



Fatores de risco de doença cardiovascular em pacientes com DPOC: DPOC leve/moderada versus DPOC grave/muito grave

Laura Miranda de Oliveira Caram¹, Renata Ferrari¹, Cristiane Roberta Naves¹, Liana Sousa Coelho¹, Simone Alves do Vale¹, Suzana Erico Tanni¹, Irma Godoy¹

1. Departamento de Medicina Interna, Área de Pneumologia, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu (SP) Brasil.

Recebido: 20 maio 2015.
Aprovado: 3 janeiro 2016.

Trabalho realizado no Departamento de Medicina Interna, Área de Pneumologia, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu (SP) Brasil.

RESUMO

Objetivo: Avaliar e comparar a prevalência de comorbidades e de fatores de risco de doença cardiovascular (DCV) em pacientes com DPOC de acordo com a gravidade da doença. **Métodos:** O estudo incluiu 25 pacientes com DPOC leve/moderada (**homens:** 68%; média de **idade:** 65 ± 8 anos; média de VEF₁: 73 ± 15% do previsto) e 25 com DPOC grave/muito grave (**homens:** 56%; média de **idade:** 69 ± 9 anos; média de VEF₁: 40 ± 18% do previsto). As comorbidades foram registradas com base nos dados dos prontuários médicos e avaliações clínicas. O índice de comorbidades de Charlson foi calculado, e a pontuação na *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS) foi determinada. **Resultados:** Dos 50 pacientes avaliados, 38 (76%) receberam diagnóstico de pelo menos uma comorbidade, sendo que 21 (42%) receberam diagnóstico de pelo menos uma DCV. Vinte e quatro pacientes (48%) apresentavam mais de uma DCV. Dezoito pacientes (36%) eram fumantes, 10 (20%) tinham depressão, 7 (14%) apresentavam dislipidemia, e 7 (14%) tinham diabetes mellitus. Tabagismo atual, depressão e dislipidemia foram mais prevalentes nos pacientes com DPOC leve/moderada que naqueles com DPOC grave/muito grave ($p < 0,001$, $p = 0,008$ e $p = 0,02$, respectivamente). A prevalência de pressão arterial elevada, diabetes mellitus, alcoolismo, doença isquêmica do coração e insuficiência cardíaca crônica foi semelhante nos dois grupos. O índice de comorbidades de Charlson e a pontuação na HADS não diferiram entre os grupos. **Conclusões:** Comorbidades são muito prevalentes na DPOC, independentemente da gravidade da doença. Certos fatores de risco de DCV, eles próprios considerados doenças (incluindo tabagismo, dislipidemia e depressão), parecem ser mais prevalentes nos pacientes com DPOC leve/moderada.

Descritores: Doença pulmonar obstrutiva crônica; Espirometria; Doenças cardiovasculares; Fatores de risco.

INTRODUÇÃO

A DPOC é caracterizada por limitação crônica do fluxo aéreo, uma série de alterações patológicas nos pulmões, efeitos extrapulmonares significativos e comorbidades importantes que podem contribuir para o aumento da gravidade da doença.⁽¹⁾ Dentre as comorbidades comuns em pacientes com DPOC estão a doença cardiovascular (DCV), a anemia, o câncer de pulmão, o diabetes, a osteoporose, a ansiedade e a depressão.⁽²⁾ Em pacientes com DPOC, as DCV são responsáveis por aproximadamente 50% de todas as hospitalizações e 20% de todas as mortes.⁽³⁾

A maioria (94%) dos pacientes com DPOC apresenta pelo menos uma comorbidade e até 46% apresentam três ou mais⁽⁴⁾; as comorbidades mais prevalentes são pressão arterial elevada (PAE), doença arterial coronariana (DAC), insuficiência cardíaca congestiva (ICC), dislipidemia e diabetes mellitus (DM).^(2,5) Dois estudos anteriores avaliaram a prevalência de comorbidades de acordo com a gravidade da DPOC,^(5,6) embora nenhum

deles tenha avaliado todos os fatores de risco de DCV. Portanto, o objetivo do presente estudo foi avaliar a prevalência de comorbidades e fatores de risco de DCV em pacientes com DPOC, comparando-os pela gravidade da DPOC — leve/moderada versus grave/muito grave.

