EAM e morte súbita.

O uso de IECA (inibidores da enzima da conversão da angiotensina) e de estatinas pode ser benéfico na redução da mortalidade cardíaca e do declínio da função pulmonar, aumentando a qualidade de vida e reduzindo as exacerbações.

Com o uso de corticosteróides inalados há também uma redução da frequência das exacerbações e da mortalidade, particularmente a cardiovascular.

Relativamente ao tratamento de revascularização efetuado nas SCA, o *bypass* da artéria coronária por enxerto está associado a um risco cirúrgico, enquanto que os doentes com DPOC submetidos a intervenção coronária percutânea (ICP) têm uma taxa mais elevada de re-estenose.

Atendendo à elevada prevalência e ao grande impacto mundial da DPOC, sendo uma causa de morte cada vez mais frequente e tendo as suas comorbilidades, nomeadamente a DCV, uma grande contribuição não só para o prognóstico, mortalidade e qualidade de vida como também a nível do tratamento, é crucial que se dê especial atenção à coexistência de DPOC e DCV.

**PALAVRAS-CHAVE:** Doença pulmonar obstrutiva crónica; DPOC; doença cardiovascular; comorbilidade; doença cardíaca; comorbilidades cardiovasculares;

## **ABSTRACT**

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD), a major health problem all over the world, with a progressively higher incidence, is estimated to be the third death cause in the world in 2020.

Comorbidities in COPD definitely contribute not only to this increasing death rate, but also to symptoms, exacerbations, hospitalizations and worse prognosis, being relevant its identification so it may occur a better health status and quality of life in COPD patients.

The most frequent comorbidity of COPD is cardiovascular disease, with COPD being considered an independent risk factor to cardiovascular disease. There is a two to three-fold increase in cardiovascular or hospitalization risk for these patients, while reduction in FEV<sub>1</sub> is considered a predictor of morbidity and cardiovascular mortality and is associated to a greater risk of coronary artery disease, myocardial infarction (MI), heart failure (HF) and arrhythmia.

HF is a very common comorbidity in COPD patients, still underdiagnosed since its identification is not easy, not only because both diseases share risk factors but also share symptoms, such as dyspnea, fatigue, orthopnea. The HF diagnosis, as a COPD comorbidity, is very important, as it is associated to a worse prognosis, increased risk, frequency and duration of hospitalization for HF and to a greater risk of adverse events and myocardial infarction in patients where COPD and HF coexist. Moreover, COPD is an important predictor of HF worsening.

There is also a high prevalence of MI in patients with COPD, occurring more frequently with atypical presentation of acute coronary syndrome, such as atypical chest pain, palpitations and dyspnea. When exercise ECG testing is not feasible due to the incapacity of getting the necessary physical threshold, the diagnosis of ischemic heart disease can be



achieved through other noninvasive diagnostic, such as stress echocardiogram, myocardial perfusion scans and coronary artery calcium scanning using CT. The identification of coexisting ischemic heart disease is relevant as there is a significant increase in long-term mortality and frequency and duration of hospitalizations, constituting COPD an independent factor for cardiac risk and cardiovascular mortality in patients with ischemic heart disease.

COPD increases the risk of cardiac arrhythmias, even while stable. AF (atrial fibrillation) is the most common cardiac arrhythmia in patients with COPD, correlating in frequency directly to the disease severity, and it can be related to ischemic heart disease and potentiate a higher frequency of exacerbations. Multifocal atrial tachycardia (MAT) is often found in COPD, being coexisting COPD and MAT related to a higher mortality rate.

Arterial hypertension is one of the most prevalent comorbidities diagnosed in patients with COPD, having a tendency to aggravate as the illness becomes more severe assessed by the spirometric GOLD stage.

The use of cardioselective  $\beta$  - blockers on COPD must be stimulated, as these drugs are safe and improve the survival of patients suffering from COPD and HF, preventing arrhythmia and relating to lower hospitalization and mortality rates. The benefits exceed the potential risks, even in patients with severe COPD.

Bronchodilators are considered as the first therapeutic line in COPD. In patients where COPD and HF coexist there is an increase of all death causes, including cardiovascular, and a higher risk of hospitalization for worsening HF. Moreover, they were related to an increase in major adverse cardiac events, such as MI and sudden death.

The use of ACE inhibitors and statins may be useful in the reduction of cardiac mortality, improving quality of life and reducing exacerbations.

With the use of inhaled corticosteroids, there is also a reduction in exacerbations frequency and in mortality, especially cardiovascular death.

In what concerns coronary revascularization, coronary artery bypass grafting is associated to a surgical risk, while patients with COPD submitted to percutaneous coronary intervention have higher restenosis.

Due to the high prevalence and great world impact of COPD, being a frequent cause of death, and having its comorbidities, namely cardiovascular disease, a great contribution not only to the prognosis, mortality and quality of life, but also to the treatment, it's crucial to pay a special attention to the coexistence of COPD and cardiovascular disease.

**KEYWORDS:** chronic obstructive pulmonary disease; COPD; cardiovascular disease; comorbidity; heart disease; cardiovascular comorbidity.

## **INTRODUÇÃO**

A doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC), um problema de saúde de grande importância mundial, com significativa mortalidade e morbidade, segundo a *Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)*, é uma doença comum, que pode ser prevenida e tratada, e é caracterizada por uma limitação persistente do fluxo de ar, que é geralmente progressiva e associada a uma resposta inflamatória anómala nas vias aéreas e nos pulmões a gases e partículas nocivas. (1)

O fumo do tabaco e as substâncias nocivas libertadas, por exemplo, pelos combustíveis, provocam inflamação sistémica, uma resposta normal que está modificada nos doentes que desenvolvem DPOC. A resposta inflamatória crónica, com aumento de tipos específicos de células inflamatórias, como os neutrófilos, os macrófagos e os linfócitos T CD8+, poderá induzir destruição do parênquima pulmonar (resultando em enfisema) e alteração dos mecanismos normais de defesa e reparação (levando a fibrose das pequenas vias

aéreas). Estas alterações patológicas, encontradas nas vias aéreas, no parênquima e vascularização pulmonares, levam a que haja acumulação de ar e limitação progressiva do fluxo de ar, havendo aumento destas alterações inflamatórias e estruturais nas vias aéreas com a gravidade da doença. (1)

A extensão da inflamação, da fibrose e dos exsudatos nas pequenas vias aéreas correlacionam-se com a redução do volume expiratório máximo no 1º segundo (FEV<sub>1</sub>) e com a razão FEV<sub>1</sub>/FVC (capacidade vital forçada), assim como com o declínio acelerado do FEV<sub>1</sub>, característico da DPOC. A obstrução periférica progressiva das vias aéreas provoca acumulação de ar durante a expiração, provocando hiperinsuflação, tendo como consequência aumento da dispneia e limitação da capacidade de exercício. (1)

A limitação do fluxo de ar e a hiperinsuflação afetam a função cardíaca enquanto que os mediadores de resposta inflamatória podem causar ou piorar comorbidades como a doença isquêmica cardíaca e a insuficiência cardíaca (IC). (1)

As comorbidades da DPOC, nomeadamente a doença cardiovascular (DCV), contribuem para a gravidade da doença, afetando não só a sintomatologia, estado funcional e de saúde, como também a mortalidade e o risco de hospitalização (2).

Como a DCV é considerada a comorbidade major da DPOC (1), partilhando fatores de risco em comum, e como continua a ser subdiagnosticada e subvalorizada (1), é relevante dar-se especial ênfase ao estudo da coexistência de DPOC e DCV.

## **MATERIAIS E MÉTODOS**

Para a elaboração deste artigo de revisão, recorreu-se ao *site* da GOLD <http://www.goldcopd.org/> e à base de dados *pubmed*, através do *site* <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>, onde se pesquisaram todos os artigos publicados nos

últimos 5 anos, ou seja, de 1 de Janeiro de 2007 a 31 de Janeiro de 2013, utilizando como termos de pesquisa “*comorbidity*”, “*COPD*” e “*cardiovascular disease*”.

Recorreu-se posteriormente à Biblioteca Central – Serviço de Documentação do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, que forneceu grande parte dos artigos selecionados.

