

# Atherothrombosis risk factors in patients with chronic obstructive pulmonary disease on oxygen therapy

Ricardo Luiz Diniz dos Santos \*  
Elmiro Santos Resende\*  
Laerte Honorato Borges Júnior\*  
Vinicius Pafume de Oliveira\*  
Pedro Henrique Resende Farina\*

678

## Abstract

The objective of the study was to identify risk factors for atherothrombosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease on oxygen therapy. 62 patients of the UFU-HC Home Care program were included. COPD was diagnosed through clinical aspects added with an altered spirometry ( $FEV_1/FVC \leq 0.7$  post BD). The following risk factors for atherothrombosis were evaluated: body composition (body weight, BMI, WCI), fasting glucose, plasmatic lipid profile (TC, LDL-C, HDL-C and triglycerides), tobacco use disorder, sedentarism, rest blood pressure, 6-minute walk test, CRP,  $FEV_1$ , rest HR, hypoxemia and Framingham score. The mean weight (kg) was  $59.3 \pm 15.3$  with a BMI of  $24.4 \pm 5.5$  and WHR of  $1.0 \pm 0.1$ . The risk factors: TC, LDL-C, triglycerides, fasting glucose, systemic BP and tobacco use disorder were equally distributed between the groups and only HDL-C was significantly lower in men. The Framingham score was higher and with statistically significant variation in men. The other variables were also equally distributed between men and women, except the  $FEV_1$ , which was lower in men. It was concluded that men with COPD on oxygen therapy have a higher Framingham score than women. The lower HDL-C and  $FEV_1$  in men represents an elevated risk for atherothrombosis. Lower  $FEV_1$ , higher CRP and hypoxemia were found in the studied population and represent risk factors for atherothrombosis.

**Keywords:** Atherothrombosis. COPD. Oxygen therapy.

## INTRODUCTION

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is progressive and prevalent with a high social cost<sup>1</sup>. It is associated with the abnormal inflammatory response of the lung<sup>2</sup>, being characterized by limitation of airflow that is not totally reversible with the use of bronchodilator. It is known that smoking is the main cause of the disease<sup>3</sup>. Spirometry is a gold standard for the diagnosis and evaluation of COPD<sup>4</sup>. Long Term Home Oxygen Therapy (LTHOT) seeks to increase survival and improve quality of life, but limits movement and socialization, leading to a sedentary lifestyle and other complications<sup>2</sup>.

Despite its name, COPD does not exclusively affect the lungs, it also compromises other systems, such as the cardiovascular system<sup>5,6</sup>. Epidemiological evidence correlating COPD with cardiovascular morbidity and mortality is strong and can be verified even after adjusting for traditional cardiovascular risk factors

such as dyslipidemia, hypertension, diabetes mellitus, obesity and smoking<sup>7,8</sup>.

Patients with COPD have two to three times greater risk of cardiovascular events in general<sup>11</sup>. For each 10% reduction in the  $FEV_1$ , an increase in cardiovascular mortality occurs by about 28%<sup>10</sup>. There is also evidence that patients with COPD have increased resting heart rate and systemic inflammation, increased oxidative stress and increased incidence of hemodynamic abnormalities, as well as chronic hypoxemia and complications, which may increase the risk of atherothrombosis<sup>11</sup>.

This study aimed to identify the main factors that contribute to the increased risk of atherothrombosis in patients with COPD in oxygen therapy. The elucidation of such factors may contribute to the adoption of specific therapies with an impact on the reduction of mortality in this group of patients.

DOI: 10.15343/0104-7809.20184203678695

\* Federal University of Uberlândia - Hospital of Clinics of Uberlândia. City: Uberlândia / State: Minas Gerais / Country: Brazil  
Email: ricardoldsantos@gmail.com

## METHODS

This was a cross-sectional and prospective study in subjects with COPD on LTHOT, in which the risk factors present for atherothrombosis were evaluated. The research was approved by the Research Ethics Committee of the Federal University of Uberlândia. Individuals participated voluntarily, and all read and signed the informed consent form.

The sample consisted of 62 individuals of both sexes with a diagnosis of COPD on LTHOT. All were assisted by a multiprofessional health team from the Home Care Program (PAD) of the UFU Clinical Hospital.

Inclusion criteria used: having a diagnosis of COPD confirmed by spirometry with FEV1/FVC ratio  $\leq 0.7$ , being a user of LTHOT, being accompanied by PAD, having a history of smoking for more than 20 pack-years (years of smoking multiplied by number of cigarettes smoked in one day, on average, divided by 20), be at least 40 years old and live in Uberlândia.

The exclusion criteria established were: refuse to participate in the study and not attend the proposed evaluations.

All volunteers invited to participate in the study underwent an extensive evaluation: questionnaire (identifying risk factors for atherothrombotic disease), anamnesis, clinical examination, laboratory tests (complete blood count, total cholesterol (TC), LDL cholesterol (LDL-C), HDL - Cholesterol (HDL-C), triglycerides, fasting glycemia, C-reactive protein by the ultra-sensitive method (CRP), echocardiogram (ECG) and arterial blood gases).

To assess the degree of sedentarism, the IPAQ - International Physical Activity Questionnaire - was used to classify the volunteer's physical activity level<sup>12</sup>.

To evaluate exercise capacity, the 6-minute walk test (6MWT) was performed. This test was done following the standards of the American Thoracic Society - ATS.

The evaluation of smoking and tobacco history was performed by directly asking during the medical consultation.

Anthropometric measures, including weight,

body mass index (BMI) and waist circumference index (WCI) were performed on physical examination<sup>13</sup>. The height was determined in meters using a stadiometer fixed to the wall, with an accuracy of 0.1 cm. The weight was measured in kilograms on a scale with an accuracy of 0.1 kg. Blood pressure (BP) measurement followed the recommendations of the Brazilian Society of Cardiology (SBC).

The data were used to assess the risk factors for atherothrombosis and to determine the Framingham Risk Score<sup>14</sup>.

For statistical analysis, the SPSS 13.0 for Windows and BioStat 5.0 programs were used. The variables were evaluated by the Kolmogorov-Smirnov normality test. Comparisons of averages were made for normal variables using Student's T test for independent samples and the Mann-Whitney U test for non-normal variables, with significant values being  $p < 0.05$ .

## RESULTS

The sample of 62 individuals with COPD in LTHOT consisted of 24 men (39%) and 38 women (61%); these proportions were significantly different ( $p < 0.01$ ). All subjects were sedentary according to the IPAQ and had a very reduced exercise capacity as seen in the 6MWT, with a mean of  $316.2 \pm 88.1$  meters for males and  $283.1 \pm 97.8$  meters for females ( $p = 0.20$ ). The prevalence of diabetes mellitus in the total sample was 11.3%, with 8.3% in men and 13.2% in women ( $p = 0.28$ ). The prevalence of systemic arterial hypertension (SAH) was 41.9%, with 41.7% in males and 42.1% in females ( $p = 0.49$ ). Smoking was present in 19.4% of the volunteers, with 23.7% in women and 12.5% in men ( $p = 0.14$ ). Table 1 summarizes these data referring to the qualitative variables.

The mean age in the sample was  $71.8 \pm 8.7$  years, with  $73.0 \pm 7.8$  years for males and  $71.0 \pm 9.2$  years for females ( $p = 0.37$ ). The heart rate (HR) found in the group was, on average, 82.8 beats per minute (bpm). The median systolic blood pressure was 130 mmHg, ranging from 90 to 160 mmHg. People in the study smoked 50 pack-years (median). The average walking

distance in the group was 296.8 meters. It was possible to identify extremes of the nutritional aspect among the individuals, with BMI ranging from 14.7 to 38.3 kg/m<sup>2</sup> and WCI from 0.8 to 1.2.

The values of forced expiratory volume in the first second of spirometry (FEV<sub>1</sub>) varied significantly in the group, ranging from 16% to 90% of the predicted, demonstrating the great diversity of lung function in the sample studied. The partial pressure of arterial oxygen (PaO<sub>2</sub>)

was, on average, 48.4 mmHg. It is important to highlight the partial pressure values of arterial carbon dioxide (PaCO<sub>2</sub>) that ranged from 28.3 to 69.2 mmHg.

The CRP values varied widely. The mean or median serum levels of TC, LDL-C, HDL-C and Triglycerides were normal; however, the great variation of these values stands out. The median of the group for the Framingham score was 10.0%, ranging from 1.0 to 30.0%. All these data are summarized in Table 2.

