

PERFIL DE PORTADORES DE DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA E TRATAMENTO INALATÓRIO EM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA CIDADE DE RIBEIRÃO PRETO - SP

Nathália Medeiros Rebello¹, Rosiane Chiaroti², Carolina Baraldi Araújo Restini³

1. Aprimoranda em Farmácia Hospitalar da Divisão de Assistência Farmacêutica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP (nmrebello@rrmega.com)
2. Graduada em Ciências Farmacêuticas pela Universidade de Ribeirão Preto
3. Professora Pós-Doutora do Curso de Ciências Farmacêuticas da Universidade de Ribeirão Preto. Av. Costábile Romano 2201 CEP 14096-900, Ribeirão Preto – Brasil

RESUMO

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) desperta interesse dentre as pneumopatias da atualidade devido à sua associação ao tabagismo e aos elevados índices de mortalidade. O fator pulmonar, caracterizado por limitação do fluxo aéreo, geralmente é progressivo e está associado a respostas inflamatórias anormais dos pulmões à inalação de partículas ou gases tóxicos. Estes efeitos fisiopatológicos são controlados farmacologicamente com o uso inalatório de broncodilatadores (agonistas β -2 adrenérgico e/ou antagonistas dos receptores muscarínicos). Neste sentido, o trabalho teve por objetivo delinear o perfil dos pacientes com este diagnóstico e relacionar o tratamento farmacoterapêutico com o processo evolutivo, exposição aos fatores de risco. Foram avaliados os prontuários de 309 pacientes assistidos pelo Serviço de Pneumologia do Hospital Electro Bonini da Universidade de Ribeirão Preto (UNAERP) entre os meses de janeiro a junho de 2009 sendo inclusos 61 pacientes com hipótese diagnóstica DPOC. Dentre a população inclusa no estudo $75,41 \pm 10,81\%$ pertencem ao gênero masculino ($n=46$) e $24,59 \pm 10,81\%$ ao gênero feminino ($n=15$) das quais 100% tinha história de exposição tabágica. Prevalência maior nos homens sugere a maior exposição aos fatores de risco deste gênero que das mulheres apesar que na população feminina todas as representantes são ou haviam sido tabagistas. Os medicamentos mais utilizados pelos pacientes foram o salbutamol, formoterol e beclometasona.

PALAVRAS-CHAVE: DPOC, Tratamento Farmacoterapêutico, Agonista beta-2 adrenérgico, Antagonistas dos receptores muscarínicos.

PROFILE OF PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (COPD) AND THE INHALATORY THERAPY IN THE UNIVERSITY HOSPITAL IN THE RIBEIRÃO PRETO CITY - SP

ABSTRACT

The Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) has, nowadays, bringing interest among lung diseases because of its association with smoking and high mortality rates. The pulmonary factor, characterized by airflow limitation is usually progressive and is associated with abnormal inflammatory responses of inhaled particles or toxic gases. The physiopathology's damages are pharmacological

controlled by using inhalant bronchodilators (beta-2 adrenergic agonists and/or muscarinic antagonists). In this sense, the aim of the study was to delineate the profile of the patients with COPD diagnostic related to the pharmacotherapeutic and with the progress of the disease and exposure to risk factors. The data were analyzed from the records book of 309 patients attended by Electro Bonini Hospital (University of Ribeirão Preto – UNAERP, SP, Brazil) in period of January to June/2009. It was included 61 patients with hypothesis of COPD diagnostic. The prevalent gender was men (n=46). On the other hand 100% of the women had history of exposition. The higher prevalence in male gender suggests a greater exposure to risk factors of this kind that women. The prevalent pharmacological treatment included salbutamol, formoterol e beclometasone.

KEYWORDS: COPD, Inhalation Pharmacotherapeutic, beta-2 adrenergic agonist, Muscarinic antagonist.