MÉTODOS

Setenta pacientes com DPOC foram recrutados no Ambulatório de Pneumologia do Hospital das Clínicas de Botucatu, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista. Para que fossem incluídos, os pacientes deveriam preencher os critérios da *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD) para o diagnóstico de DPOC⁽¹⁾: relação VEF₁/CVF pós-broncodilatador < 0,70 e aumento do VEF₁ < 15% ou 200 ml após a inalação de um β_2 -agonista; idade \geq 40 anos e carga tabágica \geq 10 anos-maço. Foram excluídos os pacientes com diagnóstico primário de outra doença respiratória (asma, por exemplo), distúrbio restritivo (sequelas de tuberculose ou fibrose intersticial), síndrome

Endereço para correspondência:

Laura Miranda de Oliveira Caram. Departamento de Medicina Interna, Área de Pneumologia, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Distrito de Rubião Junior, s/n, CEP 18618-970, Botucatu, SP, Brasil.

Tel.: 55 14 3880-1171. Fax: 55 14 3882-2238. E-mail: laucaram@hotmail.com

Apoio financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), Processo n. 2010/10312-1. Laura Miranda de Oliveira Caram recebeu uma bolsa de pesquisa da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

da apneia-hipopneia obstrutiva do sono e câncer de pulmão, bem como aqueles com diagnóstico primário de angina instável, ICC (classe funcional III ou IV da *New York Heart Association*) ou qualquer outra doença crônica, como DM não controlado, insuficiência renal, insuficiência hepática e câncer. Consideraram-se os valores pós-broncodilatador do VEF_1 (% do valor previsto) e os parâmetros da gasometria arterial. A gravidade da DPOC foi classificada, de acordo com os estágios da GOLD,⁽⁴⁾ em leve/moderada (estágio I ou II) ou grave/muito grave (estágio III ou IV).

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas de Botucatu. Todos os pacientes participantes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido.

Exames laboratoriais, testes de função pulmonar e oximetria de pulso

Foram realizados os seguintes exames laboratoriais: hemograma completo; perfil lipídico; proteínas totais e frações; glicose em jejum; função hepática e função renal. Os testes bioquímicos foram realizados de acordo com os métodos do Laboratório de Análises Clínicas da instituição.

A espirometria pré e pós-broncodilatador foi realizada por meio de um espirômetro portátil (Koko; Ferraris Respiratory, Louisville, CO, EUA), em conformidade com os critérios da *American Thoracic Society*.⁽⁷⁾ Os valores de VEF_1 foram expressos em litros, em porcentagem da CVF e em porcentagem dos valores de referência.⁽⁸⁾ A SpO_2 foi avaliada por meio de um oxímetro (Onyx 9500; Nonin Medical Inc., Plymouth, MN, EUA), enquanto os pacientes respiravam ar ambiente.

Comorbidades

As comorbidades foram identificadas em prontuários médicos e confirmadas por meio de avaliação clínica. O tabagismo atual foi considerado comorbidade, em conformidade com a Classificação Estatística Internacional de Doenças, 10ª Revisão, na qual o código para a dependência de nicotina é F17. A presença de tabagismo foi confirmada pela medição do monóxido de carbono (CO) no ar exalado, realizada por meio de um analisador de CO (Micro CO Meter, Cardinal Health, Chatham, Reino Unido). Um nível de CO exalado > 6,0 ppm foi considerado indicativo de tabagismo.⁽⁹⁾

Para cada paciente, foi calculado o índice de comorbidades de Charlson.⁽¹⁰⁾ A *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS), previamente traduzida para o português e validada para uso no Brasil,⁽¹¹⁾ foi usada para avaliar sintomas relacionados com ansiedade e depressão.