## **DESENVOLVIMENTO**

### **1. A DPOC e o impacto a nível mundial**

Em grande parte da Europa houve uma diminuição da mortalidade pelas principais causas de morte, com exceção da DPOC que tem vindo a ter uma taxa de mortalidade crescente, sendo relativamente insensível a políticas e programas de cessação tabágica. (3)

De facto, a DPOC tem vindo a adquirir uma incidência mundial cada vez mais elevada. Em 1990 constituía a sexta causa de morte mundial, prevendo-se que ascenda para o terceiro lugar já em 2020. (1)

Acredita-se que, em 2030, a DPOC será causa direta de 7,8% de todas as mortes e 27% das mortes associadas ao tabaco, apenas suplantada pelo cancro (33%) e pela doença cardiovascular (29%). (4)

Os registos médicos da DPOC e as estatísticas existentes devem ser sempre interpretados com cuidado, tendo em atenção que a DPOC ainda é subdiagnosticada e subvalorizada e que, apesar de ser uma das principais causas primárias de morte a nível mundial, é muitas vezes considerada apenas um fator contribuinte para a causa de morte, podendo até estar completamente ausente da certidão de óbito. (1) Há também que ter em atenção que por vezes há diagnósticos incorretos, devido ao facto de nem sempre os médicos associados aos cuidados de saúde primários confirmarem ou diagnosticarem a DPOC, o que

seria exequível se submetessem os doentes fumadores e com sintomas respiratórios a uma espirometria. (3)

## **2. DPOC e comorbilidades**

Em 2001, o projeto GOLD definia a DPOC como sendo um “estado de doença caracterizado por limitação do fluxo de ar, que não é completamente reversível. A limitação do fluxo de ar é geralmente (...) associada a resposta inflamatória anormal”. Passados 10 anos, o mesmo comité alterou aquela definição para “doença caracterizada por limitação crónica de fluxo de ar e um conjunto de alterações pulmonares, alguns efeitos extrapulmonares significativos e comorbilidades relevantes que podem contribuir para a gravidade da doença.” A evolução da definição de DPOC apresentada pelo comité da GOLD reflete uma maior consciencialização da sua complexidade e um aumento da importância dada ao longo do tempo às comorbilidades associadas à DPOC. (1,5)

Tradicionalmente, comorbilidade é um estado ou doença que coexiste com a doença principal, neste caso a DPOC, sendo considerada doença principal por ter impacto mais acentuado no estado de saúde ou por ser responsável pela hospitalização numa perspetiva administrativa. (5) Caracteriza-se pela presença de uma ou mais doenças distintas, para além da DPOC, independentemente do facto das condições da comorbilidade estarem ou não diretamente relacionadas ou serem causadas pela DPOC, ou serem ou não uma parte do espectro da história natural da DPOC. (3) No entanto, é comum encontrar diferentes doenças crónicas que contribuem em igual proporção para uma alteração do estado de saúde, como é evidente, por exemplo, na coexistência da DPOC com as doenças cardiovasculares. Com o objetivo de ultrapassar algumas limitações, o conceito de multimorbilidade foi proposto, no qual não se faz a distinção entre doença principal e outras doenças associadas, quando múltiplas doenças coexistem. (5)

No caso concreto da DPOC, a existência de comorbilidades é muito comum, atendendo a que em 84% dos doentes com DPOC está presente pelo menos uma comorbilidade (3) e que, noutro estudo, se verificou que 87,9% dos doentes com DPOC tinham 2 ou mais comorbilidades. (6)

Encontrou-se também uma associação entre o aumento do risco de morte durante a hospitalização e a existência de comorbilidades, como a doença arterial coronária e acidente vascular cerebral (AVC), sendo, portanto, considerado que a existência de comorbilidade é um importante fator contribuinte para a mortalidade em doentes internados por exacerbação de DPOC. (6)

Portanto, o potencial impacto das comorbilidades na DPOC pode ser sentido quer na doença estável progressiva quer nas exacerbações agudas, que correspondem a um agravamento dos sintomas respiratórios crónicos. As exacerbações, por definição, são mudanças sintomáticas e/ou da utilização dos cuidados da saúde que podem garantir uma mudança na terapêutica. Os doentes com DPOC que sofrem exacerbações com mais frequência têm um pior estado de saúde, uma aceleração no declínio da função pulmonar, mais inflamação sistémica e das vias aéreas e um aumento da mortalidade. (2)

Atendendo à frequência da DPOC e também ao facto das doenças coexistentes contribuírem de modo significativo para os sintomas, exacerbações, estado de saúde, utilização dos cuidados de saúde, admissões hospitalares, impacto negativo na qualidade de vida, prognóstico e mortalidade, (2,3) as comorbilidades devem ser diagnosticadas com o objetivo de melhorar o estado de saúde dos doentes com DPOC. Deve também ser instituído um controlo adequado, tendo em atenção que as comorbilidades amplificam a incapacidade associada à DPOC, podendo dificultar o seu controlo. (3, 5)

## 2.1. DPOC e doenças cardiovasculares

Num estudo de Yamasaki e colaboradores, verificou-se a prevalência de limitação do fluxo de ar e a presença de doença subjacente nestes doentes de Abril de 2006 a Março de 2008. Dos doentes que efetuaram espirometria, 15,8% tinham limitação do fluxo de ar ( $FEV_1/FVC \leq 0.7$ ). Várias doenças foram observadas em doentes com limitação do fluxo de ar, sendo a DCV a mais prevalente. (7)

Com o objetivo de verificar se o diagnóstico da DPOC é um fator de risco independente de DCV, realizou-se um estudo em indivíduos com idade igual ou superior a 40 anos, tendo em atenção fatores sociodemográficos (como a idade, raça, género, estado civil, educação, rendimentos), assim como comportamentos de saúde (hábitos tabágicos e alcoólicos, atividade física) e comorbilidades (tais como HTA, diabetes mellitus, hipercolesterolemia e obesidade). Concluiu-se que a DPOC é um fator de risco independente de DCV, havendo um aumento da prevalência da DCV em doentes com DPOC (56,4% vs 25,6%), tendo também um risco mais elevado de doença arterial coronária, angina, EAM, IC, arritmia e AVC. (8)

Num estudo que utilizou a *UK-based General Practice Research Database*, obteve-se a prevalência e incidência de doenças cardiovasculares em doentes com DPOC, com idades compreendidas entre os 40 e 79 anos, de 1995 a 2005. Registou-se que as DCV eram mais prevalentes nos doentes com DPOC, sendo o risco relativo para desenvolver um diagnóstico de arritmia cardíaca, trombose venosa profunda, EAM, embolia pulmonar ou AVC maior em doentes com DPOC, comparativamente com os doentes sem aquela doença. (9)

De facto, a DPOC aumenta o risco cardiovascular 2 a 3 vezes (10), tendo estes doentes um risco 2 a 3 vezes mais elevado de hospitalização por doença cardíaca (doença isquémica cardíaca, AVC e IC), comparativamente aos doentes sem DPOC. (11) As DCV são responsáveis por 42% das primeiras e 44% das segundas hospitalizações dos doentes com

DPOC leve a moderada (12), enquanto que as causas respiratórias respondem apenas por 14% dos internamentos, sendo 25 % das mortes causadas por doença cardíaca. (13,14) A DPOC é, portanto, um preditor de hospitalização e mortalidade por DCV. (15)

Nos graus 3 e 4 da doença, utilizando a classificação espirométrica da GOLD, ao contrário do que ocorre na DPOC moderada, as DCV não têm um papel tão significativo na mortalidade e número de hospitalizações, dado que a falência respiratória tem mais impacto na morbidade e mortalidade que propriamente as comorbilidades associadas, incluindo as cardíacas. Segundo um estudo, a falência respiratória é a causa de morte em 61% dos doentes com DPOC cuja doença se encontra nos estadios GOLD 3 e 4. (11)

No estudo TORCH (*Towards a Revolution in COPD Health*), a falência respiratória é considerada causa de morte em 35% dos doentes com DPOC, enquanto que 27% das mortes são devidas a condições cardíacas, como a doença isquémica do miocárdio, IC ou AVC. (11, 14) Existem algumas limitações nestes estudos, nomeadamente no facto de se confiar nas certidões de óbito e nos registos médicos para a atribuição da causa de morte que, mesmo quando detalhados, pode levar a erros de má interpretação ou classificação, (11) sendo, neste caso, as autópsias mais adequadas e menos prováveis de levar a este tipo de erros. No entanto, há que realçar que apenas um pequeno número seletivo faz autópsia, o que só por si induz um viés de seleção.

Zvezdin e colegas, num estudo efetuado em 43 doentes que foram autopsiados após morrerem nas primeiras 24 horas de hospitalização por exacerbação aguda de DPOC, concluíram que a principal causa de morte foi a falência cardíaca, sendo responsável por 37% das causas de morte. Apenas 14% das mortes foram causadas por falência respiratória, sendo a pneumonia (28 %) e os eventos tromboembólicos (21%) as causas mais frequentes. Verificou-se, portanto, que nas exacerbações agudas da DPOC os doentes morrem mais frequentemente devido às suas comorbilidades, do que por causa de uma falência respiratória,



secundária à sua patologia pulmonar pré-existente. A maioria da população estudada era fumadora e tinha múltiplas comorbilidades que, se diagnosticadas e tratadas precocemente, poderiam ter evitado a morte, já que a morte decorreu de causas potencialmente modificáveis. Há que realçar que a informação clínica ou demográfica, nomeadamente os sintomas, análises sanguíneas de rotina, exames imagiológicos e ECG não conseguiram prever antecipadamente a causa de morte. Neste estudo, o tratamento da doença pulmonar aguda foi efetuado; no entanto, notou-se que apenas se fez o diagnóstico precoce de doença tromboembólica num terço dos doentes e, conseqüentemente, a respetiva terapêutica anticoagulante. De qualquer forma, não se sabe ao certo quantos doentes que morreram de falência cardíaca receberam terapêutica adequada, como diuréticos, estatinas, IECA ou beta-bloqueantes. De salientar que este estudo teve limitações, nomeadamente no que diz respeito ao pequeno número de doentes incluídos e pelo facto de não se ter tido em conta os doentes com DPOC que faleceram após as 24 horas de hospitalização. (16)

As comorbilidades cardiovasculares estão associadas aos hábitos tabágicos e/ou ao envelhecimento, ocorrendo com frequência em doentes com DPOC. Não é claro se essas comorbilidades são devidas à doença em si, se aos seus fatores de risco ou se ao seu tratamento. (17) A presença de hábitos tabágicos e outros fatores de risco, como estilo de vida sedentário, classe socioeconómica baixa e dieta pobre, constituem uma explicação óbvia para as altas mortalidade e morbidade cardiovasculares. (14)

