

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
FACULDADE DE FARMÁCIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA  
FARMACÊUTICA

LUDMILA PERES GARGANO

**ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA DE PACIENTES COM DOENÇA PULMONAR  
OBSTRUTIVA CRÔNICA NO SUS, BRASIL: uma coorte de 2003 a 2015**

Belo Horizonte

2020

LUDMILA PERES GARGANO

**ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA DE PACIENTES COM DOENÇA PULMONAR  
OBSTRUTIVA CRÔNICA NO SUS: uma coorte de 2003 a 2015**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial à obtenção do grau de Mestra em Medicamentos e Assistência Farmacêutica.

Orientador: Augusto Afonso Guerra Júnior

Belo Horizonte

2020

Gargano, Ludmila Peres.

G231a Análise de sobrevida de pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica no SUS: uma coorte de 2003 a 2015 / Ludmila Peres Gargano. – 2020.  
103 f. : il.

Orientador: Augusto Afonso Guerra Júnior.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Farmácia, Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica.

1. Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica – Teses. 2. Pulmões – Doenças obstrutivas – Teses. 3. Pneumopatias obstrutivas – Teses. 4. Análise de sobrevida – Teses. 5. Medicamentos – Avaliação – Teses. 6. Sistema Único de Saúde (Brasil) – Teses. I. Guerra Júnior, Augusto Afonso. II. Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Farmácia. III. Título.

CDD:616.24

**Elaborado por Darlene Teresinha Schuler – CRB-6/1759**



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

FACULDADE DE FARMÁCIA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA

FOLHA DE APROVAÇÃO

ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA DE PACIENTES COM DPOC NO SUS, BRASIL: uma coorte de 2003 a 2015.

LUDMILA PERES GARGANO

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA, como requisito para obtenção do grau de Mestre em MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA, área de concentração MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA.

Aprovada em 13 de agosto de 2020, pela banca constituída pelos membros:

Prof. Augusto Afonso Guerra Junior - Orientador (FAFAR/UFMG)  
Dra. Marina Morgado Garcia (Secretaria de Estado de Saúde/MG)  
Profa. Micheline Rosa Silveira (FAFAR/UFMG).

Ativar c  
Acesse Cc

Documento assinado eletronicamente por Marina Morgado Garcia, Usuário Externo, em 13/08/2020, às 12:24, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no



art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por Augusto Afonso Guerra Junior, Professor do Magistério Superior, em 13/08/2020, às 15:27, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por Micheline Rosa Silveira, Vice diretor(a) de unidade, em 13/08/2020, às 15:27, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://sei.ufmg.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_externo=0](https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_externo=0), informando o código verificador 0200294 e o código CRC FACABADF.

## **UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**

### **Reitora**

Profa. Sandra Regina Goulart Almeida

### **Vice-Reitor**

Prof. Alessandro Fernandes Moreira

### **Pró-Reitor de Pós-Graduação**

Prof. Fábio Alves da Silva Júnior

### **Pró-Reitor de Pesquisa**

Prof. Mário Fernando Montenegro Campos

### **FACULDADE DE FARMÁCIA Diretora**

Profa. Leiliane Coelho André

### **Vice-Diretora**

Profa. Micheline Rosa Silveira

### **Chefe do Departamento de Farmácia Social**

Djenane Ramalho de Oliveira

### **Sub-Chefe do Departamento de Farmácia Social:**

Augusto Afonso Guerra Junior

## **PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA**

### **Coordenadora**

Profa. Juliana Alvares Teodoro

### **Sub-Coordenadora**

Profa. Clarice Chemello

### **Colegiado do Programa**

Profa. Djenane Ramalho de Oliveira e Profa. Wânia da Silva Carvalho

Profa. Cristina Mariano Ruas e Prof. Augusto Afonso G. Júnior

Profa. Micheline Rosa Silveira

Profa. Cristiane Aparecida M. de Pádua e Profa. Clarice Chemello

Discente Ludmila Peres Gargano e Natália Dias Brandão

## AGRADECIMENTOS

*Agradeço à Deus pelo dom da vida, pelas inúmeras oportunidades concedidas e portas abertas, e pela força diária.*

*Agradeço à oportunidade de conduzir tão gratificante trabalho, pelo crescimento proporcionado, e por todos aqueles que tornaram possível uma educação pública de qualidade no Brasil, que, ainda que renegada e escassa, traz a oportunidade do aprendizado e da descoberta a milhares de alunos.*

*Agradeço imensamente ao professor Augusto por despertar em mim a curiosidade e a dúvida, constantemente, fundamentais ao pesquisador; pelas horas dedicadas e pelos desafios.*

*Aos professores Juliana Álvares-Teodoro e Francisco Acúrcio pelas contribuições ao projeto, e aos colegas do CCATES, que tanto me incentivaram, ensinaram, e compartilharam do meu caminhar.*

*Aos professores do PPGMAF, pelos quais guardo muito carinho e admiração.*

*Aos meus familiares e amigos, em especial aos meus pais, à Camila e ao Dinho, que me oferecem suporte diário, em todas as minhas escolhas e aventuras. Meu amor por vocês é incondicional.*

*"You can see a lot by just looking."*

**Yogi Berra**

## APRESENTAÇÃO

O presente trabalho constitui Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica da Universidade Federal de Minas Gerais, linha de pesquisa em Farmacoeconomia, para obtenção do grau de Mestre em Medicamentos e Assistência Farmacêutica. É apresentado no formato de Artigo Científico, conforme estabelecido no Regulamento do Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica, no seu Capítulo VI, Art. 59, Parágrafo 1º.

O presente estudo visa avaliar a sobrevida de pacientes com DPOC em uma coorte nacional de 13 anos, no Brasil.

Este volume contém:

1. Considerações iniciais: apresenta a fundamentação teórica, a partir de revisão da literatura e a justificativa da dissertação;
2. Apresentação dos objetivos da dissertação que foram respondidos no artigo científico;
3. No artigo, intitulado “Survival analysis of COPD patients in a thirteen-year nationwide cohort study of the Brazilian national health system” apresenta a análise de sobrevida dos pacientes diagnosticados com DPOC, inseridos na Base Nacional de dados centrada no paciente. Foram avaliados os fatores de risco sociodemográficos, clínicos e relacionados à farmacoterapia, associados à sobrevida do paciente com DPOC.
4. Considerações finais: compreendem os aspectos críticos e relevantes do estudo, recomendações e aplicações para os serviços de saúde.



## RESUMO DA DISSERTAÇÃO

**Introdução:** A Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) é uma condição de alta prevalência e crescente incidência, com grandes impactos socioeconômicos, principalmente em países de baixa e média renda. Entretanto, a maioria dos dados epidemiológicos sobre esse a DPOC origina-se dos países de alta renda. Dessa forma, avaliar a sobrevida e os fatores associados à falha do tratamento em pacientes com DPOC é de extrema importância. **Objetivo:** Descrever o perfil epidemiológico dos pacientes diagnosticados com DPOC, determinar a sobrevida destes pacientes em função do tempo até a falha terapêutica, e avaliar os fatores de risco associados à sobrevida, bem como avaliar o desempenho dos medicamentos fornecidos pelo SUS. **Métodos:** Trata-se de uma coorte de abrangência nacional de pacientes que receberam medicamento para tratamento da DPOC no SUS, entre janeiro de 2003 a dezembro de 2015. O método de Kaplan-Meier foi utilizado para estimar a sobrevida até a falha terapêutica, e o modelo de riscos proporcionais de Cox foi utilizado para avaliar os fatores de risco. **Resultados:** Foram incluídos 39.015 pacientes na coorte final, e as taxas de sobrevida dos pacientes em 1, 5 e 10 anos foram de 97,7%, 92,9% e 83,7% respectivamente. O medicamento mais dispensado em primeira linha foi a associação em dose fixa (FDC) de budesonida + formoterol (84%). As análises uni e multivariada indicaram piores taxas de sobrevida para pacientes do sexo masculino, idosos e com IMC de baixo peso ou obeso. Controlando por outras características, a utilização da FDC na primeira dispensação – esquema terapêutico mais prevalente entre os pacientes – esteve associada a uma pior taxa de sobrevida, quando comparado aos esquemas em doses livres ou dose mista. Observou-se, ainda, que maior proporção de tempo uso de salbutamol oferece proteção aos pacientes com DPOC. **Conclusão:** Este estudo constitui uma grande coorte de pacientes com DPOC, no Brasil, especialmente importante para entender a sobrevida e os fatores associados ao uso de medicamentos. Os resultados aqui apresentados contribuem para o conhecimento do perfil do paciente com DPOC, além de fornecer novas evidências que subsidiam o debate sobre o cuidado e a farmacoterapia desses pacientes no SUS. Identificamos que pacientes do sexo masculino, com idade superior a 65 anos, com obesidade ou baixo peso apresentam piores taxas de sobrevida. Este estudo apresenta evidências de mundo real de melhores resultados para os pacientes que receberam esquemas terapêuticos de doses livres ou esquemas de dose mista, especialmente devido às preocupações com corticosteroides inalatórios em pacientes com DPOC.

**Palavras-chave:** Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. Análise de Sobrevida. Evidências de Mundo Real. Avaliação de Desempenho de Tecnologias em Saúde.

## ABSTRACT

**Introduction:** Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) has large socioeconomical impacts in low- and middle-income countries, but most epidemiological data regarding this health problem originate from high-income countries. It is especially important to understand survival and factors associated to treatment failure in COPD patients. **Objective:** To assess survival of COPD patients in Brazil, to identify risk factors associated with survival, and to assess effectiveness of treatment funded by Brazilian national health system (SUS). **Methods:** This was a retrospective cohort study of patients dispensed COPD treatment in SUS, from 2003 to 2015 using a National Database. The Kaplan-Meier method was used to estimate survival of patients, and Cox's model of proportional risks was used to assess risk factors. **Results:** 39,014 patients were included in the cohort. The fixed-dose combination (FDC) of budesonide/formoterol was the most frequent treatment (86% of cases), followed by long-acting beta-2-agonists (LABA) medicines in monotherapy (10.8%). Patient's survival rates at 1, 5, and 10 years were 97.7%, 92.9%, and 83.7%, respectively. The multivariate analysis showed that male patients, over 65 years old, underweight or obese had an increased risk of treatment failure. The final model also showed that the mixed-dose or free-dose regimens seem to be a protective factor when compared to the FDC formoterol/budesonide. **Conclusion:** This study constitutes a large cohort of patients with COPD, especially important for understanding survival and factors associated with the use of medications. The results here provide a contribution to the knowledge of the profile of patients with COPD, in addition to providing new evidence to support the debate on the care and pharmacotherapy of these patients in SUS. Male patients, with age above the 65 years, with obesity or underweight showed worse survival rates. Additionally, this study presents real-world evidence of better results for patients who received free dose regimen or mixed dose regimen, especially due to concerns about inhaled corticosteroids in patients with COPD.

**Keywords:** Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Survival Analysis. Real-world evidence. Health Technology Performance Assessment.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Obstrução do fluxo aéreo na DPOC.....	23
Figura 2 - Fisiopatologia das manifestações sistêmicas e locais da DPOC. ....	27
Figura 3 - Comorbidade desenvolvido por Divo e colaboradores (2012). ....	31
Figura 4 - Mecanismos e efeitos das exacerbações de DPOC.....	32
Figura 5 - Prevalência de DPOC em países selecionados. ....	37
Figura 6 - Características clínicas e radiológicas dos fenótipos clássicos de pacientes com DPOC.....	40
Figura 7 - Ferramenta de Avaliação da Gravidade – ABCD - adaptada. ....	42
Figura 8. Estrutura molecular dos principais corticosteróides inalatórios utilizados para tratamento da asma e da DPOC. ....	47
Figura 9 - Estrutura molecular dos broncodilatadores beta-2-agonistas. ....	48
Figura 10 - Estrutura molecular dos broncodilatadores antimuscarínicos. ....	49
Gráfico 1 - Níveis de inflamação em pacientes fumantes e não fumantes, com DPOC moderada, severa ou durante a exacerbação. ....	24
Gráfico 2 - Porcentagem de fumantes e não-fumantes de acordo com a classificação GOLD de gravidade de DPOC nas cidades participantes do estudo PLATINO (São Paulo, Cidade do México, Montevideu, Santiago, Caracas). ..	33
Gráfico 3 - Queda da prevalência de fumantes adultos no Brasil e as ações de controle do tabagismo. ....	34
Gráfico 4 - Proporção de pacientes com DPOC em uso de qualquer forma de corticosteróides inalatórios e em combinação com broncodilatadores beta-2-adrenérgicos de longa ação, nos EUA e Europa entre 2000 a 2007, e extrapolado à 1990.....	46

## ARTIGO

Figure 1. Cohort selection flowchart. ....	69
Figure 2. Kaplan-Meier curves for patient survival in the Final cohort. Longitudinal survival by: A - skin color; B - patient's sex; C - Body Mass Index category; D - age group. Survival rates were estimated by Kaplan-Meier methodology and compared by log rank t.....	74

Figure A 1. Kaplan-Meier survival rate of COPD patients from 2000 to 2015 in the Final cohort. ....	89
Figure A 2. Kaplan-Meier curve for COPD patients survival in the Final cohort comparing fixed, free, and mixed dose schedules. ....	90

## LISTA DE TABELAS E QUADROS

Quadro 1 - Características histopatológicas da DPOC.....	22
Quadro 2. Principais comorbidades associadas à DPOC.....	28
Tabela 1 - Prevalência mundial estimada das doenças respiratórias crônicas.	20
Tabela 2. Fatores de risco para DPOC nos diferentes estágios da vida.....	35
Tabela 3. Efeitos respiratórios e sistêmicos das terapias atuais para DPOC. .	44
Tabela 4 - Estados que fornecem o tiotrópico atualmente por meio das Secretarias de Saúde e protocolos próprios. ....	53

## ARTIGO

Table 1. Baseline characteristics of patients included in the Cohort from 2000 to 2015.....	72
Table 2. Most frequent first-dispensed medicines by pharmacological class in Final cohort. ....	73
Table 3. Annual survival rate of COPD patients in the Final cohort. ....	74
Table 5. Univariate analysis of characteristics associated with treatment failure in COPD .....	75
Table 6. Estimated Hazard Ratio at a 95% Confidence Interval according to the Cox Proportional analysis model for the Final cohort from 2000 to 2015 (n = 39,014).....	77
Table A 1. Frequency and survival rate of patients hospitalized due to respiratory and cardiovascular events, lung cancer and asthma diagnosis. ....	89
Table A 2. Survival rates of patients in the Final Cohort according to regime. .	90

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACOS	Síndrome de Sobreposição de Asma-DPOC
AF	Assistência Farmacêutica
AIH	Autorizações de Internações Hospitalares
APAC	Autorização de Procedimento Ambulatorial de Alta Complexidade/Custo
AVC	Acidente Vascular Coronariano
BODE	Body mass index, airway Obstruction, Dyspnea, and Exercise capacity
BOLD	Burden Of Obstructive Lung Disease
CAT	COPD Assessment Test
CEAF	Componente Especializado da Assistência Farmacêutica
COTE	Teste Específico de Comorbidade
DAC	Doença Arterial Coronariana
DALY	Disability Adjusted Life Years
DCNT	Doenças Crônicas Não Transmissíveis
DM	Diabetes Mellitus
DO/SIM	Declaração de Óbito do Sistema de Informação sobre Mortalidade
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
DRC	Doença Renal Crônica
DCR	Doenças Crônicas Respiratórias
E-DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica Exacerbadora
EP	Enfisema Pulmonar
FVC	Capacidade Vital Forçada
GBD	Global Burden of Disease
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
ICC	Índice de Comorbidade de Charlson
ICS	Corticosteróide inalatório
IMC	Índice de Massa Corporal
LABA	Beta-2-agonistas de longa duração
LAMA	Antimuscarínicos de longa duração
mMRC	Modified Medical Research Council

PBMR	Países de Baixa e Média Renda
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
SABA	Beta-2-agonistas de curta duração
SAMA	Antimuscarínicos de curta duração
SIA-SUS	Sistema de Informações Ambulatoriais
SIH-SUS	Sistema de Informações Hospitalares
VEF1	Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo

## SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO .....	18
2	REFERENCIAL TEÓRICO .....	20
2.1	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica .....	20
2.1.1	Fisiopatologia.....	21
2.1.2	Manifestações sistêmicas e Comorbidades .....	25
2.1.3	Exacerbação.....	31
2.1.4	Etiologia e Fatores de Risco .....	32
2.1.5	Epidemiologia .....	36
2.1.6	Sinais e sintomas.....	39
2.1.7	Diagnóstico e classificação .....	41
2.2	Tratamento da dpc .....	43
2.2.1	Tratamento farmacológico .....	44
2.2.2	Inibidores da Fosfodiesterase 4 - IPDE4.....	45
2.2.3	Glicocorticóides inalatórios .....	45
2.2.4	Broncodilatadores beta-2-agonistas (SABA/LABA).....	47
2.2.5	Agentes antimuscarínicos (SAMA/LAMA).....	49
3	A ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA DO SUS .....	51
3.1	O Componente Especializado da Assistência Farmacêutica .....	51
4	DATASUS e linkage.....	54
5	ANÁLISES DE SOBREVIVÊNCIA.....	56
6	<i>Real-World Evidence</i> e AVALIAÇÃO DE DESEMPENHO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE.....	57
7	JUSTIFICATIVA.....	59
8	OBJETIVOS.....	60
8.1	Objetivo geral.....	60
8.2	Objetivos específicos .....	60
9	MÉTODOS.....	61
9.1	Desenho e período do estudo .....	61
9.2	População .....	61
9.3	Fonte de dados .....	62



9.4	Aspectos éticos .....	62
9.5	Variáveis do Estudo .....	62
9.5.1	Variável Resposta .....	62
9.5.2	Variáveis Explicativas .....	62
9.6	Análise estatística .....	63
9.6.1	Análise descritiva .....	63
9.6.2	Análise de sobrevida .....	64
10	ARTIGO: ANÁLISE DE SOBREVIDA DE PACIENTES COM DPOC EM UMA COORTE DE TREZES ANOS NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE NO BRASIL .....	65
10.1	Introduction .....	66
10.2	Material and methods .....	68
10.2.1	Study design and population .....	68
10.2.2	Outcome measures .....	70
	The events of interest for survival analysis were defined as death. All patients were followed from the index date until death or until December 2015 (right censoring), and loss of follow-up was defined as informative censoring. ...	70
10.2.3	Variables and statistical analysis .....	70
10.3	Results .....	71
10.0.1	Baseline characteristics .....	71
10.3.2	Therapeutic regimes .....	73
10.3.3	Survival analysis in the 'Final Cohort' .....	73
10.3.4	Univariate analysis .....	75
10.3.5	Multivariate analysis .....	77
10.4	Discussion .....	78
10.5	Conclusion .....	82
10.6	References .....	83
11	CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	91
12	REFERÊNCIAS .....	94
	ANEXO 1 – Aprovação pelo comitê de ética da ufmg .....	102
	ANEXO 2 – Ata de aprovação no exame de qualificação .....	103
	ANEXO 3 – Comprovante de submissão de artigo científico .....	104

## 1 INTRODUÇÃO

O envelhecimento populacional e o aumento da expectativa de vida são fenômenos previsíveis, já vivenciados em diversos países nas últimas décadas. Nos países de baixa e média renda (PBMR), tal transição demográfica é, principalmente, resultado de drásticas reduções na mortalidade de jovens e crianças; enquanto nos países de alta renda, tais mudanças devem-se em especial ao aumento da sobrevida entre os mais velhos (REIS; BARBOSA; PIMENTEL, 2016; WHO, 2015). Ao contrário do que se observa historicamente, estudos estimam que nos próximos 30 anos o percentual da população mundial idosa ultrapassará o percentual de jovens de até 14 anos de idade (REIS; BARBOSA; PIMENTEL, 2016). Entretanto, apesar do aumento da longevidade, questiona-se ainda se tais anos acrescentados à expectativa de vida serão e estão sendo vivenciados de forma saudável e produtiva (WHO, 2015).

Associado à transição demográfica, a transição epidemiológica também remodela as relações de sobrevida e saúde no mundo. Definida por Omran (1971) como a “era das doenças degenerativas e causadas pelos homens”, a última das três fases descritas na Teoria da Transição Epidemiológica é caracterizada pela redução das doenças infectocontagiosas e pelo aumento da prevalência das condições crônicas não-transmissíveis. Esta fase já seria uma realidade em diversos países – em especial aqueles de alta renda – a partir dos anos 1960 (REIS; BARBOSA; PIMENTEL, 2016).

Devido ao avanço da medicina, do cuidado à saúde e às mudanças no estilo de vida e condições ambientais, as Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT) são, atualmente, a principal causa de morte e incapacidade na população mundial (MUKA et al., 2015; PRINCE et al., 2015). Condições como Doença Arterial Coronariana (DAC), Acidente Vascular Cerebral (AVC), Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC), câncer, Diabetes Mellitus tipo 2 (DM) e Doença Renal Crônica (DRC) têm aumentado rapidamente, tanto em países de alta como os de média renda, sendo responsáveis por uma grande parcela da mortalidade e da carga dos sistemas de saúde. Em 2008, as DCNT foram responsáveis por 63% das mortes no mundo – 63 milhões de pessoas. No Brasil, em 2007, cerca de 72% de todas as mortes foram atribuídas às DCNT (MUKA

et al., 2015; PRINCE et al., 2015; SCHMIDT et al., 2011; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2010).

Apesar de consideradas historicamente como problema dos “países ricos”, 80% das mortes por doenças cardiovasculares e diabetes e quase 90% das mortes por DPOC no ano de 2008 ocorreram nos PBMR. Assim, as DCNT tornam-se os fatores de maior impacto na qualidade de vida de uma população em envelhecimento, já que essas doenças afetam amplamente os idosos (ADELOYE et al., 2015; PRINCE et al., 2015; VOS et al., 2017; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2010)

As Doenças Crônicas Respiratórias (DCR) são responsável por 6,3% do YLD global, e contribuíram com quase 9% de todas as mortes por DCNT no ano de 2016, sendo a DPOC responsável pela maior parcela, somando cerca de 2,82 milhões de morte no mundo (LÓPEZ-CAMPOS; TAN; SORIANO, 2016; PRINCE et al., 2015). Neste cenário, a Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) destaca-se como uma condição de alta prevalência e crescente incidência entre pessoas acima de 40 anos: atinge cerca de 10% da população mundial nesta faixa etária, podendo chegar até 33% da população do sexo feminino acima de 70 anos de idade (PRINCE et al., 2015). Estudos estimam que a DPOC possa ser a quarta – ou a quinta, segundo alguns autores – principal causa de morte no mundo até 2030, e a terceira causa de morte nos países de média renda (ADELOYE et al., 2015; MATHERS; LONCAR, 2006).

Tendo em vista a prevalência e o impacto da DPOC e a escassez de estudos sobre a sobrevivência desta população, em especial no Brasil, torna-se oportuna a realização de investigações que avaliem o perfil epidemiológico dos pacientes com DPOC, e forneçam compreensão sobre as principais comorbidades, fatores de risco e opções terapêuticas que influenciam em sua qualidade de vida e sobrevivência.

## 2 REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA

O sistema respiratório é um sistema complexo, capaz de exercer diferentes funções, sendo a principal delas possibilitar as trocas gasosas e a respiração celular no organismo. Devido à constante exposição aos diferentes gases, partículas, antígenos e microorganismos presentes na atmosfera, os órgãos do sistema respiratório, incluindo o pulmão, são vulneráveis às infecções e às lesões provocadas pelo ambiente (ASSOCIAÇÃO LATINO-AMERICANA DE TÓRAX, 2017; DITTRICH, 2014).

Asma, DPOC, infecções agudas do trato respiratório, tuberculose e câncer de pulmão são as principais doenças que atingem o trato respiratório, e classificam entre as causas mais comuns de morte em todo o mundo, representando cerca de 10% dos anos de vida perdidos ajustados por incapacidade (DALY) no mundo (ASSOCIAÇÃO LATINO-AMERICANA DE TÓRAX, 2017). Em especial, as Doenças Respiratórias Crônicas (DRC) – como asma, DPOC e rinite alérgica – representam alta prevalência e grande impacto na qualidade de vida, principalmente entre crianças e idosos, gerando incapacidade, sofrimento e expressivo impacto econômico (Tabela 1) (BRASIL, 2010).

**Tabela 1 - Prevalência mundial estimada das doenças respiratórias crônicas.**

<b>DCR</b>	<b>Ano</b>	<b>Prevalência</b>
Asma	2004	300 milhões
DPOC	2000	80 milhões
Rinite alérgica	2006	400 milhões
Outras DCR	2006	>50 milhões
Apneia obstrutiva do sono	2007	>100 milhões

DCR: Doenças Crônicas Respiratórias; DPOC: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

Fonte:(CAMARGOS et al., 2008)

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica é uma condição caracterizada pela limitação progressiva do fluxo de ar nas vias aéreas, por sintomas respiratórios persistentes e pela perda de função pulmonar, que estão associados a uma resposta inflamatória crônica. A inflamação das vias aéreas e dos pulmões acontece principalmente devido à exposição a gases nocivos e

partículas de poeira, cigarro ou poluentes, sendo também influenciada por fatores intrínsecos ao hospedeiro (GOLD, 2020). A limitação do fluxo aéreo é causada pela destruição do parênquima pulmonar, que causa enfisema<sup>1</sup> e estreitamento das vias aéreas. Tais modificações estruturais levam ao aprisionamento gasoso<sup>2</sup> e à limitação progressiva das vias aéreas (GOLD, 2020).