Avaliação nutricional

O peso corporal e a estatura foram determinados por meio de uma balança de plataforma calibrada com um estadiômetro (Filizola, São Paulo, Brasil). O índice de massa corporal (IMC) foi calculado por meio da divisão do peso em quilogramas pela estatura em metros quadrados (kg/m^2). A composição corporal

foi avaliada por meio de impedância bioelétrica (BIA 101A; RJL Systems Inc., Clinton Township, MI, EUA), em conformidade com as diretrizes estabelecidas pela Sociedade Europeia de Nutrição Parenteral e Enteral.⁽¹²⁾ A massa magra (MM, em kg) foi calculada por meio de uma equação de regressão específica elaborada por Kyle et al.⁽¹³⁾ O índice de MM (IMM) também foi calculado, por meio da seguinte equação:

$$IMM = MM/estatura^2$$

Análises estatísticas

Foi realizada uma análise estatística descritiva das características dos participantes. Os dados foram expressos em forma de média \pm desvio-padrão ou mediana e intervalo interquartil (25-75%), dependendo da distribuição. As variáveis categóricas foram expressas em forma de frequência absoluta e relativa. O teste do qui-quadrado e o teste exato de Fisher foram usados para comparar as variáveis categóricas. Para as comparações entre os dois grupos, um teste t não pareado foi usado para as variáveis contínuas e o teste de Mann-Whitney foi usado para as variáveis ordinais. O nível de significância adotado foi de 5%. Todas as análises foram realizadas com o programa SigmaStat, versão 3.2 (Systat Software Inc., San Jose, CA, EUA).

RESULTADOS

Vinte pacientes foram excluídos da análise final: 15 porque seu diagnóstico primário não era DPOC e 5 porque não completaram o protocolo. Portanto, 50 pacientes fizeram parte da análise final: 25 com DPOC leve/moderada e 25 com DPOC grave/muito grave. Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos no tocante à idade, ao gênero, à carga tabágica (anos-maço), ao IMC e ao IMM (Tabela 1). Dos 50 pacientes avaliados, 9 (18%) eram obesos ($IMC \geq 30 kg/m^2$), 3 apresentavam DPOC leve/moderada e 6 apresentavam DPOC grave/muito grave ($p = 0,39$).⁽¹⁴⁾ Cinco pacientes apresentavam DPOC muito grave e recebiam oxigenoterapia em longo prazo. A Figura 1 mostra os medicamentos de manutenção usados pelos pacientes.

Trinta e oito pacientes (76%) apresentavam pelo menos uma comorbidade, sendo que 21 (42%) apresentavam pelo menos uma comorbidade cardiovascular: PAE, em 40% da amostra; DAC, em 10%; ICC classe funcional I da *New York Heart Association*, em 6%. Vinte e quatro pacientes (48%) apresentavam mais de uma DCV. Dos 50 pacientes avaliados, 18 (36%) foram considerados fumantes ativos, 10 (20%) receberam diagnóstico de depressão, 7 (14%) receberam diagnóstico de dislipidemia, 7 (14%) receberam diagnóstico de DM, e 4 (8%) receberam diagnóstico de alcoolismo.

Dos 25 pacientes com DPOC leve/moderada, 14 (56%) foram considerados fumantes, 5 (20%) haviam recebido diagnóstico de dislipidemia, e 7 (28%) haviam recebido diagnóstico de depressão. Dos 25 pacientes com DPOC grave/muito grave, apenas 4 (16%) foram considerados fumantes, apenas 2 (8%) haviam recebido

Tabela 1. Características demográficas e clínicas da amostra como um todo, dos pacientes com DPOC leve/moderada e dos pacientes com DPOC grave/muito grave.^a

Variável	Pacientes com DPOC			p*
	Total (n = 50)	Estágio GOLD I ou II (n = 25)	Estágio GOLD III ou IV (n = 25)	
Gênero masculino/feminino, n	31/19	17/8	14/11	0,24
Idade, anos	67 ± 9	65 ± 8	69 ± 9	0,08
CVF, l	2,5 ± 0,9	3,2 ± 0,8	1,9 ± 0,5	< 0,001
CVF, % do previsto	81,3 ± 24,6	98,4 ± 19,4	64,3 ± 16,2	< 0,001
VEF ₁ , l	1,3 (0,8-1,7)	1,7 (1,4-2,2)	0,8 (0,6-1,0)	< 0,001
VEF ₁ , % do previsto	56,8 ± 23,6	73,2 ± 15,6	40,4 ± 18,4	< 0,001
IMC, kg/m ²	25,0 ± 4,9	24,4 ± 4,6	25,7 ± 5,3	0,39
Massa magra, kg	16,5 ± 2,9	16,7 ± 2,6	16,2 ± 3,1	0,59
Carga tabágica, anos-maço	49,9 (24,0-80,0)	50,0 (22,3-80,0)	44,0 (24,3-92,5)	0,71
Monóxido de carbono, ppm	0,0 (0,0-5,0)	4,0 (0,0-8,0)	0,0 (0,0-5,0)	0,003
SpO ₂ , %	93,0 ± 4,2	94,8 ± 2,4	91,3 ± 4,9	0,003