**Table 1** – Qualitative variables (sex, sedentary lifestyle, DM2, SAH, active smoker) related to the total sample of COPD individuals on LTHOT and separated by sex (Uberlândia, MG, 2008).

| Variables     | Total Sample<br>n (%) | Men<br>n (%) | Women<br>n (%) | p-value |
|---------------|-----------------------|--------------|----------------|---------|
| Sex           | -                     | 24 (38.7%)   | 38 (61.3%)     | < 0.01  |
| Sedentarism   | 62 (100.0%)           | 24 (100.0%)  | 38 (100.0%)    | 0.50    |
| DM2           | 7 (11.3%)             | 2 (8.3%)     | 5 (13.2%)      | 0.28    |
| SAH           | 26 (41.9%)            | 10 (41.7%)   | 16 (42.1%)     | 0.49    |
| Active Smoker | 12 (19.4%)            | 3 (12.5%)    | 9 (23.7%)      | 0.14    |

Note: n - number of individuals, % - Percentage, DM2 - Type 2 Diabetes Mellitus, SAH - Systemic Arterial Hypertension.

**Table 2** – Quantitative variables studied in individuals with COPD on LTHOT, with their respective minimum, maximum, mean/median values and standard deviations (Uberlândia, MG, 2008).

| Variables        | N  | Minimum | Maximum | Mean/Median* | Standard Deviation |
|------------------|----|---------|---------|--------------|--------------------|
| Age              | 62 | 53.0    | 90.0    | 71.8         | 8.7                |
| HR               | 62 | 48.0    | 114.0   | 82.8         | 13.9               |
| SBP *            | 62 | 90.0    | 160.0   | 130.0*       | 18.3               |
| Pack-years *     | 62 | 26.0    | 180.0   | 50.0*        | 30.6               |
| 6MWT             | 53 | 63.0    | 462.0   | 296.8        | 94.4               |
| BMI              | 61 | 14.7    | 38.3    | 24.4         | 5.4                |
| WCI              | 61 | 0.8     | 1.2     | 1.0          | 0.1                |
| FEV <sub>1</sub> | 62 | 16.0    | 90.0    | 35.0         | 15.1               |

*to be continued...*

|                    |    |       |       |       |      |
|--------------------|----|-------|-------|-------|------|
| PaO <sub>2</sub>   | 62 | 30.3  | 74.1  | 48.4  | 8.8  |
| PCO <sub>2</sub> * | 62 | 28.3  | 69.2  | 47.0* | 8.2  |
| Hematocrit *       | 62 | 30.2  | 62.4  | 45.5* | 5.5  |
| Hemoglobin         | 62 | 9.8   | 19.9  | 14.7  | 1.9  |
| Glucose *          | 62 | 27.0  | 142.0 | 92.0* | 16.2 |
| CRP *              | 59 | 0.3   | 69.6  | 6.5*  | 13.6 |
| Cholesterol        | 62 | 123.0 | 273.0 | 196.0 | 32.5 |
| LDL-C              | 62 | 74.8  | 172.1 | 120.5 | 26.4 |
| HDL-C              | 62 | 24.8  | 89.3  | 53.5  | 14.1 |
| Triglycerides *    | 62 | 54.0  | 293.0 | 95.0* | 45.8 |
| Risk*              | 62 | 1.0   | 30.0  | 10.0* | 8.6  |

Notes: N - number of individuals; HR - heart rate; SBP - systolic blood pressure; Years / Pack - years of smoking multiplied by the number of cigarettes smoked in 1 day, on average, divided by 20; 6MWT - Six-minute walk test; BMI - Body mass index; WCI - Waist circumference index; FEV<sub>1</sub> - forced expiratory volume in the first second; PaO<sub>2</sub> - partial oxygen pressure in arterial blood; PCO<sub>2</sub> - partial pressure of carbon dioxide in arterial blood; PCR - C Reactive Protein; Cholesterol - Total Cholesterol; LDL-C - LDL fraction of Total Cholesterol; HDL-C - HDL fraction of Total Cholesterol; Risk - risk of developing coronary heart disease (AMI) or death within 10 years, according to Framingham score.

(\*) Abnormal variables used the median.

Regarding body composition, body weight, BMI and WCI were evaluated in men and women (Table 3). A BMI above 25 kg/m<sup>2</sup> was found in 33.0% of the men, with a mean of 30.2 ± 4.7, and in 43.2% of the women, with a mean of 29.5 ± 2.9 (p = 0.70). WCI greater than 1.0 was found in 54.1% of men and 43.2% of women (p = 0.37). These results are shown in Table 3.

Data regarding triglycerides in the men and women group showed no statistically significant difference between the sexes (p = 0.91). Elevated TC levels were found in 37.5% of men and 50% of women (p = 0.62). HDL-C below 50 mg/dL was found in 62.5% and 29.0% of men and women, respectively (p = 0.04). Elevated LDL-C was found in 8.3% of men and in 10.5% of women (p = 0.33). Elevated levels of fasting glycemia occurred in 37.5% of males and 31.6% of females (p = 0.06) Table 4.

The assessment of the resting heart rate in

the individuals during the physical examination showed an average of 85.8 bpm in men and 80.8 bpm in women (p = 0.17).

The mean values of PAO<sub>2</sub> were 48.7 ± 8.9 mmHg in the males and 48.1 ± 8.8 mmHg in the females (p = 0.82). The mean values of CRP were 11.9 ± 11.8 mg/L for males and 11.3 ± 14.7 mg/l for females (p = 0.45). The mean FEV<sub>1</sub> was 30.3 ± 11.6 L in the men and 38.0 ± 16.3 L in the women (p = 0.05). Systolic blood pressure values greater than or equal to 140 mmHg were identified in 11 men (45.8%) and 17 women (44.7%), with a mean of 144.5 mmHg and 147.1 mmHg, respectively (p = 0.23). The mean number of pack-years was 70.2 and 55.0 years for men and women, respectively (p = 0.09). The Framingham score found that the risk for the individual presenting with an acute ischemic event or death in 10 years was 18.8% in males and 7.2% in females (p < 0.001) Table 5.

**Table 3** – Mean values of body weight, BMI and WCI in individuals with COPD on oxygen therapy and compared between men and women (Uberlândia, MG, 2008).

| Variable                  | Men |       | Mean ± SD   | Womens |      | Mean ± SD   | P-Value |
|---------------------------|-----|-------|-------------|--------|------|-------------|---------|
|                           | n   | %     |             | n      | %    |             |         |
| Weight (Kg)               | 24  | 100.0 | 60.1 ± 17.3 | 37     | 97.4 | 58.2 ± 13.9 | 0.64    |
| BMI >25 Kg/m <sup>2</sup> | 8   | 33.0  | 30.2 ± 4.7  | 16     | 43.2 | 29.5 ± 2.9  | 0.70    |
| WCI >1                    | 13  | 54.1  | 1.1 ± 0.08  | 16     | 43.2 | 1.08 ± 0.07 | 0.37    |

Note: BMI - body mass index, WCI- waist hip ratio.

**Table 4** – Mean values in mg/dL of TG, TC, HDL-C and LDL-C, glycemia and the number of COPD patients on LTHOT with the risk factor present comparing men and women (Uberlândia / MG, 2008)

| Variáveis            | Homens |      | média ± DP   | Mulheres |      | média ± DP   | Valor P |
|----------------------|--------|------|--------------|----------|------|--------------|---------|
|                      | n      | %    |              | n        | %    |              |         |
| TG ≥150/mg/dL        | 4      | 16.7 | 201.5 ± 61.7 | 5        | 13.2 | 197.6 ± 37.2 | 0.91    |
| CT ≥ 200/mg/dL       | 9      | 37.5 | 222.9 ± 17.1 | 19       | 50.0 | 226.7 ± 19.5 | 0.62    |
| HDL-C < 50 mg/dL     | 15     | 62.5 | 38.7 ± 5.9   | 11       | 29.0 | 42.3 ± 6.7   | 0.04    |
| LDL-C ≥ 160/mg/dL    | 2      | 8.3  | 162.2 ± 1.1  | 4        | 10.5 | 164.8 ± 5.5  | 0.33    |
| Glicemia ≥ 100/mg/dL | 9      | 37.5 | 108.1 ± 9.0  | 12       | 31.6 | 116.7 ± 10.8 | 0.06    |

Note: n = number of patients with present risk factor, % = percentage, TG = triglycerides, TC = total cholesterol, HDL-C = HDL cholesterol and LDL-C = LDL cholesterol

**Table 5** – Comparison of the mean values of HR, PaO<sub>2</sub>, CRP, FEV<sub>1</sub>, 6MWT, SBP > 140 and Risk (%) with the number of COPD patients on LTHOT in both sexes (Uberlândia, MG, 2008).