A DPOC é definida pela *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD) como uma doença adquirida e evitável. Por ser causada majoritariamente pelo uso do tabaco e ser percebida como uma doença irreversível, paira um preconceito sobre a doença, já que ela passa a ser considerada por parte da população e dos profissionais de saúde como um sofrimento auto infligido pelo paciente (BARNES, 2007; GOLD, 2019).

O termo exacerbação no contexto da DPOC (E-DPOC) é definido como uma piora significativa dos sintomas respiratórios que exige uma mudança na medicação. Clinicamente, a E-DPOC é caracterizada pelo aumento da dispneia, tosse, escarro, com ou sem sintomas de infecções respiratórias do trato superior. A E-DPOC pode ser vista como um dos indicadores da evolução e gravidade da doença (CELLI; WEDZICHA, 2019; GOLD, 2019).

### 2.1.1 FISIOPATOLOGIA

O termo DPOC caracteriza uma síndrome complexa, com diferentes fenótipos sobrepostos e diversos mecanismos fisiopatológicos subjacentes. A principal característica da doença – obstrução e limitação do fluxo de ar – é consequência, principalmente, de mudanças estruturais no pulmão causadas pela bronquiolite obstrutiva crônica e pelo enfisema pulmonar (Quadro 1) (BARNES et al., 2015).

---

<sup>1</sup> Caracterizado pela presença excessiva ou incomum de ar ou de qualquer gás nos interstícios do tecido conjuntivo. Aumento permanente do espaço aéreo distal ao bronquíolo terminal, acompanhado de destruição das paredes alveolares.

<sup>2</sup> Retenção de excesso de gás (“ar”) em todo ou em parte do pulmão, especialmente durante a expiração, tanto como resultado de obstrução parcial ou completa de vias aéreas, como também resultante de anormalidades focais da complacência pulmonar.

**Quadro 1 - Características histopatológicas da DPOC.**

<i>Enfisema</i>	Enfisema proximal acinar: destruição dos bronquíolos respiratórios com preservação relativa dos alvéolos distais Enfisema paracinar: destruição dos bronquíolos respiratórios até os alvéolos terminais
<i>Alteração das vias aéreas</i>	Bronquiolite respiratória (do fumante) Inflamação e fibrose dos bronquíolos terminais e respiratórios Redução dos bronquíolos terminais Metaplasia de células caliciformes Metaplasia de células escamosas
<i>Alteração da vasculatura</i>	Espessamento da camada íntima com proliferação da musculatura lisa e deposição de elastina e colágeno Hiperplasia do músculo liso da camada média

Fonte: (BERG; WRIGHT, 2016)

A doença cursa com hipersecreção mucosa, disfunção ciliar e tosse produtiva que persiste por vários dias. Estes aspectos são resultado da lesão pulmonar nos brônquios e bronquíolos, que se encontram inflamados (bronquite crônica), e da fibrose e estreitamento das pequenas vias aéreas<sup>3</sup>. A bronquite crônica torna-se obstrutiva com a constante produção e acúmulo de muco e é característica dos quadros de DPOC, diferindo da bronquite aguda, presente nos casos de asma, principalmente pelo fato de ser irreversível e persistente (BARNES et al., 2015)

Por outro lado, o enfisema pulmonar consiste na destruição do parênquima deste órgão que, somado à inflamação das vias aéreas, leva à perda de elasticidade dos bronquíolos terminais e alvéolos. Tais mudanças aumentam a tendência de colapso destas estruturas durante a expiração, e levam à perda da capacidade do pulmão em realizar trocas gasosas. Consequentemente, a redução do recolhimento elástico pulmonar e o aumento da resistência das vias aéreas levam a o aprisionamento de ar. Dessa forma, ocorre o que é chamado de hiperinsuflação pulmonar e aumento do volume pulmonar residual, que causam limitação do fluxo aéreo e dispneia<sup>4</sup> (BARNES et al., 2015)

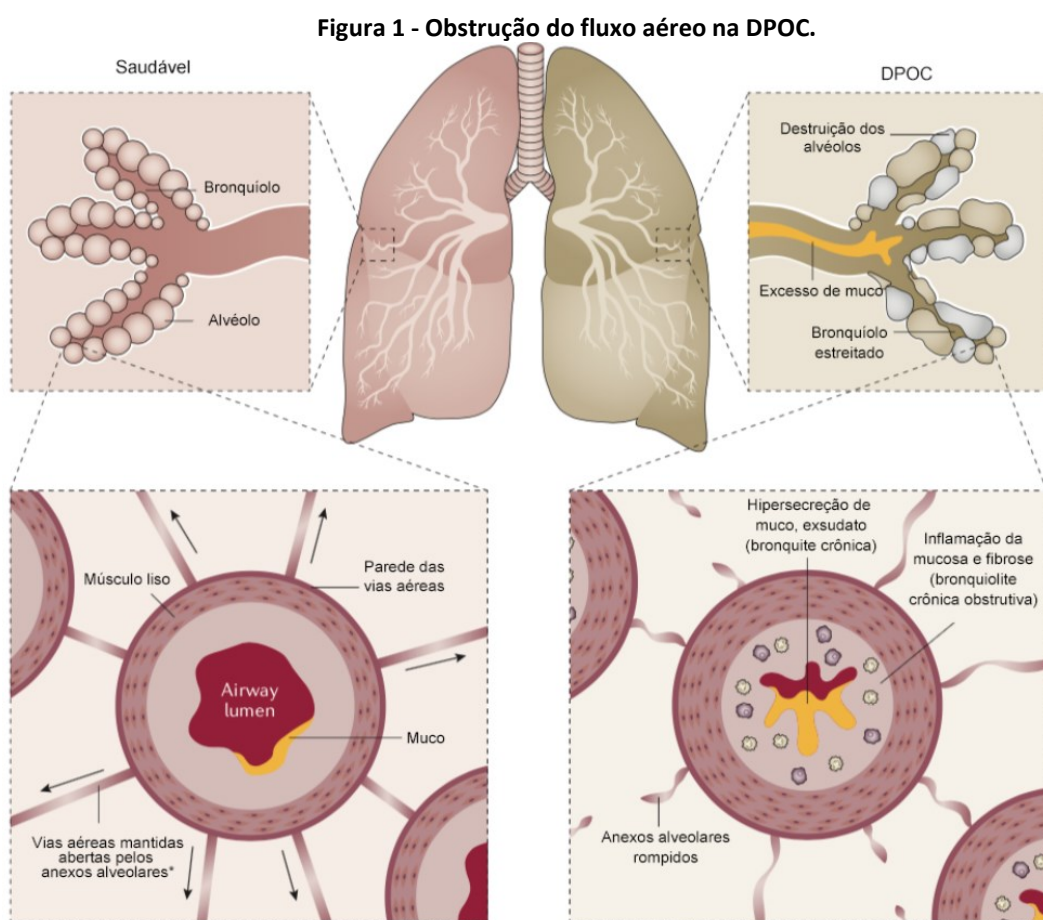
---

<sup>3</sup> As pequenas vias aéreas englobam os bronquíolos terminais e os sacos alveolares.

<sup>4</sup> A limitação ventilatória prejudica a movimentação do diafragma, o que leva o paciente a utilizar a musculatura agonista para respirar e causa a sensação de dispneia, que é definida como percepção do esforço para respirar.

Ao contrário do que acontece nos pulmões saudáveis, onde as pequenas vias aéreas são mantidas infladas por anexos alveolares da parede ricos em elastina, as pequenas vias aéreas no DPOC permanecem estreitadas devido à hipertrofia e fibrosamento da parede periférica bronquiolar, ruptura de anexos alveolares devido ao enfisema e oclusão terminal por muco e exsudato inflamatório (BARNES et al., 2015)

A Figura 1 demonstra os principais aspectos fisiopatológicos relacionados à limitação do fluxo aéreo nos pacientes com DPOC comparados a um pulmão saudável.



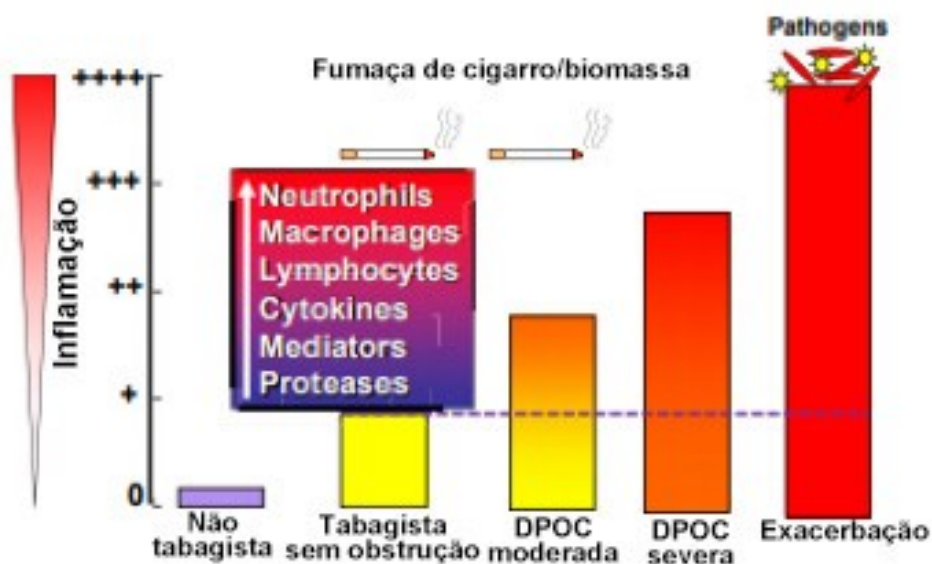
(BARNES et al., 2015) \*Os anexos alveolares foram definidos como paredes alveolares que se estendem radialmente a partir da parede externa do bronquíolo não respiratório

A inflação crônica também é um fator importante no quadro clínico da DPOC, e torna-se ainda mais marcante nas manifestações mais severas da doença ou durante as exacerbações. A inalação de fumaças e partículas irritantes ativa uma resposta imune inata mediada por receptores tipo Toll e, mais tardiamente, uma resposta imune adaptativa, que eleva o número de linfócitos T e B nos pulmões. A resposta imune inata é responsável pela infiltração de

neutrófilos e macrófagos nos pulmões e pela ativação das células epiteliais e produção de muco. Ainda, a presença das células inflamatórias que liberam proteases e fatores de crescimento contribuem para o enfisema, degradação da elastina, remodelação e dano tecidual (BARNES et al., 2015; BARNES; CELLI, 2009; ZUO et al., 2019).

Estudos apontam que, mesmo em fumantes com capacidade pulmonar preservada, os níveis de marcadores pró-inflamatórios encontram-se elevados, demonstrando uma resposta natural do sistema imune à fumaça do cigarro. Entretanto, mesmo após a cessação do tabagismo, o caráter inflamatório da DPOC persiste, apontando a existência de mecanismos autônomos não elucidados até o momento (Gráfico 1) (BARNES et al., 2015; BARNES; CELLI, 2009).

Gráfico 1 - Níveis de inflamação em pacientes fumantes e não fumantes, com DPOC moderada, severa ou durante a exacerbação.



Fonte: (BARNES, 2014)

Adicionalmente aos mecanismos locais de limitação ao fluxo aéreo e do caráter inflamatório da DPOC, o estresse oxidativo e o envelhecimento dos tecidos também exercem papéis importantes na fisiopatologia da doença. Estudos apontam que, com o envelhecimento natural, os pulmões já tendem a apresentar características semelhantes aos sintomas observados na DPOC. Ademais, ao longo dos anos, a resposta antioxidativa natural e a sinalização intracelular vão se deteriorando, contribuindo para o processo inflamatório (ZUO et al., 2019).



Tanto a exposição à fumaça do cigarro e poluentes quanto os próprios mecanismos endógenos de ativação das células inflamatórias contribuem para o aumento do estresse oxidativo. O aumento do número de neutrófilos, macrófagos e linfócitos e os altos níveis de Espécies Reativas de Oxigênio (ERO) contribuem para o desenvolvimento da doença por diversos mecanismos como, por exemplo, pela expressão de citocinas pró-inflamatórias (como IL-1 e TNF- $\alpha$ ), tanto local quando sistemicamente. Este mecanismo está relacionado também à atrofia muscular, contribuindo para o processo de descondicionamento físico do indivíduo e piora da qualidade de vida (BARNES et al., 2015; ZUO et al., 2019).

Outros estudos demonstraram também que a DPOC afeta negativamente a capacidade de proliferação dos fibroblastos, está relacionada à disfunção mitocondrial (que poderia estar aumentando o risco de carcinogênese nestes pacientes) e ao encurtamento dos telômeros de leucócitos, já que a disfunção destas estruturas com o envelhecimento também é agravada pela fumaça do cigarro (ZUO et al., 2019).

## 2.1.2 MANIFESTAÇÕES SISTÊMICAS E COMORBIDADES

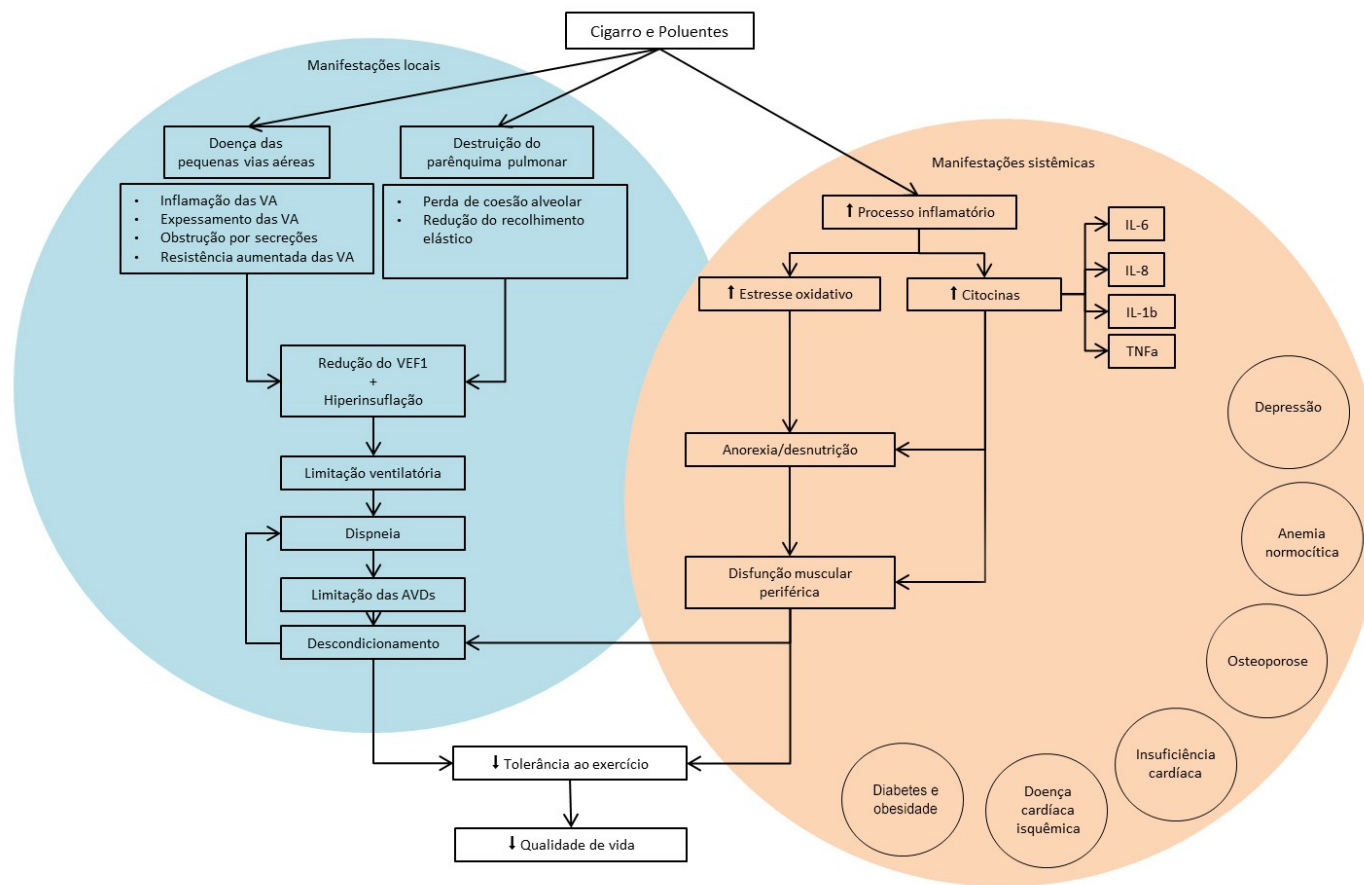
Apesar de considerada uma doença do sistema respiratório ou, mais especificamente, uma doença que afeta os pulmões, a DPOC apresenta também um caráter sistêmico de grande relevância e impacto na qualidade de vida dos pacientes, dado que o caráter inflamatório e o estresse oxidativo não ficam restritos às vias aéreas. Tanto a inflamação sistêmica quanto a manifestação de comorbidades<sup>5</sup> são comuns na doença, principalmente entre pacientes com as formas mais graves, já que a presença de marcadores inflamatórios sistêmicos está relacionada a um maior risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares, diabetes, câncer de pulmão e pneumonia, e a um maior declínio da função pulmonar (BARNES; CELLI, 2009). A figura 2 demonstra a relação entre a exposição e as manifestações locais e sistêmicas da doença. Não está esclarecida ainda a relação entre a DPOC e as manifestações sistêmicas e comorbidades: se o caráter sistêmico da DPOC consiste num “*spill-*

---

<sup>5</sup> Definido como outras condições crônicas.

*over*” da inflamação do parênquima pulmonar. Outra hipótese é de que a manifestação pulmonar seria apenas um dos aspectos do comprometimento de diversos órgãos, devido ao estado inflamatório sistêmico (BARNES; CELLI, 2009).

**Figura 2 - Fisiopatologia das manifestações sistêmicas e locais da DPOC.**



Fonte: Adaptado de (BARNES; CELLI, 2009; DOURADO et al., 2006)

Associados, todos estes fatores – a limitação progressiva do fluxo aéreo e os demais mecanismos desencadeados, como a dispneia e o descondicionamento físico – levam à uma espiral de declínio na qualidade de vida, aumentando as chancas de exacerbação e hospitalização (BARNES et al., 2015).

As principais comorbidades associadas à DPOC estão descritas no Quadro 2.

**Quadro 2. Principais comorbidades associadas à DPOC.**

<b>Sistema</b>	<b>Descrição</b>
<i>Embolia pulmonar (EP)</i>	<p>Estudos reportaram a prevalência de 25% de EP em pacientes com DPOC, entretanto os dados disponíveis ainda são escassos e controversos.</p> <p>Devido à semelhança com os sintomas das exacerbações, acredita-se que a EP possa estar subdiagnosticada nos pacientes.</p>
<i>Pneumonia</i>	<p>Está mais associada à DPOC quando comparada a outras doenças crônicas.</p> <p>A pneumonia é considerada por alguns clínicos como parte do espectro das exacerbações. Entretanto, durante exacerbações, o diagnóstico de pneumonia está associado à presença de sintomas mais graves e maior tempo de hospitalização.</p> <p>Uso de corticosteróides para prevenir exacerbações pode aumentar o risco de pneumonia.</p>
<i>Capacidade funcional e disfunção muscular</i>	<p>A capacidade funcional (ou de realizar trabalhos aeróbicos) está relacionada à competência do sistema respiratório e cardiovascular em prover oxigênio aos músculos.</p> <p>Acredita-se que a disfunção da musculatura esquelética seja resultado da atrofia muscular associada à sarcopenia (perda de fibras musculares, normalmente associado ao envelhecimento).</p> <p>A função e a estrutura da musculatura esquelética encontram-se alteradas na DPOC, sendo relacionadas tanto à própria função respiratória já debilitada quanto à intolerância ao exercício e estado de saúde. A perda de massa muscular e consequente perda de força tornam-se fatores determinantes na capacidade funcional dos pacientes.</p> <p>Especula-se que a capacidade funcional reduzida esteja relacionada também ao comprometimento da função cardíaca devido à hiperinsuflação pulmonar e excesso de carga cardíaca.</p>
<p><i>Doenças metabólicas</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Caquexia</i></li> <li>• <i>Desnutrição</i></li> <li>• <i>Diabetes</i></li> </ul>	<p>A desnutrição (IMC &lt; 21kg/m<sup>2</sup>) e a perda de massa muscular são importantes fatores preditivo de mortalidade independente da obstrução crônica. Estudos apontam que ela pode ser resultado dos</p>

<b>Sistema</b>	<b>Descrição</b>
	<p>elevados níveis de TNF-alfa, do stress oxidativo e do aumento do esforço ventilatório.</p> <p>A prevalência de Diabetes Mellitus em pacientes com DPOC varia de 1,6 a 16%. Apesar de estas doenças apresentarem o tabagismo como fator de risco em comum, as razões para esta associação ainda são desconhecidas. Entretanto, a ausência do risco aumentado de diabetes entre pacientes com asma, sugere alguma associação com os mecanismos inflamatórios da DPOC.</p>
<p><i>Doenças Cardiovasculares (DC)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Doença Arterial Coronariana (DAC)</i></li> <li>• <i>Aterosclerose</i></li> <li>• <i>Insuficiência Cardíaca Congestiva (ICC)</i></li> <li>• <i>Hipertensão Pulmonar</i></li> </ul>	<p>A relação entre as DC e as doenças respiratórias abrangem em primeiro lugar o compartilhamento dos fatores de risco (como tabagismo e sedentarismo) e, em segundo, a fisiopatologia das doenças pulmonares que resultam em disfunção cardíaca.</p> <p>As DC representam a principal causa de morte entre pacientes com DPOC, sendo a ICC presente em cerca de 20% destes pacientes.</p> <p>A inflamação sistêmica do quadro de DPOC pode predispor à formação de placas ateroscleróticas, aumentando a prevalência de infarto do miocárdio nestes pacientes.</p>
<i>Osteoporose</i>	<p>Pacientes com DPOC apresentam diversos fatores de risco para o desenvolvimento de osteoporose, a saber: idade avançada, mobilidade reduzida, tabagismo, desnutrição, baixo IMC e uso prolongado de altas doses de corticosteroides inalatórios e esteroides orais.</p> <p>Especula-se que, devido à inflamação sistêmica, a própria DPOC represente um fator de risco para osteoporose.</p>
<i>Anemia normocítica</i>	<p>Assim como outras doenças inflamatórias crônicas, a DPOC pode causar supressão hematopoiética. Estudos demonstraram que a prevalência de anemia em pacientes com DPOC varia de 21 a 23%.</p> <p>Os níveis de hemoglobina estão fortemente associados ao aumento da dispneia e diminuição da capacidade funcional.</p> <p>Especula-se que a anemia esteja mais relacionada com os componentes inflamatórios que afetam a vida útil dos eritrócitos e a eritropoiese, do que com a caquexia e desnutrição.</p>
<i>Depressão e ansiedade</i>	<p>A depressão parece estar diretamente relacionada à gravidade da doença apresentando impacto na qualidade de vida, no tempo gasto nas atividades fora de casa e com o isolamento social.</p>
<i>Câncer de pulmão</i>	<p>Pacientes com DPOC apresentam 3 a 4 vezes mais chances de desenvolver câncer do que tabagistas com a função pulmonar preservada, sendo esta uma importante causa de morte em DPOC.</p>

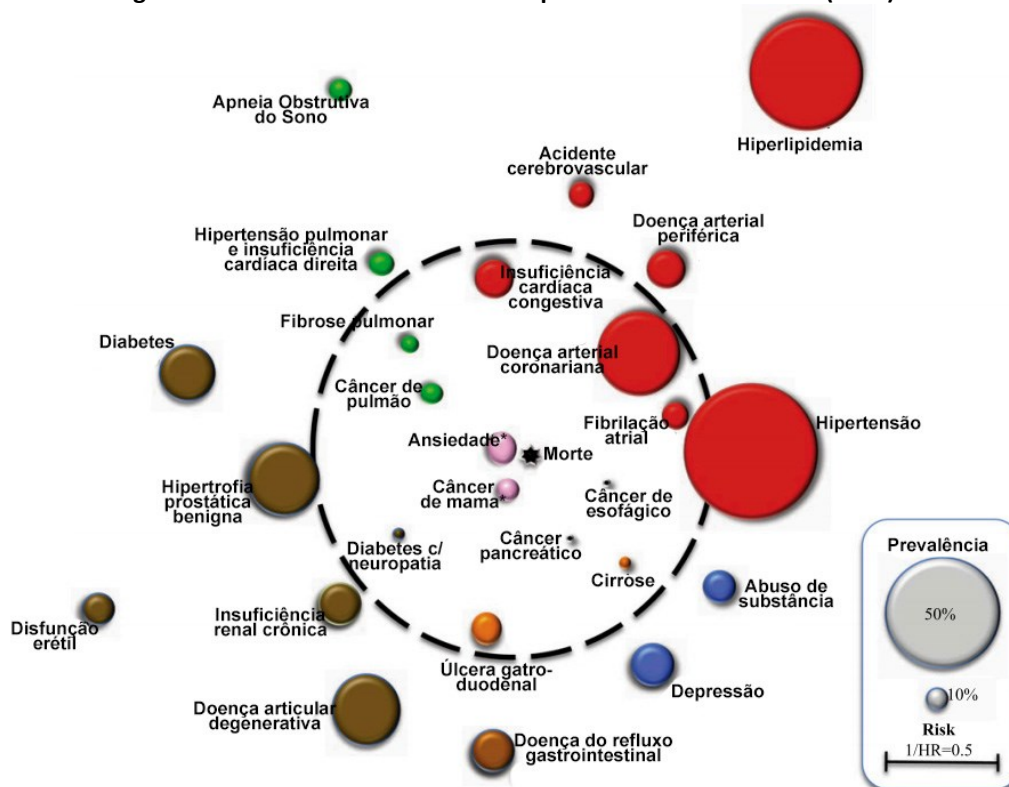
Fonte: (BARNES, 2010; BARNES; CELLI, 2009; CHATILA et al., 2015)

A presença de diversas comorbidades está, normalmente, associada aos piores prognósticos da doença. Quatro principais fatores preditores de risco de

morte na DPOC foram identificados por Celli e colaboradores (2004) e compõem o índice multidimensional BODE (*Body mass index, airway Obstruction, Dyspnea, and Exercise capacity*) sendo eles: o índice de massa corporal (IMC), o grau de obstrução ao fluxo aéreo, a dispnéia funcional e a capacidade de realização de exercícios (CELLI et al., 2004; DIVO et al., 2012). O índice foi validado e tem oferecido informações úteis no prognóstico de pacientes. Além disso, há evidências apontando que, além do risco de morte, os altos escores do índice BODE se relacionam à qualidade de vida relacionada à saúde (HOLANDA; ARAUJO, 2010).