Anthonisen e colaboradores (18) estudaram o benefício da cessação tabágica em todas as causas de mortalidade e os seus efeitos a longo prazo. Para isso, submeteram os participantes a um programa de intervenção para cessação tabágica com a duração de 10 semanas, que incluía aconselhamento médico reforçado, 12 sessões em grupo de modificação de comportamento e pastilhas de nicotina, comparando-os com outros que não foram submetidos a estes programas de intervenção, recebendo apenas os cuidados de saúde

habituais. Os doentes que foram submetidos ao programa de intervenção tabágica, ainda foram submetidos a um anticolinérgico broncodilatador ou placebo. Na avaliação de 5887 voluntários de meia-idade com limitação assintomática do fluxo de ar, todas as causas de mortalidade foram estudadas, incluindo as devidas a DCV e outras doenças respiratórias. Notou-se que, após 5 anos de estudos, houve mais indivíduos a pararem de fumar no grupo dos sujeitos ao programa de intervenção (22%), em comparação com o grupo que apenas recebeu os cuidados de saúde habituais (5%). Em relação ao estudo das causas de mortalidade, durante os 15 anos de seguimento, 731 doente morreram devido a variadas causas, sendo o cancro do pulmão responsável por 33% das mortes e a DCV responsável por 163 mortes (22%), destacando-se a doença coronária que provocou 77 mortes (11%). As mortes devido a doença respiratória, com exclusão do cancro, foram cerca de 8%. Concluiu-se que a mortalidade era significativamente mais baixa no grupo de doentes submetido a intervenção para cessação tabágica, não diferindo significativamente entre os que associaram a esta intervenção um anticolinérgico broncodilatador daqueles que fizeram placebo. (18)

Há fortes evidências epidemiológicas e muitos estudos populacionais de larga escala que concluem que a redução do FEV<sub>1</sub> é um marcador de morbidade e mortalidade cardiovascular independente do tabaco, HTA ou colesterolémia (3,15), estando o FEV<sub>1</sub> associado a risco cardiovascular, mesmo em não fumadores e depois de ajustado a fatores de risco conhecidos como o sexo, idade, tabaco, colesterol e nível educacional e cultural. (14)

Celli *et al.* utilizaram 207 doentes para avaliar a previsão do risco de morte, tendo em conta o grau de obstrução do fluxo de ar (*degree of airflow obstruction* - O), o índice de massa corporal (*body-mass index* - B), a dispneia (*dyspnea* - D) e a capacidade de exercício (*exercise capacity* - E) – índice BODE. Quanto mais elevado fosse o valor de índice BODE (utilização dos 4 parâmetros, num total máximo de 10 pontos), maior o risco de morte. Validaram posteriormente este índice numa população de 625 doentes, tendo em conta

doentes com várias causas de morte, incluindo a respiratória. (19) Neste estudo, concluiu-se que o índice BODE é melhor que o FEV<sub>1</sub> para avaliar o risco de morte por várias causas, incluindo a respiratória. (19) Segundo outro estudo, o índice BODE pode ser usado para prever o número de hospitalizações e exacerbações da DPOC, o que pode ajudar a escolher uma melhor terapia com vista a evitar uma subsequente deterioração e uma necessidade de hospitalização a curto prazo. (20)

Tendo em conta as implicações a nível do prognóstico e da terapêutica na presença de uma comorbilidade cardíaca, um estudo recomendou a consideração da realização de ecocardiografia na avaliação de doentes com DPOC clinicamente significativa, tendo em conta que as anomalias cardíacas são altamente prevalentes na primeira hospitalização por exacerbações graves de DPOC, mesmo na ausência de fatores de risco cardiovasculares ou de doença cardíaca conhecida. De facto, estavam presentes alterações cardíacas significativas em 64% dos 342 doentes com DPOC que participaram neste estudo, sendo que 63% dos doentes não tinham fatores de risco cardiovascular para além dos hábitos tabágicos ou doença cardíaca conhecida. (21)

### **2.1.1. DPOC e insuficiência cardíaca**

#### **2.1.1.1. Prevalência, mortalidade e hospitalização**

A IC e a DPOC estão associadas de forma independente não só a altas taxas de morbilidade e mortalidade, a um impacto negativo na qualidade de vida e no estado funcional, como também a elevados custos relativos aos cuidados de saúde. (22)

Atendendo às suas prevalências, estas duas doenças parecem coexistir mais frequentemente do que o esperado, devendo, no entanto, as estimativas da prevalência combinada destas doenças ser interpretadas cuidadosamente, devido às dificuldades inerentes

ao seu diagnóstico e avaliação. (23) O diagnóstico diferencial entre IC e DPOC e a determinação da sua prevalência combinada nem sempre é fácil, não só porque partilham fatores de risco, como também sintomas cardinais, como a astenia, a ortopneia e a dispneia, havendo sobreposição clínica. (2,5) Além de ser um sintoma comum às duas doenças, a dispneia associada à DPOC pode subestimar a progressão clínica da IC relativamente à classificação NYHA, devido à baixa tolerância ao exercício em consequência do comprometimento pulmonar em termos funcionais. (15)

Em relação aos fatores de risco, o mais comum é o tabagismo. Com efeito, fumar pode ser considerado um pré-requisito para o desenvolvimento de DPOC, enquanto que, em relação à IC, é o segundo fator mais importante (24), havendo um estudo que refere que 50% dos doentes com IC têm antecedentes de hábitos tabágicos. (22) A DPOC e a IC partilham o tabaco como importante fator de risco, registando-se uma prevalência de 80% de hábitos tabágicos em doentes com coexistência de DPOC e IC participantes num estudo, (22) assim como se registou uma idade mais elevada e uma maior prevalência de diabetes mellitus associada à coexistência destas duas doenças. (15)

De facto, a IC é uma comorbilidade comum da DPOC, estimando-se que cerca de 30% dos doentes com DPOC clinicamente estáveis têm algum grau de IC. (1) Os doentes com DPOC parecem ter um risco 4,5 vezes maior de desenvolver IC relativamente aos indivíduos que não têm a doença. (22) Relativamente aos doentes com diagnóstico de IC, também se estima que cerca de 30% tenham DPOC. (1)

A prevalência de disfunção sistólica ventricular esquerda, avaliada pela fração de ejeção ventricular esquerda  $<50\%$  (FEVE $<50\%$ ), nos doentes com DPOC varia, segundo as publicações, de 10 a 46%. (25). Noutro estudo, a prevalência da DPOC e de IC com FEVE preservada (FEVE  $\geq 45\%$ ) foi de 49%, enquanto que relativamente à coexistência da DPOC com IC com FEVE reduzida (FEVE  $< 45\%$ ) a prevalência foi de 51%, (26) parecendo,

segundo outro estudo realizado em doentes com coexistência de DPOC e IC, não haver diferenças significativas em relação à sobrevivência livre de eventos e ao prognóstico a longo prazo entre a IC com FEVE preservada e a IC com FEVE reduzida. (10)

Num estudo retrospectivo efetuado no Serviço de Medicina Interna do Hospital de São João, verificou-se uma prevalência de DPOC de 39,2% em 186 doentes com IC estável, nomeadamente com disfunção sistólica do ventrículo esquerdo, estando a DPOC grave (estadios espirométricos 3 e 4 da GOLD) associada a pior prognóstico e a elevado risco de eventos adversos em doentes com coexistência de DPOC e IC. (26)

Noutro estudo publicado, (22) que registou uma prevalência de 12,9% de DPOC em 783 doentes com disfunção sistólica ventricular esquerda, verificou-se haver um aumento do risco de hospitalização por IC (1,22,27) e também de eventos cardíacos adversos major, e concluiu-se que a DPOC é um importante preditor de agravamento da IC. (22) Segundo outros estudos, a DPOC é também um indicador de prognóstico a curto prazo relativamente à mortalidade e morbidade cardiovasculares nos doentes tratados cronicamente ou hospitalizados com IC (27) e estando a coexistência destas duas doenças associada a maior frequência (23) e tempo de internamento (22) e a uma taxa de sobrevivência aos 5 anos significativamente mais baixa em comparação com os doentes apenas com IC (15).

Num estudo utilizando o *Norwegian Heart Failure Registry*, com a duração de 13,3 meses, 63% dos 4132 doentes com IC, mais frequentemente na classe III ou IV da *New York Heart Association* (NYHA), tinham DPOC, sendo que apesar da DPOC ser considerada preditor independente de mortalidade e ter um impacto negativo no prognóstico, o preditor de mortalidade mais importante, mesmo nestes doentes, continua a ser a classe de NYHA, mesmo sabendo que os sintomas podem ser devidos às duas causas. (15) Além da classe da NYHA, também o estadio da GOLD, a HTA sistémica e a hipertensão pulmonar são

preditores independentes de sobrevivência livre de eventos na coexistência de DPOC e IC. (10)

Noutro estudo efetuado em 1020 doentes hospitalizados por insuficiência cardíaca congestiva (ICC) e seguidos por eventos cardiovasculares major há mais de 1 ano, aferiu-se que 23.6% tinham também DPOC, registando-se, além de uma maior taxa de mortalidade e de novas hospitalizações por ICC (22,27) associada à coexistência destas doenças como já referida anteriormente, também uma elevada ocorrência de EAM. (27)

A pior sobrevivência associada à coexistência de DPOC e IC pode ser devida a disfunção ventricular direita e a hipertensão pulmonar. A depressão da fração de ejeção ventricular direita (FEVD) é um indicador de aumento da mortalidade em doentes com IC secundária a doença coronária e correlaciona-se com a classificação NYHA, tendo os índices não invasivos da função do ventrículo direito valor prognóstico acrescido nos doentes com doença pulmonar. (15)