GOLD: *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*; estágio GOLD I ou II: DPOC leve/moderada; estágio GOLD III ou IV: DPOC grave/muito grave; e IMC: índice de massa corporal. ^aExceto onde indicado, os dados são apresentados em forma de média ± dp ou mediana (intervalo interquartil 25-75%). *Estágio GOLD I ou II versus estágio GOLD III ou IV (teste t não pareado, teste de Mann-Whitney ou teste do qui-quadrado).

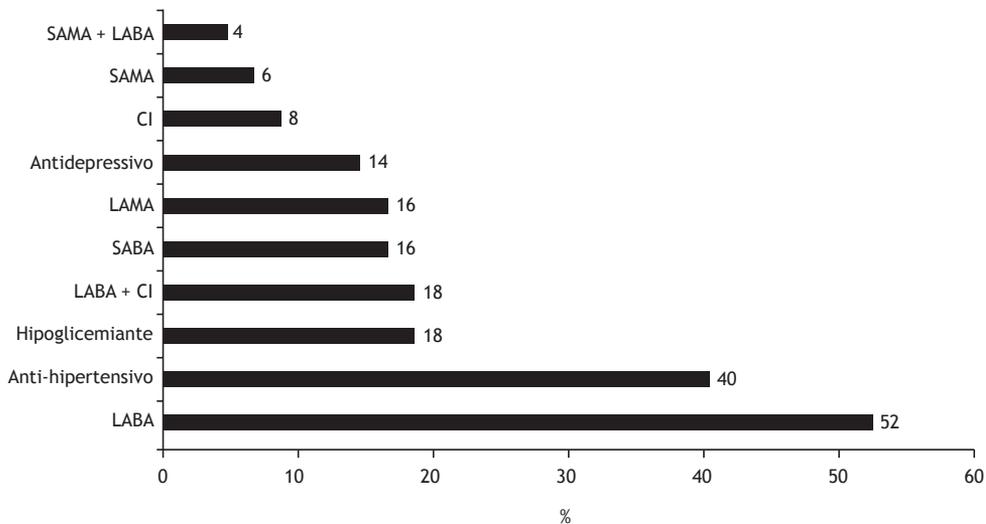


Figura 1. Medicamentos usados pelos pacientes com DPOC na amostra estudada (n = 50). SAMA: *short-acting muscarinic antagonist* (antagonista muscarínico de curta duração); LABA: *long-acting β2 agonist* (β₂-agonista de longa duração); CI: corticosteroide inalatório; LAMA: *long-acting muscarinic antagonist* (antagonista muscarínico de longa duração); e SABA: *short-acting β2 agonist* (β₂-agonista de curta duração).

diagnóstico de dislipidemia, e apenas 3 (12%) haviam recebido diagnóstico de depressão.

Tabagismo e dislipidemia foram mais prevalentes nos pacientes com DPOC leve/moderada do que naqueles com DPOC grave/muito grave (p < 0,001 e p = 0,02, respectivamente); porém, no tocante à prevalência de PAE, DM, alcoolismo, DAC e ICC, os dois grupos foram semelhantes (Tabela 2). Embora a prevalência de depressão tenha sido significativamente maior no grupo de pacientes com DPOC leve/moderada (p = 0,008), a pontuação na HADS não foi significativamente diferente nos dois grupos (p = 0,93 e p = 0,89 para ansiedade e depressão, respectivamente). Todos os 7 pacientes que haviam recebido diagnóstico de depressão estavam recebendo tratamento farmacológico.