| Variable         | Men<br>Mean ± SD | Women<br>Mean ± SD | P-Value |
|------------------|------------------|--------------------|---------|
| HR               | 85.8 ± 12.1      | 80.8 ± 14.7        | 0.17    |
| PaO <sub>2</sub> | 48.7 ± 8.9       | 48.1 ± 8.8         | 0.82    |
| CRP              | 11.9 ± 11.8      | 11.3 ± 14.7        | 0.45    |
| FEV <sub>1</sub> | 30.3 ± 11.6      | 38.0 ± 16.3        | 0.05    |
| Pack-years       | 70.2 ± 38.3      | 55.0 ± 23.2        | 0.26    |
| 6MWT             | 316.2 ± 88.1     | 283.1 ± 97.8       | 0.02    |
| SBP > 140        | 144.5 ± 6.9      | 147.1 ± 5.9        | 0.23    |
| Risk (%)         | 18.8 ± 8.0       | 7.2 ± 5.5          | < 0.01  |

Note: HR - resting heart rate, PaO<sub>2</sub> - partial arterial oxygen pressure, CRP - C reactive protein, FEV<sub>1</sub> - forced expiratory volume in the first second, Risk (%) - Framingham Risk Score, risk of AMI or death within 10 years between the sexes and SD - Standard deviation.

## DISCUSSION

The evaluation of body composition in the volunteers in the present study considered the weight and the calculated variables of BMI and WCI. It was verified that the BMI > 25 kg/m<sup>2</sup> occurred more frequently in the group of women, however, without statistical difference in the comparison between the sexes.

The prevalence of overweight and obesity was high in both groups. Recent evidence shows that over 37% of the Brazilian population is overweight<sup>15</sup>. Comparing these data with those of the present study, a higher rate of overweight and obesity was observed in the COPD population, 43.2% in women and 33% in men, with a p-value of 0.30 and 0.31, respectively.

The high prevalence of overweight and obesity in the COPD population of the present study may be associated with sedentarism. All volunteers performed at a low level of physical activity, which can be explained by the pulmonary disease itself, which limits tolerance to physical exercise. This condition, however, is aggravated by LTHOT for more than 15 hours/day, according to medical prescription. In this way, the physical activity of this population is restricted, favoring the reduction of daily caloric expenditure and accumulation of fat.

Evidence shows that morbidity and mortality from cardiovascular causes increase directly in proportion to the elevation of BMI in both sexes<sup>16</sup>. Thus, according to data from the Framingham Study, the degree of obesity is related to the incidence of cardiovascular disease<sup>17</sup>.

Serum TC levels were evaluated in Brazil, in specific regions. A study involving 2,691 individuals showed that 59.74% of the population had some form of dyslipidemia<sup>15,18</sup>. In the present study, TC values > 200 mg/dL were higher in females and in the higher age groups. However, HDL-C was significantly lower in men than in women.

Epidemiological studies have shown that metabolic modifications, such as plasma hypertriglyceridemia, high levels of LDL-C and low HDL-C alone or associated, are considered

a strong risk factor for ischemic events in atherosclerosis<sup>17,18</sup>.

It is estimated that hypertension affects approximately 21.4% of the Brazilian population over twenty years of age, being responsible for 80% of stroke cases, 60% of myocardial infarction cases, and 40.0% of early retirements, in addition to a cost of 475 million reais spent on 1.1 million hospitalizations per year<sup>19</sup>.

In Brazil, there is a prevalence of SAH of around 44.4% in people aged 60 years or more<sup>19</sup>. The estimated prevalence of hypertension in the Brazilian elderly population was 55.8%<sup>19</sup>. In the COPD population studied, the prevalence of hypertension was 41.9%, therefore, lower than that reported among the elderly population in the country's current scenario ( $p < 0.01$ ).

The result of a national survey showed that the prevalence rate of smoking in Brazil was 18.5%. The prevalence of active smokers in the COPD population studied was 19.4%, similar to the data found in the cited study ( $p = 0.39$ ).

The lowest FEV<sub>1</sub> was found statistically significant in men. The association between diminished lung function (reduction of FEV<sub>1</sub>) with cardiovascular morbidity and mortality is well established<sup>7,8,21</sup>.

The reduction of FEV<sub>1</sub> and FVC is also an independent risk factor for coronary events, increasing this risk by 30%. In general, for each 10.0% reduction in FEV<sub>1</sub>, there is a 14% increase in all causes of mortality, 28.0% in cardiovascular mortality and almost 20% in non-fatal coronary events. These data indicate that the reduction of FEV<sub>1</sub> in COPD is a strong independent risk predictor for cardiovascular morbidity and mortality<sup>9,11</sup>.

A large prospective cardiovascular risk assessment study has shown that the incidence of cardiovascular events is inversely related to FEV<sub>1</sub> in elderly, hypertensive men with pre-existing ischemic heart disease who are smokers or former smokers. Several studies have confirmed this inverse relationship between FEV<sub>1</sub> and the incidence of ischemic stroke, independently, in relation to other risk factors, including smoking. This fact indicates that lung function is an independent risk factor for stroke mortality<sup>9</sup>.

The inflammatory marker used was the CRP quantified by an ultrasensitive method. This inflammatory protein was increased in both groups in relation to normal values. Recent studies have shown evidence that patients with COPD have systemic inflammation and not just an inflammatory disorder located in the airways. Moreover, this alteration may play an important role in the pathogenesis of comorbidities associated with COPD<sup>22</sup>.

Several inflammatory markers have been identified and are consistently elevated in patients with COPD, including IL-6, IL-8, TNF and fibrinogen<sup>5,17,22</sup>. Special attention has been given to CRP, since it has been described that the increase of this substance is an independent risk factor for coronary artery disease, myocardial infarction and stroke<sup>22</sup>.

The Framingham risk score is a tool used to predict the risk of cardiac events and its predictive capacity can be improved with the addition of plasma CRP levels<sup>11</sup>. In addition to these facts, increased CRP is also associated with poor prognosis of patients in the acute phase of coronary disease.

Few studies have been published to evaluate the contribution of inflammation to cardiovascular disease in the presence of COPD. Sin and Man<sup>23</sup> analyzed a cohort of 6,629 participants, of whom were divided according to the degree of airflow limitation (none, mild, moderate and severe limitation). It was found that individuals with severe COPD had higher levels of systemic inflammatory markers and in the presence of elevated CRP, the risk for developing cardiovascular disease increased almost two times. This suggests an important correlation of systemic inflammation with airflow obstruction for the development of cardiac ischemia.

According to the study cited, PaO<sub>2</sub> was similarly reduced in men and women, representing chronic hypoxemia in individuals. Patients with severe COPD present chronic hypoxemia with important effects on the cardiovascular system, further influencing atherogenesis<sup>24,25</sup>, increasing inflammation, oxidative stress, dynamic regulation of cell adhesion molecules and hemodynamic stress. It is known that hypoxia can induce an abnormal inflammatory response<sup>11</sup>. Savransky

*et al.*<sup>24</sup> investigated the development of atherosclerosis in rats with normal and high cholesterol. When the animals were submitted to intermittent chronic hypoxia they found that it worsened atherosclerosis in the presence of dyslipidemia. There was also an increase in lipid peroxidation, a marker of oxidative stress, even in animals with a normal lipid profile.

They concluded that hypoxia may predispose individuals to cardiovascular diseases with possible relevance for the COPD population who are also intermittently and chronically submitted to hypoxic episodes.

Hypoxia also has effects on the renal circulation causing a decrease in renal blood flow and consequent activation of the renin-angiotensin-aldosterone system, increasing vasoconstriction and oxidative stress<sup>11</sup>.

There is evidence that patients with COPD have the regulation of their neurohumoral system altered, which causes an excess of sympathetic activity and a reduction of vagal tone<sup>7</sup>. Thus, patients with COPD have a higher resting heart rate and an increased risk for heart rhythm disturbances.

In the present study, resting HR was recorded on EKG during clinical evaluation and, in both groups, the means of frequency were considered normal. However, it is reasonable to assume that, due to sedentary lifestyle, poor exercise capacity, chronic hypoxemia and the use of adrenergic bronchodilators, these individuals may present alterations in their heartbeat even in daily activities of minimum effort. These inferences were not analyzed in the present study but could contribute to cardiovascular events.

The Framingham score is a tool used to predict the risk of AMI and death within 10 years<sup>14</sup>. In this study, the score was higher in males than in females, with a statistically significant difference. This higher cardiovascular risk in men may have influenced the sample and would explain the greater number of women present in the study population.