INTRODUÇÃO

DPOC é reconhecidamente preocupante problema de saúde pública. Atualmente as estimativas são de que 210 milhões de pessoas tenham DPOC em todo o mundo, e que três milhões de pessoas morreram no ano 2005 por esta causa, o que representa 5% das mortes ocorridas nesse ano (CAMPOS; LEMOS, 2009).

Segundo o documento publicado pela *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (2008), DPOC é uma doença prevenível e tratável cujos efeitos extrapulmonares contribuem para maior variação na intensidade entre pacientes. O fator pulmonar, caracterizado por limitação do fluxo aéreo, geralmente é progressivo e está associado a respostas inflamatórias anormais dos pulmões à inalação de partículas ou gases tóxicos.

A identificação dos fatores de risco é um passo importante para o desenvolvimento de estratégias de prevenção e tratamento de qualquer doença (GOLD, 2008). De acordo com o II Consenso Brasileiro Sobre Doença Pulmonar Crônica Obstrutiva (JARDIM; OLIVEIRA; NASCIMENTO, 2004) a inter-relação entre fatores externos e a resposta individual irá desencadear a resposta inflamatória que conduz às alterações patológicas responsáveis pelo quadro clínico e pela evolução da doença.

Dentre a sintomatologia inespecífica e de caráter progressivo da DPOC, os mais recorrentes são a dispnéia, tosse crônica, expectoração e os menos freqüentes os sibilos e a dor torácica (ATS; ERS, 2004).

Segundo os protocolos criados no II Consenso Brasileiro Sobre Doença Pulmonar Crônica Obstrutiva (JARDIM; OLIVEIRA; NASCIMENTO, 2004), o tratamento da DPOC deve ser traçado levando em consideração as alternativas terapêuticas existentes em função do estágio em que se encontra a doença e das evidências científicas disponíveis. Sempre que possível deve-se optar pela administração por via inalatória em afecções respiratórias, pois apresenta melhor relação risco - benefício que as demais vias, devido à deposição direta sobre a mucosa respiratória, ao rápido início da ação, as pequenas concentrações utilizadas e a menor incidência de efeitos adversos. Contudo, a escolha da via de administração correta não evita o uso inadequado dos medicamentos, sendo necessário direcionar especial atenção ao treinamento prévio para que os fármacos possam atingir seus locais de ação (JARDIM; OLIVEIRA; NASCIMENTO, 2004).

Dessa forma faz-se necessário levantamento do perfil de portadores desta doença no sentido de integrar o melhor esquema terapêutico.

METODOLOGIA

A pesquisa foi realizada com pacientes que foram atendidos no serviço de Pneumologia do Hospital Electro Bonini da Universidade de Ribeirão Preto - UNAERP. Foram estudados os pacientes assistidos pela Clínica de Pneumologia do Hospital Electro Bonini, com diagnóstico de DPOC sem distinção de sexo, faixa etária, estágio evolutivo da doença, tabagista ou não. Prontuários de 309 pacientes foram avaliados com consulta agendada no serviço de pneumologia durante no período de 01 de janeiro de 2009 a 30 de junho de 2009 dos quais, 61 pacientes atenderam aos critérios de inclusão para pesquisa.

Os resultados foram avaliados quanto ao gênero, faixas etárias, sintomatologia apresentada, estágio evolutivo da doença, tratamento farmacoterapêutico prescrito, ocorrência de exacerbações, ocupação e fatores de risco para desenvolvimento da doença.

Para as análises, os dados coletados foram comparados aos dados existentes em literatura. Foi utilizado o *software Graph Prism 5.0®* para plotagem de resultados e para as análises estatísticas.