Na maioria dos pacientes com diagnóstico de dislipidemia, as concentrações de lipídios (colesterol total, HDL, LDL e triglicérides) estavam normais, e o perfil lipídico, de acordo com a IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia,⁽¹⁵⁾ foi semelhante nos dois grupos. Todos os 7 pacientes que haviam recebido diagnóstico de dislipidemia estavam recebendo tratamento farmacológico.

Não houve diferença entre os grupos DPOC leve/moderada e DPOC grave/muito grave no tocante ao índice de comorbidades de Charlson. Na amostra como um todo, a média do índice de comorbidades de Charlson foi de 3,5 ± 1,3.

Tabela 2. Comorbidades na amostra como um todo, nos pacientes com DPOC leve/moderada e nos pacientes com DPOC grave/muito grave.^a

Variável	Total (n = 50)	Pacientes com DPOC		p*
		Estágio GOLD I ou II (n = 25)	Estágio GOLD III ou IV (n = 25)	
Tabagismo	18 (36)	14 (56)	4 (16)	< 0,001
Pressão arterial elevada	20 (40)	9 (36)	11 (44)	0,31
Depressão	10 (20)	7 (28)	3 (12)	0,008
Dislipidemia	7 (14)	5 (20)	2 (8)	0,02
Diabetes mellitus	7 (14)	3 (12)	4 (16)	0,54
Doença arterial coronariana	5 (10)	2 (8)	3 (12)	0,48
Alcoolismo	4 (8)	3 (12)	1 (4)	0,06
Insuficiência cardíaca congestiva	3 (6)	1 (4)	2 (8)	0,37
Índice de comorbidades de Charlson	3,5 ± 1,3	3,2 ± 1,1	3,9 ± 1,3	0,06

GOLD: *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*; estágio GOLD I ou II: DPOC leve/moderada; e estágio GOLD III ou IV: DPOC grave/muito grave. ^aDados apresentados em forma de n (%) ou média ± dp. *Estágio GOLD I ou II versus estágio GOLD III ou IV (teste t não pareado, teste do qui-quadrado ou teste exato de Fisher).

DISCUSSÃO

O principal achado do presente estudo é que fatores de risco de DCV, incluindo o tabagismo e a dislipidemia, foram mais prevalentes nos pacientes com DPOC leve/moderada do que naqueles com DPOC grave/muito grave. A prevalência de depressão também foi maior nos pacientes com DPOC leve/moderada.

A prevalência de tabagismo atual em nossa amostra foi de 36%. Shahab et al.⁽¹⁶⁾ avaliaram 1.093 pacientes com DPOC e encontraram uma prevalência semelhante de tabagismo atual (isto é, de 34,9%). No estudo Projeto Latino-Americano de Investigação em Obstrução Pulmonar (PLATINO),⁽¹⁷⁾ a prevalência de tabagismo observada em pacientes com DPOC estágio GOLD II-IV foi de 26,2%, que, embora alta, é menor do que a identificada em nossa amostra. Isso pode ser explicado, pelo menos em parte, pelo fato de que a amostra do estudo PLATINO incluiu indivíduos que viviam na região metropolitana da cidade de São Paulo, ao passo que nossa amostra foi composta por indivíduos que viviam em cidades pequenas ou áreas rurais do estado.⁽¹⁷⁾ Black-Shinn et al.⁽¹⁸⁾ também constataram que a prevalência de tabagismo atual foi maior em pacientes nos estágios iniciais da DPOC do que naqueles com DPOC grave, um achado que é coerente com os de outro estudo, no qual se relatou uma associação positiva entre ser ex-fumante e ter limitação grave do fluxo aéreo.⁽¹⁹⁾ De modo semelhante, no estudo *Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints* (ECLIPSE, Avaliação Longitudinal da DPOC para Identificar Desfechos Indiretos Preditivos), pacientes com DPOC estágio GOLD II, III e IV foram comparados, e a proporção de fumantes diminuiu em paralelo com o aumento da gravidade da doença.⁽⁵⁾ No entanto, existem alguns dados que mostram que as taxas de tabagismo atual na verdade aumentam à medida que a DPOC se torna mais grave.⁽¹⁶⁾