Adicionalmente, Divo e colaboradores (2012) construíram um índice de comorbidades em DPOC – o Teste Específico de Comorbidade COTE – baseado nas condições associadas que aumentam o *hazard ratio* de morte em uma análise multivariada. O índice COTE foi elaborado e validado como preditor da mortalidade associado à DPOC. Os pesquisadores cunharam o termo “comorbidoma” para representar graficamente as comorbidades com prevalência superior a 10% e que estejam associadas à mortalidade (*hazard ratio* > 1; IC95% > 1;  $p \leq 0,05$ ). A figura 3 representa o comorbidoma elaborado pelos pesquisadores, com as 12 condições com relações estatisticamente significantes com a mortalidade dentro do centro pontilhado. A área dos círculos se relaciona com a prevalência da comorbidade na população do estudo, e a sua proximidade do centro expressa a força da associação (DIVO et al., 2012).

Figura 3 - Comorbidade desenvolvida por Divo e colaboradores (2012).



### 2.1.3 EXACERBAÇÃO

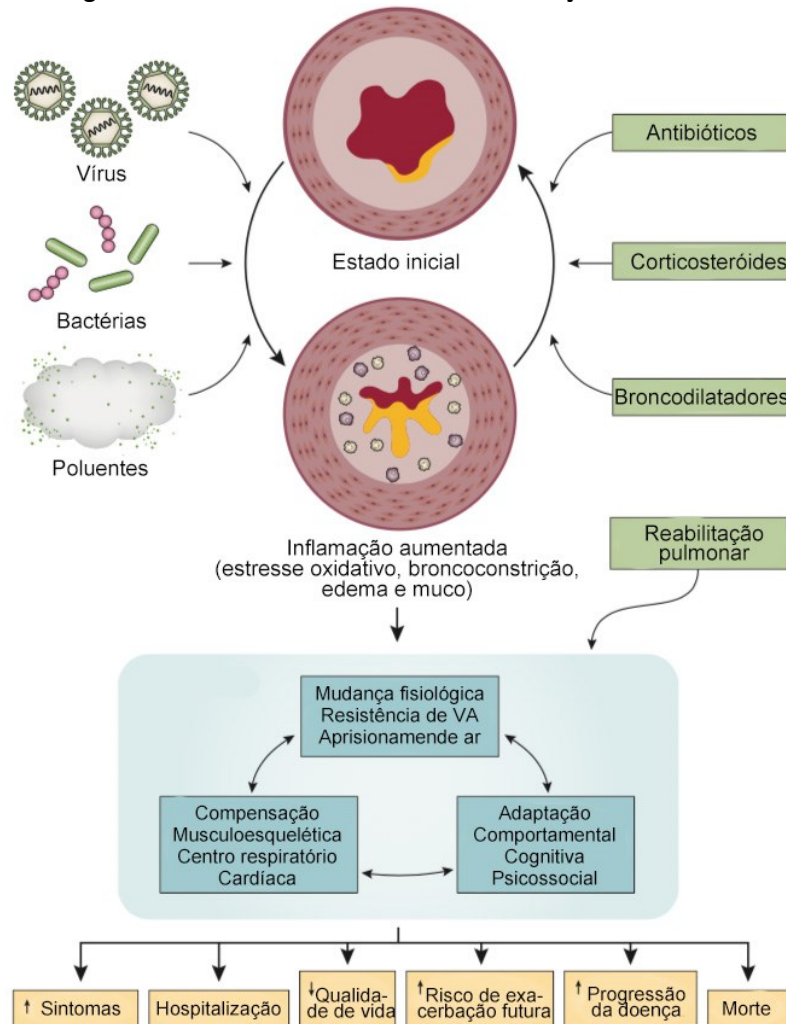
Como dito anteriormente, a exacerbação da DPOC (E-DPOC) consiste em uma piora sustentada dos sintomas, relacionada, normalmente, ao aumento da inflamação local e sistêmica. Pacientes acometidos por frequentes exacerbações apresentam piores prognósticos, maiores taxas de hospitalização, pior estado de saúde e rápida progressão da doença (BARNES, 2014).

Com a evolução da doença e o aumento da tosse e da expectoração, a falta de ar torna-se um fator limitante, e a produção de muco e destruição de tecidos pulmonares favorecem o desenvolvimento de infecções no trato respiratório (Figura 4). Assim, grande parte das E-DPOC é precipitada por infecções virais, e estão mais associadas à hospitalização. Cerca de 40% das E-DPOC se relacionam a infecções virais do trato respiratório, embora outros agentes não relacionados a infecções também possam se fatores desencadeadores. Já as infecções bacterianas são consideradas como

invasores secundários à exacerbação, e não como fatores causais (BARNES, 2014; FERNANDES et al., 2017).

Além das infecções, um histórico de frequentes exacerbações, a idade avançada, o grau de comprometimento pulmonar, a presença de tosse com expectoração e refluxo gastroesofágico são potenciais fatores de risco para E-DPOC (FERNANDES et al., 2017)

Figura 4 - Mecanismos e efeitos das exacerbações de DPOC.



Fonte: (BARNES et al., 2015)

#### 2.1.4 ETIOLOGIA E FATORES DE RISCO

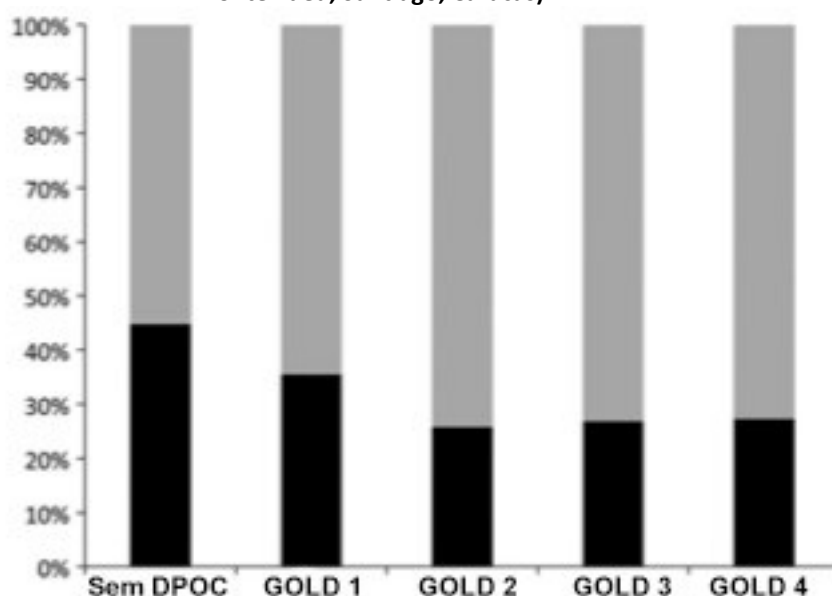
O tabagismo é o mais estudado e mais importante fator de risco para DPOC, devido aos mecanismos inflamatórios causados pela fumaça do cigarro, como descrito anteriormente. Segundo dados da Coordenação Nacional de Controle do Tabagismo e Prevenção Primária do Câncer do Instituto Nacional do Câncer – INCA, o tabagismo é responsável por cerca de 85 a 90% das mortes



por DPOC (RABAHI, 2013). Entretanto, dados epidemiológicos demonstram que o tabagismo não é a única causa da doença. Estudos que avaliaram a proporção de não-fumantes e fumantes entre pessoas diagnosticadas com DPOC, relataram cerca de 25-45% dos pacientes diagnosticados nunca fumaram (SALVI; BARNES, 2009).

Por outro lado, quando comparados aos tabagistas, os pacientes não-fumantes com limitação do fluxo aéreo apresentam sintomas menos frequentes e mais brandos (GOLD, 2020; LAMPRECHT et al., 2011; PEREZ-PADILLA et al., 2012). O gráfico 2 mostra a proporção de pacientes não-fumantes (em preto) com relação aos fumantes (cinza), estratificado pela gravidade da doença segundo a classificação GOLD. É possível perceber um aumento da proporção de tabagista nos grupos de maior gravidade, apesar da expressiva parcela de pacientes não-fumantes diagnosticados com DPOC (PEREZ-PADILLA et al., 2012).

**Gráfico 2 - Porcentagem de fumantes e não-fumantes de acordo com a classificação GOLD de gravidade de DPOC nas cidades participantes do estudo PLATINO (São Paulo, Cidade do México, Montevidéu, Santiago, Caracas).**

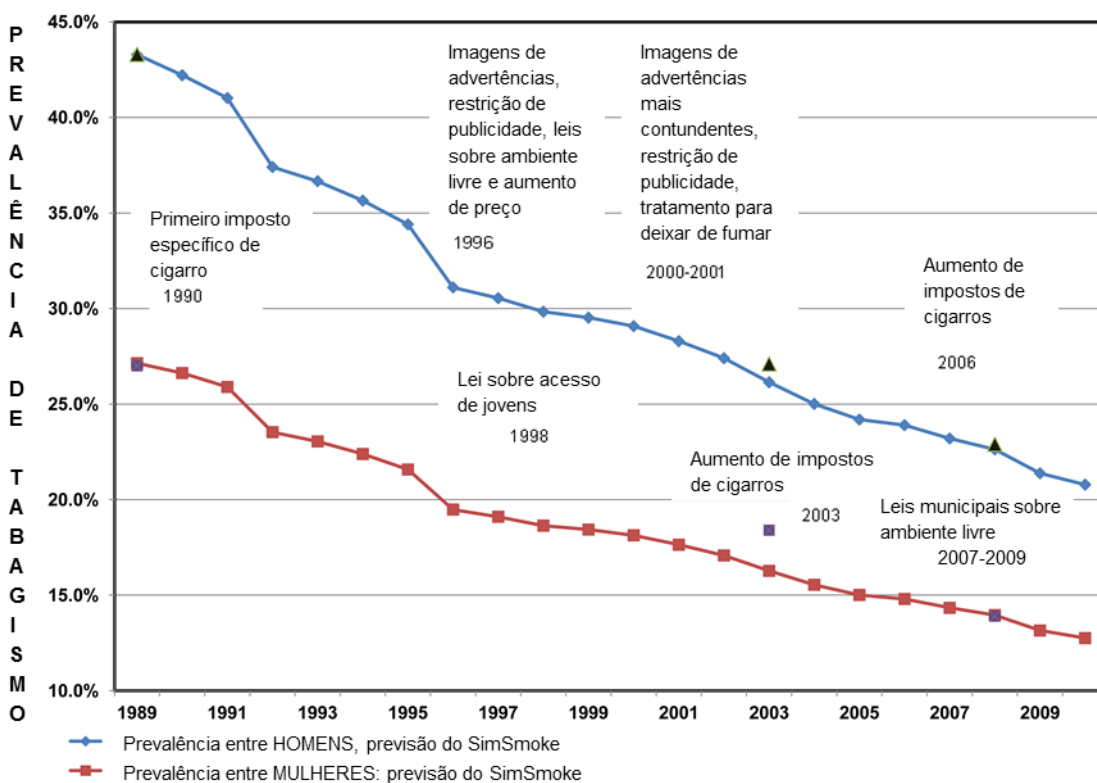


DPOC: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; GOLD 1: pacientes com  $VEF_1 \geq 80\%$  do valor esperado; GOLD 2: pacientes com  $VEF_1$  50-79% do esperado; GOLD 3: pacientes com  $VEF_1$  30-49% do esperado; GOLD 4: pacientes com  $VEF_1 < 30\%$  do esperado.

No Brasil, a prevalência do tabagismo mostra-se bem inferior às taxas observadas nos países europeus e norte-americanos, e vêm apresentando

quedas expressivas nas últimas décadas. Segundo dados do Instituto Nacional de Câncer (INCA), em 1989, o percentual de tabagistas na população brasileira acima de 18 anos era de 34,8%, tendo reduzido para 14,7% no ano de 2013 (Gráfico 3). Essa redução deve-se principalmente às ações e políticas públicas voltadas para o controle do tabagismo, como a criação de ambientes livres de fumaça de cigarro, o que tem demonstrado também repercussões benéficas sobre as taxas de hospitalizações por doenças coronarianas (CAMARGOS et al., 2008; INCA, 2019; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2010).

**Gráfico 3 - Queda da prevalência de fumantes adultos no Brasil e as ações de controle do tabagismo.**



Fonte: (INCA, 2019; LEVY; DE ALMEIDA; SZKLO, 2012)

Neste sentido, a avaliação e a investigação de outros fatores de risco como exposição à poluição têm se mostrado relevante. Segundo Soriano e colaboradores (2017) a poluição doméstica, a exposição ocupacional, o ozônio e o fumo passivo, juntos, explicam 73,3% dos DALYs devido a DPOC (SORIANO et al., 2017).

Apesar de sua manifestação tardia – por volta dos 40-50 anos de idade – os fatores de risco para DPOC podem ser identificados desde os primeiros anos de vida. Svanes e colaboradores demonstraram que ter tido infecções

respiratórias durante a infância, tabagismo materno ou histórico de asma (incluindo histórico familiar) contribuem para o desenvolvimento da doença na vida adulta da mesma forma que o cigarro (Tabela 2) (POSTMA; BUSH; VAN DEN BERGE, 2015).

**Tabela 2. Fatores de risco para DPOC nos diferentes estágios da vida.**

<b>Hospedeiro</b>	<b>Fatores perinatais</b>
Genético (deficiência de alfa-1-antitripsina)	Tabagismo materno
Hiperresponsividade brônquica	Exposição materna à poluição
Função pulmonar deficiente	Uso inadequado de antibióticos
Atopia	Irritantes químicos
Histórico familiar de DPOC	Tipo de parte
Histórico familiar de asma/atopia	Parto prematuro

<b>Exposições na infância</b>	<b>Exposições na vida adulta</b>
Infecções respiratórias graves na infância	Exposição ocupacional
Obesidade/desnutrição	Exposição à queima de biomassa
Asma	Tabagismo
Tabagismo passivo	Poluição ambiental <i>outdoor/indoor</i>
Poluição ambiental <i>outdoor/indoor</i>	
Crescimento pulmonar reduzido	

A queima de biomassa (proveniente de aquecedores ou fogão a lenha) também representa importante fator de risco para DPOC. Cerca de 3 bilhões de pessoas no mundo estão expostas à fumaça de biomassa, enquanto o número de fumantes não ultrapassa 1,1 bilhão. Nos países em desenvolvimento, principalmente nas áreas rurais, a poluição intradomiciliar pelo uso do fogão a lenha sem estrutura adequada para exaustão dos produtos da queima, representam grande fator de risco entre mulheres e crianças. No Brasil, estima-se que cerca 40,9% moradores rurais e 2,6% de zonas urbanas utilizam fogão à lenha (MOREIRA et al., 2013; RABAHI, 2013; SALVI; BARNES, 2009). Estudos demonstram que, nos locais onde há cultivo e queima de cana-de-açúcar, o período referente à colheita e à queima afeta grandemente a saúde respiratória dos habitantes, e está diretamente relacionado ao aumento do número de hospitalizações por causas respiratórias (CAMARGOS et al., 2008; RAMOS et al., 2019). Moreira e colaboradores concluíram, em um estudo descritivo, que as

alterações de função pulmonar em pacientes com exposição à fumaça de lenha foram inferiores às alterações observadas naqueles em que a exposição era proveniente do uso do cigarro (MOREIRA et al., 2008). Entretanto, não foram encontrados estudos que comparassem o impacto dos poluentes em áreas urbanas – proveniente principalmente da queima de combustíveis fósseis – com as exposições de áreas rurais.

Evidências científicas apontam que a exposição ocupacional à gases tóxicos, poeira de grãos nas fazendas e poeiras e fumaças industriais também estão fortemente relacionadas ao desenvolvimento da DPOC (SALVI; BARNES, 2009) No estudo PLATINO, os pacientes não-fumantes que receberam diagnóstico por DPOC apresentaram maiores chances de ter diagnóstico médico de asma, infecção prévia por tuberculose e episódios prévios de dispneia severa no último ano. No entanto, não foram encontradas diferenças significativas na exposição à fumaça de biomassa e na exposição ocupacional (PEREZ-PADILLA et al., 2012).

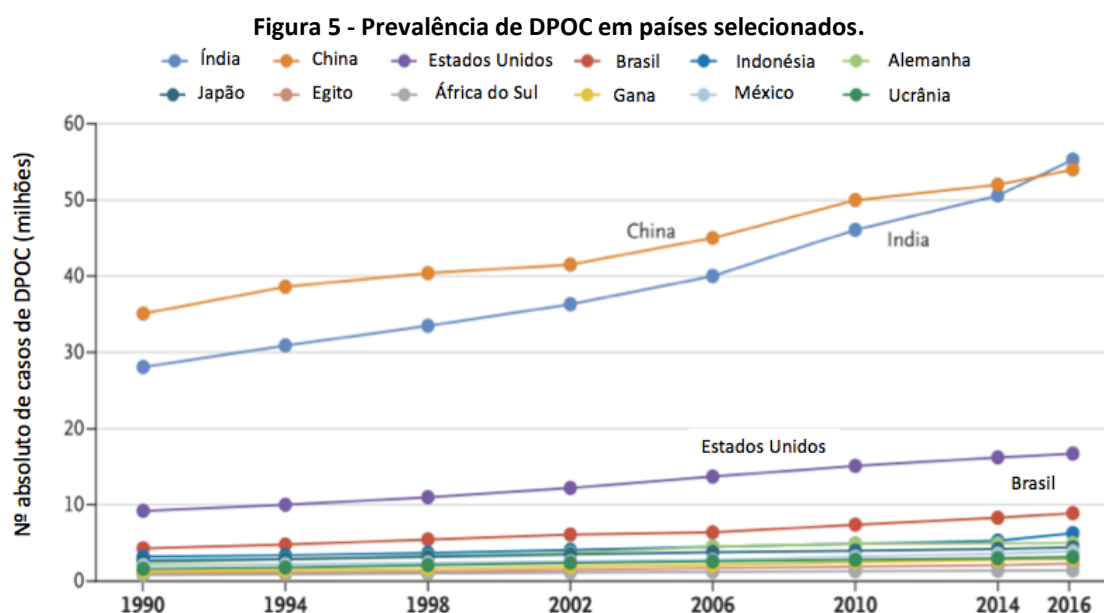
O fato de apenas parte dos pacientes expostos aos fatores de risco desenvolverem a doença, tem chamado a atenção para investigação de fatores de gênero, etnia e genéticos. Dados internacionais relatam uma inversão na proporção entre homens e mulheres, aumentando a prevalência da DPOC entre elas nos últimos anos. Além da história familiar ter demonstrado ser fator de risco para desenvolvimento da doença, outros fatores genéticos se destacam, dentre eles a deficiência da enzima alfa-1-antitripsina (RABAHI, 2013) A alfa-1-antitripsina é uma antiprotease, produzida pelo fígado, e atua principalmente impedindo dano tecidual. O acúmulo desta nos hepatócitos e a consequente redução dos níveis séricos, determinam, entre outras condições, uma manifestação pulmonar de enfisema de aparecimento precoce, cuja apresentação clínica se assemelha à DPOC (CAMELIER et al., 2008).

#### 2.1.5 EPIDEMIOLOGIA

Estudos estimam a prevalência mundial da DPOC de 10,1% no mundo, entretanto, os dados epidemiológicos da DPOC são altamente divergentes. Especula-se que essa diferença se dá, principalmente, pelo método utilizado para diagnóstico e classificação e pelas características dos grupos avaliados.

Estas diferenças inviabilizam as comparações entre os países (CELLI; WEDZICHA, 2019; ROSENBERG; KALHAN; MANNINO, 2015; RYCROFT et al., 2012).

Como estratégia para uniformizar a forma de estimar a DPOC e seu impacto nos países, a iniciativa *Burden Of Obstructive Lung Disease* (BOLD) em conjunto com o *Latin American Project for the Investigation of Obstructive Lung Disease* (PLATINO) desenvolveu um método padronizado para medir a prevalência da DPOC e investigar os fatores de risco associados. Entretanto, este estudo também apresentou uma ampla variação nos resultados, encontrando uma prevalência de 5,1% em mulheres chinesas, até 22,2% em homens sul-africanos. Dados do Global Burden of Disease (GBD) mostram que China e Índia são responsáveis por mais de 50% de todos os casos de DPOC no mundo (Figura 5) (BUIST et al., 2007; CELLI; WEDZICHA, 2019; MANNINO; BUIST, 2007).



Fonte: (CELLI; WEDZICHA, 2019)

Ciapponi e colaboradores (2014) realizaram uma revisão sistemática com metanálise para avaliar a epidemiologia da DPOC nos países da América Latina e Caribe. Nesta região, a prevalência da doença na população geral, utilizando os critérios GOLD de diagnóstico, foi de 13,4% (IC95% 10,1 – 17,1) (CIAPPONI et al., 2014)

Outro estudo, de Rycroft e colaboradores (2012), avaliou dados de prevalência de estudos realizados em 11 países (Austrália, Canadá, França, Alemanha, Itália, Japão, Holanda, Espanha, Suécia, Reino Unido e Estados Unidos da América) e encontrou prevalências que variam de 0,2 a 37%. Semelhantemente a outros estudos, a prevalência e as taxas de mortalidade foram maiores em homens e em indivíduos acima de 75 anos (RYCROFT et al., 2012).

Conforme mencionado anteriormente, o uso do cigarro representa o maior fator de risco para DPOC. Entretanto, Perez-Padilla e colaboradores (2012) avaliaram a presença de obstrução das vias aéreas em não-fumantes e relataram a prevalência de 3,5%. Os não-fumantes representaram 26% de todos os pacientes com obstrução do fluxo aéreo avaliados (PEREZ-PADILLA et al., 2012)

O estudo de Burney e colaboradores (2015) avaliaram as tendências nas taxas de mortalidade de DPOC em 21 países incluídos no projeto *Global Burden of Disease* (GBD) entre os anos de 1990 a 2010. Em 1990, o número total de mortes por DPOC foi de 3 milhões, e caiu 5,5% em 2010, representando 2,8 milhões de mortos. Os pesquisadores concluíram que a maioria das mortes por DPOC ocorreram em áreas de baixa renda, e que as taxas de mortalidade ajustadas por sexo e idade ao longo dos anos diminuiu. Este achado parece ir contra o fato de que a doença obstrutiva passou a ser a terceira causa de morte no mundo. Entretanto, os pesquisadores justificam este paradoxo pelo declínio acelerado da taxa de mortalidade por todas as causas (BURNEY et al., 2015). Por outro lado, outro estudo demonstrou que, de 1990 a 2015, as mortes por DPOC aumentaram em 11,6%, chegando a 3,2 milhões de pessoas neste último ano (95% IC 3,1 a 3,3 milhões), enquanto a prevalência aumentou em 44,2% (SORIANO et al., 2017).

No Brasil, os dados referentes à condição precisam de atualização. O estudo PLATNO encontrou prevalência de 14% entre mulheres e 18% entre homens, estimando ao todo mais de 5 milhões de pacientes com DPOC no país. Além disso, estima-se que, apenas em 2011, a DPOC custou cerca de 103 milhões de reais ao Sistema Único de Saúde, referente a 142.635 internações hospitalares (RABAHI, 2013).