O projeto de pesquisa foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Humana da Universidade de Ribeirão Preto (protocolo número: 105/9). Tendo sido previamente cadastrado no Sistema Nacional de Informações sobre Pesquisas Envolvendo seres Humanos - SISNEP (CAAE - 0083.0.274.000-09).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

No sentido de conhecer e delinear o perfil dos pacientes portadores de DPOC assistidos pelo Serviço Ambulatorial de Pneumologia do Hospital Electro Bonini observamos que durante o período estimado para a pesquisa (janeiro-junho de 2009) foram atendidos pelos especialistas 61 casos $19,74 \pm 4,43\%$ com DPOC como hipótese diagnóstica dentre as pneumopatias atendidas ($n=309$), posicionando-se como segunda pneumopatia mais prevalente do serviço, sucedendo os pacientes asmáticos $36,89 \pm 5,38\%$ ($n=114$). DPOC apresentou diferença significativa ($p<0,05$) com todos os demais casos. Asma e DPOC ambas as enfermidades são classificadas como doenças respiratórias crônicas obstrutivas; caracterizadas por aumento de resistência ao fluxo aéreo e/ ou processo inflamatório. De acordo com Jardim, Oliveira e Nascimento (2004) a asma é uma das doenças que provoca maior confusão diagnóstica com a DPOC. Em crianças a patologia respiratória mais diagnosticada é a asma enquanto a DPCO acomete principalmente as pessoas com idade superior a 50 anos, portanto são fatores epidemiológicos diferentes que favorecem ao aparecimento destas doenças pulmonares (CAMPOS, 2004).

Portanto, para a realização de diagnóstico diferencial destas doenças são considerados os fatores epidemiológicos, o processo inflamatório e a resposta clínica ao tratamento, principalmente com corticóides inalatórios.

Observamos também que a população estudada ($n=61$) era composta por $75,41 \pm 10,81\%$ de homens ($n=46$). Dentre esses homens a maior parte enquadrava entre 61 e 75 anos de idade $47,82 \pm 14,44\%$, apesar de não haver diferença significativa entre as outras faixas etárias. Para as mulheres ($24,59 \pm 10,81\%$, $n=15$) a distribuição entre as três faixas etárias foi homogênea $33,33 \pm 23,86\%$.

Ao comparar a prevalência do sexo masculino e a proporção de homens e mulheres da população do Hospital Electro Bonini. Os resultados obtidos por Yaksic *et al* (2003) mostraram dados semelhantes a estes aqui apresentados quanto a maior proporção de homens comparada a quantidade de mulheres com DPOC.

O tema das diferenças entre homens e mulheres com DPOC é controverso, existem evidências destas diferenças de suscetibilidade a riscos da DPOC entre ambos os gêneros em várias comunidades. Entre as possíveis explicações são as características da morfologia do pulmão, tabagismo, fatores hormonais, as diferenças na resposta inflamatória e o fator ocupacional (XU *et al*, 1994; CHAPMAN, 2004). Isso se deve ao incremento na incidência, prevalência e mortalidade da DPOC no sexo feminino (SORIANO *et al*, 2000). Por outro lado, outros estudos demonstram não haver estudos consistentes sobre o dimorfismo sexual na DPOC (LEYNAERT *et al*, 1997; CHAPMAN, 2004; HAN *et al*, 2007).

O conhecimento dos fatores de risco aos quais o paciente foi exposto é imprescindível para diagnóstico e esboço da estratégia terapêutica assim como para o sucesso da mesma. Deste modo com finalidade de avaliar a exposição a risco ocupacional observamos 13 ocupações diferentes, sendo a condição atual da maioria dos pacientes incluídos $59,02 \pm 12,34\%$ de aposentado (n=36), dentre os aposentados 16 participantes $44,44 \pm 16,23\%$ revelaram haver trabalhado por algum período em atividades que oferecem risco de exposição a agentes inaláveis, tais como gases e fumaças tóxicas e pós em geral. Devemos ressaltar que apenas um indivíduo do gênero feminino relatou exposição durante 35 anos à poluição intradomiciliar proveniente de fogão a lenha. Profissões como pedreiro e serralheiro representaram o mesmo valor $3,28 \pm 4,47\%$ do total dos indivíduos com DPOC inclusos nesta pesquisa.