#### **2.1.1.2. Diagnóstico de insuficiência cardíaca em doentes com DPOC**

Os doentes com DPOC podem não ser sujeitos a uma avaliação e a realização de exames de diagnóstico adequados (24) com o objetivo de diagnosticar ou excluir IC, sendo que o inverso também se verifica em doentes já com o diagnóstico de IC. (25)

A coexistência de DPOC e de IC não é fácil de discernir, não só porque partilham sinais, sintomas e fatores de risco, como também porque por vezes a avaliação adequada por ecocardiograma pode não ser possível na DPOC, enquanto que na IC aguda podem ser encontradas anomalias obstrutivas da função pulmonar, não estando presente a DPOC. (23)

O peptídeo natriurético pode ajudar a distinguir DPOC e IC, sendo importante para avaliar a deterioração/agravamento da ICC e podendo ser usado para determinar/diferenciar a causa de dispneia. (28) Constitui um método simples e barato que é melhor para excluir IC do

que para fazer o seu diagnóstico, sendo, portanto, as técnicas de imagem mais adequadas em doentes com DPOC clinicamente estáveis. *Cor pulmonale* e IC ventricular esquerda moderada podem explicar valores de BNP (peptídeo natriurético tipo b) que se situam entre 100 e 500 pg/mL (23,29); no entanto, quando superiores a 500 pg/mL, apesar de não se ter estudado especificamente em doentes com história de DPOC e de não se diferenciar especificamente se a causa da deterioração é cardíaca ou pulmonar, sugerem IC aguda. Posteriormente, quando o doente estiver clinicamente estável, deve recorrer-se a exames de imagem cardíacos, (23) tais como ecocardiografia doppler 2D e ventriculografia de radionuclídeos. (29)

### **2.1.2. DPOC e doença isquémica cardíaca**

A DPOC e a doença arterial coronária (DAC) são muito prevalentes a nível mundial, tendo um enorme impacto na saúde e as taxas vão certamente aumentar com o envelhecimento da população, estando associadas a significativa mortalidade e morbidade. Tal como na IC, a possibilidade daquelas duas doenças estarem associadas é muito elevada, já que partilham fatores causais independentes, nomeadamente os hábitos tabágicos, sendo os doentes com coexistência de DAC e DPOC muitas vezes fumadores ativos ou ex-fumadores e idosos. (4)

A DPOC é a comorbilidade major nos doentes com doença arterial coronária (DAC), como confirmou o estudo de Sorino e colegas, (30) que registaram uma prevalência de 33,6% de DPOC em 119 doentes com DAC. (31)

Feavy *et al.* verificaram que a DPOC estava presente em 2,5% dos 204 110 doentes do banco de dados do Reino Unido (*Health Improvement Network*), estando associada a um risco 5 vezes mais elevado de coexistência de DCV, sendo a incidência de EAM mais elevada em doentes com DPOC comparativamente àqueles que não tinham a doença. (2,4)

Num estudo espanhol, utilizando 1200 doentes com DPOC, comparando com 300 controlos, registou-se uma incidência significativamente maior de doença isquémica cardíaca naquela população (12,5% vs 4,7%), sendo a DPOC, HTA, diabetes mellitus, obesidade e dislipidémia fatores de risco para doença isquémica. (32)

Também ocorreu uma maior prevalência de HTA, diabetes mellitus e dislipidémia num estudo prospetivo, multicêntrico e multinacional, onde 5,3% dos 8167 doentes hospitalizados em países do Médio Oriente com SCA tinham DPOC. As apresentações atípicas da SCA (33), como a dor torácica atípica, dispneia e palpitações (4) foram mais comuns, (33) do que a dor torácica típica. Como resultado houve um atraso na implementação da terapêutica nos doentes com DPOC, mesmo os doentes que se apresentam com supra ST, sendo tratados com menos frequência com terapia trombolítica,  $\beta$ -bloqueantes e inibidores da glicoproteína IIb/IIIa, mas recebendo com mais frequência IECA. (33)

Como os sintomas atípicos de SCA, principalmente a dispneia, podem ser mal interpretados como sendo uma exacerbação da DPOC (4) e como a doença isquémica cardíaca é subdiagnosticada nestes doentes, (1) em todos os doentes com DPOC deve ser excluído um dano silencioso prévio do miocárdio, através da realização de um ECG de 12 derivações, para que o correcto seguimento seja instituído precocemente. O diagnóstico de doença cardíaca isquémica em doentes com DPOC pode não ser possível efetuando uma prova de esforço, devido ao facto destes doentes poderem não ser capazes de atingir o limiar físico necessário para este exame. Mas caso haja limitações em termos de capacidade física, pode recorrer-se a outros exames complementares de diagnóstico, tais como ecocardiograma de stress, cintigrama de perfusão miocárdica e pesquisa de calcificação das artérias coronárias por TC. (2)

Num estudo realizado, 2,4 % dos 9877 doentes que foram submetidos à primeira intervenção coronária percutânea (ICP) ou *bypass* coronário por enxerto uma década antes



tinham DPOC, tendo-se verificado neste grupo, após um seguimento de 3 anos, um aumento significativo da mortalidade ajustada não só por todas as causas (+36%), como também por causa cardiovascular (+48%), (34) constituindo a DPOC um fator independente de risco cardíaco e de mortalidade cardiovascular em doentes com doença isquémica cardíaca, sendo também um preditor de morte súbita. (15)

Segundo um estudo realizado numa comunidade de Olmsted Country, Minnesota, onde se verificou que a DPOC estava presente em 12% dos 3438 doentes que sofreram um EAM de 1979 a 2007, além de se ter registado um aumento da prevalência de DPOC de 7% (1979-1985) para 15% (2000-2007), ocorreu uma taxa de sobrevivência aos 5 anos menor em doentes com DPOC (46%) relativamente aos doentes sem a coexistência destas duas doenças (68%), concluindo que a DPOC estava associada a um aumento do risco de morte pós-EAM, independente da idade, das comorbilidades e dos fatores de risco, e que não sofreu alteração ao longo do tempo. (35)

De igual forma, num outro estudo onde a DPOC estava presente em 11% dos 3249 doentes com EAM com supra ST que fizeram ICP, além de se registar uma taxa de morte mais elevada, registou-se também um aumento da taxa de choque cardiogénico, sendo a DPOC considerada um forte preditor independente de compromisso hemodinâmico, com um risco 83% mais elevado de morte e choque cardiogénico em doentes com EAM com supra ST. Concluiu-se, portanto, que as consequências hemodinâmicas e pulmonares da DPOC diminuía a capacidade do sistema circulatório de se ajustar aos efeitos do EAM. (36)

Além de haver um aumento substancial de mortalidade a longo prazo e de novas hospitalizações, (4) a coexistência da DPOC e de SCA condiciona também um prolongamento do tempo de internamento e aumento da incidência de complicações, como nefropatia, hemorragia major, necessidade de transfusão e IC, (33, 36) tendo a DPOC um importante papel no prognóstico a longo prazo depois de EAM (36), sendo tão ou mais

importante que outros fatores como a idade, frequência cardíaca (FC), FEVE, diabetes mellitus, HTA e creatinina. (4)

Existe também um alto risco de eventos isquêmicos agudos em doentes com DPOC admitidos no hospital por exacerbações agudas, devendo, portanto, ser rapidamente diagnosticados e tratados. (4) Segundo um outro estudo, efetuado em 25 857 doentes com DPOC e com a duração de 2 anos, o risco de eventos vasculares agudos, nomeadamente de EAM, é 2 a 3 vezes mais elevado 1 a 5 dias depois de uma exacerbação da DPOC. (2,37)

Há que ter em atenção que nas exacerbações agudas da DPOC, mesmo na ausência de EAM, há estudos que demonstram que as concentrações das troponinas séricas aumentam, parecendo refletir a sua gravidade e o aumento de risco de mortalidade precoce, independentemente de outros indicadores de prognóstico, particularmente em doentes com taquicardia comparativamente com os doentes com FC normal. (4)

### **2.1.3. DPOC e arritmias**

A DPOC aumenta o risco de arritmias cardíacas, (38) estimando-se que a prevalência de arritmia na DPOC seja cerca de 12-14%. (2) Apesar do risco de arritmias aumentar durante uma exacerbação aguda ou cirurgia torácica, mesmo nos doentes com DPOC estável, existe uma taxa elevada de distúrbios do ritmo. (38)

A patogenia das arritmias na DPOC é multifatorial, incluindo fatores de risco como hipoxémia, acidose e redução do FEV<sub>1</sub>. (38) Existem duas hipóteses major propostas relativamente ao mecanismo responsável pela arritmogénese. Uma das hipóteses propõe que as arritmias são uma consequência de hipoxémia, hipercapnia ou distúrbios de ácido base. Segundo um estudo, a outra hipótese, que defende que as arritmias são resultado da neuropatia autonómica, é o mecanismo arritmogénico mais provável em doentes com DPOC

em hipoxémia. Neste estudo, esta hipótese é mais provável, baseando-se no facto da hipoxémia diminuir a variabilidade da FC e na forte associação entre a redução da variabilidade da FC e a arritmogénese. (39)

A fibrilhação auricular (FA) é a arritmia cardíaca mais comum, aumentando a sua prevalência à medida que a DPOC se torna mais grave, podendo estar relacionada com doença cardíaca isquémica e potenciar uma mais alta frequência de exacerbações. (2) O aumento da incidência de FA representa um desafio devido à dispneia e incapacidade funcional resultando da sua coexistência. (1)