The Framingham score is higher in men with COPD than in women (higher risk for AMI or death within 10 years). The reduction of HDL-C and FEV1 in men represents an increase in the risk for atherothrombosis in this same population. It should be remembered that

reduced FEV<sub>1</sub>, increased CRP and hypoxemia were characteristics found throughout the

study population, and these items are included among the risk factors for atherothrombosis.

## CONCLUSION

The Framingham score was higher in men with COPD than in women (higher risk for AMI or death within 10 years). The reduction of HDL-C and FEV<sub>1</sub> in men represents an increase in the risk for atherothrombosis in this same population.

Reduced FEV<sub>1</sub>, increased CRP, and hypoxemia were characteristics found throughout the study population and these

items are included among the risk factors for atherothrombosis.

As the epidemiological indicators show that in the coming years there will be an increase in the prevalence of COPD<sup>1</sup>, studies will be needed to indicate new therapeutic possibilities and goals aimed at reducing the rates of cardiovascular complications in patients with this clinical condition.

## REFERENCES

1. Moreira GL, Manzano BM, Gazzotti MR, Nascimento AO, Pérez-Padilla R, Menezes AMB, Jardim JR. PLATINO, a nine-year follow-up study of COPD in the city of São Paulo, Brazil: the problem of underdiagnosis. *J Bras Pneumol*. 2013; 40(1): 30-37.
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Uptade, 2018. Disponível em: < [https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov\\_WMS.pdf](https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov_WMS.pdf) > Acesso: 16 ago. 2018.
3. II Consenso de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. *J Bras Pneumol*. 2004; 30(5): S1-S52. Disponível em: <[http://www.jornaldepneumologia.com.br/pdf/suple\\_124\\_40\\_COPD\\_completo\\_finalimpresso.pdf](http://www.jornaldepneumologia.com.br/pdf/suple_124_40_COPD_completo_finalimpresso.pdf)>. Acesso em: 16 ago. 2018.
4. Diretrizes para teste de função pulmonar. *Jornal de Pneumologia*. 2002; S1-S237. Disponível em: <<http://www.sbtpt.org.br>>. Acesso em: 15 jul. 2008.
5. Campos HS. Doença pulmonar obstrutiva crônica: mais do que apenas uma doença pulmonar. *Bol Pneumol Sanit*, 2006; 14: 27-32.
6. Hunninghake DB. Cardiovascular Disease in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am Thorac Soc*. 2005; 2: 44-49.
7. Andreas S, Anker SD, Scanlon PD, Somers VK. Neurohumoral Activation as a Link to Systemic Manifestations of Chronic Lung Disease. *Chest* 2005; 128: 3618-24.
8. Roisin R.R, Soriano JB. Chronic Obstructive Pulmonary Disease with Lung Cancer and/or Cardiovascular Disease. *Am Thorac Soc*. 2008; 5: 842-47.
9. Tamagawa E, Eeden SFV. Impaired Lung Function and Risk for Stroke. *Chest* 2006; 130: 1631-33.
10. Sin DD, Man SFP. Chronic obstructive pulmonary disease: a novel risk factor for cardiovascular disease. *Can. J. Physiol. Pharmacol*. 2005; 83: 8-13.
11. Lay JD, Allister DA, Nee W. Cardiovascular risk in chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology* 2007; 12: 634-41.
12. Benedetti TRB, Antunes PC, Añez CRR, Mazo GZ, Petroski EL. Reprodutibilidade e validade do Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ) em homens idosos. *Rev Bras Med Esporte* 2007; 13(1) 11-16.
13. Madden AM, Smith S. Body composition and morphological assessment of nutritional status in adults a review of anthropometric variables. *Journal of human nutrition and dietetics* 2016; 29(1) 7-25.
14. Goff DC et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular risk. A report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014; 63(25).
15. Corrêa MM, Tomasi E, Thumé E. Razón cintura-estatura como marcador antropométrico de exceso de peso en ancianos brasileños. *Cad. Saúde Pública* 2017; 33(5).
16. Bastien M, Poirier M, Lemieux I, Despres JP. Overview of Epidemiology and Contribution of Obesity to Cardiovascular Disease. *Progress in Cardiovascular Diseases* 2014, 56(4): 369 – 81.
17. Williams MC, Murchison JT, Edwards LD, Agustí A, Bakke P, Calverley PAM, Celli B, Coxson HO, Crim C, Lomas DA, Miller BE, Rennard S, Silverman EK, Tal-Singer R, Vestbo J, Wouters E, Yates JC, Van Beek EJR, Newby DE, MacNee W. Coronary artery calcification is increased in patients with COPD and associated with increased morbidity and mortality. *Thorax*, 2014; 69(8): 718-23.
18. Garcez MR, Pereira JL, Fontanelli MM. Prevalence of Dyslipidemia According to the Nutritional Status in a Representative Sample of São Paulo. *Arq Bras Cardiol*. 2014.
19. Andrade SSA, Stopa SR, Brito AS et al. Self-reported hypertension prevalence in the Brazilian population: analysis of the National Health Survey, 2013. *Epidemiol. Serv. Saúde* 2015; 24(2).
20. Pinto MT, Pichon-Riviere A, Bardach A. Estimation of smoking burden in Brazil: mortality, morbidity and costs. *Cad. Saúde Pública* 2015; 31 (6).
21. Fortis S, Comellas AP, Kim V, Casaburi R. Reduced FVC/TLC Ratio in Preserved Ratio Impaired Spirometry (PRISm) Is Associated



- with Symptoms, Increased Mortality, and Progression to COPD. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2018.
22. Barnes PJ. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2016; 138 (1):16-27.
23. Sin DD, Man SFP. Why Are Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease at Increased Risk of Cardiovascular Diseases? The Potential Role of Systemic Inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Circulation. 2003; 107: 1514-19.
24. Savransky V, Nanayakkara A, Li J, Bevans S, Smith PL et al. Chronic intermittent hypoxia induces atherosclerosis. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2007; 175: 1290–7.
25. Caram LMO, Ferrari R, Naves CR. Fatores de risco de doença cardiovascular em pacientes com COPD: COPD leve/moderada versus COPD grave/muito grave. J. bras. pneumol. 2016; 42 (3).

# Fatores de risco para aterotrombose em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica em oxigenoterapia

Ricardo Luiz Diniz dos Santos\*  
Elmiro Santos Resende\*  
Laerte Honorato Borges Júnior\*  
Vinicius Pafume de Oliveira\*  
Pedro Henrique Resende Farina\*

687

Fatores de risco para aterotrombose em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica em oxigenoterapia  
O Mundo da Saúde, São Paulo - 2018;42(3): 678-695

## Resumo

O objetivo do estudo foi identificar fatores de risco para aterotrombose em pacientes com DPOC em oxigenoterapia. Foram incluídos 62 pacientes do programa de Assistência Domiciliar HC - UFU. A DPOC foi diagnosticada através da clínica com alteração na espirometria ( $VEF_1/CVF \leq 0.7$  pós BD). Foram avaliados os fatores de risco para aterotrombose: composição corporal (peso corporal, IMC e ICQ), glicemia de jejum, perfil lipídico plasmático (CT, LDL-C, HDL-C e triglicérides), tabagismo e carga tabágica, sedentarismo, pressão arterial sistêmica de repouso, teste de caminhada de 6 minutos, PCR,  $VEF_1$ , FC repouso, hipoxemia e escore de Framingham. A média de peso (kg) foi  $59,3 \pm 15,3$  com IMC de  $24,4 \pm 5,5$  e ICQ de  $1,0 \pm 0,1$ . Os fatores de risco: elevação de TG, CT, LDL-C, glicemia de jejum, pressão arterial sistêmica e o tabagismo estavam, igualmente, distribuídos entre os grupos, sendo que, apenas o HDL-C foi significativamente mais baixo no homem. O escore de Framingham foi maior e com diferença estatisticamente significativa no sexo masculino. As demais variáveis estudadas também estavam distribuídas entre homens e mulheres, igualmente, exceto quanto ao  $VEF_1$ , que foi mais baixo no homem. Concluiu-se que homens com DPOC e em oxigenoterapia apresentam escore de Framingham mais elevado do que as mulheres. A redução de HDL-C e  $VEF_1$  em homens representa um acréscimo no risco para aterotrombose. O  $VEF_1$  reduzido, PCR aumentada e hipoxemia foram características encontradas em toda a população estudada e, também, representam fatores de risco para aterotrombose.