A dislipidemia esteve presente em 14% dos pacientes em nossa amostra. Trata-se de uma proporção consideravelmente menor que a prevalência de

40% (38% nos homens e 42% nas mulheres) na população geral do Brasil⁽¹⁵⁾ e os 39% relatados em um estudo internacional.⁽²⁰⁾ Em dois estudos prévios, a prevalência de dislipidemia em pacientes com DPOC foi de 26,5% e 28,0%, respectivamente.^(21,22) Em nosso estudo, o diagnóstico de dislipidemia foi mais prevalente nos pacientes com DPOC leve/moderada do que naqueles com DPOC grave/muito grave. Esse achado pode ser atribuído ao fato de que o número de fumantes é geralmente maior entre os pacientes com DPOC leve/moderada.⁽²³⁾ Até onde sabemos, não há estudos prévios nos quais os estágios de gravidade da DPOC tenham sido comparados quanto à prevalência de dislipidemia. Nossos achados a respeito da dislipidemia merecem atenção, especialmente em vista do fato de que um estudo transversal com pacientes com DPOC mostrou que a taxa de primeiro evento cardiovascular (infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral), que geralmente se relaciona com a dislipidemia, foi maior nos indivíduos mais jovens do que naqueles com idade mais avançada.⁽²⁴⁾ Os autores do estudo em questão sugeriram que o risco de mortalidade cardiovascular é maior em pacientes com DPOC leve/moderada do que naqueles com DPOC grave/muito grave. Demonstrou-se também que o câncer de pulmão e comorbidades cardiovasculares constituem a principal causa de morte em pacientes com DPOC leve/moderada, sendo responsáveis por até dois terços de todas as mortes ocorridas entre esses pacientes, ao passo que a insuficiência respiratória é a causa predominante de morte em pacientes com DPOC avançada.⁽⁴⁾

A depressão foi diagnosticada em 20% de nossos pacientes. Esse achado é coerente com os de dois estudos anteriores, nos quais a prevalência de depressão em pacientes com DPOC foi de 23,1% e 35,0%, respectivamente.^(25,26) No estudo ECLIPSE, a prevalência geral de depressão em pacientes com DPOC foi de 17%, e não houve diferença estatisticamente significativa entre os estágios da GOLD nas mulheres.⁽⁵⁾

Em outro estudo com pacientes com DPOC, Echave-Sustaeta et al.⁽²⁷⁾ relataram que a prevalência de depressão foi de 11,1% e não encontraram nenhuma relação entre depressão e a gravidade da DPOC. O maior número de fumantes entre pacientes com DPOC leve/moderada é uma possível explicação para a maior prevalência de depressão nesses pacientes. De fato, já se demonstrou que a pontuação obtida em escalas de ansiedade e depressão está relacionada com tabagismo atual.^(28,29)

No presente estudo, não houve diferença entre os pacientes com DPOC leve/moderada e aqueles com DPOC grave/muito grave quanto à média do índice de comorbidades de Charlson. Na amostra como um todo, a média do índice de comorbidades de Charlson foi de 3,5, semelhante aos 3,9 relatados por Díez-Manglano et al.,⁽²²⁾ porém maior que os 2,5 relatados por Echave-Sustaeta et al.⁽²⁷⁾ e os 2,7 relatados por Almagro et al.⁽²⁾ Embora a DPOC, o infarto do miocárdio, a ICC e o DM façam parte do índice de comorbidades de Charlson, outras doenças altamente prevalentes observadas em nosso estudo, tais como o tabagismo, a PAE, a dislipidemia, o alcoolismo e a depressão, não fazem. Portanto, o uso exclusivo do índice de comorbidades de Charlson poderia resultar em subestimação da prevalência de comorbidades e de sua influência no prognóstico de pacientes com DPOC.

Após idade e sintomas crônicos, comorbidades são os mais importantes fatores preditivos dos futuros custos de cuidados de saúde e custos diretos da DPOC.⁽⁴⁾ Além disso, nossos achados sublinham a necessidade de um novo índice de comorbidades para ser aplicado em pacientes com DPOC, já que algumas comorbidades altamente prevalentes não estão incluídas no índice disponível atualmente.