### 2.1.6 SINAIS E SINTOMAS

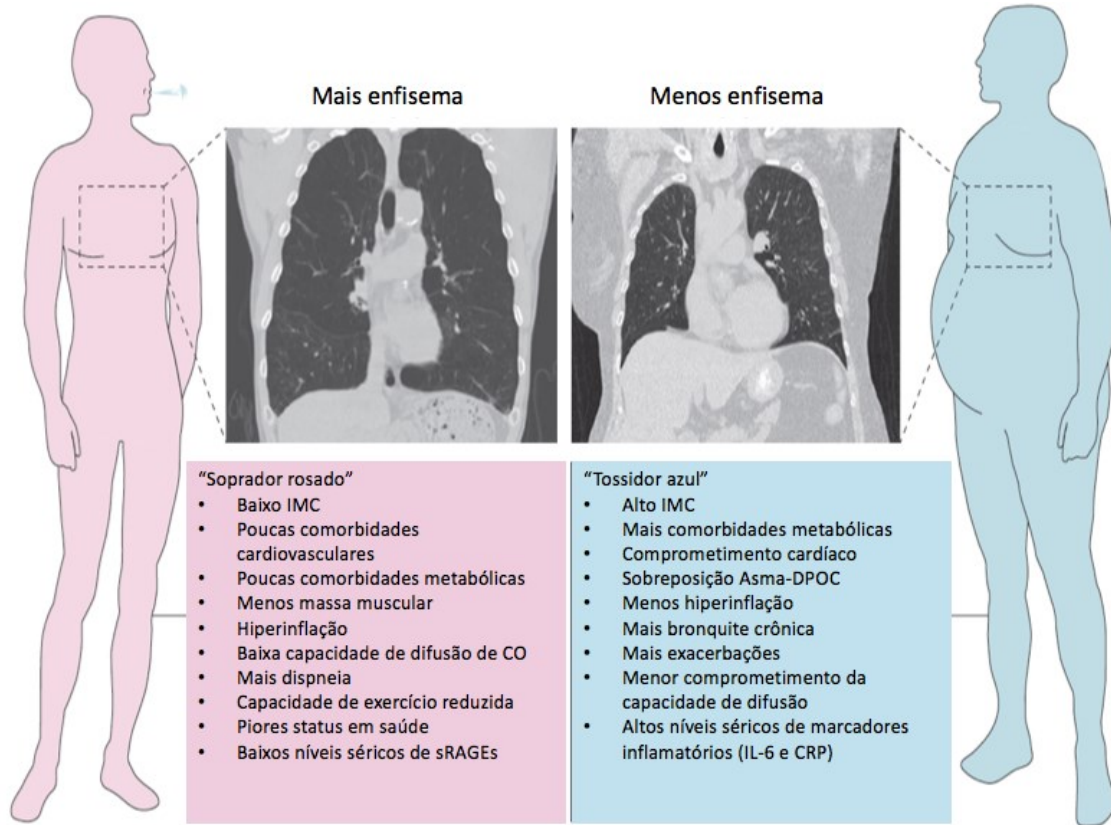
Existem dois principais fenótipos na prática clínica, a depender do tipo predominante de DPOC: o paciente “enfisematoso” e o paciente “tossidor crônico”. Demais pacientes são sobreposições destes dois fenótipos (BARNES et al., 2015).

O paciente enfisematoso, também é chamado de *pink puffer* (soprador rosado) devido ao aspecto rosado da pele pelo aumento de hemácias e seu padrão de respiração. O sinal mais marcante nestes casos é a dispneia intensa e a tentativa do paciente em atenuar este sintoma com a respiração com os lábios semicerrados. Estes pacientes apresentam, normalmente, baixo IMC, desnutrição, caixa torácica aumentada – popularmente chamada de tórax em barril – e hiperinsuflação acentuada (BARNES et al., 2015; OLIVEIRA, 2013). O paciente que apresenta um perfil predominantemente enfisematoso, costuma evoluir com insuficiência respiratória severa (OLIVEIRA, 2013).

Já o paciente broquítico – ou tossidor – crônico apresentam maiores quadros de hipoventilação e hipercapnia, que provocam acidose respiratória e hipoxemia marcante, por isso são conhecidos como *blue bloater* (tossidores azuis). O paciente cursa com hipertensão pulmonar secundária que progride para *cor pulmonale*, Estes pacientes usualmente apresentam elevado IMC, aparência cianótica e tosse produtiva frequente (BARNES et al., 2015). Pacientes predominantemente “tossidores” apresentam um perfil mais exacerbador, sendo estes episódios motivados principalmente por infecções recorrentes (OLIVEIRA, 2013).

A figura 6 sumariza as principais características e os achados radiológicos dos dois fenótipos clássicos da DPOC.

**Figura 6 - Características clínicas e radiológicas dos fenótipos clássicos de pacientes com DPOC.**



Legenda: CO = monóxido de carbono; CRP = proteína C reativa; OSA = apneia obstrutiva do sono; sRAGE = receptor solúvel para o produto final de glicosilação ativada (BARNES et al., 2015)

Os sintomas da DPOC apresentam-se geralmente após os 40 anos de idade, iniciando com tosse matinais e expectoração. O crescente cansaço e a falta de ar passam a limitar algumas atividades diárias, progressivamente levando o paciente ao sedentarismo. Estes sintomas iniciais são atribuídos, na maioria das vezes, ao envelhecimento e ao tabagismo, o que pode retardar o início do tratamento.

De acordo com a diretriz GOLD (2019), a investigação de DPOC deve ser considerada em qualquer paciente que apresente dispneia, tosse crônica ou produção de escarro, quando este tiver histórico de exposição a algum fator de risco. Cerca de 30% dos pacientes apresentam tosse com escarro, e apesar da variação dos sintomas ao longo do tempo, a limitação do fluxo de ar estão presentes e evoluem gradativamente ao longo dos anos (GOLD, 2020).



### 2.1.7 DIAGNÓSTICO E CLASSIFICAÇÃO

As principais diretrizes internacionais para DPOC recomendam considerar-se suspeita da doença em pacientes que apresentam sintomas, como dispneia, tosse crônica produtiva, histórico de infecções recorrentes do trato respiratório e/ou histórico de exposição a fatores de risco. Entretanto, a definição atual da DPOC se faz pela confirmação da limitação irreversível do fluxo aéreo, baseada nos exames espirométricos. A espirometria consiste num teste de função pulmonar, e visa mensurar valores respiratórios – como volume e fluxo (COSTA; JAMAMI, 2001; GOLD, 2020). O diagnóstico leva em consideração a história clínica do paciente, a presença de exposição compatível, e o resultado espirometria.

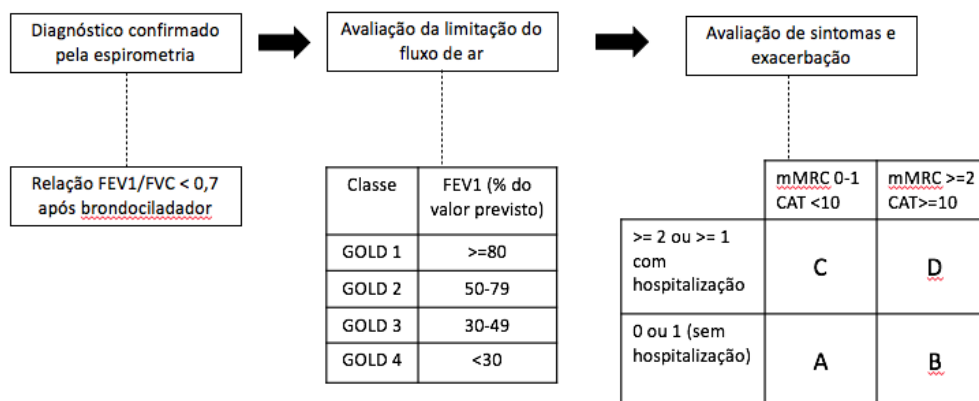
A espirometria fornece importantes informações para comprovar a presença de obstrução ao fluxo aéreo, como: a Capacidade Vital Forçada (CVF), que é o volume de ar total que o paciente consegue expirar rapidamente após inspirar profundamente; o Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo ( $VEF_1$ ) que significa o volume máximo que o paciente consegue expirar no primeiro segundo de uma expiração forçada; e o pico de fluxo, que consiste no pico do fluxo respiratório durante uma expiração forçada (maior velocidade de expiração) (COSTA; JAMAMI, 2001). A utilização do dado apenas do pico de fluxo como diagnóstico demonstrou fraca especificidade. Por isso, utiliza-se atualmente a taxa calculada pelo volume de ar exalado durante o primeiro segundo dividido pela capacidade máxima de expiração após uma inspiração máxima, ou seja,  $VEF_1/CVF$ . Valores de  $VEF_1/CVF$  abaixo de 0,7, após uso de broncodilatador, caracterizam obstrução. (BRASIL, 2010; GOLD, 2020)

Adicionalmente, a diretriz GOLD classifica a gravidade da limitação do fluxo de ar conforme os valores de  $VEF_1$ , sendo valores  $\geq 80\%$  do previsto considerado como leve (GOLD 1);  $50\% \leq VEF_1 < 80\%$  do previsto como moderado (GOLD 2);  $30\% \leq VEF_1 < 50\%$ , como grave (GOLD 3) e;  $VEF_1 < 30\%$  do previsto sendo considerado como muito grave (GOLD 4). Outros dois instrumentos de avaliação são utilizados para auxiliar a conduta médica: COPD Assessment Test (CAT™), que avalia o grau de comprometimento de saúde do paciente, e a escala de dispneia do Medical Research Council modificado (mMRC), que classifica o sintoma da falta de ar em uma escala de 0 a 4. Fatores

importantes que devem ser levados em consideração na classificação da gravidade da doença e, conseqüentemente, na farmacoterapia do paciente são: presença de comorbidades e o histórico e risco de exacerbações.

Combinando estes instrumentos e avaliações, a diretriz GOLD classifica os pacientes com DPOC em quatro níveis de gravidade – de A a D – como demonstra a figura 7.

Figura 7 - Ferramenta de Avaliação da Gravidade – ABCD - adaptada.



O diagnóstico diferencial de asma também é importante, entretanto, sua confirmação não exclui o diagnóstico da doença crônica obstrutiva. Diversos estudos demonstraram que parte dos pacientes com DPOC apresentam manifestações de asma. Este fenômeno é chamado de Síndrome de Sobreposição de Asma-DPOC (ACOS), e deve ser identificada a fim de adaptar o tratamento para estes indivíduos (REIS; STIRBULOV, 2017)

O subdiagnóstico da doença parece apresentar certo impacto na epidemiologia da DPOC. Estudos no Brasil e cidades da América Latina estimaram que o subdiagnóstico pode chegar a uma taxa de 71,4 a 90%, além de grande parte dos pacientes nunca terem recebido tratamento medicamentoso. (CAMARGOS et al., 2008; RABAHI, 2013). Este fator, provavelmente, pode ser um resultado de um preconceito velado e uma negligência histórica no cuidado destes pacientes.

## 2.2 TRATAMENTO DA DPOC

O tratamento da DPOC evoluiu ao longo dos anos, tanto na área farmacológica, quanto no conceito de um cuidado meramente sintomático para medidas mais complexas que visam desde a redução de exposições a fatores de risco até a reabilitação e manejo das comorbidades. O tratamento não farmacológico é indicado para todos os pacientes, independentemente da gravidade da doença, e incluem (1) identificação e redução da exposição aos fatores de risco, em especial ao tabagismo; (2) incentivo à prática de exercícios físicos; (3) reabilitação física, que inclui a reabilitação respiratória; e a (4) vacinação contra influenza e pneumonia pneumocócica (FERNANDES et al., 2017; GOLD, 2020; LÓPEZ-GIRALDO; RODRÍGUEZ-ROISIN; AGUSTÍ, 2015).

A prevenção contra a influenza está diretamente relacionada à redução de risco de exacerbação e mortalidade por DPOC, por isso, a vacinação e o tratamento antigripal são recomendados anualmente. Por outro lado, não há consenso sobre o uso de medicamentos antivirais para estes pacientes. Já a reabilitação pulmonar consiste numa intervenção abrangente que envolve exercícios físicos supervisionados e individualizados, educação para o autocuidado e mudança de hábitos, entre outras (COSTA; RUFINO, 2013)

Os pacientes que apresentam hipoxemia severa crônica podem se beneficiar da oxigenoterapia prolongada. Não há evidências que demonstrem seu benefício para pacientes com DPOC estável, mas ela pode fornecer alívio dos sintomas para pacientes levemente hipoxêmicos (GOLD, 2020)

Algumas alternativas cirúrgicas podem vir a ser opções terapêuticas, como a redução de volume pulmonar que visa melhorar a eficiência mecânica do pulmão, a bulectomia para o tratamento do enfisema bolhoso, e o transplante pulmonar indicados para paciente com formas mais avançadas da doença.

Os tratamentos que sabidamente aumentam diretamente a sobrevivência dos pacientes são a cessação do tabagismo e a oxigenoterapia domiciliar prolongada, quando indicada (CAMARGOS et al., 2008). A melhora dos sintomas afeta a qualidade de vida e a capacidade de praticar atividades físicas de forma significativa, entretanto, o impacto da terapia medicamentosa no declínio da função pulmonar e na redução da mortalidade ainda é controversa.

A tabela 3 a seguir sumariza algumas opções terapêuticas para o tratamento da DPOC, e seus principais efeitos respiratórios e sistêmicos.

**Tabela 3. Efeitos respiratórios e sistêmicos das terapias atuais para DPOC.**

<b>Terapia</b>	<b>Efeitos respiratórios</b>	<b>Efeitos sistêmicos</b>
<b>Broncodilatadores</b>	Melhoram a obstrução do fluxo de ar Diminuem a hiperinsuflação estática e dinâmica Diminuem exacerbações Aumentam a resistência ao exercício Diminuem a dispneia funcional Melhorar	Melhoram a qualidade de vida Podem causar ansiedade, tremores e boca seca
<b>ICS e LABA</b>	Melhoram a obstrução do fluxo de ar Diminuem a hiperinsuflação estática e dinâmica Diminuem os linfócitos CD8 + na biópsia das vias aéreas Diminuem exacerbações Aumentar a resistência ao exercício Diminuem a dispneia funcional	Melhoram a qualidade de vida Podem diminuir marcadores inflamatórios (PCR e TNF-a) Aumentam o risco de pneumonia
<b>Cirurgia de redução de volume pulmonar</b>	Melhora a obstrução do fluxo de ar Diminui a hiperinsuflação estática e dinâmica Melhora as trocas gasosas Diminui a dispneia funcional Melhora a função muscular respiratória Aumenta a resistência ao exercício	Aumenta o IMC Melhora a osteoporose Melhora a qualidade de vida Melhora o escore BODE Pode melhorar a sobrevida Risco de complicações cirúrgicas e mortalidade
<b>Reabilitação pulmonar</b>	Atrasa a hiperinsuflação dinâmica Melhora a resistência ao exercício Diminui a dispneia funcional	Melhora as pontuações BODE Pode melhorar a sobrevivência
<b>Oxigenoterapia</b>	Evita a progressão da hipertensão pulmonar Aumenta a resistência ao exercício Diminui a dispneia do exercício	Melhora a sobrevida

Fonte: (BARNES; CELLI, 2009)

### 2.2.1 TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

O tratamento farmacológico constitui uma das principais estratégias no manejo da DPOC, e deve ser utilizado de forma complementar às medidas de cessação do tabagismo e mudança de hábitos de vida. O objetivo consiste no alívio da dispneia e da tosse, aumenta da tolerância ao exercício, prevenção e tratamento da exacerbação e redução da progressão da doença e da mortalidade (FERNANDES et al., 2017)

Por outro lado, evidências que demonstrem o impacto do tratamento farmacológico na sobrevida e na função pulmonar proveniente dos ensaios clínicos dos respectivos medicamentos é inconclusiva, e poucos estudos possuem duração e amostra suficientes para investigar tais desfechos (SCOTT

et al., 2015). A revisão sistemática com meta-análise de Scott e colaboradores (2015) demonstrou que, dentre os 14 medicamentos incluídos na revisão, apenas o indacaterol (beta-2-agonista de ultralonga ação) e a associação de salmeterol e fluticasona estiveram associados a uma redução nas mortes por todas as causas. Entretanto, estudos de mundo real com longos períodos de observação ainda são necessários para reforçar tais achados,

A dispneia é um dos sintomas mais marcantes da DPOC e afeta enormemente a qualidade de vida dos pacientes, sendo esta uma consequência direta do aprisionamento de ar e da hiperinsuflação dos pulmões. Dessa forma, os broncodilatadores são utilizados para reduzir o volume pulmonar, reduzindo a dispneia e aumentando a tolerância ao exercício (EJIOFOR; TURNER, 2013). Os broncodilatadores englobam as classes dos agonistas beta-2 adrenérgicos de longa (LABA) e curta (SABA) duração, e dos antagonistas muscarínicos (ou agentes anti-colinérgicos) de longa (LAMA) e curta (SAMA) duração. As principais classes de medicamentos utilizadas para o tratamento da obstrução crônica são discutidos a seguir.

#### 2.2.2 INIBIDORES DA FOSFODIESTERASE 4 - IPDE4

Os inibidores da fosfodiesterase-4 atuam reduzindo a inflamação, sem ação direta na broncodilatação. De acordo com a Diretriz GOLD (2020), o roflumilast, principal representante da classe, reduz exacerbações moderadas e graves tratadas com corticosteroides sistêmicos em pacientes mais graves. Entretanto, os IPDE4 estão associados a maiores efeitos adversos do que aqueles observados com os medicamentos inalatórios (GOLD, 2020).

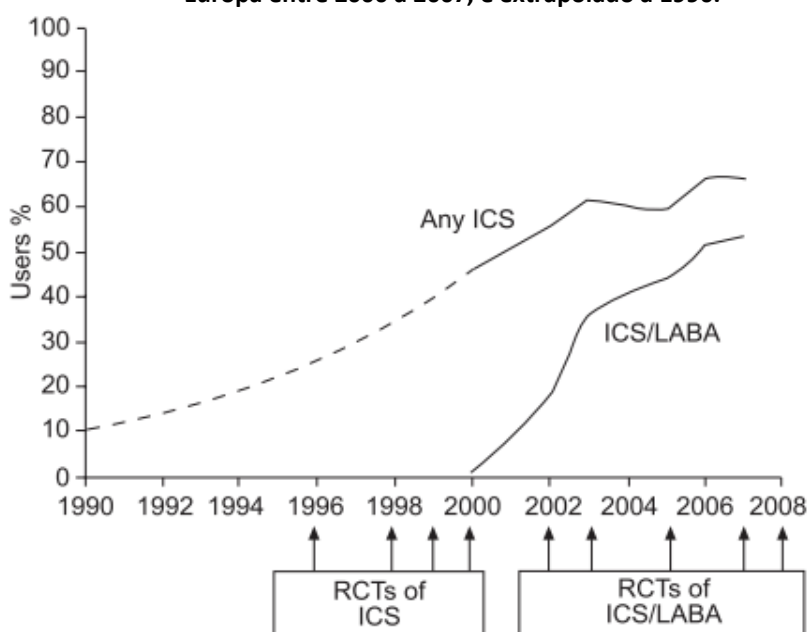
#### 2.2.3 GLICOCORTICOSTERÓIDES INALATÓRIOS

Os primeiros estudos que demonstraram a eficácia dos corticosteróides inalatórios (ICS) no manejo da asma, ainda na década de 1970, levaram à equivocada percepção que esta classe de medicamentos poderia ser benéfica também no tratamento de pacientes com DPOC. Todavia, ao longo dos anos, diversos estudos demonstraram que o uso de ICS isoladamente nestes pacientes não é capaz de melhorar a função pulmonar nem reduzir a progressão a doença, ao passo que as reações adversas do uso crônico podem ser graves. Dentre as reações adversas causadas pelos ICS podemos ressaltar: candidíase,

disfonia, traumas, osteopenia, catarata, glaucoma, Diabetes Mellitus, supressão adrenal, infecções – incluindo tuberculose – e pneumonias (COSTA; RUFINO, 2013, 2017a; FERNANDES et al., 2017; GOLD, 2020).

Por isso, é possível notar mudanças no perfil das principais diretrizes para o tratamento da DPOC ao longo dos anos, que modificaram gradualmente a recomendações para prescrição de ICS. O gráfico 4 mostra a proporção de pacientes com DPOC que em uso de ICS nos Estados Unidos e na Europa, entre os anos de 2000 a 2007 (SUISSA; BARNES, 2009).

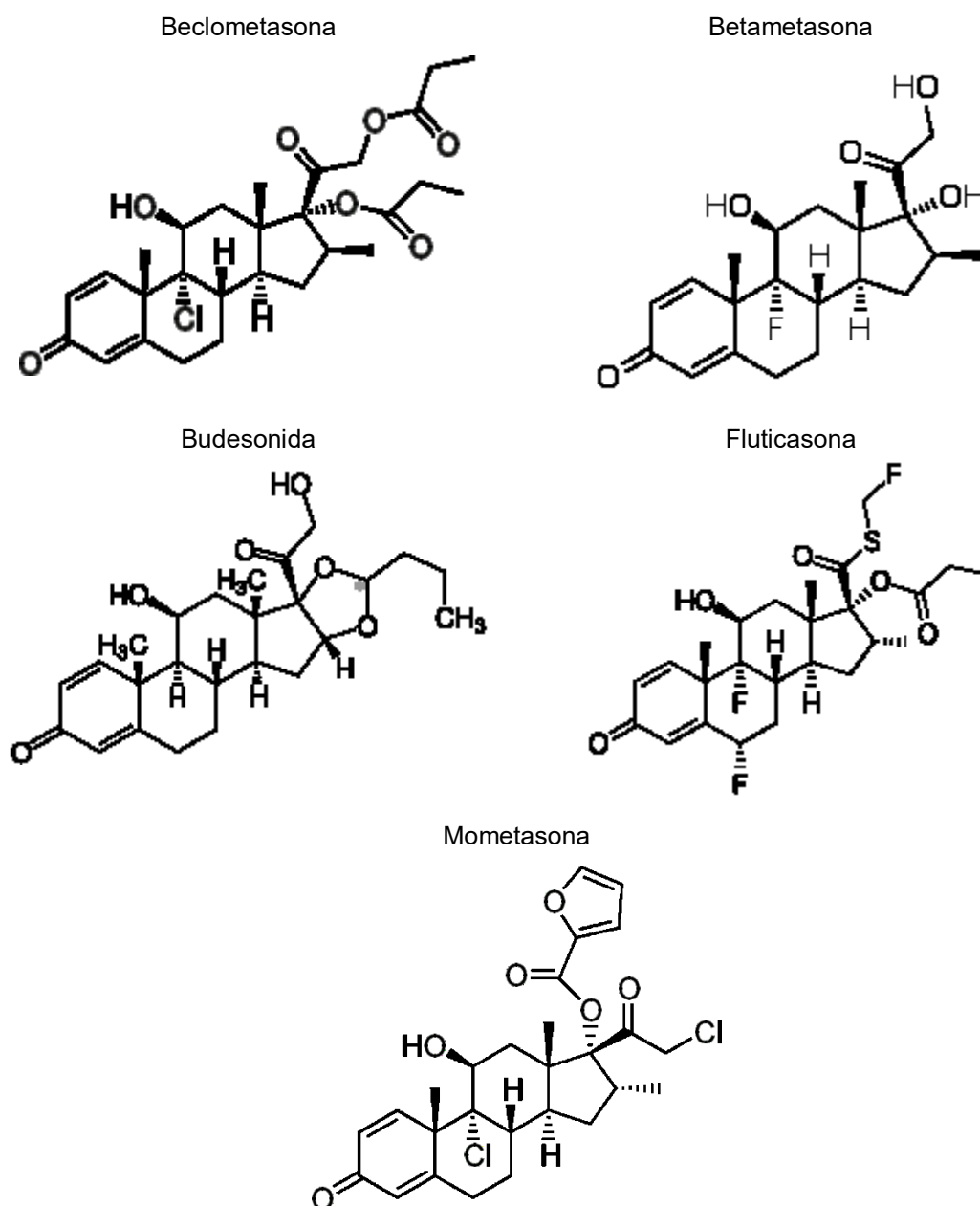
**Gráfico 4 - Proporção de pacientes com DPOC em uso de qualquer forma de corticosteróides inalatórios e em combinação com broncodilatadores beta-2-adrenérgicos de longa ação, nos EUA e Europa entre 2000 a 2007, e extrapolado à 1990.**



Fonte: (SUISSA; BARNES, 2009)

A figura 8 mostra os principais corticosteróides inalatórios utilizados, e suas respectivas representações moleculares.

Figura 8. Estrutura molecular dos principais corticosteróides inalatórios utilizados para tratamento da asma e da DPOC.