**Palavras-chave:** Aterotrombose. DPOC. Oxigenoterapia.

## INTRODUÇÃO

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é progressiva, prevalente com elevado custo social<sup>1</sup>. Está associada à resposta inflamatória anormal do pulmão<sup>2</sup>, sendo caracterizada por limitação ao fluxo de ar que não é totalmente reversível com o emprego de broncodilatador. Sabe-se que o tabagismo é a causa principal da doença<sup>3</sup>. A espirometria é padrão ouro para o diagnóstico e avaliação da DPOC<sup>4</sup>. A Oxigenoterapia Domiciliar Prolongada (ODP), busca aumentar a sobrevivência e melhorar a qualidade de vida, porém limita a movimentação, socialização, levando ao sedentarismo e outras complicações<sup>2</sup>.

Apesar de sua denominação, a DPOC não afeta exclusivamente o pulmão, comprometendo também outros sistemas, como

o cardiovascular<sup>5,6</sup>. A evidência epidemiológica que correlaciona a DPOC com a morbidade e mortalidade cardiovasculares é forte e pode ser verificada mesmo após o ajuste para os fatores de risco cardiovasculares tradicionais, tais como dislipidemia, hipertensão arterial, *diabetes mellitus*, obesidade e tabagismo<sup>7,8</sup>.

Pacientes com DPOC têm duas a três vezes mais risco de eventos cardiovasculares em geral<sup>11</sup>. Para cada redução de 10% no  $VEF_1$ , ocorre aumento da mortalidade cardiovascular em cerca de 28%<sup>10</sup>. Há também evidências que pacientes com DPOC têm aumento da frequência cardíaca de repouso e da inflamação sistêmica, maior estresse oxidativo e incidência aumentada de anormalidades hemodinâmicas, além de hipoxemia crônica e complicações,

DOI: 10.15343/0104-7809.20184203678695

\* Universidade Federal de Uberlândia – Hospital de Clínicas de Uberlândia. Cidade: Uberlândia / Estado: Minas Gerais / País: Brasil  
Email: ricardoldsantos@gmail.com

podendo aumentar o risco de aterotrombose<sup>11</sup>.

Este estudo teve como objetivo a identificação dos principais fatores que contribuem para o aumento do risco de aterotrombose em pacientes com DPOC em oxigenoterapia. A elucidação de tais fatores pode contribuir para a adoção de terapêuticas específicas com impacto na redução de mortalidade nesse grupo de pacientes.

## MÉTODOS

Estudo transversal e prospectivo realizado em indivíduos com DPOC em ODP, nos quais foram avaliados os fatores de risco presentes para aterotrombose. A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Uberlândia. Os indivíduos participaram de forma voluntária e todos leram e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

A amostra foi composta por 62 indivíduos de ambos os sexos com diagnóstico de DPOC em ODP. Todos eram assistidos por uma equipe multiprofissional de saúde do Programa de Assistência Domiciliar (PAD) do Hospital de Clínicas da UFU.

Os critérios de inclusão utilizados: ter diagnóstico de DPOC confirmado pela espirometria com relação de VEF1/CVF  $\leq 0,7$ , ser usuário de ODP, ser acompanhado pelo PAD, ter história de tabagismo maior que 20 anos/maço (anos de tabagismo multiplicado pelo número de cigarros fumados em um dia, em média, dividido por 20), ter idade mínima de 40 anos e residir em Uberlândia.

Como critérios de exclusão foram estabelecidos: recusar-se a participar do estudo e não comparecer às avaliações propostas.

Todos os voluntários convidados a participar do estudo foram submetidos a uma extensa avaliação: questionário (identificando os fatores de risco para doença aterotrombótica), anamnese, exame clínico, propedêutica laboratorial (hemograma completo, colesterol total, LDL – Colesterol (LDL-C), HDL – Colesterol (HDL-C), triglicérides, glicemia de jejum, proteína C reativa pelo método ultrasensível

(PCR), ecocardiograma, ECG e gasometria arterial.

Para avaliar o grau de sedentarismo foi aplicado o questionário IPAQ - International Physical Activity Questionnaire (Validado no Brasil) - com a finalidade de classificar o nível de atividade física do voluntário<sup>12</sup>.

Para avaliar a capacidade de exercício foi realizado o teste de caminhada de 6 minutos (TC6). Este teste foi feito seguindo as normas da American Thoracic Society – ATS.

A avaliação do tabagismo e da história tabágica foi realizada por pergunta direta durante a consulta médica.

As medidas antropométricas, que incluem peso, índice de massa corporal (IMC) e índice cintura quadril (ICQ) foram realizadas no exame físico<sup>13</sup>. A estatura foi determinada, em metros, utilizando-se um estadiômetro fixado à parede, com precisão de 0,1 cm. O peso foi aferido em quilogramas, em uma balança com precisão de 0,1 kg. A medida da pressão arterial (PA) seguiu as recomendações da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC).

Os dados foram utilizados para avaliação dos fatores de risco para aterotrombose e para a determinação do Escore de Risco de Framingham<sup>14</sup>.

Para análise estatística foram utilizados os programas SPSS 13.0 for Windows e BioEstat 5.0. As variáveis foram avaliadas pelo teste de normalidade Kolmogorov–Smirnov. Foram feitas comparações de médias para variáveis normais, utilizando o teste T de Student para amostras independentes e o teste U de Mann-Whitney para variáveis não normais, adotando-se, como significantes, valores de  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

A amostra de 62 indivíduos com DPOC em ODP era constituída por 24 homens (39%) e 38 mulheres (61%), sendo estas proporções significativamente diferentes ( $p < 0,01$ ). Todos os indivíduos eram sedentários de acordo com o IPAQ e tinham uma capacidade de exercício muito reduzida constatada no TC6, sendo a média de  $316,2 \pm 88,1$  metros no sexo

masculino e  $283,1 \pm 97,8$  metros no feminino ( $p = 0,20$ ). A prevalência de *diabetes mellitus* na amostra total foi 11,3%, sendo 8,3% em homens e 13,2% em mulheres ( $p = 0,28$ ). A prevalência de hipertensão arterial sistêmica (HAS) foi de 41,9%, sendo 41,7% no sexo masculino e 42,1% no feminino ( $p = 0,49$ ). O hábito de fumar estava presente em 19,4% dos voluntários, sendo 23,7% nas mulheres e 12,5% nos homens ( $p = 0,14$ ). A Tabela 1 resume esses dados referentes às variáveis qualitativas.

A média de idade na amostra foi de  $71,8 \pm 8,7$  anos, sendo  $73,0 \pm 7,8$  anos no sexo masculino e de  $71,0 \pm 9,2$  anos no feminino ( $p = 0,37$ ). A frequência cardíaca (FC) de repouso encontrada no grupo foi, em média, 82,8 batimentos por minuto (bpm). A mediana da pressão arterial sistólica foi 130 mmHg, variando de 90 a 160 mmHg. As pessoas do estudo fumaram 50 anos/maço (mediana). A média da distância caminhada no grupo foi de 296,8 metros.

Foi possível identificar extremos do aspecto nutricional dos indivíduos, com variação do IMC de 14,7 a 38,3 kg/m<sup>2</sup> e do ICQ de 0,8 a 1,2. Os valores do volume expirado forçado no primeiro segundo da espirometria (VEF<sub>1</sub>) variaram de forma importante no grupo, indo de 16% a 90% do predito, demonstrando a grande diversidade da função pulmonar da amostra estudada. A pressão parcial de oxigênio no sangue arterial (PO<sub>2</sub>) foi, em média, 48,4 mmHg.

É importante destacar os valores da pressão parcial de gás carbônico no sangue arterial (PaCO<sub>2</sub>) que variaram de 28,3 a 69,2 mmHg. Os valores da PCR tiveram grande variação. A média ou a mediana dos níveis séricos do CT, LDL-C, HDL-C e Triglicérides foram normais, no entanto se destaca a grande variação desses valores. A mediana do grupo para o escore de Framingham foi 10,0%, variando de 1,0 a 30,0%. Todos esses dados estão resumidos na Tabela 2.