Nosso estudo tem algumas limitações. Embora as comorbidades observadas em nosso estudo sejam semelhantes às identificadas na literatura atual, o desenho prospectivo e as características da amostra de pacientes poderiam explicar alguns de nossos achados. Além disso, é possível que o pequeno tamanho de nossa amostra imponha algumas limitações à interpretação de nossos dados.

Em suma, a prevalência de comorbidades é elevada em pacientes com DPOC, independentemente da gravidade da doença. Além disso, o tabagismo e a dislipidemia parecem ser mais prevalentes em pacientes com DPOC leve/moderada. Portanto, o controle dessas comorbidades pode ser uma medida fundamental nas fases iniciais da doença, a fim de reduzir a mortalidade em virtude de eventos cardiovasculares. Nossos achados mostram a importância de medidas terapêuticas para promover a cessação do tabagismo e do diagnóstico precoce para prevenir a progressão da obstrução ao fluxo aéreo.

REFERÊNCIAS

- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease [homepage on the Internet]. Bethesda: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. [cited 2014 Oct 1]. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD Executive Summary, update 2014. Available from: <http://www.goldcopd.org/>
- Almagro P, López García F, Cabrera F, Montero L, Morchón D, Díez J, et al. Comorbidity and gender-related differences in patients hospitalized for COPD. The ECCO study. *Respir Med*. 2010;104(2):253-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2009.09.019>
- Sin DD, Man SF. Impact of cancers and cardiovascular disease in chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med*. 2008;14(2):115-21. <http://dx.doi.org/10.1097/MCP.0b013e3282f45ffb>
- Hillas G, Perlikos F, Tsiligianni I, Tzanakis N. Managing comorbidities in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:95-109. <http://dx.doi.org/10.2147/COPD.S54473>
- Agusti A, Calverley PM, Celli B, Coxson HO, Edwards LD, Lomas DA, et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res*. 2010;11:122. <http://dx.doi.org/10.1186/1465-9921-11-122>
- Pedone C, Scarlata S, Sorino C, Forastiere F, Bellia V, Antonelli Incalzi R. Does mild COPD affect prognosis in the elderly? *BMC Pulm Med*. 2010;10:35. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2466-10-35>
- Standardization of spirometry—1987 update. Statement of the American Thoracic Society. *Am Rev Respir Dis*. 1987;136(5):1285-98. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm/136.5.1285>
- Pereira CA, Barreto SP, Simões JG, Pereira FW, Gerstler JG, Nakatani J. Valores de referência para a espirometria em uma amostra da população brasileira adulta. *J Pneumol*. 1992;18(1):10-22.
- Middleton ET, Morice AH. Breath carbon monoxide as an indication of smoking habit. *Chest*. 2000;117(3):758-63. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.117.3.758>
- Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol*. 1994;47(11):1245-51. [http://dx.doi.org/10.1016/0895-4356\(94\)90129-5](http://dx.doi.org/10.1016/0895-4356(94)90129-5)
- Botega NJ, Bio MR, Zomignani MA, Garcia C Jr, Pereira WA. Mood disorders among medical in-patients: a validation study of the hospital anxiety and depression scale (HAD) [Article in Portuguese]. *Rev Saude Publica*. 1995;29(5):359-63.
- Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Gómez JM, et al. Bioelectrical impedance analysis—part I: review of principles and methods. *Clin Nutr*. 2004;23(5):1226-43. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2004.06.004>
- Kyle UG, Pichard C, Rochat T, Slosman DO, Fitting JW, Thiebaud D. New bioelectrical impedance formula for patients with respiratory insufficiency: comparison to dual-energy X-ray absorptiometry. *Eur Respir J*. 1998;12(4):960-6. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.98.12040960>
- World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization; c2015 [cited 2015 May 10]. Overweight and obesity fact sheet 2015. Available from: http://www.searo.who.int/linkfiles/non_communicable_diseases_obesity-fs
- Sposito AC, Caramelli B, Fonseca FA, Bertolami MC, Afíune Neto A, Souza AD, et al. IV Brazilian Guideline for Dyslipidemia and Atherosclerosis prevention: Department of Atherosclerosis of Brazilian Society of Cardiology [Article in Portuguese]. *Arq Bras Cardiol*. 2007;88 Suppl 1:2-19. <http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2007000700002>
- Shahab L, Jarvis MJ, Britton J, West R. Prevalence, diagnosis and relation to tobacco dependence of chronic obstructive pulmonary disease in a nationally representative sample. *Thorax*. 2006;61(12):1043-47. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2006.064410>
- Menezes AM, Jardim JR, Pérez-Padilla R, Camelier A, Rosa F, Nascimento O, et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease and associated factors: the PLATINO Study in São Paulo, Brazil. *Cad Saude Publica*. 2005;21(5):1565-73. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2005000500030>
- Black-Shinn JL, Kinney GL, Wise AL, Regan EA, Make B, Krantz MJ, et al. Cardiovascular disease is associated with COPD severity and reduced functional status and quality of life. *COPD*. 2014;11(5):546-51. <http://dx.doi.org/10.3109/15412555.2014.898029>
- Mitsiki E, Bania E, Varounis C, Gourgoulanis KI, Alexopoulos EC. Characteristics of prevalent and new COPD cases in Greece: the