A DPOC é uma patologia respiratória que desencadeia sintomas inespecíficos o que dificulta o diagnóstico da doença, razão pela qual o conhecimento de exposição aos fatores de risco antes mencionados é fundamental. A doença é desencadeada por substâncias irritantes, portanto, a prevenção é possível, uma vez instalada a doença deve-se procurar o alívio das manifestações clínicas. De acordo com isso os sintomas relatados pela população estudada e sua prevalência dentro do grupo podem ser visualizados na Tabela 1.

TABELA 1: Sintomas apresentados e sua prevalência na população.

Sintomas	Nº de Pacientes	%
Dispnéia	56	$93,33 \pm 6,31$
Tosse	43	$71,67 \pm 11,40$
Sibilos	19	$31,67 \pm 11,86$
Insônia	8	$13,33 \pm 6,99$
Dor Torácica	5	$8,33 \pm 6,99$

Distribuição percentual dos sujeitos (n=61) que apresentaram diferentes sintomas; dispnéia (56), tosse(43), sibilos(19), insônia(8), dor torácica(5). Foi considerado um intervalo de confiança (IC) de 95%.

Fonte: dados da pesquisa.

A queixa de dispnéia foi significativamente ($p < 0,05$) maior que as de sibilos. Também houve uma significância de ($p < 0,01$) da queixa de dispnéia com relação a insônia e dor torácica do mesmo modo, para tosse mas com significância ($p < 0,05$) diferente com relação a insônia e dor torácica.

Apesar da diferença de magnitude entre o presente estudo, o ensaio multicêntrico (PLATINO) realizado pela Associação Latino-Americana de Tórax (2006) e o estudo de Moreira *et al* (2008). O sintoma mais freqüente em pacientes com DPOC é a dispnéia. O segundo sintoma com maior recorrência é a tosse.

A caracterização do quadro evolutivo da doença foi realizada de acordo com o estadiamento adotado no II Consenso Brasileiro Sobre Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (JARDIM; OLIVEIRA; NASCIMENTO, 2004). Baseado nos valores obtidos $11,11 \pm 11,85\%$ se enquadrou no estágio I de doença leve, $40,79 \pm 18,53\%$ dos pacientes em doença moderada (estádio II), $22,22 \pm 15,68\%$ em doença grave (estádio III) e $11,11 \pm 11,85\%$ em doença muito grave (estádio IV). A DPOC pode ser prevenida assim como tratada, portanto não devem ser medidos esforços para evitar o desenvolvimento desta doença. O afastamento dos fatores de risco é o principal fator na prevenção das doenças respiratórias. Uma vez instalada a doença deve-se cuidar das manifestações. Para isso, existem orientações terapêuticas elaboradas por diferentes organizações, neste estudo foram consideradas as descritas pelo II Consenso Brasileiro Sobre Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. No presente estudo foi observada a utilização dos seguintes medicamentos: O salbutamol 100 mcg/dose spray oral, formoterol 12 mcg/ cápsulas para inalar e beclometasona 250 mcg spray oral. Os protocolos mais utilizados pelos pacientes foram os apresentados na Tabela 2.

TABELA 2: Protocolos terapêuticos adotados para cada estágio evolutivo.

Medicamentos	(n)	%
Estádio II – Doença moderada	7	100,00
Salbutamol + Formoterol	7	100,00
Estádio III – Doença grave	6	100,00
Salbutamol + Tiotrópio + (Formoterol +Budesonida)	2	$33,33 \pm 15,72$
Tiotrópio + Formoterol + Aerossol	1	$4,17 \pm 15,99$
Salbutamol + (Formoterol + Budesonida)	1	$4,17 \pm 15,99$
Salbutamol + Formoterol	1	$4,17 \pm 15,99$
Tiotrópio + (Salmeterol + Fluticasona)	1	$4,17 \pm 15,99$
Estádio IV – Doença muito grave	3	100,00
Formoterol	1	$33,33 \pm 53,34$
Salbutamol + Tiotrópio + (Formoterol +Budesonida)	1	$33,33 \pm 53,34$
Salbutamol + Tiotrópio + (Salmeterol + Fluticasona)	1	$33,33 \pm 53,34$

A avaliação do esquema terapêutico contemplando o estágio evolutivo da DPOC é fundamental para a avaliação da eficácia terapêutica. Foi considerado um intervalo de confiança (IC) de 95%.