**Tabela 1** – Variáveis qualitativas (sexo, sedentarismo, DM2, HAS, Tabagismo ativo) relacionado à amostra total de indivíduos DPOC em ODP e separados por sexo (Uberlândia/MG, 2008).

| Variáveis       | Amostra total<br>n (%) | Homens<br>n (%) | Mulheres<br>n (%) | p-valor |
|-----------------|------------------------|-----------------|-------------------|---------|
| Sexo            | -                      | 24 (38,7%)      | 38 (61,3%)        | < 0,01  |
| Sedentarismo    | 62 (100,0%)            | 24 (100,0%)     | 38 (100,0%)       | 0,50    |
| DM2             | 7 (11,3%)              | 2 (8,3%)        | 5 (13,2%)         | 0,28    |
| HAS             | 26 (41,9%)             | 10 (41,7%)      | 16 (42,1%)        | 0,49    |
| Tabagismo ativo | 12 (19,4%)             | 3 (12,5%)       | 9 (23,7%)         | 0,14    |

Nota: n - número de indivíduos, % - Porcentagem, DM2 - Diabetes Mellitus tipo 2, HAS - Hipertensão Arterial Sistêmica

**Tabela 2** – Variáveis quantitativas estudadas nos indivíduos com DPOC em ODP, com seus respectivos valores mínimos, máximos, médias/medianas e desvios padrões (Uberlândia/MG, 2008).

| Variáveis    | N  | Mínimo | Máximo | Média/Mediana* | Desvio Padrão |
|--------------|----|--------|--------|----------------|---------------|
| Idade        | 62 | 53,0   | 90,0   | 71,8           | 8,7           |
| FC           | 62 | 48,0   | 114,0  | 82,8           | 13,9          |
| PAS*         | 62 | 90,0   | 160,0  | 130,0*         | 18,3          |
| Anos / Maço* | 62 | 26,0   | 180,0  | 50,0*          | 30,6          |
| TC6          | 53 | 63,0   | 462,0  | 296,8          | 94,4          |
| IMC          | 61 | 14,7   | 38,3   | 24,4           | 5,4           |

continua...

|                |    |       |       |       |      |
|----------------|----|-------|-------|-------|------|
| ICQ            | 61 | 0,8   | 1,2   | 1,0   | 0,1  |
| VEF1           | 62 | 16,0  | 90,0  | 35,0  | 15,1 |
| PO2            | 62 | 30,3  | 74,1  | 48,4  | 8,8  |
| PCO2*          | 62 | 28,3  | 69,2  | 47,0* | 8,2  |
| Hematócrito*   | 62 | 30,2  | 62,4  | 45,5* | 5,5  |
| Hemoglobina    | 62 | 9,8   | 19,9  | 14,7  | 1,9  |
| Glicemia*      | 62 | 27,0  | 142,0 | 92,0* | 16,2 |
| PCR*           | 59 | 0,3   | 69,6  | 6,5*  | 13,6 |
| Colesterol     | 62 | 123,0 | 273,0 | 196,0 | 32,5 |
| LDL-C          | 62 | 74,8  | 172,1 | 120,5 | 26,4 |
| HDL-C          | 62 | 24,8  | 89,3  | 53,5  | 14,1 |
| Triglicérides* | 62 | 54,0  | 293,0 | 95,0* | 45,8 |
| Risco*         | 62 | 1,0   | 30,0  | 10,0* | 8,6  |

Notas: N - número de indivíduos; FC - frequência cardíaca; PAS - pressão arterial sistólica; AnosMaço - anos de tabagismo multiplicado pelo número de cigarros fumados em 1 dia, em média, dividido por 20; TC6 - Teste de caminhada de seis minutos; IMC - Índice de massa corpórea; ICQ - Índice cintura quadril; VEF1 - volume expiratório forçado no primeiro segundo; PO2 - pressão parcial do oxigênio no sangue arterial; PCO2 - pressão parcial do gás carbônico no sangue arterial; PCR - Proteína C Reativa; Colesterol - Colesterol Total; LDL-C - fração LDL do Colesterol Total; HDL-C - fração HDL do Colesterol Total; Risco - risco de desenvolver doença coronariana (IAM) ou de morte em 10 anos, segundo escore de Framingham.

(\* Variáveis não normais utilizou-se mediana.

Quanto à composição corporal, avaliou-se o peso corporal, o IMC e o ICQ em homens e mulheres Tabela 3. O IMC acima de 25 kg/m<sup>2</sup> foi encontrado em 33,0% dos homens, com média de 30,2 ± 4,7, e em 43,2% das mulheres, com média de 29,5 ± 2,9 (p = 0,70). O ICQ maior que 1,0 foi encontrado em 54,1 % dos homens e em 43,2 % das mulheres (p = 0,37). Estes resultados estão demonstrados na Tabela 3.

Dados relativos aos triglicérides no grupo de homens e mulheres, sem diferença estatisticamente significativa entre os sexos (p=0,91). Os níveis elevados de CT foram encontrados em 37,5% dos homens e em 50% das mulheres (p=0,62). O HDL-C abaixo de 50 mg/dl foi encontrado em 62,5% e 29,0% de homens e mulheres, respectivamente (p = 0,04). O LDL-C elevado foi encontrado em 8,3% dos homens e em 10,5% das mulheres (p=0,33). Níveis elevados de glicemia de jejum ocorreram em 37,5% dos homens e em 31,6% das mulheres (p=0,06) Tabela 4.

A avaliação da frequência cardíaca de repouso nos indivíduos no momento do exame físico mostrou média de 85,8 bpm em homens e 80,8 bpm em mulheres (p = 0,17). A média dos valores da PO2 foi de 48,7 ± 8,9 mmHg no sexo masculino e 48,1 ± 8,8 mmHg no sexo feminino (p = 0,82). A média dos valores da PCR foi de 11,9 ± 11,8 mg/l no sexo masculino e 11,3 ± 14,7 mg/l no sexo feminino (p = 0,45). A média do VEF1 foi de 30,3 ± 11,6 l no sexo masculino e 38,0 ± 16,3 l no sexo feminino (p = 0,05). Valores de pressão arterial sistólica maiores ou iguais a 140 mmHg foram identificados em 11 homens (45,8%) e 17 mulheres (44,7%), com as médias de 144,5 mmHg e 147,1 mmHg, respectivamente (p = 0,23). A média de anos/maço era de 70,2 e 55,0 anos em homens e mulheres, respectivamente (p = 0,09). O escore de Framingham identificou que o risco para o indivíduo apresentar um evento isquêmico agudo ou morte em 10 anos foi de 18,8% no sexo masculino e de 7,2% no sexo feminino (p < 0,001) Tabela 5.

**Tabela 3** – Valores médios do peso corpóreo, IMC e ICQ em indivíduos com DPOC em oxigenoterapia e comparados entre homens e mulheres (Uberlândia/MG, 2008).

| Variáveis                 | Homens |       | média ± DP  | Mulheres |      | média ± DP  | Valor P |
|---------------------------|--------|-------|-------------|----------|------|-------------|---------|
|                           | n      | %     |             | n        | %    |             |         |
| Peso (Kg)                 | 24     | 100,0 | 60,1 ± 17,3 | 37       | 97,4 | 58,2 ± 13,9 | 0,64    |
| IMC >25 Kg/m <sup>2</sup> | 8      | 33,0  | 30,2 ± 4,7  | 16       | 43,2 | 29,5 ± 2,9  | 0,70    |
| ICQ >1                    | 13     | 54,1  | 1,1 ± 0,08  | 16       | 43,2 | 1,08 ± 0,07 | 0,37    |

Nota: IMC - índice de massa corporal, ICQ - índice cintura quadril.

**Tabela 4** – Valores médios em mg/dl do TG, CT, HDL-C e LDL-C, glicemia e o número de indivíduos com DPOC em ODP com o fator de risco presente comparando-se homens e mulheres (Uberlândia/MG, 2008).

| Variáveis            | Homens |      | média ± DP   | Mulheres |      | média ± DP   | Valor P |
|----------------------|--------|------|--------------|----------|------|--------------|---------|
|                      | n      | %    |              | n        | %    |              |         |
| TG ≥150/mg/dL        | 4      | 16,7 | 201,5 ± 61,7 | 5        | 13,2 | 197,6 ± 37,2 | 0,91    |
| CT ≥ 200/mg/dL       | 9      | 37,5 | 222,9 ± 17,1 | 19       | 50,0 | 226,7 ± 19,5 | 0,62    |
| HDL-C < 50 mg/dL     | 15     | 62,5 | 38,7 ± 5,9   | 11       | 29,0 | 42,3 ± 6,7   | 0,04    |
| LDL-C ≥ 160/mg/dL    | 2      | 8,3  | 162,2 ± 1,1  | 4        | 10,5 | 164,8 ± 5,5  | 0,33    |
| Glicemia ≥ 100/mg/dL | 9      | 37,5 | 108,1 ± 9,0  | 12       | 31,6 | 116,7 ± 10,8 | 0,06    |

Nota: n = número de pacientes com fator de risco presente, % = porcentagem, TG = triglicérides, CT = colesterol total, HDL-C = HDL colesterol e LDL-C = LDL colesterol.