A taquicardia auricular multifocal (TAM) coexiste frequentemente na DPOC, principalmente durante as exacerbações, sendo importante reconhecê-la, atendendo a que está associada a taxa de mortalidade elevada. (38)

As taquiarritmias supraventriculares (FA e TAM) são comuns após *bypass* da artéria coronária por enxerto em doentes com DPOC e, apesar de serem frequentemente benignas nos doentes sem DPOC, na coexistência de DPOC podem persistir por longos períodos de tempo, causando hipotensão, embolização sistémica, ICC, ansiedade e alongar a duração da hospitalização pós-cirurgia. (38)

O tratamento das arritmias nos doentes com DPOC é semelhante ao da população em geral, com algumas considerações especiais, nomeadamente em relação à TAM. (38)

Um ensaio clínico controlado e randomizado demonstrou que, em doentes com DPOC, após *bypass* da artéria coronária por enxerto, a profilaxia com amiodarona está associada a redução significativa da incidência de TAM, assim como diminuição do alongamento da hospitalização e da permanência na unidade de cuidados intensivos. (38)

#### **2.1.4. DPOC e HTA**

A HTA, sendo uma das condições mais comuns no adulto de média idade e nos idosos, é também uma das comorbilidades mais frequentemente diagnosticadas em doentes com DPOC, sendo a prevalência de 40-64,2%. (2, 40)

A prevalência da HTA tem tendência a aumentar com a gravidade da doença (2,40), isto é, à medida que se progride no estadio espirométrico da GOLD (estadio I- 40%; estadio II - 44%; estadio III e IV - 51%) (2)

Relativamente à mortalidade associada à coexistência destas duas doenças, num estudo de 12 anos efetuado em idosos, concluiu-se que a DPOC é um preditor independente de mortalidade em idosos hipertensos (30,1% de doentes com DPOC *versus* 24,1% de doentes sem DPOC). (41)

Como as suas consequências podem ter um impacto importante nos doentes com DPOC, o diagnóstico da HTA e a subsequente terapêutica devem ser implementados precocemente, tendo em atenção a sua alta prevalência, mesmo quando a tensão arterial está apenas moderadamente aumentada. (2) O tratamento deve ser efetuado de acordo com as *guidelines* atuais para a HTA, uma vez que não há evidência de que deva ser tratado de forma diferente quando a DPOC está presente. (1)

### **3. Tratamento na coexistência de DPOC e DCV**

É importante que a coexistência de DPOC e outras comorbilidades, como as doenças cardiovasculares, seja diagnosticada precocemente, uma vez que não sendo a comorbilidade reconhecida, o tratamento poderá não ser o adequado. (24)

A otimização do tratamento de várias comorbidades não é fácil, principalmente no que diz respeito aos idosos, uma vez que não há recomendações que orientem o tratamento da DPOC coexistindo com múltiplas doenças crônicas. (5)

A teoria da inflamação sistêmica levanta dúvidas terapêuticas, nomeadamente se o pulmão deverá continuar a ser o alvo principal do tratamento ou se se deve reorientar a terapêutica para uma intervenção na inflamação sistêmica. O uso de biomarcadores pode ser uma boa estratégia para o desenvolvimento de novos fármacos. (5)

### **3.1. $\beta$ -bloqueantes**

Concentrações plasmáticas mais elevadas de  $\beta$ -bloqueantes cardiosseletivos promovem antagonismo competitivo dos receptores adrenérgicos  $\beta_1$  e  $\beta_2$ , sendo, por isso, dose dependentes. Portanto, utilizando doses mais elevadas daqueles fármacos, pode conseguir-se, por bloqueio do recetor  $\beta_2$  e através da ausência de oposição do parassimpático, níveis menores de obstrução do fluxo aéreo. (42)

Relativamente ao bisoprolol, este fármaco é extremamente seletivo para recetores  $\beta_1$ ; portanto, em níveis terapêuticos há preservação da reposta aos agonistas  $\beta_2$  e é neutralizado o aumento da resistência das vias aéreas, proporcionando uma separação larga entre o bloqueio adrenérgico  $\beta_1$  e  $\beta_2$ . Além disso, o bisoprolol não influencia significativamente a  $\text{PaO}_2$  e  $\text{PaCO}_2$ , não havendo agravamento da hipoxémia em repouso, que determina gravidade do comprometimento da troca de gases. (42)

Os  $\beta$ -bloqueantes cardiosseletivos são seguros e melhoram a sobrevivência em doentes com FEVE igual ou inferior a 40% (15), tendo efeitos importantes como a prevenção de arritmias (28) e estando associados a diminuição das taxas de hospitalização na coexistência de DPOC e IC, (43) assim como na redução de 22% em todas as causas de mortalidade em doentes com DPOC. (12) Há também um estudo dinamarquês, efetuado em doentes com

DPOC submetidos a cirurgia cardíaca major, que refere que os doentes que não faziam  $\beta$ -bloqueantes cardiosseletivos tinham o dobro do risco de mortalidade até 30 dias depois da cirurgia, comparativamente aos doentes que faziam o tratamento, verificando-se que apenas 40% dos doentes com DPOC que faziam  $\beta$ -bloqueantes cardiosseletivos morreram, comparativamente com 67% de mortalidade no grupo que não fazia o tratamento. (29)

Apesar disso, os  $\beta$ -bloqueantes nem sempre são prescritos com a frequência desejável nos doentes com DPOC, tanto na redução da função ventricular esquerda como após EAM ou SCA. (4, 15) Segundo o *Euro Heart Failure Survey*, a DPOC é o preditor independente mais importante de subutilização de  $\beta$ -bloqueantes. (42,43)

Num estudo realizado na Escócia, em 61 centros de cuidados primários, num total de 377 439 participantes, apesar da prescrição de  $\beta$ -bloqueantes ter aumentando ao longo do tempo, ainda continua a ser baixa nos doentes com coexistência de DPOC e IC. Em 2004, foram prescritos  $\beta$ -bloqueantes em apenas 18% dos doentes com DPOC enquanto que em doentes só com IC a prescrição foi de 41%. (43)

Num estudo efetuado num hospital que presta cuidados de saúde a uma área com 125 000 pessoas, verificou-se a coexistência de DPOC e IC em 17% dos doentes e uma menor prescrição de  $\beta$ -bloqueantes nestes doentes, comparativamente aos doentes apenas com IC (12 vs 28%). Contudo, este estudo teve algumas limitações, nomeadamente não foi possível verificar o diagnóstico de DPOC e de IC de acordo com as *guidelines*. Além disso, foi utilizada a ecocardiografia, que pode ter uma janela acústica menos adequada por acumulação de ar ou hiperinsuflação do tórax devido à DPOC, sendo esta última limitação partilhada por vários estudos publicados. (28)

Contrariamente, num estudo retrospectivo efetuado no Serviço de Medicina Interna do Hospital de São João, relativamente ao uso e à suspensão de  $\beta$ -bloqueantes em doentes com

IC estável, não se detetaram diferenças independentemente da coexistência de DPOC, sendo o uso destes agentes muito frequente e a sua suspensão pouco comum. (26)

Num estudo efetuado em 27 doentes com coexistência de DPOC moderada a grave e IC, tendo em atenção a escolha de doentes com função pulmonar, hábitos tabágicos e comorbilidade cardiovascular semelhante, averiguaram-se os efeitos do bisoprolol na função pulmonar e na qualidade de vida, utilizando dose titulada para máxima tolerada, com duração superior a 4 meses. Verificou-se uma redução do FEV<sub>1</sub> depois de tratamento de 4 meses com bisoprolol relativamente ao grupo que fez placebo, não sendo prejudicados pelo uso deste fármaco os volumes estáticos pulmonares e a resposta ao  $\beta$ 2-agonista inalado. Apesar de se registar uma redução do FEV<sub>1</sub>, não se verificaram diferenças significativas em relação ao número de exacerbações no grupo a fazer bisoprolol em comparação com o grupo placebo e não se registaram efeitos adversos devido ao uso de bisoprolol que alterem a qualidade de vida ou o estado funcional. (42)

Há necessidade de salientar que os benefícios do uso de bloqueantes  $\beta$ 1-seletivos superam os potenciais riscos associados ao tratamento, mesmo em doentes com DPOC grave. (1) Portanto, o uso de  $\beta$ -bloqueantes cardiosseletivos, como o atenolol e o bisoprolol, deve ser encorajado, já que são seguros (2) e podem melhorar os resultados a longo prazo. (28)

No entanto, segundo um estudo, quando estes fármacos são prescritos, nomeadamente na coexistência de DPOC e IC, as doses são menos de ¼ da dose diária recomendada. A duração do internamento não é sempre suficientemente longa para permitir a titulação completa dos  $\beta$ -bloqueantes, o que exige que os doentes sejam educados. Não é só importante prescrever os  $\beta$ -bloqueantes, como também garantir que o tratamento seja realizado nas doses adequadas e, para isso, a titulação deve ser completada de acordo com as *guidelines*. (28)

### 3.2. Agonistas $\beta_2$

Os broncodilatadores são a primeira linha terapêutica e uma necessidade para se efetuar um tratamento de manutenção nas formas moderada a grave da DPOC, não só melhorando a função pulmonar e aumentando a qualidade de vida, como também reduzindo a gravidade de sintomas (15,17) e a frequência de exacerbações nos doentes com DPOC. (15)