- GOLDEN study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2015;10:1371-82. <http://dx.doi.org/10.2147/COPD.S81468>
20. Leiter LA, Lundman P, da Silva PM, Drexel H, Jünger C, Gitt AK, et al. Persistent lipid abnormalities in statin-treated patients with diabetes mellitus in Europe and Canada: results of the Dyslipidemia International Study. *Diabet Med.* 2011;28(11):1343-51. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-5491.2011.03360.x>
 21. Nagorni-Obradovic LM, Vukovic DS. The prevalence of COPD co-morbidities in Serbia: results of a national survey. *NPJ Prim Care Respir Med.* 2014;24:14008. <http://dx.doi.org/10.1038/npjpcrm.2014.8>
 22. Díez-Manglano J, Bernabeu-Wittel M, Escalera-Zalvide A, Sánchez-Ledesma M, Mora-Rufeti A, Nieto-Martín D, et al. Comorbidity disability and mortality in patients with multiple conditions and chronic obstructive pulmonary disease [Article in Spanish]. *Rev Clin Esp.* 2011;211(10):504-10. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rce.2011.04.006>
 23. Forti N, Diament J. High-density lipoproteins: metabolic, clinical, epidemiological and therapeutic intervention aspects. An update for clinicians. *Arq Bras Cardiol.* 2006;87(5):671-9. <http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2006001800019>
 24. Feary JR, Rodrigues LC, Smith CJ, Hubbard RB, Gibson JE. Prevalence of major comorbidities in subjects with COPD and incidence of myocardial infarction and stroke: a comprehensive analysis using data from primary care. *Thorax.* 2010;65(11):956-62. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2009.128082>
 25. Schneider C, Jick SS, Bothner U, Meier CR. COPD and the risk of depression. *Chest.* 2010;137(2):341-7. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.09-0614>
 26. Wagena EJ, Arrindell WA, Wouters EF, van Schayck CP. Are patients with COPD psychologically distressed? *Eur Respir J.* 2005;26(2):242-8. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.05.00010604>
 27. Echave-Sustaeta JM, Comeche Casanova L, Cosío BG, Soler-Cataluña JJ, García-Lujan R, Ribera X. Comorbidity in chronic obstructive pulmonary disease. Related to disease severity? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2014;9:1307-14. <http://dx.doi.org/10.2147/COPD.S71849>
 28. Northrop-Clewes CA, Thurnham DI. Monitoring micronutrients in cigarette smokers. *Clin Chim Acta.* 2007;377(1-2):14-38. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2006.08.028>
 29. Saravanan C, Heidhy I. Psychological problems and psychosocial predictors of cigarette smoking behavior among undergraduate students in Malaysia. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15(18):7629-34. <http://dx.doi.org/10.7314/APJCP.2014.15.18.7629>