Fonte: dados da pesquisa

A escolha entre um beta2-agonista, anticolinérgico ou a terapia combinada depende da disponibilidade desta droga e da resposta individual em termos de alívio de sintomas e efeitos colaterais.

Apesar de um dos fundamentos da utilização de medicamentos por via inalatória ser a redução de eventos adversos, ocorreram alguns efeitos como

taquicardia e tremores em decorrência do uso de ipratrópio. Estes efeitos também podem ocorrer em decorrência do uso de agonistas beta-2 como o formoterol, tais efeitos se relacionam a ação sistêmica do fármaco em receptores beta-2 do músculo esquelético, e a taquicardia ao efeito direto dos receptores beta-1 do átrio e vasodilatação periférica aumentada via receptores beta-2 (RIZZO, 1997).

Com relação ao uso dos dispositivos foi relatada uma queixa de pirose provocada por dispositivo Turbuhaler®, o qual foi substituído por dispositivo que permite a inalação do fármaco por meio de uma cápsula. Esse novo dispositivo beneficia pacientes que sofrem de Doença de Refluxo Gastroesofágico (DGRE). Os medicamentos viabilizados por este dispositivo são o formoterol e a budesonida associados ou não. A observação de sintomas como irritação da garganta, rouquidão, mencionada também por um paciente, são efeitos colaterais decorrentes do uso do corticóide e devem ser comunicadas aos pacientes para que não abandonem a farmacoterapia e possam adotar atitudes para amenizar essas moléstias quando possíveis, como enxaguar a boca após o uso para evitar candidíase oral, efeito colateral local provocado também pelo corticóide (ATS; ERS, 2004).

O uso do tiotrópio em particular foi mencionado por dois pacientes que relataram melhora dos sintomas: dispnéia e tosse. E conseqüentemente melhora da qualidade de vida e prostração. Estudo desenvolvido ao longo de quatro anos em 36 países demonstrou a eficácia do tiotrópio cujo efeito broncodilatador persiste por mais de 24 horas. Em Portugal, um dos países onde o estudo com tiotrópio foi conduzido, os resultados mostraram redução das agudizações, melhora na qualidade de vida e a diminuição da morbidade respiratória (TASHKIN *et al*, 2009). Em treze pacientes 21,31 ± 10,27% do estudo foi identificada alguma dificuldade na adesão ao tratamento farmacológico, relacionado ao uso incorreto dos dispositivos, falta do uso contínuo por esquecimento ou em decorrência de reações adversas.

CONCLUSÃO

A partir da pesquisa realizada com os pacientes do Hospital Electro Bonini na cidade de Ribeirão Preto.

Concluiu-se que:

- Existem várias ferramentas que favorecem a abordagem ao paciente.
- É importante a identificação do gênero
- É fator determinante para o bom diagnóstico o conhecimento dos fatores de risco aos quais o paciente foi submetido até o aparecimento da doença.
- É necessário pesquisar qual melhor protocolo de tratamento para cada paciente.
- Pacientes com DPOC devem ter um acompanhamento médico contínuo.
- Orientar os pacientes quanto à forma correta de utilização dos dispositivos possibilita a deposição dos medicamentos em seus locais de ação.
- A sintomatologia desencadeada pela DPOC no paciente pode ser evitada com a adesão ao tratamento farmacoterapêutico.
- No paciente com doença moderada (estádio II) os medicamentos mais utilizados foram salbutamol e formoterol.