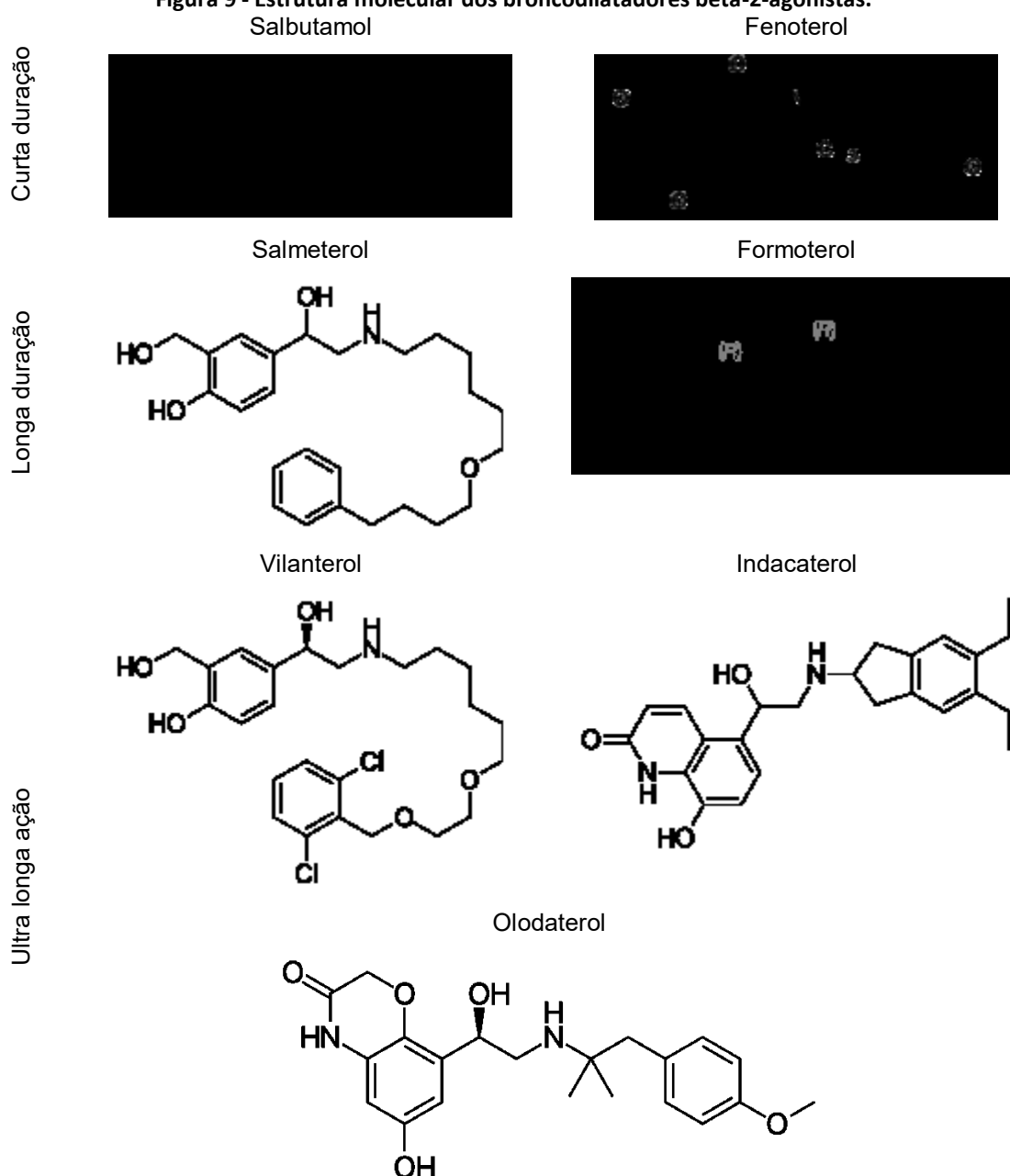
#### 2.2.4 BRONCODILADORES BETA-2-AGONISTAS (SABA/LABA)

Os beta-2-agonistas atuam diretamente sobre as fibras musculares brônquicas, estimulando os receptores adrenérgicos beta-2, que antagonizam a broncoconstrição causando relaxamento do músculo. Seu mecanismo de ação envolve a redução dos níveis intracelulares de cálcio, que ativam os canais de potássio de alta condutância. Estes medicamentos reduzem a hiperinsuflação em repouso e durante o exercício, aumentando a tolerância do paciente às atividades físicas e diárias (COSTA; RUFINO, 2013; GOLD, 2020).

O primeiros medicamentos desenvolvidos desta classe apresentam um curto período de ação (aproximadamente 4 a 6 horas), e por isso são conhecidos como SABA – do inglês *short-acting beta2-agonists* – e são representados pelo salbutamos, fenoterol e terbutalina. Já o salmeterol e o formoterol apresentam período de ação longo, (LABA – do inglês *long-acting beta2-agonists*) (Figura 9) (COSTA; RUFINO, 2013).

Alguns efeitos adversos como taquicardia, tremores finos e perturbações no ritmo cardíaco podem surgir em decorrência da estimulação adrenérgica, mas são transitórios, e mais prováveis de ocorrer em pacientes susceptíveis.

Figura 9 - Estrutura molecular dos broncodilatadores beta-2-agonistas.



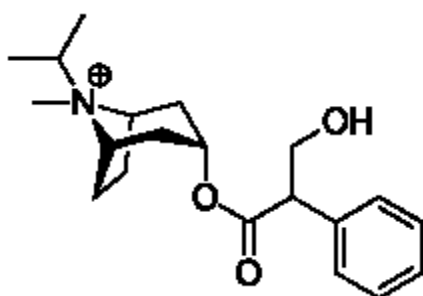


## 2.2.5 AGENTES ANTIMUSCARÍNICOS (SAMA/LAMA)

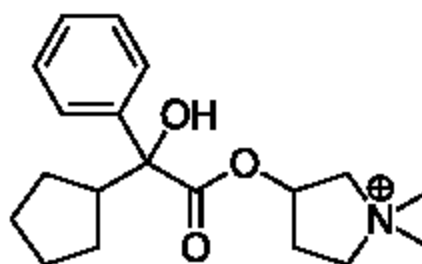
Os agentes antimuscarínicos atuam bloqueando a constrição muscular nos brônquios pelo bloqueio do sistema colinérgico, por isso também são conhecidos como anticolinérgicos. Podem apresentar curta duração (SABA), como o brometo de ipratrópio, que é utilizado principalmente como terapia de resgate. Já o brometo de tiotrópio é um dos representantes desta classe que apresenta longa duração (Figura 10) (LAMA – do inglês *long-acting antimuscarinic agent*) (COSTA; RUFINO, 2013; GOLD, 2020).

Figura 10 - Estrutura molecular dos broncodilatadores antimuscarínicos.

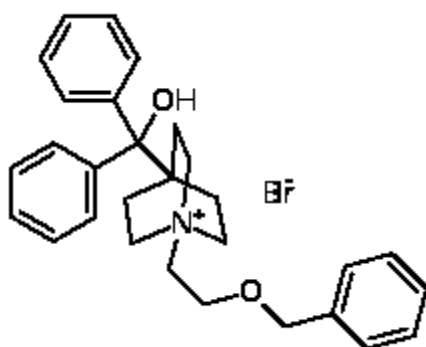
Ipratrópio (curta duração)



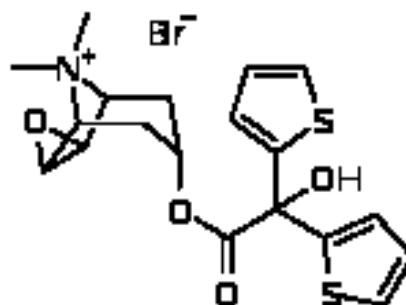
Glicopirrônio



Umeclidínio (longa duração)



Tiotrópio (longa duração)



Tanto os LAMA quanto os LABA são opções de escolha para tratamento de sintomas persistentes, e não há preferência de classe na escolha para este propósito. Evidências científicas apontam uma sinergia no mecanismo de ação destas duas classes, aumentando o efeito broncodilatador sem aumentar o risco de efeitos adversos. Por isso, atualmente recomenda-se a associação de LAMA + LABA – terapia de dupla broncodilatação – para pacientes mais graves e com

sintomas persistentes (grupo D segundo a classificação GOLD) (CALZETTA; MATERA; CAZZOLA, 2018; FERNANDES et al., 2017; GOLD, 2020)

### **3 A ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA DO SUS**

No Brasil, a Assistência Farmacêutica (AF) no Sistema Único de Saúde (SUS) é parte integrante da Política Nacional de Saúde, com o principal intuito de fornecer medicamentos à população. Atualmente, a AF é definida como “um conjunto de ações voltadas à promoção, proteção e recuperação da saúde individual e coletiva, tendo o medicamento como insumo central” (CONASS, 2007)

A AF se divide em três Componentes: o Componente Básico que se destina à aquisição de medicamentos e insumos voltados para a atenção primária e nível ambulatorio, o Componente Estratégico, voltado para os problemas de saúde e agravos que atingem as coletividades, como endemias, e o Componente Especializado, que abrange as ações voltadas para tratamento de doenças específicas que atingem número limitado de usuários, principalmente doenças raras e tratamentos de alto custo.

#### **3.1 O COMPONENTE ESPECIALIZADO DA ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA**

A portaria nº 1.554 de 30 de junho de 2013, e as Portarias de Consolidação nº2 e nº6 de 28 de setembro de 2017, que regulamentam o Componentes Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), define que o tratamento medicamentoso deve ser conduzido pelas linhas de cuidado definidas nos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT), garantindo cuidado integral para os pacientes e envolvendo todas as fases evolutivas da doença. O acesso aos medicamentos é realizado mediante a abertura de um processo administrativo para solicitação do medicamento, podendo ser deferido ou indeferido conforme sua adequação aos critérios definidos pelo respectivo PCDT. Quando deferidos, tais processos – também chamados de Laudo para Solicitação, Avaliação e Autorização de Medicamentos (LME) – originam uma Autorização de Procedimento Ambulatorial de Alta Complexidade/Custo (APAC) (BRASIL, 2013).

Segundo o PCDT da DPOC vigente, publicado pela Portaria SAS/MS nº609, de 06 de junho de 2013 e retificada em 14 de junho de 2013, os medicamentos disponibilizados para DPOC e suas formas de apresentação são:

- Beclometasona: cápsula inalante ou pó inalante de 200 e 400mcg e aerossol de 200 mcg e 250mcg;
- Budesonida: cápsula inalante de 200 mcg e 400 mcg ou pó inalante e aerossol oral de 200 mcg;
- Formoterol + budesonida: cápsula inalante ou pó inalante de 6mcg + 200 mcg ou de 12 mcg + 400 mcg;
- Fenoterol: aerossol de 100 mcg;
- Formoterol: cápsula ou pó inalante de 12 mcg;
- Salbutamol: aerossol de 100 mcg e solução inalante de 5 mg/mL;
- Salmeterol: aerossol oral ou pó inalante de 50 mcg;
- Prednisona: comprimidos de 5mg e 20 mg;
- Prednisolona: solução oral de fosfato sódico de prednisolona 4,02 mg/mL (equivalente a 3,0 mg de prednisolona/mL);
- Hidrocortisona: pó para solução injetável de 100 mg e 500 mg;
- Brometo de ipratrópio: solução inalante de 0,25 mg/mL e aerossol oral de 0,02 mg/dose.

O PCDT não esclarece linhas de cuidado, definindo apenas a lista de medicamentos disponível para alívio dos sintomas da DPOC. Também não consta nenhum medicamento da classe dos broncodilatadores anti-muscarínicos de longa ação, como o tiotrópio.

Em outubro de 2012, o Ministério Público do Paraná solicitou à Conitec, por meio de uma ação civil pública, a avaliação para incorporação do brometo de tiotrópio para o tratamento da DPOC. Entretanto o processo foi encerrado com decisão de não incorporação ao SUS. Recentemente, em meados de janeiro de 2020, a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIIE), iniciou um novo processo de análise para incorporação dos broncodilatadores antagonistas muscarínico de longa ação (LAMA) e dos agonista beta-2 adrenérgico de ação longa (LABA), com vistas à atualização do protocolo clínico.

Entretanto, ausência dos broncodilatadores anti-muscarínicos de longa ação na RENAME abre portas para a judicialização, gerando custos exorbitantes envolvidos nas demandas judiciais e força as Secretarias de Saúde a

incorporarem os medicamentos a nível estadual. A tabela 5 demonstra quais estados fornecem o brometo de tiotrópio e suas respectivas datas de incorporação. Szpak e colaboradores avaliaram as ações e os custos das demandas judiciais do medicamento brometo de tiotrópio no Estado do Paraná, e encontraram um total de 2.654 demandas judiciais geradas para solicitação do medicamento e somaram cerca de 3,4 milhões de reais, entre os anos 2010 a 2016 (SZPAK et al., 2020).

**Tabela 4 - Estados que fornecem o tiotrópio atualmente por meio das Secretarias de Saúde e protocolos próprios.**

<b>Estado</b>	<b>Data incorporação</b>
SP	26/07/2007
MG	03/04/2012
GO	02/01/2014
DF	2014
BA	Sem protocolo vigente
PE	2012
CE	2010
MA	Sem protocolo publicado
ES	05/05/2009
AL	09/07/2012
PA	18/07/2012

#### 4 DATASUS E LINKAGE

A criação e manutenção dos bancos de dados e Sistemas de Informação em Saúde (SIS) são de suma importância para o planejamento, avaliação e melhoria das políticas e serviços de saúde, através da geração de informação para orientar a tomada de decisões (PINHEIRO et al., 2016). O SUS compreende diversos grandes sistemas de informação, com diferentes objetivos - assistenciais ou epidemiológicos. Dentre os principais estão o Sistema de Informações Hospitalares (SIH-SUS), o Sistema de Informações Ambulatoriais (SIA) e o Sistema de Mortalidade (SIM) (BRASIL, 2009; QUEIROZ et al., 2010).

SIH-SUS é um banco de dados administrativo de saúde, cujo principal objetivo é o pagamento de procedimentos aos hospitais que prestam assistência à população e que fazem parte do Sistema Único de Saúde. As Autorizações de Internações Hospitalares (AIH) são preenchidas pelos hospitais com informações do paciente, do estabelecimento e dos procedimentos realizados, e alimentam o SIH-SUS. O SIA, por sua vez, segue a mesma lógica de pagamento por procedimento, porém no âmbito ambulatorial, sendo alimentados pela Autorização de Procedimento Ambulatorial de Alta Complexidade/Custo (APAC). Além dos procedimentos de alto custo, as APAC registram serviços e medicamentos dos programas específicos, como medicamentos do CEARF. Já o SIM tem como base a Declaração de Óbito (DO), que é repassada pelo Ministério da Saúde às secretarias estaduais, para serem preenchidas por médicos ou peritos legistas.

Estes sistemas foram concebidos em conjunturas diferentes, são desarticulados e fornecem informações fragmentadas, e na ausência de um identificador único que os integre, estes sistemas representam pouca utilidade para geração de conhecimento e tomada de decisão em saúde. Neste sentido, estratégias de unificação do massivo volume de dados continuamente inseridos nestes sistemas viabilizaria seu uso para geração de outras informações que não as de faturamento (BRASIL, 2009).

Técnicas de pareamento de dados – ou *record linkage* – envolvem processos determinísticos e probabilísticos que visam a integração de bases de dados fragmentadas e sem um identificador único. Esta metodologia foi utilizada por

Junior e colaboradores (2018), que adotaram identificadores, ou variáveis comuns, às bases de dados – como nome, CPF, sexo e data de nascimento – para unificar as informações de cada paciente por meio do método linkage, integrando os dados do SIA, SIH e SIM, e fornecendo ao paciente um registro único de identificação. Este processo permitiu a criação de um Banco de Dados Nacional de Saúde, centralizado no indivíduo, com dados clínicos, epidemiológicos e econômicos de mundo real (JUNIOR et al., 2018; QUEIROZ et al., 2010)

## 5 ANÁLISES DE SOBREVIDA

As análises de sobrevida são técnicas utilizadas nos estudos nos quais torna-se interessante avaliar a duração do tempo desde a observação inicial até a ocorrência de um determinado evento. Este tipo de análise foca, geralmente, na estimativa da probabilidade de que um indivíduo sobreviva ou não vivencie um determinado desfecho em um período de tempo.

Diferentemente do método da *tábua da vida*, no qual a estimativa da sobrevida se modifica apenas quando há um desfecho durante o intervalo de tempo estabelecido, o método de Kaplan Meier – também conhecido como método do produto-limite – estima a sobrevida no tempo exato de ocorrência do evento para cada indivíduo. Adicionalmente, o teste de Log Rank consiste em um teste de hipótese estatística que avalia se há diferença entre os tempos de sobrevida de diferentes amostras, mas não permite que mais de uma variável seja levada em consideração (BEWICK; CHEEK; BALL, 2004). Já o Modelo de Riscos Proporcionais (hazard) – a regressão de Cox – consiste num teste de significância para comparação de grupos em análise multivariada. A regressão de Cox é um modelo semi-paramétrico e assume que as taxas de falhas são proporcionais, ou seja, constantes, ao longo do tempo (BEWICK; CHEEK; BALL, 2004).

Dentro do contexto da DPOC, diversos fatores podem ser avaliados por meio das análises de sobrevida. A probabilidade de sobrevida global dos pacientes com DPOC, bem como os fatores associados a esta ainda não foram elucidados com dados brasileiros.



## **6 REAL-WORD EVIDENCE E AVALIAÇÃO DE DESEMPENHO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE**

Ensaio Clínicos Randomizados (ECR) são importantes ferramentas na geração de evidência científica acerca da eficácia e segurança dos medicamentos. Entretanto, tais estudos são projetados para fornecer a melhor evidência possível, e diversas limitações inerentes ao desenho do estudo podem afetar a confiabilidade e a validade externa dos resultados, já que a população e o ambiente dos ensaios clínicos raramente refletem a realidade da população que utilizará o medicamento em questão (CORRIGAN-CURAY; SACKS; WOODCOCK, 2018; SHERMAN et al., 2016). Além disso, ECR financiados pelos proprietários da patente podem ser projetados para demonstrar os melhores resultados dos medicamentos avaliados, como por exemplo através de restritos critérios de inclusão da população e na seleção de desfechos secundários.

Quando visto sobre o contexto da incorporação de tecnologias nos sistemas de saúde, especialmente naqueles onde o acesso é universal, decisões embasadas apenas em ECR patrocinados por fabricantes podem carregar graves vieses, com potencial a um crescimento ilimitado nos gastos em saúde. Neste sentido, torna-se fundamental o monitoramento do desempenho das tecnologias incorporadas a partir do entendimento do real valor e da efetividade destas na população em geral (GUERRA-JÚNIOR et al., 2017)

Em 2016, o Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde do Ministério da Saúde, a Organização Panamericana da Saúde e o Centro Colaborador do SUS para Avaliação de Tecnologias e Excelência em Saúde (CCATES) elaboraram a primeira diretriz nacional para “Avaliação de Desempenho de Tecnologias de Saúde”. No documento, recomenda-se o monitoramento periódico da efetividade clínica e da qualidade do uso dos medicamentos, procedimentos e equipamentos financiados, por meio da avaliação de desempenho das tecnologias, visando embasar decisões de desinvestimento e reinvestimento (BRAZIL, 2017; GUERRA-JÚNIOR et al., 2017).

Paralelamente, o desenvolvimento dos sistemas de prescrição e prontuários eletrônicos, a inserção dos *bigdatas* e a disseminação e acessibilidade aos sistemas informatizados, as chamadas “Evidências de Mundo Real” surgiram como uma ferramenta importante para preencher a lacuna de evidência deixada pelos ECR. Dados de mundo real – do inglês *real-world data* (RWD) – foi definido por Corrigan-Curay e colaboradores (2018) como informações relacionadas ao *status* de saúde do paciente ou ao serviço de saúde prestado rotineiramente, coletado de diferentes fontes, como prontuários eletrônicos e dados administrativos. Dessa forma, RWD apresenta o potencial de fornecer informações mais precisas e diversas sobre o uso seguro e eficaz de inovações, tanto antes como depois da aprovação regulatória (HUBBARD, 2015).

Neste trabalho, evidências de mundo real proveniente das bases de dados administrativas do SUS, pareadas, foram utilizadas para avaliar o desempenho das tecnologias incorporadas para o tratamento da DPOC no Brasil.

## **7 JUSTIFICATIVA**

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica é uma condição que apresenta grande impacto na carga global de doenças, e gera sofrimento e invalidez em indivíduos em todo o mundo, além do alto impacto nos custos relacionados à doença. Ademais, apesar de 90% das mortes por DPOC ocorrerem em países de baixa e média renda, grande parte das informações epidemiológicas disponíveis sobre a doença estão restritos aos países de alta renda (CIAPPONI et al., 2014).

Este trabalho visa avaliar a sobrevida de pacientes com DPOC no Brasil, em uma coorte extensa e com cobertura nacional, além de entender os principais fatores de risco associados à sobrevida, comorbidades e seu impacto, o perfil de dispensação de medicamentos no SUS pelo CEAF, e a avaliação de desempenho dos medicamentos dispensados pelo SUS para tratamento da DPOC.

## **8 OBJETIVOS**

### **8.1 OBJETIVO GERAL**

Analisar a sobrevida de pacientes com diagnóstico de DPOC, que retiraram medicamentos por meio do CEAF, no SUS, no período de 01/01/2000 a 31/12/2015, e os fatores associados à sobrevida, numa coorte de 15 anos.

### **8.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Descrever e analisar o perfil sociodemográfico e clínico dos pacientes diagnosticados com DPOC no SUS;
- Analisar a sobrevida dos pacientes com DPOC no SUS;
- Verificar o efeito de potenciais fatores de risco no tempo de sobrevida dos pacientes com DPOC;
- Avaliar o desempenho dos medicamentos incorporados ao SUS, dispensados pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.

## 9 MÉTODOS

### 9.1 DESENHO E PERÍODO DO ESTUDO

Tratar-se-á de uma coorte aberta, não concorrente, de todos os pacientes diagnosticados com DPOC, atendidos pelo SUS, e que receberam medicamentos listados no PCDT de DPOC pelo CEAF, no período de 01/01/2000 a 31/12/2015.

Foi definido como ponto de entrada na coorte, a data do primeiro procedimento registrado na APAC relacionado ao diagnóstico da DPOC.

### 9.2 POPULAÇÃO

Serão incluídos na coorte os pacientes diagnosticados com DPOC, e que, no período de 01/01/2000 a 31/12/2015, receberam qualquer uma das terapias descritas no PCDT da DPOC. Será considerada como data de início do tratamento a primeira data de cobrança de APAC, e a última data de cobrança como término do uso do medicamento. Será considerada também a última data do registro de cobrança para o paciente no SIA ou SIH como data de saída da coorte.

Critérios de Inclusão:

- I) usuários que receberam um ou mais dos seguintes medicamentos para o tratamento da DPOC pelo CEAF: beclometasona, budesonida, formoterol + budesonida, fenoterol, formoterol, salbutamol, salmeterol;
- II) que apresentaram os seguintes diagnósticos de acordo com a décima revisão da classificação internacional de doenças (CID-10): J44 - Outras doenças pulmonares obstrutivas crônicas; J44.0 - Doença pulmonar obstrutiva crônica com infecção respiratória aguda do trato respiratório inferior; J44.1 - Doença pulmonar obstrutiva crônica com exacerbação aguda não especificada; J44.9 - Doença pulmonar obstrutiva crônica não especificada;
- III) que entraram no programa no período de janeiro/2000 a dezembro/2015;

#### Critérios de Exclusão:

- I) usuários que utilizaram os medicamentos beclometasona, budesonida, formoterol + budesonida, fenoterol, formoterol, salbutamol, salmeterol; para código CID-10 diferentes daqueles listados nos critérios de inclusão.

### 9.3 FONTE DE DADOS

Foi utilizada a Base Nacional de Dados do SUS, desenvolvida por meio da técnica de pareamento determinístico-probabilístico utilizando os bancos de dados do Subsistema de Autorização para Procedimentos de Alto Custo/Complexidade (APAC) do Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIA/SUS), que contém dados da produção nacional de atendimentos em nível ambulatorial, de Autorização de Internação Hospitalar (AIH) do Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS), que contém dados da produção nacional de atendimentos no âmbito hospitalar, e Declaração de Óbito (DO) do Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) com informações de base populacional sobre mortalidade.

### 9.4 ASPECTOS ÉTICOS

O uso da Base Nacional de Dados foi avaliado pela Comissão de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais, que apresentou parecer favorável (n° 1.072.253).

### 9.5 VARIÁVEIS DO ESTUDO

#### 9.5.1 VARIÁVEL RESPOSTA

Taxa de sobrevida dos pacientes incluídos na coorte.

#### 9.5.2 VARIÁVEIS EXPLICATIVAS

Foram definidas como variáveis explicativas as características sociodemográficas dos pacientes incluídos na coorte, como:

- Sexo;
- Idade ao diagnóstico (média e faixa etária);
- Índice de Massa Corporal (IMC);
- Região de nascimento (Sudeste; Sul; Centro-Oeste; Norte; Nordeste; Naturalizados e Estrangeiros) e região de residência (Sudeste; Sul; Centro-Oeste; Norte; Nordeste)
- Data de entrada na coorte.