Num estudo efetuado sobre os efeitos dos broncodilatadores em 7599 doentes com IC sintomática do programa CHARM (*Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity*), (44) concluiu-se que o uso de broncodilatadores está associado a um aumento de todas as causas de mortalidade, incluindo a cardiovascular e a cerca de 49% de risco mais elevado de hospitalização por agravamento da IC, tanto em doentes com função sistólica preservada como reduzida. (43,44) Além disso, verificou-se um aumento de eventos adversos cardíacos major, como EAM e morte súbita (27,44), havendo um risco 40% mais elevado de morte por IC. O uso de broncodilatadores é, portanto, um importante preditor independente de agravamento da IC e aumento da mortalidade num largo espectro de doentes com IC, comparável com outros preditores reconhecidos como a doença cardíaca isquémica, a classe de NYHA, o bloqueio de ramo, a FC e a tensão arterial (TA). (44)

Num ensaio clínico, randomizado e duplamente cego, com o objetivo de avaliar o efeito dos  $\beta_2$ -agonistas em doentes com DPOC moderada a grave com comorbilidade cardíaca estável, fez-se uma monitorização por Holter das 24 horas no pré-tratamento, na semana 0 (primeiro dia de tratamento), semanas 6 e 12, com o objetivo de registar o impacto em termos de arritmias do tratamento com aqueles fármacos. Para o efeito, os doentes foram randomizados, tendo um grupo efetuado tratamento com  $\beta_2$ -agonista de longa duração de acção (LABA) e outros com placebo. Um total de 5226 registos de Holter foram obtidos correspondentes a 1429 doentes. Taquicardia auricular ocorreu em 41,8%, enquanto taquicardia ventricular não sustentada registou-se em 3,1% e taquicardia ventricular com mais de



10 batimentos em 0,3%. Relativamente à FA, ocorreu em apenas 0,1%, contrariando outros estudos que referem uma alta prevalência de FA nos doentes com DPOC. Não houve diferenças significativas (2-5%) na proporção de necessidade de tratamento emergente da taquicardia auricular nos doentes a fazer terapêutica com LABA (27-32%), relativamente aos doentes com placebo. Quanto a outras arritmias graves, não aumentaram com o tratamento com LABA, sendo semelhantes ao grupo placebo. Notou-se que nos doentes com DPOC e comorbilidades cardíacas, 40 % tinham taquicardia auricular antes do tratamento, que aumentou 2-5% com o tratamento LABA. A administração de LABA não aumentou a FC média, nem a ocorrência de arritmias graves, avaliados pela monitorização do Holter das 24 horas. Os resultados deste estudo não podem ser transpostos a doentes com doença cardíaca instável ou mais grave, especialmente com hipoxémia e arritmias pré-existentes. (17)

Não há evidências que a medicação usada no tratamento de doenças respiratórias crónicas provoque um aumento de arritmias, verificando-se apenas um aumento de taquicardia sinusal. (2) O tratamento efetuado na DPOC não deve, em princípio, ser alterado na coexistência de arritmias, (2) devendo apenas ter-se cuidado quando se usam altas doses de agonistas  $\beta_2$  na FA, uma vez que há dificuldade no controlo da FC. (1)

### **3.3. Estatinas, Inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) e Antagonistas dos receptores da angiotensina (ARA)**

Estudos de observação retrospectivos sugerem que o uso de estatinas e IECA pode ser benéfico na DPOC, nomeadamente na redução da mortalidade cardíaca e do declínio da função pulmonar, no aumento da qualidade de vida, e na diminuição da morbidade e mortalidade respiratória e do risco de cancro do pulmão. (5,14,45) Parece ainda contribuir para a redução das exacerbações (5,45,46). IECA, ARA e as estatinas em combinação ou

isoladamente podem melhorar todas as causas de mortalidade, incluindo a pulmonar e a cardíaca (14).

Os IECA parecem ter benefícios adicionais em doentes com doença isquémica cardíaca e DPOC, efeito mediado pela proteção do endotélio e possivelmente pela ação na remodelação dos vasos e do interstício pulmonar. (4)

Além de reduzirem o colesterol, as estatinas têm efeitos anti-oxidantes, imunomoduladores (46) e na diminuição da pressão arterial pulmonar em doentes com DPOC, provavelmente pelo aumento da síntese local de óxido nítrico. (4)

Dado que estudos experimentais em animais mostraram efeitos anti-inflamatórios das estatinas no tecido pulmonar, decidiu-se realizar um estudo com o objetivo de avaliar a influência da sinvastatina nos marcadores inflamatórios em doentes com DPOC, recorrendo-se a 56 doentes com DPOC estável, com idades compreendidas entre os 44 e 80 anos e com FEV<sub>1</sub> médio de 55%. Foram retiradas amostras de sangue antes de iniciar a terapêutica com 40 mg/dia de sinvastatina ou placebo, às 2 semanas e após 3 meses, sendo medidos os níveis de fibrinogénio, PCR, TNF $\alpha$ , IL-6 e metaloproteinase-9 da matriz. Após 3 meses, apesar de se registarem diminuições nos níveis sanguíneos de PCR e IL-6 nos doentes com DPOC leve a moderada, estas diminuições não foram consideradas significativas. (47)

Uma das limitações deste estudo está relacionado com o facto do grupo de doentes ser heterogéneo e pouco numeroso, constituído apenas por doentes com DPOC estável, tendo o seguimento sido curto, de apenas 3 meses. As medições dos marcadores inflamatórios foram efetuadas no sangue, sugerindo-se que a utilização de amostras obtidas diretamente do tracto respiratório, como por exemplo, o lavado bronco-alveolar, poderiam ser mais adequados para a avaliação dos efeitos induzidos pelas estatinas nos doentes com DPOC, uma vez que, apesar de haver inflamação a nível sistémico, os pulmões são o local major inflamação. (47)

Este estudo não é consistente com outro estudo, com duração de 6 meses e com a utilização de pravastatina em grupos de maiores dimensões, que registou, nos doentes com níveis elevados basais destes marcadores inflamatórios, uma diminuição significativa nos valores de PCR e Il-6. (47)

### **3.4. Corticosteróides inalados**

Os corticosteróides inalados (ICS), segundo evidências epidemiológicas, reduzem a frequência das exacerbações e têm sido usados na DPOC há muitos anos. (14)

Macie *et al.*, num estudo retrospectivo com 4500 doentes, concluíram que os ICS reduzem a mortalidade em doentes com DPOC e mais de 65 anos, particularmente a cardiovascular, quando usados nos 90 dias após a admissão por exacerbação. (48)

Uma análise *post hoc* de um estudo da EUROSCOP concluiu que havia redução dos eventos adversos cardíacos, particularmente a angina e o EAM, utilizando o budesonido em doentes com DPOC moderada. (49)

Segundo um outro estudo, os ICS também reduzem os níveis de PCR plasmática nos doentes com DPOC, sugerindo que atuam na redução da inflamação sistémica e, portanto, não só a nível pulmonar como se pensava anteriormente. A descoberta da sua ação a nível da inflamação sistémica é relevante, uma vez que é um elemento importante na patofisiologia cardíaca. (14)

### **3.5. Administração de O<sub>2</sub>**

Segundo um estudo, há melhoria na mortalidade na DPOC grave quando administrado oxigénio de longa duração, apenas se  $pO_2 < 7.3$  kPa em repouso ou  $pO_2 < 8.0$  kPa e com *cor pulmonale*. O benefício do tratamento com oxigénio de longa duração não foi estudado especificamente nos doentes com DPOC e doença cardiovascular. (14)

### 3.6. Tratamento e revascularização nas Síndromes coronárias agudas

As *guidelines* atualmente disponíveis para prevenção, tratamento e revascularização de DAC não têm em conta a comorbilidade DPOC. (4) A doença cardíaca isquémica deve ser tratada de acordo com as *guidelines*, já que não há evidência de que deva ser tratada de forma diferente em doentes com DPOC. (1) O tratamento deve incluir ácido acetilsalicílico (ou terapia anti-plaquetar adaptada), uma estatina ou um IECA, tendo estes dois últimos fármacos benefício também na DPOC. (4)

Relativamente à vascularização coronária, atualmente pode ser feita por ICP ou por *bypass* da artéria coronária por enxerto. Tendo em atenção os riscos inerente à circulação extracorpórea, à esternotomia e ao procedimento cirúrgico invasivo, as comorbilidades pulmonares, nomeadamente a DPOC, são um risco bem reconhecido para o *bypass* da artéria coronária por enxerto, sendo as comorbilidades pulmonares usadas em todas as escalas para quantificar o risco cirúrgico. Relativamente à IPC, esta técnica de reperfusão é menos invasiva e com menos complicações agudas, estando associada a uma taxa de re-estenose mais elevada. (4)

Demonstrou-se que a coexistência de DPOC está associada a elevado risco de resultados sub-ótimos na terapia de reperfusão, O papel da DPOC como importante preditor de piores resultados em termos de revascularização não está relacionado com as técnicas de reperfusão. (4)

Relativamente à mortalidade a longo prazo, noutro estudo em doentes com DPOC que foram submetidos a ICP ou a *bypass* da artéria coronária por enxerto, verificou-se que a DPOC aumenta significativamente o risco de mortalidade, comparativamente com os doentes sem DPOC. (4)

## CONCLUSÕES

Atendendo à frequência da DPOC e à elevada taxa de mortalidade associada, como também ao facto das doenças coexistentes serem muito frequentes e contribuírem de modo significativo para a sintomatologia, exacerbações, impacto negativo na qualidade de vida, prognóstico e mortalidade, as comorbilidades devem ser diagnosticadas com o objetivo de melhorar a saúde dos doentes com DPOC e de se conseguir fazer um controlo adequado, tendo em atenção que as comorbilidades amplificam a incapacidade associada à DPOC, podendo complicar o seu controlo. O potencial impacto das comorbilidades na DPOC, pode ser sentido quer na doença estável progressiva, quer nas exacerbações agudas.