AGRADECIMENTOS

À profa. Nilva Maria Rodrigues Rocha da Silva Passos e à profa. Sheila M. Paino, pelas excelentes discussões durante a execução desta pesquisa.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ASSOCIAÇÃO LATINO-AMERICANA DE TÓRAX. Projeto Latino-Americano De Investigação Em Obstrução Pulmonar, 2005. Disponível em:<http://www.platinoalat.org/docs/livro_platino_pt.pdf>. Acesso em: 18 julho 2009

ATS and ERS:AMERICAN THORACIC SOCIETY and EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY. Standards for the Diagnosis and Management of Patients with COPD. 2004 Disponível em:<<http://www.thoracic.org/sections/copd/resources/copddoc.pdf>>. Acesso em: 22 set, 2009.

CAMPOS, H S. Asma e DPOC: vida e morte. **Bol. de Pneumol. Sanit.**, v. 12, p. 37-53, 2004.

CAMPOS, H S.; LEMOS, A. C. M. A Asma e a DPOC na visão do pneumologista. **J. Bras. Pneumol.**, v. 35, p. 301-309, 2009.

CHAPMAN, K.R. Chronic obstructive pulmonary disease: are women more susceptible than men?. **Clin. Chest. Med.**, v. 25 p. 331-341, 2004.

GOLD:GLOBAL INITIATIVE FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE. Global Strategy For The Diagnosis, Management, And Prevention Of Chronic Pulmonary Disease. Updated 2008. Disponível em:<<http://www.goldcopd.org/Guidelineitem.asp?l1=2&l2=1&intl=2003>>. Acesso em: 12 ago, 2009.

HAN, M.K.; POSTMA, D.; MANNINO, D.M.; GIARDINO, N.D.; BUIST, S.; CURTIS, J.L.; MARTÍNEZ, F.J. Gender and chronic obstructive pulmonary disease: why it matters. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.** v. 176, p.1179-1184, 2007.

JARDIM, J.O.; OLIVEIRA, J.; NASCIMENTO, O. II CONSENSO BRASILEIRO SOBRE DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA-DPOC-2004. **J. Bras. Pneumol.**, v. 30, n. 5, nov. 2004.

LEYNAERT, B.; BOUSQUET, J; HENRY, C.; LIARD, R.; NEUKIRCH, F. Is bronchial responsiveness more frequent in women than in men?. A population based study. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.** v. 156, p. 1413-1420, 1997.

MOREIRA, M.A.; MORAES, M.R.; SILVA, D.G.; PINHEIRO, T.F.; VASCONCELOS, Jr H.M.; MAIA, L.F. Estudo comparativo de sintomas respiratórios e função pulmonar em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica relacionada à exposição à fumaça de lenha e de tabaco. **J. Bras. Pneumol.** v. 34, p. 667-674, 2008.

RIZZO, J.A. Broncodilatadores beta-adrenérgicos de longa duração. **J. Pneumol.**, v. 23, p. 93-100, 1997.

SORIANO, J.B.; MAIER, W.C.; EGGER, P.; VISICK, G.; THAKRAR, B.; SYKES, J.; PRIDE, N.B.; Recent trends in physician diagnosed COPD in women and men in the UK. **Thorax**, v. 55, p.789-794, 2000.

TASHKIN, D.; CELLI, B.; SENN, S.; BURKHART, D.; KESTEN, S.; MENJOGE, S.; DECRAMER, M. Estudo de quatro anos de tiotrópio na doença pulmonar obstrutiva crônica (estudo UPLIFT). **Revista Portuguesa de Pneumologia**, v. 15, p. 137-140, 2009.

XU, X.; WEISS, S.T.; BIJCKEN, B.; SCHOUTEN, J.P. Smoking, changes in smoking habits, and rate of decline in FEV1: new insight into gender differences. **Eur. Respir. J.**, v. 7, p. 1056–1061, 1994.

YAKSIC, M.S; TOJO, M.; CUKIER, A.; STELMACH, R. Perfil de uma população brasileira com doença pulmonar obstrutiva crônica grave. **J. Pneumol.**, v. 29, p. 64-68, 2003.