Foram avaliadas também variáveis clínicas como:

- Índice de Comorbidade de Charlson – utilizada como *proxy* de gravidade do paciente – que atribui peso à 19 condições clínicas predeterminadas para prever risco de mortalidade (CHARLSON et al., 1987a; QUAN et al., 2005a)
- Índice de Fragilidade: número de dias de hospitalização nos dois anos anteriores à entrada na coorte
- Possíveis causas da DPOC (tabagismo, doenças relacionadas a fatores ocupacionais, infecções, entre outros);
- Diagnóstico prévio de asma e câncer de pulmão;
- Medicamentos e esquemas terapêuticos utilizados como primeira linha de tratamento;
- Proporção de uso de medicamento durante a coorte;
- Registro de internações ou procedimentos relacionados à quadros de exacerbação e outras doenças respiratórias;
- Persistência ao tratamento;

## 9.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

### 9.6.1 ANÁLISE DESCRITIVA

Foi realizada uma análise da distribuição de frequências para as variáveis categóricas, e medidas de tendência central e de variabilidade das variáveis numéricas e quantitativas (sociodemográficas e clínicas).

### 9.6.2 ANÁLISE DE SOBREVIDA

Para análise da sobrevida dos pacientes com DPOC, foi utilizado o método Kaplan-Meier para determinar a probabilidade acumulada de sobrevida dos pacientes incluídos no estudo e segundo as variáveis explicativas do estudo. O teste de Log-Rank foi utilizado para realizar as análises de subgrupo e testar a hipótese de igualdade entre as curvas de sobrevivência. O evento falha do tratamento foi caracterizado por óbito, uso de ventilação mecânica, ressecção ou transplante pulmonar. A censura à direita foi definida pelo término do acompanhamento e a censura informativa pela perda de seguimento.

O efeito das variáveis-resposta sobre o evento foi avaliado em análises uni e multivariadas. O modelo semiparamétrico de riscos proporcionais – Modelo de Cox – foi utilizado para calcular os Hazard Ratios e Intervalo de Confiança (IC) 95% das covariáveis que apresentarem significância estatística ( $p < 0,05$ ) no teste de Log-Rank, e que não violem o pressuposto de proporcionalidade entre as curvas de sobrevivência de Kaplan Meier. As variáveis que apresentaram  $p < 0,2$  na análise univariada, e aquelas que forem consideradas clinicamente relevantes – já reconhecidas na literatura como fatores de risco importante para DPOC como desnutrição e diagnóstico de asma por exemplo, foram incluídas no modelo final multivariado.

As análises estatísticas foram realizadas no software “R”, versão 3.4.4, da *R Foundation for Statistical Computing*.



## 10 ARTIGO: ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA DE PACIENTES COM DPOC EM UMA COORTE DE TREZES ANOS NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE NO BRASIL

### TÍTULO EM INGLÊS: SURVIVAL ANALYSIS OF COPD PATIENTS IN A THIRTEEN-YEAR NATIONWIDE COHORT STUDY OF THE BRAZILIAN NATIONAL HEALTH SYSTEM

#### Abstract

**Background:** Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) has large socioeconomical impacts in low- and middle-income countries, but most epidemiological data regarding this health problem originate from high-income countries. It is especially important to understand survival and factors associated to treatment in COPD patients.

**Objective:** To assess survival of COPD patients in Brazil, to identify risk factors associated with survival, and to assess effectiveness of treatment funded by Brazilian national health system (SUS).

**Methodology:** This was a retrospective cohort study of patients dispensed COPD treatment in SUS, from 2000 to 2015 using a National Database. The Kaplan-Meier method was used to estimate survival of patients, and Cox's model of proportional risks was used to assess risk factors.

**Result:** 39,014 patients were included in the cohort. The fixed-dose combination (FDC) of budesonide/formoterol was the most frequent treatment (86% of cases), followed by long-acting beta-2-agonists (LABA) medicines in monotherapy (10.8%). Patient's survival at 1, 5, and 10 years were 97.7%, 92.9%, and 83.7%, respectively. The multivariate analysis showed that male patients, over 65 years old, underweight or obese had an increased risk of death. The final model also showed that the mixed-dose or free-dose regimens seem to be a protective factor when compared to the FDC formoterol/budesonide.

**Conclusion:** This study constitutes a large cohort of COPD patients in a LMIC, and the results presented contribute to the knowledge of COPD patients' profile, survival and associated risk factor, providing new evidence that supports the debate about the care and pharmacotherapy of these patients in SUS.

## 10.1 INTRODUCTION

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a highly prevalent disease with an increasing incidence among people over the age of 40. It currently affects approximately 10% of the world's population in this age group, increasing up to 33% among the female population over 70 years old (1), and is the third leading cause of death in the world (2). Low- and middle-income countries (LMICs) are experiencing a disproportionate increase in non-communicable disease (NCD) frequency, with COPD already being a serious public health issue (3). Cruz and Santos recently estimated the prevalence of COPD among adults aged  $\geq 40$  years in Brazil at 19% (95% CI: 14.0-24.0, I<sup>2</sup> = 95.35%) (4).

The goals of treating COPD is to reduce death and the risk of hospitalization, to improve exercise tolerance and quality of life, and to control symptoms. The impact of medication on lung function and disease progression is still controversial, and few studies have assessed its impact on survival time and mortality during long periods of follow-up. Although there is no evidence that pharmacological treatment is capable of directly modifying mortality rates, randomized clinical trials (RCTs) have documented that some bronchodilator therapy may be able to reduce lung function decline (5). Overall, pharmacotherapy can affect exacerbation and hospitalization rates, physical condition (6), and the frequency and severity of exacerbations, which are closely related to increased risk of death, decline in lung function and worsening in quality of life (7,8). Furthermore, besides an improvement in socioeconomic status improvement and a reduction in smoking rates, an increase in adherence to prescribed medication seems to be closely related to a reduction in Brazilian morbidity and mortality rates due to COPD (9), suggesting that the role of medicines are even more prominent in Brazil.

The most common medicines used in the pharmacological treatment for symptom relief are beta2-agonists, anticholinergics and mucolytic agents. The last review of the leading international guideline for COPD - GOLD - recommends a “step-by-step” approach based on the disease severity (10). Therapy is initiated with short-acting bronchodilators, as needed, for symptom relief. For patients with persistent symptoms, the use of one or two classes of long-acting bronchodilators is recommended. Phosphodiesterase-4 (PDE<sub>4</sub>) inhibitors are a new class for

COPD treatment and recent evidence supports its use with caution (11). Special concerns about inhaled glucocorticoids (ICS) safety in recent years, including an increased risk of pneumonia, has resulted changes in pharmacotherapy in the past years, with the ICS/LABA combination now being recommended only for a restricted group of patients who show frequent exacerbations and a high eosinophil count, or a history/clinical record of associated asthma (10,12,13).

In Brazil, the Clinical Protocol and Therapeutic Guidelines for COPD define which medicines should be provided by SUS through programs in primary care. Currently, only long- (LABA) and short-acting beta-2-agonists (SABA), short-acting antimuscarinic agents (SAMA), and inhaled corticosteroids (ICS) are listed in the national formulary. However, the current protocol, which dates from 2013, recommends ICS for patients with severe COPD, with  $\geq 2$  exacerbations in the last year. Medicines not listed in SUS by federal authority may be provided at the expenses of the individual States; otherwise 100% co-payment This is the case for long-acting antimuscarinic agents (LAMA), which are only currently provided by 11 State Health Departments among the 27 Federative States of Brazil.

While RCTs are designed to provide the best possible evidence on efficacy, different limitations inherent in the studies design could impact on the reliability and external validity of the results to the general population. For instance, the highly controlled environment and the patient selection criteria, designed to assure internal validity, may not fully reflect real-world clinical practice provided due to potentially older patients and with more health problems than seen in clinical trials (14). Moreover, RCT results may not apply to the health context of different countries and communities around the world, and there could be issues of adherence to prescribed medicines in routine care. Consequently, especially in universal health care systems, it becomes fundamental to assess the effectiveness, safety and value of funded technologies and update clinical guidelines accordingly (15).

The objective of this study is to fulfil the gap regarding the survival of COPD patients in Brazil and to identify risk factors associated with survival in an open cohort with 13 years of follow-up. In addition, assess which treatments are associated with better outcomes among this population with currently only regional data available in Brazil (16).

## 10.2 MATERIAL AND METHODS

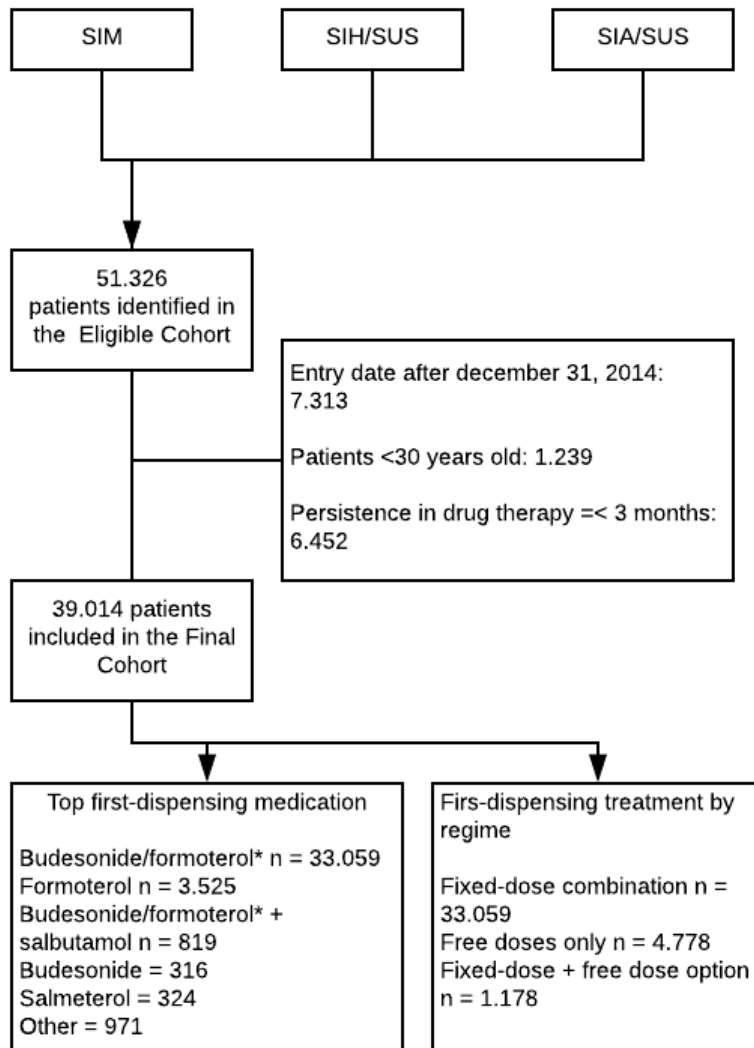
### 10.2.1 STUDY DESIGN AND POPULATION

We conducted a retrospective cohort study of patients dispensed COPD treatments in SUS from 01/01/2000 to 12/31/2015. A National Database of Health centered on the individual was built through a deterministic-probabilistic record linkage of three administrative databases: the Outpatient Information System (SIA / SUS), the Hospital Information System (SIH / SUS) and the Mortality Information System (SIM). The construction and validation of this database has been described and validated elsewhere (17), and it has been used in previous studies published by our research group in Brazil (18–21). The time period of the cohort was determined by the data available within the database.

Patients were included in the 'Eligible cohort' if they received the following medicines for COPD treatment: beclomethasone, budesonide, formoterol/budesonide, fenoterol, formoterol, salbutamol and salmeterol; and were diagnosed according to the tenth revision of the international classification of diseases (ICD-10) with J44.0 – chronic obstructive pulmonary disease with (acute) lower respiratory infection; J44.1 – chronic obstructive pulmonary disease with (acute) exacerbation; or J44.8 – chronic obstructive pulmonary disease, unspecified. This diagnosis were assessed in the first-dispensing. The index date was defined as the first-dispensing date of the aforementioned medicines in the observation window.

Further exclusions were subsequently applied to the 'Eligible cohort' to control for potential confounders of patient primary diagnosis and to allow at least one year of follow-up to all patients. Consequently, we excluded patients with an index date after December 31, 2014, and patients on medication for three months or less, to guarantee the assessment of patients who persisted in treatment for longer periods of time in order to more accurately evaluate its effectiveness. We also excluded patients aged less than 30 years since COPD usually manifests itself from adulthood. After these exclusions, this subset of data was nominated the 'Final cohort' and comprised the analytical cohort for this study (see Fig. 1)

Figure 1. Cohort selection flowchart.



\*medicines in fixed-dose combination; SUS: National Health System; SIM: Mortality Information System; SIH/SUS: Hospital Information System; SIA/SUS Outpatient Information System; Others: less frequent medicines

### 10.2.2 OUTCOME MEASURES

The events of interest for survival analysis were defined as death. All patients were followed from the index date until death or until December 2015 (right censoring), and loss of follow-up was defined as informative censoring.

### 10.2.3 VARIABLES AND STATISTICAL ANALYSIS

Baseline characteristics were reported in a descriptive analysis of all variables according to data recorded at the index date. Explanatory variables included patient's sociodemographic characteristics at baseline including sex, skin color, age, and macro-region of residence. Weight and height information at baseline was used to calculate Body Mass Index (BMI) according to WHO parameters, and patients were classified according to their BMI as: underweight if BMI < 18.5 kg/m<sup>2</sup>; normal weight, 18.5 to 24.9 kg/m<sup>2</sup>; overweight, 25.0 to 29.9 kg/m<sup>2</sup>; and obese, ≥30.0 kg/m<sup>2</sup>. Other variables were previous diagnosis of asthma and lung cancer, the therapeutic regimens and pharmacological class of medicines first-dispensed, and the proportion in time of medication use - calculated by dividing the number of months in which the medication was dispensed by the follow-up time (in months) for each patient.

Hospitalization in any time during follow-up due to respiratory causes was grouped according to ICD-10 in six groups: hospitalization for COPD exacerbation, asthma, bronchitis or emphysema, respiratory infections except for pneumonia, pneumonia, and other respiratory problems (all respiratory diseases not included in the previous categories).

First-dispensed medicines were assessed by the most frequent regimes and by pharmacological class (e.g. LABA). Additionally, first-dispensed regimes were grouped into three categories: fixed-dose combination (FDCs) - in this cohort only formoterol/budesonide; free-doses regime (FDS), when medicines dispensed did not include a FDC; and a mixed-dose regime (MDS), when the regimens dispensed included the FDC formoterol/budesonide with any other medicine in a free dose. First-dispensed medicines do not represent first-line treatment, as the data is not exclusive for naïve patients.

Comorbidity scores were calculated based on the Charlson Comorbidity Index (CCI) - considered as a proxy of patient's severity - using medical services

records in the database from three years prior to the index date (22,23). The higher the CCI, the greater the patients' severity; low severity corresponds to a CCI between 0-1, and high severity to a CCI  $\geq 2$  (24). In addition, a general patient frailty (Frailty Index) was calculated as the number of in-hospital days for any cause during the two years prior to the index date (25).

The survival rate was assessed through the Kaplan Meier method, and the log-rank test was used to compare the curves (according to the patient's baseline characteristics and therapeutic regimes). Potential determinants that could impact on the survival rate were evaluated by univariate analysis, with a level of significance of 5%. Clinically relevant variables previously demonstrated in the literature to be risk factors for COPD, such as underweight or asthma, and those with a p-value less than 0.20 in the univariate analysis were included in the Multivariable Cox proportional hazards model. Adjusted hazard ratios (HR) and 95% CIs were calculated in the multivariable model, and its suitability was assessed by residue analysis. Schoenfeld residuals was used to check the proportional hazards assumption (26). Multicollinearity in the multivariable model between response variables was assessed using variance inflation factor test (VIF), and all variables presented values less than 5, which was considered adequate.

The statistical analysis was performed using R version 4.0.2 R Foundation for Statistical Computing, considering a significance level of 5%.

#### Ethics Statement

The research was approved by the Ethics Research Committee of Federal University of Minas Gerais 165 (Report No. 16334413.9.0000.5149), and all subjects were anonymized.

### 10.3 RESULTS

#### 10.0.1 BASELINE CHARACTERISTICS

We identified 51,326 patients in the 'Eligible Cohort' and 39,014 patients in the 'Final Cohort', with a follow-up mean of 30.9 and 37.8 months. The characteristics of included patients was similar in both cohorts. Mean age in 'Final cohort' was 64.4 years. Most patients lived in the Southeastern region in Brazil. Skin color

data was not available for approximately half of the patients, with white skin color the most common (33.3%) among those with data available. Patients started to enter in the cohort in 2003, and most of them (75.9%) entered in recent years (2011 to 2015). Patients included showed low to moderate comorbidity and frailty scores, with CCI median and Frailty Index median values close to 1.

The baseline characteristics of the patients are summarized in Table 1.

**Table 1. Baseline characteristics of patients included in the Cohort from 2000 to 2015.**

Variables		Eligible cohort n (%)	Final cohort n (%)
		51,326 (100.0)	39,015 (100.0)
<b>Sex</b>	<i>Female</i>	25,522 (49.7)	19,569 (50.2)
	<i>Male</i>	25,804 (50.3)	19,446 (49.8)
<b>Age (years)</b>	<i>0 - 17</i>	634 (1.2)	-
	<i>18 -- 25</i>	334 (0.7)	-
	<i>26 -- 35</i>	911 (1.8)	531 (1.4)
	<i>36 -- 45</i>	2,362 (4.6)	1,957 (5.0)
	<i>46 -- 55</i>	7,549 (14.7)	6,071 (15.6)
	<i>55 -- 65</i>	14,569 (28.4)	11,517 (29.5)
	<i>≥ 65</i>	24,967 (48.6)	18,939 (48.5)
<b>Skin color</b>	<i>White</i>	16,825 (32.8)	13,009 (33.3)
	<i>Brown</i>	4,382 (8.5)	3,284 (8.4)
	<i>Asian/yellow</i>	1,888 (3.7)	1,529 (3.9)
	<i>Black</i>	1,065 (2.1)	828 (2.1)
	<i>Indigenous</i>	9 (0.0)	9 (0.0)
	<i>Undeclared</i>	27,157 (52.9)	20,356 (52.2)
<b>Region of residence</b>	<i>Southeast</i>	40,083 (78.1)	30,981 (79.4)
	<i>South</i>	6,286 (12.3)	4,388 (11.3)
	<i>Northeast</i>	3,039 (5.9)	2,398 (6.2)
	<i>Midwest</i>	1,122 (2.2)	681 (1.8)
	<i>North</i>	796 (1.6)	567 (1.3)
<b>BMI</b>	<i>Underweight</i>	2,720 (5.3)	1,823 (4.7)
	<i>Normal weight</i>	19,409 (37.8)	13,779 (35.3)
	<i>Overweight</i>	11,810 (23.0)	8,782 (22.5)
	<i>Obesity</i>	6,815 (13.3)	4,949 (12.7)
	<i>Not recorded</i>	10,572 (20.6)	9,682 (24.8)
<b>Entry date (year)</b>	<i>2003 to 2006</i>	2,432 (4.7)	2,328 (6.0)
	<i>2006 to 2010</i>	7,353 (14.3)	7,075 (18.1)
	<i>2011 to 2015*</i>	41,541 (80.9)	29,611 (75.9)
<b>Event</b>	<i>Censoring</i>	48,289 (94.1)	36,921 (94.6)
	<i>Treatment failure</i>	3,037 (5.9)	2,094 (5.4)
<b>Comorbidities and</b>	<i>Median CCI (IQR)</i>	1.0 (1.0, 1.0)	1.0 (1.0, 1.0)



<b>frailty</b>	<i>Median Frailty Index (IQR)</i>	1.0 (1.0, 1.0)	1.0 (1.0, 1.0)
----------------	-----------------------------------	----------------	----------------

\*2011 to 2014 for 'Final Cohort'

Of all patients included in the 'Final Cohort', 10.1% showed at least one hospitalization registry due to respiratory causes. The most important respiratory cause of hospitalization in both cohorts was pneumonia, representing 7.1% of all patients in 'Final cohort'. The frequency of hospitalization due to the selected causes, and survival rates, stratified for causes of hospitalization, for patients included in the 'Final Cohort' can be seen in appendix Table A1.

### 10.3.2 THERAPEUTIC REGIMES

We found 37 different therapeutic regimes first-dispensed in the 'Final Cohort'. The five most frequent regimens and the distribution by medicine class used are shown in Table 2. The most commonly used medicine first-dispensed was the FDC budesonide/formoterol, accounting for 86% of cases, followed by the LABAs - formoterol monotherapy (9.0%) and salmeterol monotherapy (0.8%).

When evaluated by regimes, patients receiving free-doses regimes totaled 12.3% (n=4,778) in the Final Cohort. The mixed-dose regime (FDC plus any other medicine) with the free-dose medicine being a bronchodilator was used by 3.0% (n=1,178) in the Final Cohort. Of all the 4,778 (12.3%) patients in the Final Cohort who received a free-dose regime, only 278 received both bronchodilators and an ICS.

**Table 2. Most frequent first-dispensed medicines by pharmacological class in Final cohort.**

<b>First-dispensed medicine</b>	<b>Final cohort</b>	
	<b>n</b>	<b>%</b>
<i>LABA/ICS*</i>	43,919	85.6
<i>LABA monotherapy</i>	5,531	10.8
<i>LABA/ICS* + SABA</i>	864	1.7
<i>ICS monotherapy</i>	620	1.2
<i>Infrequent regimes</i>	392	0.8

LABA/ICS\* = Fixed-dose combination; LABA monotherapy = formoterol or salmeterol; SABA monotherapy = salbutamol or fenoterol; ICS monotherapy = budesonide or beclomethasone.

### 10.3.3 SURVIVAL ANALYSIS IN THE 'FINAL COHORT'

A total of 2,078 deaths occurred in the 'Final Cohort' (5.3%). The patient's survival rates at 1, 5, and 10 years were 97.7%, 92.9%, and 83.7%, respectively (Table 2) (appendix Fig. A1). The survival curves categorized by the characteristics of

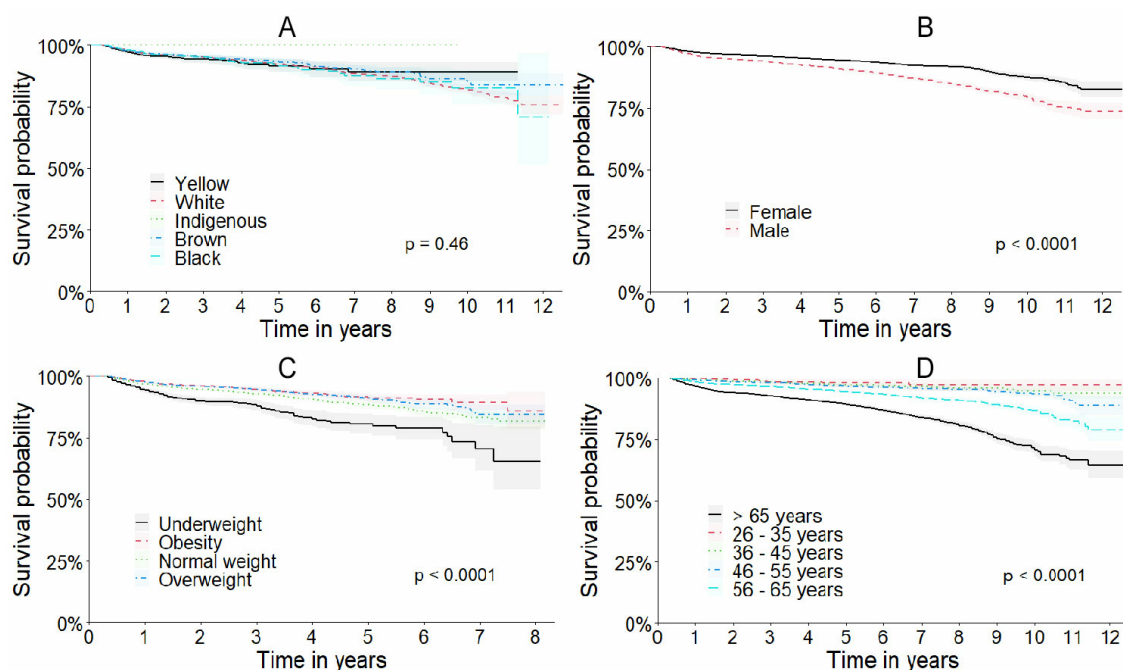
the patients in the Final Cohort can be seen in Figure 2. When assessed by age, elderly patients (> 65 years) had significantly shorter survival rates than the others, the same was identified among male patients, when survival by sex was assessed. Underweight patients also had worse results in the log-rank analysis.