A comorbilidade major da DPOC é a DCV, sendo importante a sua identificação atendendo a que se associa a um risco mais elevado de doença arterial coronária, angina, EAM, IC, arritmia, embolia pulmonar, trombose venosa profunda e AVC.

A DCV está associada a um risco cardiovascular e de hospitalização por DCV 2 a 3 vezes maior em doentes com DPOC leve a moderada. Relativamente aos doentes com DPOC, nos graus 3 e 4 da classificação espirométrica da GOLD, a DCV não têm um papel tão significativo na mortalidade e número de hospitalizações, dado que a falência respiratória, sendo a causa de morte em 61% destes doentes, tem mais impacto na morbilidade e mortalidade que propriamente as comorbilidades associadas.

A implementação do índice BODE na prática clínica pode vir a ser muito útil, uma vez que ajuda a prever o número de hospitalizações e exacerbações da DPOC, assim como auxilia na escolha do melhor tratamento. O seu uso pode evitar uma subsequente deterioração e uma necessidade de hospitalização a curto prazo.

A intervenção na modificação de comportamentos e fatores de risco como os hábitos tabágicos, estilo de vida sedentário ou dieta pobre, podem contribuir para a diminuição da mortalidade e morbilidade cardiovascular, sendo importante os programas para cessação

tabágica, uma vez que estão associados a taxas mais elevadas de cessação tabágica e menores taxas de mortalidade.

Tendo em conta a prevalência elevada de anomalias cardíacas, mesmo na ausência de doença cardíaca conhecida ou de outros fatores de risco cardiovascular, para além dos hábitos tabágicos, recomenda-se a realização de ecocardiografia na avaliação de doentes com DPOC clinicamente significativa.

A IC é uma comum comorbilidade da DPOC, estimando-se que esteja presente em 30-39,2 % dos doentes com DPOC, clinicamente estáveis, havendo nestes doentes um risco 4,5 vezes maior de desenvolver IC. O diagnóstico de coexistência de IC e DPOC e o controlo destas duas doenças é essencial, já que a presença de DPOC está associada a um aumento do risco de maior duração e frequência de hospitalizações por IC e de uma mais alta taxa de mortalidade, assim como a um maior risco de eventos cardíacos adversos major.

Dada a existência de dificuldades diagnóstica, devido à sobreposição clínica e à partilha de fatores de risco, como os hábitos tabágicos, prevalentes em 80% dos doentes com coexistência de DPOC e IC, o recurso à medição dos níveis séricos de BNP pode ser de grande ajuda, já que auxilia na determinação da causa da dispneia e, conseqüentemente, na distinção entre DPO e IC. Valores superiores a 500 pg/mL sugerem IC aguda em doentes com DPOC, mas há que ter atenção que o BNP é melhor para excluir IC do que para efetuar o diagnóstico, pelo que se deve recorrer a técnicas de imagem, tais como ecocardiografia doppler 2D e ventriculografia de radionuclídeos, quando os doentes estiverem clinicamente estáveis.

A coexistência de doença isquémica cardíaca e DPOC é muito frequente (cerca de 33,6%) mas ainda continua subvalorização e subdiagnosticada, havendo um atraso na diagnóstico e na implementação da terapêutica. Devido ao facto de serem mais comuns as apresentações atípicas da SCA, podendo, principalmente a dispneia, ser mal interpretadas

como sendo uma exacerbação da DPOC, recomenda-se a realização de ECG de 12 derivações em todos os doentes com DPOC, com objetivo de excluir um dano silencioso prévio do miocárdio. Deverá também ser realizada uma prova de esforço, se não existir incapacidade de atingir o limiar físico necessário, ou outros exames de imagem, tais como o ecocardiograma de stress, cintigrama de perfusão miocárdica e angio - TC.

Na coexistência de DPOC e SCA é essencial estar-se atento para sinais de complicações e de compromisso hemodinâmico, uma vez que a coexistência destas doenças se associa não só a um aumento significativo da mortalidade, nomeadamente cardiovascular, como também a risco mais elevado de morte súbita e de choque cardiogénico.

A DPOC aumenta o risco de arritmias cardíacas, mesmo nos doentes com DPOC estável. A prevalência da FA, a arritmia cardíaca mais frequente em doentes com DPOC, vai aumentando à medida que a doença se torna mais grave, podendo potenciar uma mais alta frequência de exacerbações, devendo ter-se cuidados com a utilização de altas doses de b2-agonistas. É importante também identificar a coexistência de TAM, uma vez que é frequente em doentes com DPOC e está associada a taxa de mortalidade elevada.

A FA e a TAM são comuns em doentes com DPOC após *bypass* da artéria coronária com enxerto, recomendando-se o uso profilático de amiodarona, uma vez que se verifica uma redução significativa da incidência de TAM, assim como diminuição do alongamento da hospitalização e da permanência na unidade de cuidados intensivos.

A HTA, sendo uma das comorbilidades mais frequentemente diagnosticadas em doentes com DPOC, com uma prevalência de 40-64,2% e tendo tendência a aumentar com a gravidade da doença, é potencialmente modificável e controlável com recurso a fármacos anti-hipertensores adequados, tais como  $\beta$ -bloqueantes cardiosseletivos, IECA ou ARA. Apesar da DPOC ser um preditor independente de mortalidade na coexistência de HTA, os

efeitos negativos, associados à coexistência destas duas doenças, podem ser reduzidos, com o controlo adequado da tensão arterial.

Os  $\beta$ -bloqueantes cardiosseletivos são seguros e os seus benefícios superam os potenciais riscos associados ao tratamento, mesmo em doentes com DPOC grave. Verifica-se uma melhoria da sobrevivência em doentes com FEVE igual ou inferior a 40%, tendo efeitos importantes como a prevenção de arritmias e estando associados a diminuição das taxas de hospitalização na coexistência de DPOC e IC. O uso de  $\beta$ -bloqueantes cardiosseletivos deve ser incentivado nos doentes com DPOC.

O uso de estatinas e IECA pode ser benéfico na DPOC, devendo a sua utilização ser encorajada, atendendo a que há redução da mortalidade cardíaca, aumento da qualidade de vida e redução de exacerbações.

Sendo a primeira linha terapêutica, deve ter-se em atenção que os broncodilatadores, na coexistência de IC, estão associados a um aumento de todas as causas de mortalidade, incluindo a cardiovascular, a risco mais elevado de hospitalização por agravamento da IC e um aumento de eventos adversos cardíacos major, como EAM e morte súbita.

O uso de corticosteróides inalados deve ser também incentivado, particularmente na coexistência de DPOC e DCV, uma vez que há redução da frequência das exacerbações, de eventos adversos cardíacos e das taxas de mortalidade, assim como diminuição da inflamação sistémica.

Não há uma técnica que seja considerada ideal para tratamento de revascularização após SCA nos doentes com DPOC, uma vez que, apesar do *bypass* da artéria coronária por enxerto estar associado a um risco cirúrgico nestes doentes, a revascularização por ICP está associada a uma taxa de re-estenose mais elevada.

O diagnóstico precoce destas comorbilidades e, conseqüentemente, o seu tratamento atempado são essenciais e deve ser um objectivo a atingir, uma vez que têm impacto na



qualidade de vida, número de exacerbações e duração de hospitalizações e a nível das taxas de mortalidade dos doentes com DPOC. Apesar das dificuldades que podem estar associadas, é essencial uma correta avaliação diagnóstica destes doentes, contribuindo, desta forma, para contrariar a crescente morbilidade e mortalidade mundial associada à DPOC, uma vez que algumas das mortes em doentes com DPOC, que decorrem de causas potencialmente modificáveis ou suscetíveis de controlo com recurso a tratamento, podem ser evitadas.

### **AGRADECIMENTOS**

Agradeço à Dra. Sara Freitas pela dedicação e paciência demonstradas, pelo apoio prestado e pelos conselhos, sugestões e correções efetuados e ao Professor Doutor Carlos Robalo Cordeiro por ter aceite o convite de orientador e pela disponibilidade manifestada.

## BIBLIOGRAFIA

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD: updated 2012. [http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD\\_Report\\_2013\\_Feb20.pdf](http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2013_Feb20.pdf) (accessed Mar, 2013).
2. Patel AR, Hurst JR. Extrapulmonary comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease: state of the art. *Expert Rev Respir Med.* 2011 Oct;5(5):647-62.
3. Rodríguez-Roisin R, Soriano JB. Chronic obstructive pulmonary disease with lung cancer and/or cardiovascular disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2008 Dec 1;5(8):842-7.
4. Boschetto P, Beghé B, Fabbri LM, Ceconi C. Link between chronic obstructive pulmonary disease and coronary artery disease: implication for clinical practice. *Respirology.* 2012 Apr;17(3):422-31. doi: 10.1111/j.1440-1843.2011.02118.x.
5. Corsonello A, Antonelli Incalzi R, Pistelli R, Pedone C, Bustacchini S, Lattanzio F. Comorbidities of chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med.* 2011 Dec;17 Suppl 1:S21-8.
6. Roca B, Almagro P, López F, Cabrera FJ, Montero L, Morchón D, et al.; ECCO Working Group on COPD; Spanish Society of Internal Medicine. Factors associated with mortality in patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease hospitalized in General Medicine departments. *Intern Emerg Med.* 2011 Feb;6(1):47-54.
7. Yamasaki A, Hashimoto K, Hasegawa Y, Okazaki R, Yamamura M, Harada T, Ito S, Ishikawa S, Takami H, Watanabe M, Igishi T, Kawasaki Y, Shimizu E. COPD is frequent in conditions of comorbidity in patients treated with various diseases in a university hospital. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2010 Oct 5;5:351-5.