**Tabela 5** – Comparação dos valores médios de FC, PO<sub>2</sub>, PCR, VEF1, TC6, PAS > 140 e Risco (%) com o número de indivíduos com DPOC em ODP, em ambos os sexos (Uberlândia/MG, 2008).

| Variáveis       | Homens<br>Média ± DP | Mulheres<br>Média ± DP | Valor p |
|-----------------|----------------------|------------------------|---------|
| FC              | 85,8 ± 12,1          | 80,8 ± 14,7            | 0,17    |
| PO <sub>2</sub> | 48,7 ± 8,9           | 48,1 ± 8,8             | 0,82    |
| PCR             | 11,9 ± 11,8          | 11,3 ± 14,7            | 0,45    |
| VEF1            | 30,3 ± 11,6          | 38,0 ± 16,3            | 0,05    |
| Anos-maço       | 70,2 ± 38,3          | 55,0 ± 23,2            | 0,26    |
| TC6             | 316,2 ± 88,1         | 283,1 ± 97,8           | 0,02    |
| PAS > 140       | 144,5 ± 6,9          | 147,1 ± 5,9            | 0,23    |
| Risco (%)       | 18,8 ± 8,0           | 7,2 ± 5,5              | < 0,01  |

Nota: FC - frequência cardíaca repouso, PO<sub>2</sub> - pressão parcial arterial de oxigênio, PCR - proteína C reativa, VEF1 - volume expiratório forçado no primeiro segundo, Risco (%) - Escore de Risco de Framingham, risco para sofrer IAM ou morte em 10 anos entre os sexos e DP - Desvio padrão.

## DISCUSSÃO

A avaliação da composição corporal nos voluntários no presente estudo considerou o peso e as variáveis calculadas de IMC e ICQ. Verificou-se que o IMC > 25 kg/m<sup>2</sup> ocorreu mais no grupo das mulheres, porém, sem diferença estatística na comparação entre os sexos. A prevalência de sobrepeso e obesidade foi elevada nos dois grupos. Evidências recentes mostram que mais de 37% da população brasileira apresenta sobrepeso<sup>15</sup>. Comparando estes dados com os do presente estudo, foi observada uma maior taxa de sobrepeso e obesidade na população de DPOC, 43,2% em mulheres e 33% em homens, com p-valor de 0,30 e 0,31, respectivamente.

A elevada prevalência de sobrepeso e obesidade na população com DPOC, do presente estudo, pode estar associada ao sedentarismo. Todos os voluntários realizavam baixo nível de atividade física, que pode ser explicado pela própria doença pulmonar, que limita a tolerância ao exercício físico. Tal condição, entretanto, é agravada pela ODP por mais de 15 horas/dia, conforme prescrição médica. Desta forma, a atividade física dessa população é restrita, favorecendo a redução do gasto calórico diário e acúmulo de gordura.

Evidências mostram que a morbidade e a mortalidade de causa cardiovascular aumentam de forma diretamente proporcional à elevação do IMC, em ambos os sexos<sup>16</sup>. Assim, de acordo com dados do Estudo Framingham, o grau de obesidade está relacionado à incidência de doença cardiovascular<sup>17</sup>.

Os níveis séricos de CT foram avaliados no Brasil, em regiões específicas. Estudo envolvendo 2.691 indivíduos mostrou que 59,74 % da população apresentava a presença de algum tipo de dislipidemia<sup>15,18</sup>. No presente estudo, os valores do CT > 200 mg/dl foram mais altos no sexo feminino e nas faixas etárias mais elevadas. No entanto, o HDL-C foi, significativamente, mais baixo nos homens do que nas mulheres.

Estudos epidemiológicos demonstram que as modificações metabólicas, como a hipertrigliceridemia plasmática, altos níveis de LDL-C e baixos de HDL-C isolados ou

associados, são considerados um forte fator de risco para eventos isquêmicos na aterosclerose<sup>17,18</sup>.

Estima-se que a hipertensão arterial atinja, aproximadamente, 21,4% da população brasileira acima de vinte anos, sendo responsável por 80% dos casos de acidente cerebrovascular, 60% dos casos de infarto do miocárdio e 40,0% das aposentadorias precoces, além de significar um custo de 475 milhões de reais gastos com 1,1 milhão de internações por ano<sup>19</sup>.

Reporta-se, no Brasil, uma prevalência de HAS em torno de 44,4% em pessoas com 60 anos ou mais<sup>19</sup>. A prevalência estimada de hipertensão arterial referida na população idosa brasileira foi de 55,8%<sup>19</sup>. Na população de DPOC estudada, a prevalência da HAS foi 41,9%, portanto, menor do que a relatada na população de idosos no cenário atual do país (p < 0,01).

O resultado de um inquérito nacional mostrou que a taxa de prevalência de tabagismo no Brasil foi de 18,5%<sup>20</sup>. A prevalência de tabagistas ativos na população de DPOC estudada foi 19,4%, semelhante aos dados encontrados no estudo citado (p = 0,39).

A VEF<sub>1</sub> menor foi encontrada de forma estatisticamente significativa nos homens. A associação entre a função pulmonar diminuída (redução do FEV<sub>1</sub>) com morbidade e mortalidade cardiovascular é bem estabelecida<sup>7,8,21</sup>.

A redução do VEF<sub>1</sub> e CVF também é um fator independente de risco para eventos coronarianos, aumentando este risco em 30%. Em geral, para cada redução de 10,0% do FEV<sub>1</sub>, ocorre aumento de 14% em todas as causas de mortalidade, de 28,0% na mortalidade cardiovascular e de quase 20% dos eventos coronarianos não fatais. Estes dados indicam que a redução do VEF<sub>1</sub> na DPOC é um forte preditor de risco independente para a morbidade e mortalidade cardiovasculares<sup>9,11</sup>.

Um grande estudo prospectivo de avaliação de risco cardiovascular mostrou que a incidência de eventos cardiovasculares está inversamente relacionada com o VEF<sub>1</sub> em homens idosos, hipertensos, com doença cardíaca isquêmica pré-existente e que são fumantes ou ex-fumantes. Vários estudos têm confirmado essa relação inversa entre VEF<sub>1</sub>

e a incidência de AVC isquêmico, de forma independente, em relação a outros fatores de risco, incluindo o tabagismo. Este fato indica que a função pulmonar é um fator de risco independente para a mortalidade por AVC<sup>9</sup>.

O marcador inflamatório utilizado foi a PCR quantificada pelo método ultrassensível. Esta proteína inflamatória foi encontrada aumentada nos dois grupos em relação aos valores de normalidade. Estudos recentes têm mostrado evidências de que pacientes com DPOC apresentam inflamação sistêmica e não apenas um distúrbio inflamatório localizado nas vias aéreas. Além disso, esta alteração pode ter papel importante na patogênese de comorbidades associadas à DPOC<sup>22</sup>.

Vários marcadores inflamatórios têm sido identificados e estão sistematicamente elevados em pacientes com DPOC, incluindo a IL-6, IL-8, o TNF e o fibrinogênio<sup>5, 17, 22</sup>. Uma atenção especial tem sido dada à PCR, pois descreveu-se que o aumento desta substância é um fator de risco independente para doença arterial coronariana, infarto do miocárdio e AVC<sup>22</sup>. O escore de risco de Framingham é uma ferramenta utilizada para prever o risco de eventos cardíacos e sua capacidade preditiva pode ser melhorada com a adição da dosagem da PCR plasmática<sup>11</sup>. Além destes fatos, a PCR aumentada também está associada com pior prognóstico de pacientes na fase aguda da doença coronariana<sup>6</sup>.

Poucos estudos têm sido publicados para avaliar a contribuição da inflamação para doença cardiovascular na presença da DPOC. Sin e Man<sup>23</sup> analisaram uma coorte de 6.629 participantes, dos quais foram divididos de acordo com o grau de limitação do fluxo aéreo (nenhuma, leve, moderada e grave limitação). Verificou-se que indivíduos com DPOC grave tinham níveis mais elevados de marcadores de inflamação sistêmica e na presença de PCR elevada, o risco para desenvolver doenças cardiovasculares aumentou quase duas vezes. Isto sugere uma correlação importante de inflamação sistêmica com a obstrução do fluxo aéreo para o desenvolvimento de isquemia cardíaca.