**Table 3. Annual survival rate of COPD patients in the Final cohort.**

Follow-up (years)	Final cohort	
	N <sup>o1</sup>	Survival rate (%) (95% IC) <sup>2</sup>
1	39,014	97.7 (97.5-97.8)
2	31,460	96.2 (95.9-96.4)
3	16,757	95.2 (95.0-95.5)
4	13,524	94.0 (93.7-94.3)
5	11,367	92.9 (92.5-93.2)
6	8,457	91.6 (91.2-92.1)
7	6,515	89.9 (89.3-90.4)
8	4,610	88.4 (87.8-89.1)
9	3,013	86.0 (85.2-86.9)
10	1,872	83.7 (82.6-84.8)
11	952	80.5 (78.8-82.2)
12	336	78.6 (76.3-80.8)

<sup>1</sup>Number of patients in risk on the first month of the year; <sup>2</sup>Referent to the last month of the year with event recorded

**Figure 2. Kaplan-Meier curves for patient survival in the Final cohort. Longitudinal survival by: A - skin color; B - patient's sex; C - Body Mass Index category; D - age group. Survival rates were estimated by Kaplan-Meier methodology and compared by log rank t**



When assessed by therapeutic regimens, Kaplan-Meier and Cox regression indicated that the mixed-dose regimes showed better results when compared to the FDC [HR 0.53 (CI 95% 0.41 - 0.69) (see appendix Fig. A2 for the Kaplan-Meier curves). The patient's survival rate for FDC, free dose regime and mixed-dose regime subgroups in 10 years were 83.0%, 85.3% and 90.0%, respectively (appendix Table A2).

#### 10.3.4 UNIVARIATE ANALYSIS

The univariate and multivariate analysis was performed only for the Final Cohort. The univariate analysis indicated a higher risk of treatment failure for male [HR 1.70 (CI 95% 1.56 - 1.86)] and elderly patients [HR 2.90 (CI 95% 2.65 - 3.18)]. The categories of BMI underweight [HR 2.96 (CI 95% 2.53 - 3.47)], normal weight [HR 1.85 (CI 95% 1.68 - 2.04)] and overweight [HR 1.16 (CI 95% 1.04 - 1.31)] were also risk factors in COPD for survival. A lower risk was found for patients in the Southeast region [HR 0.74 (CI 95% 0.67 - 0.83)] (Table 5).

In a more detailed reclassification of the therapeutic regimens first-dispensed, the analysis revealed that, when compared to FDC, the regimens that included one of the following medications offered more protection to the patient: (1) corticosteroids and bronchodilators both in free-doses [HR 0.61 (CI 95% 0.38 - 0.96)], or (2) only corticosteroids in free-dose [HR 0.50 (CI 95% 0.31 - 0.82)] or (3) any combination of fixed-dose + corticosteroid [HR 0.48 (CI 95% 0.25 - 0.92)] or a bronchodilator [HR 0.56 (CI 95% 0.42 - 0.76)] in free-dose. On the other hand, first-dispensed regimens containing only bronchodilators carried a higher risk of mortality [HR 1.18 (CI 95% 1.02 - 1.36)].

All the variables included in the univariate analysis can be seen in Table 5.

**Table 4. Univariate analysis of characteristics associated with treatment failure in COPD**

Variable	HR (95% IC)	p-value
<b>Male sex</b>	1.70 (1.56 - 1.86)	<0.001
<b>Region of residence</b>		
<i>Midwest</i>	0.74 (0.48 - 1.14)	0.2
<i>Northeast</i>	1.48 (1.24 - 1.77)	<0.001
<i>North</i>	0.64 (0.41 - 1.00)	0.05
<i>Southeast</i>	0.74 (0.67 - 0.83)	<0.001
<i>South</i>	1.42 (1.24 - 1.63)	<0.001

Variable	HR (95% IC)	p-value
<b>Age group</b>		
<i>Adult</i>	1	
<i>Elderly</i>	2.90 (2.65 - 3.18)	<0.001
<b>BMI</b>		
<i>Underweight</i>	2.96 (2.53 - 3.47)	<0.001
<i>Normal weight</i>	1.85 (1.68 - 2.04)	<0.001
<i>Overweight</i>	1.16 (1.04 - 1.31)	0.01
<i>Obesity</i>	1.08 (0.94 - 1.27)	0.3
<b>Skin color</b>		
<i>Yellow (asian)</i>	1.13 (0.89 - 1.44)	0.3
<i>White</i>	1.07 (0.92 - 1.21)	0.4
<i>Brown</i>	0.89 (0.75 - 1.05)	0.2
<i>Black</i>	0.99 (0.74 - 1.32)	0.9
<b>Entry date (additional year)</b>	1.64 (1.59 - 1.70)	<0.001
<b>Asthma diagnosis</b>	0.42 (0.39 - 0.47)	<0.001
<b>Lung cancer</b>	3.09 (2.51 - 3.80)	<0.001
<b>CCI</b>	1.21 (1.20 - 1.23)	<0.001
<b>Frailty index</b>	1.01 (1.01 - 1.01)	<0.001
<b>Hospitalization due to</b>		
<i>Pneumonia</i>	2.87 (2.59 - 3.18)	<0.001
<i>Respiratory infections</i>	3.05 (2.30 - 4.05)	<0.001
<i>Bronchitis/emphysema</i>	2.26 (1.77 - 2.91)	<0.001
<i>Cardiovascular events</i>	2.74 (2.46 - 3.05)	<0.001
<i>COPD exacerbations</i>	2.60 (2.12 - 3.18)	<0.001
<i>Asthma</i>	1.28 (0.99 - 1.65)	0.06
<i>Other RD</i>	3.87 (3.28 - 4.56)	<0.001
<b>Pharmacological class</b>		
<i>ICS</i>	0.51 (0.31 - 0.84)	0.007
<i>LABA</i>	1.30 (1.12 - 1.50)	<0.001
<i>LABA+ICS</i>	1.11 (0.98 - 1.26)	0.1
<i>SABA</i>	0.79 (0.44 - 1.43)	0.4
<i>SABA+ICS</i>	0.43 (0.11 - 1.70)	0.2
<i>SABA+LABA+ICS</i>	0.49 (0.36 - 0.66)	<0.001
<b>First-dispensed medicines</b>		
<i>Budesonide</i>	0.57 (0.32 - 1.04)	0.06
<i>Formoterol</i>	1.24 (1.06 - 1.46)	0.006
<i>Formoterol/budesonide</i>	1.15 (1.02 - 1.31)	0.02
<i>Formoterol/budesonide + Salbutamol</i>	0.54 (0.39 - 0.74)	<0.001
<i>Salmeterol</i>	1.74 (1.15 - 2.62)	0.008
<i>Infrequent medicines</i>	0.55 (0.42 - 0.73)	<0.001
<b>Dispensed regime</b>		
<i>FDC</i>	1	
<i>Free-dose regime</i>	1.01 (0.89 - 1.16)	<0.001
<i>Mixed-dose regime</i>	0.53 (0.41 - 0.69)	
<b>Dispensed regime (expanded)</b>		

Variable	HR (95% IC)	p-value
<i>FDC</i>	1	
<i>ICS + bronchodilator (both free)</i>	0.61 (0.38 - 0.96)	
<i>Only bronchodilator</i>	1.18 (1.02 - 1.36)	
<i>Only ICS</i>	0.50 (0.31 - 0.82)	<0.001
<i>FDC + bronchodilator AND ICS (free)</i>	0.28 (0.07 - 1.11)	
<i>FDC + bronchodilator (free)</i>	0.56 (0.42 - 0.76)	
<i>FDC + ICS (free)</i>	0.48 (0.25 - 0.92)	

Age group: 30 years  $\geq$  Adult < 65 years, Elderly  $\geq$ 65 years; BMI: underweight < 18.5 kg/m<sup>2</sup>, 18.5 kg/m<sup>2</sup>  $\geq$  normal weight > 24.9 kg/m<sup>2</sup>, 25.0 kg/m<sup>2</sup>  $\geq$  overweight > 29.9 kg/m<sup>2</sup>, obesity  $\geq$  30.0 kg/m<sup>2</sup>; CCI = Charlson Comorbidity Index; Other RD = other respiratory diseases; ICS = inhaled corticosteroid; SABA = short-acting beta-2-agonist; LABA = long-acting beta-2-agonist.

### 10.3.5 MULTIVARIATE ANALYSIS

The multivariate analysis has been performed only for the 'Final cohort', with the inclusion of variables from the univariate analysis with significance level  $p < 0.20$  in addition to relevant clinical variables. The following patient characteristics were associated independently with an increased risk of treatment failure: being male (HR 1.49; 95% CI 1.36 - 1.62); being over 65 years old (HR 2.59; 95% CI 2.36 - 2.85); being underweight (HR 2.58; 95% CI 2.20 - 3.02) or obese (HR 1.34; 95% CI 1.15 - 1.55). Moreover, having been hospitalized for airway infections, COPD exacerbations, pneumonia, or other respiratory diseases also demonstrated a strong risk relationship with treatment failure. On the other hand, living in the Southeast of Brazil represented a protective factor for patients with COPD (HR 0.83; 95% CI 0.74 - 0.93).

The multivariate analysis showed, with respect to the regimes, that the mixed-dose or free-dose regimens tend to be a protective factor when compared to the FDC of formoterol/budesonide. The proportion of salbutamol use during the follow-up period also showed protection (HR 0.39, 95% CI 0.17 - 0.87), that is, the longer the time of salbutamol use during the cohort, the greater the survival.

Risk factors for treatment failure identified in this model were: having used formoterol as monotherapy (HR 1.93; 95% CI 1.38 - 2.69), and salmeterol as monotherapy (HR 2.79; 95% CI 1.69 - 4.59). All results are described in Table 6.

**Table 5. Estimated Hazard Ratio at a 95% Confidence Interval according to the Cox Proportional analysis model for the Final cohort from 2000 to 2015 (n = 39,014)**

Variable	HR (IC 95%)	p
Male sex	1.48 (1.35 - 1.62)	<0.001
Age >65 years	2.64 (2.41 - 2.90)	<0.001
Underweight	2.59 (2.21 - 3.03)	<0.001
Obesity	1.34 (1.15 - 1.56)	<0.001
Southwest	0.83 (0.74 - 0.93)	0.001
Hospitalization for airway infections (except pneumonia)	1.59 (1.18 - 2.13)	0.002
Hospitalization for COPD exacerbations	1.54 (1.25 - 1.90)	<0.001
Hospitalization for other respiratory diseases	2.68 (2.25 - 3.19)	<0.001
Hospitalization for pneumonia	2.31 (2.07 - 2.58)	<0.001
Proportion of use of salbutamol	0.37 (0.16 - 0.83)	0.016
Free-dose regime	0.59 (0.43 - 0.79)	<0.001
Mixed-dose regime	0.71 (0.53 - 0.95)	0.020
Formoterol monotherapy	1.96 (1.40 - 2.74)	<0.001
Salmeterol monotherapy	2.71 (1.63 - 4.50)	<0.001

Response variables was assessed for multicollinearity. A sensitivity analysis was subsequently made excluding the variables with the highest VIF values and a potential correlation, such as the therapeutic regime and the first-dispensed medicine. However, this did not change the directions of the model. Analysis of the residues, according to Schoenfeld, demonstrated that the model presents good adequacy.

#### 10.4 DISCUSSION

COPD has an appreciable socioeconomic impact in LMICs where 90% of COPD deaths occur, and the population is more vulnerable to its risk factors (27,28). This study constitutes a large cohort of COPD patients in a LMIC, which we believe is especially important to enhance our understanding of survival and factors associated with medicines use in LMICs given the current paucity of data in these countries. For the first time, we presented data on outpatients who received actual standard care provided by SUS. We believe such studies are essential as most epidemiological data originate from high-income countries (29). In the present study, we were able to demonstrate the sociodemographic and clinical features of non-hospitalized COPD patients, with spirometric diagnostic confirmation, in a nationwide cohort. We were also able to determine the survival of patients with COPD and the associated risk factors. We believe this is also important as most survival analysis and clinical investigations about COPD involves hospitalized patients.

Studies evaluating the survival of COPD patients include specific subgroups, with much lower survival rates seen in patients on long-term oxygen therapy (survival of 80.9% and 7.1% in 1 and 10 years) (30); or patients with a long history of smoking (survival of 16.0% in 10 years) (31). Some studies have assessed the survival of patients with COPD after hospitalization or admitted to intensive care centers (32,33). However, it is difficult to compare our findings with these studies in view of methodological differences, divergences in diagnostic methods and risk classification.

Mortality and survival rates among men and women with COPD also differ between studies. Our data corroborates those from Sunyer and colleagues (34) who demonstrated better survival among women. Two studies of mortality rates among COPD patients in the United States of America, Spain, Chile, Venezuela, Uruguay (35) and Brazil (36), also reported worse rates among men compared to women. Higher mortality among men with COPD was also observed in the Global Burden of Disease (GBD) data across countries (37). However, Machado and colleagues (38) showed better survival rates among men.

Underweight is recognized as a poor prognostic factor of COPD, affecting approximately 25%–40% of all diagnosed patients. A combination of pathophysiological changes of malnutrition are associated with higher mortality rates (39–41). Under nutrition is a well-recognized risk factor for mortality of COPD of all stages of the disease, and BMI is one of the four criteria of the BODE (Body mass index, airflow Obstruction, Dyspnea and Exercise capacity) index for mortality (42). On the other hand, obesity is an important risk factor for multiple cardiovascular diseases, and adipose tissue has abundant pro-inflammatory mediators, being associated with several comorbid conditions that contribute to the systemic inflammatory character of COPD (43). Recent studies on obesity as a risk factor for severe COVID-19 infection show that excessive body mass can reduce both forced expiratory volume and forced vital capacity, affecting lung function. History of smoking, diabetes, advanced age and hypertension are other risk factors enhancing mortality in patients with COVID-19 that are also related to COPD morbidity and mortality (44–46). The importance of programs of nutritional care and underweight/obesity prevention needs to be emphasized for both populations.

A systematic review followed by a network meta-analysis of clinical trials by Scott et al. (2015) investigated if pharmacotherapy changes mortality rates. Despite the limitation concerning this analysis, the study showed that among 14 different pharmacological treatments for COPD, only indacaterol – an ultra-long-acting beta-2-agonist – and the combination of salmeterol and fluticasone propionate – an ICS – were associated with a reduction in the all-cause mortality risk (47). Both medicines are not available in SUS. However, as mentioned, the ICS/LABA combination is now only recommended for a restricted group of patients who show frequent exacerbations and a high eosinophil count, or a history/clinical record of associated asthma (10,12,13).

Until 2016, the addition of ICS to long-acting bronchodilators basal treatment was only recommended for patients with frequent exacerbations (48,49). Typically less than 20% of COPD patients would have an indication for treatment with ICS, whereas studies show that more than 70% of diagnosed patients are typically being treated with an ICS and approximately 50% of newly diagnosed patients are started with an LABA/ICS FDC (50). Our study showed that this proportion is even higher, suggesting a need to review the medical prescription for patients with COPD. However, it is important to consider, that according to the PLATINO study, under diagnosis is the hallmark of COPD in Brazil (51), and the less severe forms – the so-called GOLD A and B with no indication of ICS – are frequently not diagnosed. It could have happened that the diagnosed cases were in categories that recommended ICS use. This advice is likely to change with more recent data (10,12,13).

When analyzing the rationale behind treatment choices, we find that reasons to justify FDCs is still controversial. The main reasons are patient's convenience and treatment adherence. Some studies have assessed effectiveness and cost-effectiveness of LABA/ICS FDC, but overtreatment, effectiveness peak in different times, lack of titration, potential to increase polypharmacy and need of different inhaler devices are still important issues regarding FDCs in general (12). An FDC with an ICS has the potential to lead to over medication with steroids, since COPD treatment is indicated according to the disease stage, and can change according to the frequency of exacerbations and symptoms. It may be necessary for the patient to use bronchodilator as a rescue medication when



symptoms increase and with only bronchodilator and corticosteroid FDC prescribed, patients may exceed the optimal dosing of ICS, increasing the risk of adverse events related to these medicines (12). Since the indication of ICS is restricted to a specific group of patients due to its safety profile and the risk/benefit ratio, such associations in fixed-doses may become questionable, hence the recent advice. Contributing to this hypothesis, the final model proposed in our study, showed a worse result for COPD patients' survival who started therapy with an FDC regime when compared to those who used free- or mixed-regimens, after controlling for other variables.

The pharmacoeconomic issues of FDC should also be pointed. Despite the lack of evidence of the cost-effectiveness of FDCs in clinical care justifying their funding at higher prices, especially in LMIC, new presentations are being made available with increasing prices including new inhalers devices. Inhalers devices represents one of the major sources of expenditures with medicines to manage patients with COPD, driven by the continuous development of new-patented models (52). In this context, pharmacist interventions, such as patient education, may be an alternative to improve adherence while reducing medicine costs for patients with COPD (53,54).

SABAs are typically used as a rescue medication since they provide fast symptom relief, and are recommended as an initial pharmacological treatment for all patients with COPD (10). Here we can see the importance of this rescue medication, as the proportion on salbutamol in the cohort showed a protective effect, according to our final multivariate model. However, short-acting bronchodilators are also available in primary care in SUS, and tiotropium is available only in a few states. For these reasons, the total information about its use was not available in the database used in this study since our chosen datasets do not collect utilization data from primary care pharmacies. This represents a limitation to our findings.

Other limitations included the fact that the national database centered in the patient used in the study only provides data until 2015. Whilst the creation of this dataset was achievable due to the linkage methods, the complexity of this process hampers its frequent update. Nevertheless, up-to-date data is still

needed to assess whether changes in guidelines especially for LABA/ ICS FDCs have an effect on prescription trends and patient outcomes.

Lacking data about patients with COPD not treated within SUS, and data about medicines not dispensed by the Strategic Component of Pharmaceutical Care – such as tiotropium bromide and ipratropium bromide – are also limitations.

The quality of the data used in this study also depends on the registration and feeding processes of the secondary information into the original database. Incorrect or incomplete data - an inherent limitation of secondary databases – may under or overestimate the analysis performed. Moreover, changes in pharmacotherapy and treatment adherence were not assessed.

Additionally, the use of administrative databases and the absence of more detailed clinical records make it impossible to assess patients' risk classification according to certain validated tools. However, using variables such as CCI, the Frailty Index and selected causes of hospitalization, we could stratify the patient's severity as a proxy in our analysis. Despite these limitations, we believe our findings are robust adding to data regarding the management of COPD in LMICs to help provide future direction.

## 10.5 CONCLUSION

The results presented here contribute to the knowledge of COPD patients' profile, survival rate and related risk factors. They also provide new evidence that supports the debate about the care and pharmacotherapy of these patients in SUS. We identified that male patients, aged over 65 years, with obesity or underweight have worst survival rates. Furthermore, this study presents real-world evidence of better outcomes for those patients that received medications based on prescriptions of products for COPD with formulations containing free doses regime or mixed-dose regime, especially given concerns with ICS and ICS/ LABA FDCs in patients with COPD.

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors. The authors declare no conflicts of interest.

## 10.6 REFERENCES

1. Prince MJ, Wu F, Guo Y, Gutierrez Robledo LM, O'Donnell M, Sullivan R, et al. The burden of disease in older people and implications for health policy and practice. *Lancet* [Internet]. 2015;385(9967):549–62. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61347-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61347-7)
2. Celli BR, Wedzicha JA. Update on clinical aspects of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2019;381(13):1257–66.
3. WHO. No Title [Internet]. 2019 [cited 2020 Jul 17]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>
4. Cruz M, Santos M. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease in Brazil: a systematic review and meta-analysis. 2019;PA3319.
5. Bengtson LGS, DePietro M, McPheeters J, Fox KM. Real-world outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease initiating long-acting mono bronchodilator therapy. *Ther Adv Vaccines*. 2018;12:1–14.
6. Barnes PJ, Burney PGJ, Silverman EK, Celli BR, Vestbo J, Wedzicha JA, et al. Chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Rev Dis Prim* [Internet]. 2015;1(December):1–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrdp.2015.76>
7. Ho TW, Tsai YJ, Ruan SY, Huang CT, Lai F, Yu CJ. In-hospital and one-year mortality and their predictors in patients hospitalized for first-ever chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: A nationwide population-based study. *PLoS One*. 2014;9(12):1–16.
8. Suissa S, Dell'Aniello S, Ernst P. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: Severe exacerbations and mortality. *Thorax*. 2012;67(11):957–63.
9. Gonçalves-Macedo L, Lacerda EM, Markman-Filho B, Lundgren FLC, Luna CF. Trends in morbidity and mortality from COPD in Brazil, 2000 to 2016. *J Bras Pneumol*. 2019;45(6):1–8.
10. GOLD. 2020 REPORT Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2020;1–141.

11. Janjua S, Fortescue R, Poole P. Phosphodiesterase-4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;2020(5).
12. Godman B, Alrasheedy AA, D Leong T. Fixed dose drug combinations—are they pharmaco-economically sound? Findings and implications especially for lower- and middle-income countries. *Expert Rev Pharmacoeconomics Outcomes Res*. 2020;20(1):1–26.
13. Chalmers JD, Keir HR. 10 years since TORCH: Shining a new light on the risks of inhaled corticosteroids in COPD. *Eur Respir J [Internet]*. 2017;50(3). Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.01582-2017>
14. Malmström RE, Godman BB, Diogene E, Baumgärte C, Bennie M, Bishop I, et al. Dabigatran - A case history demonstrating the need for comprehensive approaches to optimize the use of new drugs. *Front Pharmacol*. 2013;4 MAY(May):1–31.
15. Guerra-Júnior AA, Pires De Lemos LL, Godman B, Bennie M, Osorio-De-Castro CGS, Alvares J, et al. Health technology performance assessment: Real-world evidence for public healthcare sustainability. *Int J Technol Assess Health Care*. 2017;33(2):279–87.
16. Pinto CR, Lemos ACM, Assunção-Costa L, de Alcântara AT, Yamamura LLL, Souza GS, et al. Management of COPD within the Brazilian unified health care system in the state of Bahia: An analysis of real-life medication use patterns. *J Bras Pneumol*. 2019;45(1):1–8.
17. Junior AAG, Pereira RG, Gurgel EI, Cherchiglia M, Dias LV, Ávila J, et al. Building the National Database of Health Centred on the Individual: Administrative and Epidemiological Record Linkage - Brazil, 2000-2015. *Int J Popul Data Sci*. 2018;3(1).
18. Acurcio F de A, Guerra Junior AA, da Silva MRR, Pereira RG, Godman B, Bennie M, et al. Comparative persistence of anti-tumor necrosis factor therapy in ankylosing spondylitis patients: a multicenter international study. *Curr Med Res Opin [Internet]*. 2020;36(4):677–86. Available from: <https://doi.org/10.1080/03007995.2020.1722945>

19. Lemos LLP de, Guerra Júnior AA, Santos M, Magliano C, Diniz I, Souza K, et al. The Assessment for Disinvestment of Intramuscular Interferon Beta for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis in Brazil. *Pharmacoeconomics*. 2018;36(2):161–73.
20. Diniz IM, Guerra AA, de Lemos LLP, Souza KM, Godman B, Bennie M, et al. The long-term costs for treating multiple sclerosis in a 16-year retrospective cohort study in Brazil. *PLoS One*. 2018;13(6):1–14.
21. Gomes RM, Barbosa WB, Godman B, Costa J de O, Junior NGR, Filho CS, et al. Effectiveness of maintenance immunosuppression therapies in a matched-pair analysis cohort of 16 years of renal transplant in the brazilian national health system. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(6).
22. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* [Internet]. 1987;40(5):373–83. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0021968187901718>
23. Quan H, Sundararajan V, Halfon P, Fong A, Burnand B, Luthi JC, et al. Coding algorithms for defining comorbidities in ICD-9-CM and ICD-10 administrative data. *Med Care*. 2005;43(11):1130–9.
24. Liu H, Wu X, Cao J, Jiao J, Zhu C, Song B, et al. Effect of Comorbidity Assessed by the Charlson Comorbidity Index on the Length of Stay and Mortality Among Immobile Hemorrhagic Stroke Patients Younger Than 50 Years. *Front Neurol*. 2020;11(June):1–6.
25. Neovius M, Arkema E V., Olsson H, Eriksson JK, Kristensen LE, Simard JF, et al. Drug survival on TNF inhibitors in patients with rheumatoid arthritis comparison of adalimumab, etanercept and infliximab. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(2):354–60.
26. Schoenfeld D. Partial Residuals for The Proportional Hazards Regression Model. *Biometrika*. 1982;69(1):239–41.
27. Brakema EA, Tabyshova A, Kleij RMJJ Van Der, Sooronbaev T, Lionis C, Anastasaki M, et al. The socioeconomic burden of chronic lung disease in low-

resource settings across the globe – an observational FRESH AIR study. 2019;1–10.

28. Brakema EA, van Gemert FA, van der Kleij RMJJ, Salvi S, Puhan M, Chavannes NH, et al. COPD's early origins in low-and-middle income countries: what are the implications of a false start? *npj Prim Care Respir Med* [Internet]. 2019;29(1):2018–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41533-019-0117-y>

29. May SM, Li JTC. Burden of chronic obstructive pulmonary disease: Healthcare costs and beyond. *Allergy Asthma Proc*. 2015;36(1):4–10.

30. Foucher P, Baudouin N, Merati M, Pitard A, Bonniaud P, Reybet-Degat O, et al. Relative survival analysis of 252 patients with COPD receiving long-term oxygen therapy. *Chest* [Internet]. 1998;113(6):1580–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.113.6.1580>

31. Miniati M, Monti S, Pavlickova I, Bottai M. Survival in COPD: Impact of lung dysfunction and comorbidities. *Med (United States)*. 2014;93(12):1–9.