8. 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.
9. Schneider C, Bothner U, Jick SS, Meier CR. Chronic obstructive pulmonary disease and the risk of cardiovascular diseases. *Eur J Epidemiol.* 2010 Apr;25(4):253-60.
10. Kwon BJ, Kim DB, Jang SW, Yoo KD, Moon KW, Shim BJ, Ahn SH, Cho EJ, Rho TH, Kim JH. Prognosis of heart failure patients with reduced and preserved ejection fraction and coexistent chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Heart Fail.* 2010 Dec;12(12):1339-44.
11. Sin DD. Is COPD really a cardiovascular disease? *Chest.* 2009 Aug;136(2):329-30.
12. Martinez CH, Han MK. Contribution of the environment and comorbidities to chronic obstructive pulmonary disease phenotypes. *Med Clin North Am.* 2012 Jul;96(4):713-27. doi: 10.1016/j.mcna.2012.02.007.
13. Rutten FH, Cramer MJ, Grobbee DE et al. Unrecognized heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Heart J.* 2005; 26: 1887–94.
14. Maclay JD, McAllister DA, Macnee W. Cardiovascular risk in chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology.* 2007 Sep;12(5):634-41.
15. De Blois J, Simard S, Atar D, Agewall S; Norwegian Heart Failure Registry. COPD predicts mortality in HF: the Norwegian Heart Failure Registry. *J Card Fail.* 2010 Mar;16(3):225-9.
16. Zvezdin B, Milutinov S, Koijicic M, et al. A post-mortem analysis of major causes of early death in patients hospitalized with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest.* 2009; 136:376–80

17. Hanrahan JP, Grogan DR, Baumgartner RA, Wilson A, Cheng H, Zimetbaum PJ, Morganroth J. Arrhythmias in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): occurrence frequency and the effect of treatment with the inhaled long-acting beta2-agonists arformoterol and salmeterol. *Medicine (Baltimore)*. 2008 Nov;87(6):319-28.
18. 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;142:233–239.
19. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de OM, Mendez RA, Pinto Plata V, Cabral HJ. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *NEngl JMed* 2004;350:1005–1012.
20. Grabicki M, Parysek H, Batura-Gabryel H, Brodnicka I. Comorbidities as an element of multidimensional prognostic assessment of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Physiol Pharmacol*. 2008 Dec;59 Suppl 6:297-301.
21. Freixa X, Portillo K, Paré C, Garcia-Aymerich J, Gomez FP, Benet M, et al. Echocardiographic abnormalities in patients with copd at their first hospital admission. *Eur Respir J*. 2012 Sep 27.
22. O'Kelly N, Robertson W, Smith J, Dexter J, Carroll-Hawkins C, Ghosh S. Short-term outcomes in heart failure patients with chronic obstructive pulmonary disease in the community. *World J Cardiol*. 2012 Mar 26;4(3):66-71.
23. Hannink JD, van Helvoort HA, Dekhuijzen PN, Heijdra YF. Heart failure and COPD: partners in crime? *Respirology*. 2010 Aug;15(6):895-901.
24. Suskovic S, Kosnik M, Lainscak M. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: Two for tea or tea for two? *World J Cardiol*. 2010 Oct 26;2(10):305-7.
25. Löfdahl CG. COPD and co-morbidities, with special emphasis on cardiovascular conditions. *Clin Respir J*. 2008 Oct;2 Suppl 1:59-63.

26. Mascarenhas J, Lourenco P, Lopes R, Azevedo A, Bettencourt P. Chronic obstructive pulmonary disease in heart failure. Prevalence, therapeutic and prognostic implications. *Am Heart J* 2008;155:521–525.
27. Macchia A, Monte S, Romero M, D'Ettoire A, Tognoni G. The prognostic influence of chronic obstructive pulmonary disease in patients hospitalised for chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2007 Sep;9(9):942-8. Epub 2007 Jul 12.
28. Lainscak M, Hodosek LM, Düngen HD, Rauchhaus M, Doehner W, Anker SD, von Haehling S. The burden of chronic obstructive pulmonary disease in patients hospitalized with heart failure. *Wien Klin Wochenschr.* 2009;121(9-10):309-13.
29. van der Molen T. Co-morbidities of COPD in primary care: frequency, relation to COPD, and treatment consequences. *Prim Care Respir J.* 2010 Dec;19(4):326-34.
30. Soriano JB, Rigo F, Guerrero D et al. High prevalence of undiagnosed airflow limitation in patients with cardiovascular disease. *Chest* 2010; 137: 333–40.
31. Agusti A, Calverley PM, Celli B et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir. Res.* 2010; 11: 122.
32. de Lucas-Ramos P, Izquierdo-Alonso JL, Rodriguez-Gonzalez Moro JM, Frances JF, Lozano PV, Bellón-Cano JM; CONSISTE study group. Chronic obstructive pulmonary disease as a cardiovascular risk factor. Results of a case-control study (CONSISTE study). *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2012;7:679-86. doi: 10.2147/COPD.S36222
33. Hadi HA, Zubaid M, Al Mahmeed W, El-Menyar AA, Ridha M, Alsheikh-Ali AA, et al. Prevalence and prognosis of chronic obstructive pulmonary disease among 8167 Middle Eastern patients with acute coronary syndrome. *Clin Cardiol.* 2010 Apr;33(4):228-35.
34. Nishiyama K, Morimoto T, Furukawa Y et al. Chronic obstructive pulmonary disease—an independent risk factor for long-term cardiac and cardiovascular mortality in patients with ischemic heart disease. *Int. J. Cardiol.* 2010; 143: 178–83.

35. Bursi F, Vassallo R, Weston SA, Killian JM, Roger VL. Chronic obstructive pulmonary disease after myocardial infarction in the community. *Am Heart J.* 2010 Jul;160(1):95-101.
36. Wakabayashi K, Gonzalez MA, Delhaye C, Ben-Dor I, Maluenda G, Collins SD, Syed AI, Gaglia MA Jr, Torguson R, Xue Z, Suddath WO, Satler LF, Kent KM, Lindsay J, Pichard AD, Waksman R. Impact of chronic obstructive pulmonary disease on acute-phase outcome of myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2010 Aug 1;106(3):305-9.
37. Donaldson GC, Hurst JR, Smith CJ et al. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of COPD. *Chest* 2010; 137: 1091–7.
38. Falk JA, Kadiev S, Criner GJ, Scharf SM, Minai OA, Diaz P. Cardiac disease in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2008 May 1;5(4):543-8.
39. Theofilogiannakos EK, Anogeianaki A, Tsekoura P, Glouftsios P, Ilonidis G, Hatzitolios A, Anogianakis G. Arrhythmogenesis in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2008 Jan;9(1):89-93.
40. Terzano C, Conti V, Di Stefano F, Petroianni A, Ceccarelli D, Graziani E, et al. Comorbidity, hospitalization, and mortality in COPD: results from a longitudinal study. *Lung.* 2010 Aug;188(4):321-9.
41. Blanchette CM, Berry SR, Lane SJ. Advances in chronic obstructive pulmonary disease among older adults. *Curr Opin Pulm Med.* 2011 Mar;17(2):84-9.
42. Hawkins NM, MacDonald MR, Petrie MC, Chalmers GW, Carter R, Dunn FG, McMurray JJ. Bisoprolol in patients with heart failure and moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Eur J Heart Fail.* 2009 Jul;11(7):684-90.
43. Hawkins NM, Jhund PS, Simpson CR, Petrie MC, Macdonald MR, Dunn FG, Macintyre K, McMurray JJ. Primary care burden and treatment of patients with heart failure

and chronic obstructive pulmonary disease in Scotland. *Eur J Heart Fail.* 2010 Jan;12(1):17-24.

44. Hawkins NM, Wang D, Petrie MC, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, et al.; CHARM Investigators and Committees. Baseline characteristics and outcomes of patients with heart failure receiving bronchodilators in the CHARM programme. *Eur J Heart Fail.* 2010 Jun;12(6):557-65.

45. Matera MG, Calzetta L, Rinaldi B, Cazzola M. Treatment of COPD: moving beyond the lungs. *Curr Opin Pharmacol.* 2012 Jun;12(3):315-22. doi: 10.1016/j.coph.2012.04.001

46. Barnes PJ. Future treatments for chronic obstructive pulmonary disease and its comorbidities. *Proc Am Thorac Soc.* 2008 Dec 1;5(8):857-64.

47. Kaczmarek P, Sładek K, Skucha W, Rzeszutko M, Iwaniec T, Dziejzina S, Szczeklik A. The influence of simvastatin on selected inflammatory markers in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pol Arch Med Wewn.* 2010;120(1-2):11-7.

48. Macie C, Wooldrage K, Manfreda J, Anthonisen NR. Inhaled corticosteroids and mortality in COPD. *Chest* 2006; 130: 640–6.

49. Lofdahl CG, Postma DS, Pride NB, Boe J, Thoren A. Possible protection by inhaled budesonide against ischaemic cardiac events in mild COPD. *Eur. Respir. J.* 2007; 29: 1115–19.