De acordo com o estudo citado, a PO<sub>2</sub> estava reduzida, de forma equivalente, em homens e mulheres, representando a

hipoxemia crônica nos indivíduos. Pacientes com DPOC grave apresentam hipoxemia crônica com importantes efeitos sobre o sistema cardiovascular influenciando ainda a aterogênese<sup>24, 25</sup>, aumentando a inflamação, o estresse oxidativo, a regulação dinâmica de moléculas de adesão celular e estresse hemodinâmico. Sabe-se que a hipóxia pode induzir uma resposta inflamatória anormal<sup>11</sup>. Savransky et al<sup>24</sup> investigaram o desenvolvimento da aterosclerose em ratos com colesterol normal e alto. Quando os animais foram submetidos à hipóxia crônica intermitente verificou-se que ela piorava a aterosclerose na presença de dislipidemia. Havia ainda aumento da peroxidação lipídica, um marcador de estresse oxidativo, mesmo em animais com perfil lipídico normal. Concluiu-se que a hipóxia pode predispor os indivíduos a doenças cardiovasculares com possível relevância para a população com DPOC que são também submetidos, de forma intermitente e crônica, a episódios hipóxicos.

A hipóxia também tem efeitos sobre a circulação renal causando diminuição do fluxo sanguíneo renal e consequente ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona aumentando a vasoconstrição e o estresse oxidativo<sup>11</sup>.

Há evidências mostrando que pacientes com DPOC têm a regulação do sistema neuro-humoral alterada, determinando excesso de atividade simpática e redução do tônus vagal<sup>7</sup>. Assim, pacientes com DPOC têm frequência cardíaca de repouso mais elevada e risco aumentado para distúrbios do ritmo cardíaco.

No presente estudo, a FC de repouso foi registrada em ECG durante avaliação clínica e, em ambos os grupos, as médias da frequência foram consideradas normais. Parece, porém, razoável admitir-se que, em virtude do sedentarismo, da baixa capacidade de realizar exercício, da hipoxemia crônica e do uso de broncodilatadores adrenérgicos, estes indivíduos possam apresentar alterações dos batimentos cardíacos mesmo em atividades comuns da vida diária de esforço mínimo. Estas inferências não foram objeto de análise no presente estudo, mas poderiam contribuir para os eventos cardiovasculares.

O escore de Framingham é uma ferramenta



utilizada para prever o risco de ocorrer IAM e morte em 10 anos<sup>14</sup>. Em tal estudo, o escore foi mais alto no sexo masculino em relação ao sexo feminino, com diferença estatisticamente significativa. Este maior risco cardiovascular em homens pode ter influenciado na amostra e explicaria o maior número de mulheres presentes na população do estudo.

O escore de Framingham apresenta-se mais elevado em homens com DPOC em relação

às mulheres (maior risco para IAM ou morte em 10 anos) do que as mulheres. A redução do HDL-C e do VEF<sub>1</sub> em homens representa um acréscimo no risco para aterotrombose nesta mesma população. Deve-se lembrar que o VEF<sub>1</sub> reduzido, a PCR aumentada e a hipoxemia foram características encontradas em toda a população estudada e estes itens estão incluídos entre os fatores de risco para aterotrombose.

## CONCLUSÃO

O escore de Framingham apresentou-se mais elevado em homens com DPOC em relação às mulheres (maior risco para IAM ou morte em 10 anos).

A redução do HDL-C e do VEF<sub>1</sub> em homens representa um acréscimo no risco para aterotrombose nesta mesma população. O VEF<sub>1</sub> reduzido, a PCR aumentada e a hipoxemia foram características encontradas em toda a população estudada e estes itens

estão incluídos entre os fatores de risco para aterotrombose.

Como os indicadores epidemiológicos mostram que nos próximos anos haverá um crescimento da prevalência de DPOC<sup>1</sup>, serão necessários estudos para indicar novas possibilidades e metas terapêuticas visando a redução das taxas de complicações cardiovasculares em pacientes com esta condição clínica.

## REFERÊNCIAS

- Moreira GL, Manzano BM, Gazzotti MR, Nascimento AO, Pérez-Padilla R, Menezes AMB, Jardim JR. PLATINO, a nine-year follow-up study of COPD in the city of São Paulo, Brazil: the problem of underdiagnosis. *J Bras Pneumol*. 2013; 40(1): 30-37.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Uptade, 2018. Disponível em: < [https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov\\_WMS.pdf](https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov_WMS.pdf) > Acesso: 16 ago. 2018.
- II Consenso de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. *J Bras Pneumol*. 2004; 30(5): S1-S52. Disponível em: <[http://www.jornaldepneumologia.com.br/pdf/suple\\_124\\_40\\_dpoc\\_completo\\_finalimpresso.pdf](http://www.jornaldepneumologia.com.br/pdf/suple_124_40_dpoc_completo_finalimpresso.pdf)>. Acesso em: 16 ago. 2018.
- Diretrizes para teste de função pulmonar. *Jornal de Pneumologia*. 2002; S1-S237. Disponível em: <<http://www.sbpt.org.br>>. Acesso em: 15 jul. 2008.
- Campos HS. Doença pulmonar obstrutiva crônica: mais do que apenas uma doença pulmonar. *Bol Pneumol Sanit*, 2006; 14: 27-32.
- Hunninghake DB. Cardiovascular Disease in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am Thorac Soc*. 2005; 2: 44-49.
- Andreas S, Anker SD, Scanlon PD, Somers VK. Neurohumoral Activation as a Link to Systemic Manifestations of Chronic Lung Disease. *Chest* 2005; 128: 3618-24.
- Roisin R.R, Soriano JB. Chronic Obstructive Pulmonary Disease with Lung Cancer and/or Cardiovascular Disease. *Am Thorac Soc*. 2008; 5: 842-47.
- Tamagawa E, Eeden SFV. Impaired Lung Function and Risk for Stroke. *Chest* 2006; 130: 1631-33.
- Sin DD, Man SFP. Chronic obstructive pulmonary disease: a novel risk factor for cardiovascular disease. *Can. J. Physiol. Pharmacol*. 2005; 83: 8-13.
- Lay JD, Allister DA, Nee W. Cardiovascular risk in chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology* 2007; 12: 634-41.
- Benedetti TRB, Antunes PC, Añez CRR, Mazo GZ, Petroski EL. Reprodutibilidade e validade do Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ) em homens idosos. *Rev Bras Med Esporte* 2007; 13(1) 11-16.
- Madden AM, Smith S. Body composition and morphological assessment of nutritional status in adults a review of anthropometric variables. *Journal of human nutrition and dietetics* 2016; 29(1) 7-25.
- Goff DC et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular risk. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014; 63(25).
- Corrêa MM, Tomasi E, Thumé E. Razón cintura-estatura como marcador antropométrico de exceso de peso en ancianos brasileiros. *Cad. Saúde Pública* 2017; 33(5).
- Bastien M, Poirier M, Lemieux I, Despres JP. Overview of Epidemiology and Contribution of Obesity to Cardiovascular Disease.

Progress in Cardiovascular Diseases 2014, 56(4): 369 – 81.

17. Williams MC, Murchison JT, Edwards LD, Agustí A, Bakke P, Calverley PAM, Celli B, Coxson HO, Crim C, Lomas DA, Miller, BE, Rennard S, Silverman EK, Tal-Singer R, Vestbo J, Wouters E, Yates JC, Van Beek EJR, Newby DE, MacNee W. Coronary artery calcification is increased in patients with COPD and associated with increased morbidity and mortality. *Thorax*, 2014; 69(8): 718-23.

18. Garcez MR, Pereira JL, Fontanelli MM. Prevalence of Dyslipidemia According to the Nutritional Status in a Representative Sample of São Paulo. *Arq Bras Cardiol*. 2014.

19. Andrade SSA, Stopa SR, Brito AS et al. Self-reported hypertension prevalence in the Brazilian population: analysis of the National Health Survey, 2013. *Epidemiol. Serv. Saúde* 2015; 24(2).

20. Pinto MT, Pichon-Riviere A, Bardach A. Estimation of smoking burden in Brazil: mortality, morbidity and costs. *Cad. Saúde Pública* 2015; 31 (6).

21. Fortis S, Comellas AP, Kim V, Casaburi R. Reduced FVC/TLC Ratio in Preserved Ratio Impaired Spirometry (PRISm) Is Associated with Symptoms, Increased Mortality, and Progression to COPD. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2018.

22. Barnes PJ. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2016; 138 (1):16-27.

23. Sin DD, Man SFP. Why Are Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease at Increased Risk of Cardiovascular Diseases? The Potential Role of Systemic Inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Circulation*. 2003; 107: 1514-19.

24. Savransky V, Nanayakkara A, Li J, Bevans S, Smith PL et al. Chronic intermittent hypoxia induces atherosclerosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2007; 175: 1290–7.

25. Caram LMO, Ferrari R, Naves CR. Fatores de risco de doença cardiovascular em pacientes com DPOC: DPOC leve/moderada versus DPOC grave/muito grave. *J. bras. pneumol*. 2016; 42 (3).