32. Lash TL, Johansen MB, Christensen S, Baron JA, Rothman KJ, Hansen JG, et al. Hospitalization rates and survival associated with COPD: A nationwide danish cohort study. *Lung*. 2011;189(1):27–35.

33. Wildman MJ, Sanderson CFB, Groves J, Reeves BC, Ayres JG, Harrison D, et al. Survival and quality of life for patients with COPD or asthma admitted to intensive care in a UK multicentre cohort: The COPD and Asthma Outcome Study (CAOS). *Thorax*. 2009;64(2):128–32.

34. Sunyer J, Antó JM, Mcfarlane D, Domingo A, Tobías A, Barceló MA, et al. Sex differences in mortality of people who visited emergency rooms for asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158(3):851–6.

35. De Torres JP, Cote CG, López M V., Casanova C, Díaz O, Marin JM, et al. Sex differences in mortality in patients with COPD. *Eur Respir J*. 2009;33(3):528–35.

36. Graudenz GS, Gazotto GP. Mortality trends due to chronic obstructive pulmonary disease in Brazil. *Rev Assoc Med Bras*. 2014;60(3):255–61.

37. Institute for Health Metrics and Evaluation. Global Burden of Diseases (GBD) [Internet]. 2017. Available from: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>
38. Machado MCL, Krishnan JA, Buist SA, Bilderback AL, Fazolo GP, Santarosa MG, et al. Sex differences in survival of oxygen-dependent patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(5):524–9.
39. Slinde F, Grönberg AM, Engström CP, Rossander-Hulthén L, Larsson S. Body composition by bioelectrical impedance predicts mortality in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Respir Med*. 2005;99(8):1004–9.
40. Itoh M, Tsuji T, Nemoto K, Nakamura H, Aoshiba K. Undernutrition in patients with COPD and its treatment. *Nutrients*. 2013;5(4):1316–35.
41. Vestbo J, Prescott E, Almdal T, Dahl M, Nordestgaard BG, Andersen T, et al. Body Mass, Fat-Free Body Mass, and Prognosis in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease from a Random Population Sample. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(1):79–83.
42. Landbo C, Prescott E, Lange P, Vestbo J, Almdal TP. Prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160(6):1856–61.
43. Hanson C, Rutten EP, Wouters EFM, Rennard S. Influence of diet and obesity on COPD development and outcomes. *Int J COPD*. 2014;9:723–33.
44. Vardavas CI, Nikitara K. COVID-19 and smoking: A systematic review of the evidence. *Tob Induc Dis*. 2020;18(March):1–4.
45. Bello-Chavolla OY, Bahena-López JP, Antonio-Villa NE, Vargas-Vázquez A, González-Díaz A, Márquez-Salinas A, et al. Predicting Mortality Due to SARS-CoV-2: A Mechanistic Score Relating Obesity and Diabetes to COVID-19 Outcomes in Mexico. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(8):1–10.
46. Sattar N, McInnes IB, McMurray JJ V. Obesity a Risk Factor for Severe COVID-19 Infection: Multiple Potential Mechanisms. *Circulation*. 2020;44(0):1–8.

47. Scott DA, Woods B, Thompson JC, Clark JF, Hawkins N, Chambers M, et al. Mortality and drug therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A network meta-analysis. *BMC Pulm Med*. 2015;15(1):1–13.
48. Brożek GM, Nowak M, Zejda JE, Jankowski M, Lawson J, Pierzchała W. Consequences of Changing the GOLD Reports (2007–2011–2017) on the Treatment Regimen of Patients with COPD. *COPD J Chronic Obstr Pulm Dis* [Internet]. 2019;16(2):126–32. Available from: <https://doi.org/10.1080/15412555.2019.1615872>
49. Tsiligianni I, Kampouraki M, Ierodiakonou D, Poulonirakis I, Papadokostakis P, Lintovoi E, et al. COPD patients' characteristics, usual care, and adherence to guidelines: The Greek UNLOCK study. *Int J COPD*. 2019;14:547–56.
50. Costa CH da, Rufino R. Quando devemos usar CI na DPOC ? / When should we use IC in COPD? *Pulm*. 2017;26(1):15–8.
51. Moreira GL, Manzano BM, Gazzotti MR, Nascimento OA, Perez-Padilla R, Menezes AMB, et al. PLATINO, a nine-year follow-up study of COPD in the city of São Paulo, Brazil: the problem of underdiagnosis. *J Bras Pneumol*. 2014;40(1):30–7.
52. McCabe H, Godman B, Kurdi A, Johnston K, MacBride-Stewart S, Lennon J, et al. Prescribing trends of inhaler treatments for asthma and chronic obstructive pulmonary disease within a resource-constrained environment in the Scottish national health service: findings and implications. *Expert Rev Respir Med* [Internet]. 2019;13(7):679–89. Available from: <https://doi.org/10.1080/17476348.2019.1624528>
53. Abdulsalim S, Unnikrishnan MK, Manu MK, Alsaahli S, Alrasheedy AA, Martin AP, et al. Impact of a Clinical Pharmacist Intervention on Medicine Costs in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease in India. *PharmacoEconomics - Open* [Internet]. 2020;4(2):331–42. Available from: <https://doi.org/10.1007/s41669-019-0172-x>
54. Abdulsalim S, Unnikrishnan MK, Manu MK, Alrasheedy AA, Godman B, Morisky DE. Structured pharmacist-led intervention programme to improve medication adherence in COPD patients: A randomized controlled study. *Res*



## Appendix

**Table A 1. Frequency and survival rate of patients hospitalized due to respiratory and cardiovascular events, lung cancer and asthma diagnosis.**

Variables	Frequency n (%)	Survival (95% IC) 10 <sup>th</sup> year <sup>1</sup>	Median survival <sup>2</sup>
<i>Hospitalization due to pneumonia</i>	2764 (7.1)	65.6 (61.9 – 69.5)	not reached
<i>Hospitalization due to respiratory infections*</i>	210 (0.5)	54.5 (41.5 – 71.6)	10,2
<i>Hospitalization due to bronchitis/emphysema</i>	383 (1.0)	64.7 (55.0 – 76.2)	not reached
<i>Hospitalization due to cardiovascular events</i>	2540 (6.5)	69.3 (65.9 – 72.9)	not reached
<i>Hospitalization due to exacerbation</i>	555 (1.4)	68.0 (61.0 – 75.73)	not reached
<i>Hospitalization due to asthma</i>	520 (1.3)	78.9 (73.4 – 84.9)	not reached
<i>Hospitalization due to other respiratory causes</i>	582 (1.5)	53.1 (46.3 – 60.9)	11,1
<i>Asthma diagnosis</i>	16,719 (43.9)	86.8 (85.6-88.1)	not reached
<i>Lung cancer diagnosis</i>	473 (1.2)	66.7 (58.5-76.0)	not reached

<sup>1</sup>Referent to the last month of the year with event recorded; <sup>2</sup>Time referent to 50% of survival rate;

\*Expect pneumonia.

**Figure A 1. Kaplan-Meier survival rate of COPD patients from 2000 to 2015 in the Final cohort.**

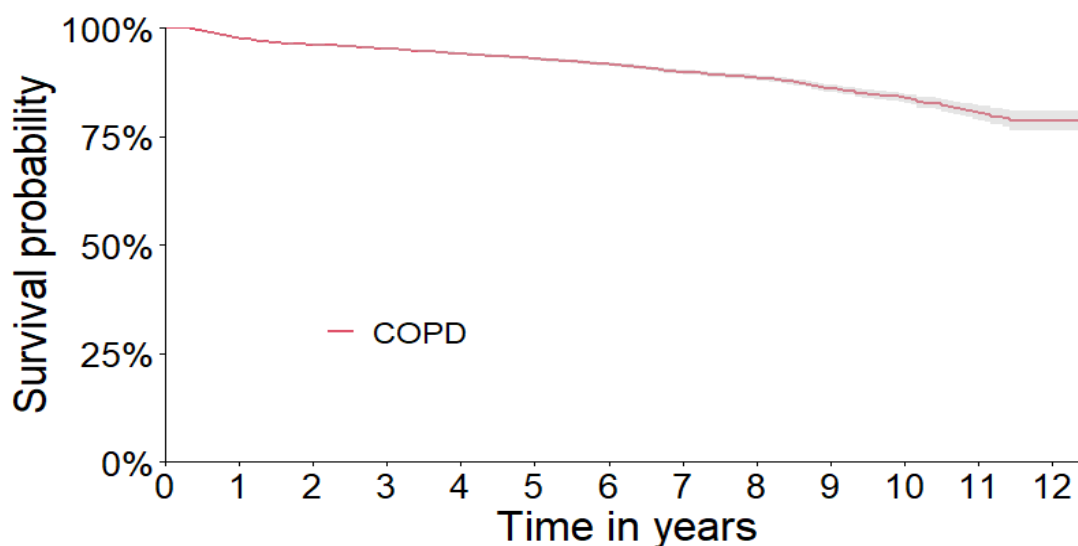


Figure A 2. Kaplan-Meier curve for COPD patients survival in the Final cohort comparing fixed, free, and mixed dose schedules.

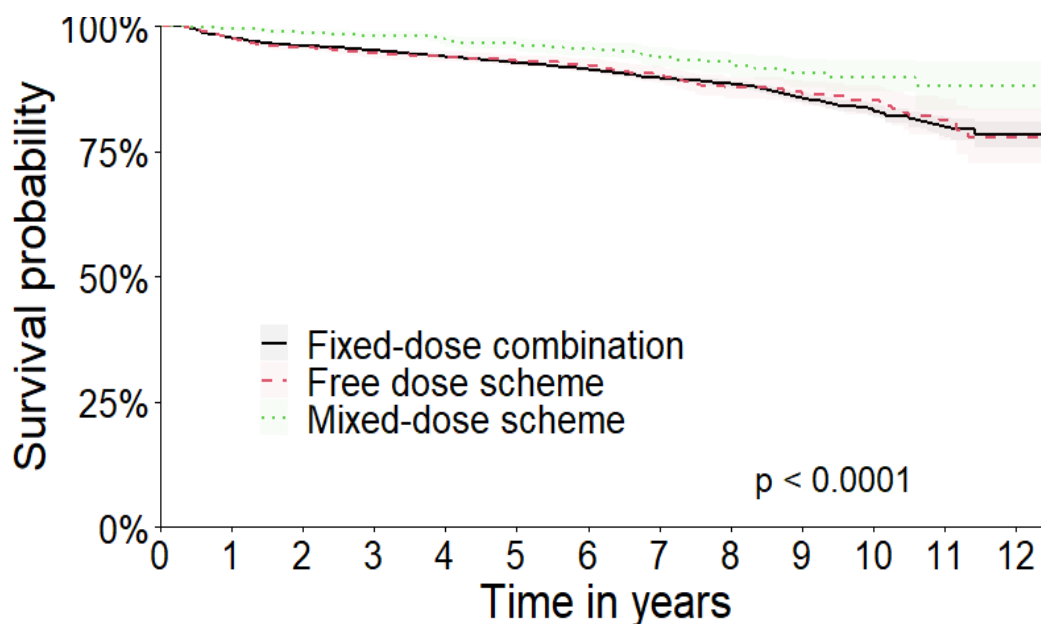


Table A 2. Survival rates of patients in the Final Cohort according to regime.

Year	Fixed-dose combination (n=33.058)		Free-dose medicines (n=4.778)		Mixed-dose regime (n=1.178)	
	N <sup>01</sup>	Survival (95% IC) <sup>2</sup>	N <sup>01</sup>	Survival (95% IC) <sup>2</sup>	N <sup>01</sup>	Survival (95% IC) <sup>2</sup>
1	33,058	97.6 (97.4 – 97.8)	4,778	97.6 (97.1 – 98.0)	1,178	99.6 (99.2 – 99.9)
2	26,723	96.1 (95.9 – 96.4)	3,593	95.9 (95.2 – 96.5)	1,144	98.7 (98.0 – 99.3)
3	14,161	95.2 (95.0 – 95.5)	1,457	94.6 (93.7 – 95.5)	996	98.1 (97.3 – 99.0)
4	11,482	94.0 (93.6 – 94.3)	1,137	94.0 (93.0 – 95.0)	862	97.0 (96.0 – 98.1)
5	9,620	92.8 (92.4 – 93.2)	966	93.0 (91.9 – 94.2)	756	96.3 (95.0 – 97.5)
6	7,117	91.4 (91.0 – 91.9)	793	92.3 (91.0 – 93.6)	531	95.5 (94.1 – 97.0)
7	5,396	89.7 (89.1 – 90.3)	670	90.4 (88.8 – 92.1)	449	93.8 (91.9 – 95.7)
8	3,654	88.4 (87.7 – 89.1)	486	88.0 (85.9 – 90.1)	330	92.1 (89.8 – 94.5)
9	2,419	85.7 (84.8 – 86.7)	313	86.7 (84.3 – 89.1)	211	90.7 (87.9 – 93.6)
10	1,473	83.1 (81.8 – 84.4)	216	85.4 (82.7 – 88.2)	131	90.0 (86.9 – 93.2)
11	726	79.9 (77.9 – 81.9)	154	81.4 (77.4 – 85.6)	45	88.0 (83.2 – 93.1)

Fixed-dose combination = formoterol/budesonide; Mixed-dose regime = when the FDC was dispensed plus any other medicine (in free dose)

<sup>1</sup>Number of patients in risk on the first month of the year; <sup>2</sup>Referent to the last month of the year with event recorded

## 11 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar do grande impacto socioeconômico da DPOC em países de baixa e média renda, informações sobre a sobrevida e as características destes pacientes carecem de atualização. Estima-se que em 2003 cerca de 5 milhões de brasileiros viviam com DPOC, e que apenas no ano de 2011 os gastos com internações hospitalares no SUS com esta condição tenha ultrapassado os R\$103 milhões (PEREZ-PADILLA et al., 2012; RABAHI, 2013). Além disso, a doença está relacionada a uma baixa qualidade de vida e ao desenvolvimento de diversas comorbidades importantes, como doenças cardiovasculares, metabólicas e distúrbios osteomusculares (BARNES et al., 2015). Associados, estes fatores suscitam urgência na realização de estudos que visem compreender aspectos relacionados à DPOC e gerem evidências que orientem tomadas decisão no cuidado dos pacientes.

Por outro lado, estudos populacionais sobre a efetividade da farmacoterapia com dados de mundo real são escassos, e as evidências existentes acerca dos medicamentos ainda estão altamente relacionadas aos ensaios clínicos conduzidos pelas empresas farmacêuticas. Poucos estudos foram capazes de demonstrar a performance destes medicamentos com grandes populações e em ambientes não controlados, dada a complexidade de tais metodologias (DE SOYZA; CALVERLEY, 2015).

Neste contexto, a avaliação da performance dos medicamentos, a partir de dados de mundo real são de extrema importância, principalmente nos países em que o sistema de saúde possui cobertura universal, como o SUS (GUERRA-JÚNIOR et al., 2017). A iniciativa para unificar as bases de dados administrativas do SUS, e criar uma Base Nacional centrada no indivíduo permitiu que a vasta extensão populacional coberta pelo sistema público de saúde pudesse ser acompanhada – neste caso, todos os pacientes diagnosticados com DPOC e atendidos pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. Dados de mundo real presentes na base reúnem informações sociodemográficas e diagnósticas, registros de procedimentos realizados e da farmacoterapia dispensada (JUNIOR et al., 2018).

Ao elucidar as características sociodemográficas e os principais fatores de risco associados à sobrevida dos pacientes com DPOC, o presente trabalho traz importantes descobertas que podem auxiliar a conduta clínica e o melhor cuidado. Diferentemente dos estudos internacionais que avaliam os fatores associados à sobrevida de pacientes hospitalizados, o presente estudo traz dados inéditos sobre a população inserida na comunidade, com diagnóstico espirométrico. Neste contexto, a sobrevida em 1 e 10 anos foi de 97,7 e 83,7%, respectivamente.

O maior risco de morte associado aos pacientes idosos e do sexo masculino estão em consonância com a literatura sobre o assunto. Semelhantemente, os fatores de obesidade e baixo peso/desnutrição também são, sabidamente, importantes fatores no pior prognóstico dos pacientes com a doença pulmonar. Quando avaliados por macroregião de residência, o estado Sudeste pareceu estar relacionado a um menor risco de morte para DPOC. Entretanto, este fator pode ser considerado sob a óptica do acesso aos serviços e cuidados em saúde (STOPA et al., 2017).

Apesar das incertezas quanto à capacidade da farmacoterapia em alterar o declínio da função pulmonar e o tempo de sobrevida, o controle dos sintomas e das exacerbações – além de estarem fortemente relacionados à qualidade de vida dos pacientes – também está relacionada à taxa de mortalidade e de hospitalizações. Assim, a inclusão de variáveis referentes à farmacoterapia dispensada aos pacientes permitiu ainda, no presente estudo, a avaliação de desempenho dos medicamentos incorporados no SUS para o tratamento da DPOC (BARNES et al., 2015; HO et al., 2014; SUISSA; DELL'ANIELLO; ERNST, 2012).

Neste estudo, foi possível observar uma alta prevalência da prescrição e dispensação em primeira linha da associação em dose-fixa de formoterol e budesonida – broncodilatador e corticosteroide, respectivamente. Apesar da mudança nas principais diretrizes nos últimos anos quanto à recomendação aos corticosteroide para tratamento da DPOC, esta prevalência segue a tendência já relatada na literatura (BROŽEK et al., 2019). A principal justificativa que levou à mudanças na farmacoterapia é o aumento do risco de pneumonia com o uso de ICS (COSTA; RUFINO, 2017b)

Diversas considerações devem ser feitas a respeito das associações em dose fixa. Primeiramente, com relação aos benefícios que tem justificado o desenvolvimento de novas associações são potenciais atuações sinérgicas entre dois fármacos, neutralizações mútuas de eventos adversos, dentre outros. Entretanto, a melhora da adesão e a comodidade do paciente são as principais razões para tal. Em segundo lugar, aspectos relacionados à farmacodinâmica dos fármacos envolvidos nas associações podem colocar em cheque a segurança e a obtenção da dose ideal para cada fármaco, aumentando a chance de reações adversas, principalmente entre pacientes idosos. Possibilidade de sobreposições de terapia devido ao desconhecimento da composição das associações, por parte dos prescritores, também devem ser consideradas no âmbito da segurança. Por último, aspectos farmacoeconômicos devem ser considerados, já que estes produtos tem sido lançados com maiores valores agregados, e não há evidências que demonstrem sua custo-efetividade em países de baixa e média renda (GODMAN; ALRASHEEDY; D LEONG, 2020).

Limitações certamente devem ser levadas em consideração. Neste estudo, não foram consideradas as trocas de medicamentos ao longo do tempo, ou a adesão à terapia. Outras limitação estão relacionadas à origem dos dados e a alimentação dos bancos de dados administrativos, sujeitos à falhas de inserção e dados incompletos/faltantes. A ausência de informações clínicas pôde, em alguns momentos, ser contornada pela utilização de variáveis que servissem como *proxys*, como a classificação de gravidade do paciente e os escores de comorbidades e fragilidade.

## 12 REFERÊNCIAS

ACURCIO, F. DE A. et al. Comparative persistence of anti-tumor necrosis factor therapy in ankylosing spondylitis patients: a multicenter international study. **Current Medical Research and Opinion**, v. 36, n. 4, p. 677–686, 2020.

ADELOYE, D. et al. Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis. **Journal of Global Health**, v. 5, n. 2, 2015.

ASSOCIAÇÃO LATINO-AMERICANA DE TÓRAX. **O Impacto Global da Doença Respiratória**. [s.l: s.n.].

BARNES, P. J. Chronic obstructive pulmonary disease: Effects beyond the lungs. **Current Opinion in Pulmonary Medicine**, v. 12, n. 2, p. 106–112, 2010.

BARNES, P. J. Cellular and molecular mechanisms of chronic obstructive pulmonary disease. **Clinics in Chest Medicine**, v. 35, n. 1, p. 71–86, 2014.

BARNES, P. J. et al. Chronic obstructive pulmonary disease. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 1, n. December, p. 1–22, 2015.

BARNES, P. J.; CELLI, B. R. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. **European Respiratory Journal**, v. 33, n. 5, p. 1165–1185, 2009.

BERG, K.; WRIGHT, J. L. The pathology of chronic obstructive pulmonary disease: Progress in the 20th and 21st centuries. **Archives of Pathology and Laboratory Medicine**, v. 140, n. 12, p. 1423–1428, 2016.

BEWICK, V.; CHEEK, L.; BALL, J. Statistics review 12: Survival analysis. **Critical Care**, v. 8, n. 5, p. 389–394, 2004.

BRASIL, M. DA S. **The Brazilian Experience in Health Information Systems / Ministério da Saúde, Organização Pan-Americana da Saúde, Fundação Oswaldo Cruz**. [s.l: s.n.]. v. 2

BRASIL, M. DA S. **CADERNOS DE ATENÇÃO BÁSICA - DOENÇAS RESPIRATÓRIAS CRÔNICAS**. [s.l: s.n.].

BRASIL, M. DA S. PORTARIA Nº 1.554, DE 30 DE JULHO DE 2013. **Dispõe sobre as regras de financiamento e execução do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS)**., 2013.

BRAZIL, M. OF H. **Methodological guidelines Health technology performance assessment.** [s.l: s.n.].

BROŽEK, G. M. et al. Consequences of Changing the GOLD Reports (2007–2011–2017) on the Treatment Regimen of Patients with COPD. **COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease**, v. 16, n. 2, p. 126–132, 2019.

BUIST, A. S. et al. International variation in the prevalence of COPD (The BOLD Study): a population-based prevalence study. **Lancet**, v. 370, n. 9589, p. 741–750, 2007.

BURNEY, P. G. J. et al. Global and Regional Trends in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Mortality 1990-2010. **Eur Respir J**, v. 45, n. 5, p. 1239–1247, 2015.

CALZETTA, L.; MATERA, M. G.; CAZZOLA, M. Pharmacological mechanisms leading to synergy in fixed-dose dual bronchodilator therapy. **Current Opinion in Pharmacology**, v. 40, p. 95–103, 2018.

CAMARGOS, P. A. M. et al. Aliança Global Contra Doenças Respiratórias Crônicas – Gard No Brasil Global Alliance Against Chronic Respiratory Diseases – Gard in Brazil. n. 22, 2008.

CAMELIER, A. A. et al. Deficiência de alfa-1 antitripsina: diagnóstico e tratamento\*. **J Bras Pneumol.**, v. 34, n. 7, p. 514–527, 2008.

CELLI, B. R. et al. The Body-Mass Index, Airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise Capacity Index in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. **New England Journal of Medicine**, v. 350, n. 10, p. 1005–1012, 2004.

CELLI, B. R.; WEDZICHA, J. A. Update on clinical aspects of chronic obstructive pulmonary disease. **New England Journal of Medicine**, v. 381, n. 13, p. 1257–1266, 2019.

CHARLSON, M. E. et al. a New Method of Classifying Prognostic in Longitudinal Studies : Development. **Journal Of Chronic Diseases**, v. 40, n. 5, p. 373–383, 1987a.

CHARLSON, M. E. et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. **Journal Of Chronic Diseases**, v. 40, n. 5, p. 373–383, 1987b.

CHATILA, W. M. et al. Comorbidity in chronic obstructive pulmonary disease. **Respiratory Investigation**, v. 53, n. 6, p. 249–258, 2015.

CHERCHIGLIA, M. L. et al. A construção da base de dados nacional em Terapia Renal Substitutiva (TRS) centrada no indivíduo: aplicação do método de linkage determinístico-probabilístico. **Revista Brasileira de Estudos de População**, v. 24, n. 1, p. 163–167, 2007.

CIAPPONI, A. et al. The epidemiology and burden of COPD in latin America and the caribbean: Systematic review and meta-analysis. **COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease**, v. 11, n. 3, p. 339–350, 2014.

CONASS, C. N. DE S. DA S. **Assistência Farmacêutica no SUS - Coleção Progestores | Para Entender a gestão do SUS**. 1ª edição ed. Brasília: [s.n.].

CORRIGAN-CURAY, J.; SACKS, L.; WOODCOCK, J. Real-World Evidence and Real-World Data for Evaluating Drug Safety and Effectiveness Opinion. **JAMA**, v. 350, 2018.

COSTA, D.; JAMAMI, M. Bases Fundamentais da Espirometria. **Revista Brasileira de Fisioterapia**, v. 5, n. 2, p. 95–102, 2001.

COSTA, C. H. DA; RUFINO, R. Tratamento da doença pulmonar obstrutiva crônica. **Revista HUPE**, v. 4, n. 5 SUPPL., 2013.

COSTA, C. H. DA; RUFINO, R. Quando devemos usar CI na DPOC ? **Pulm**, v. 26, n. 1, p. 15–18, 2017a.

COSTA, C. H. DA; RUFINO, R. Quando devemos usar CI na DPOC ? Resumo Quando devemos usar CI na DPOC ? **Pulm**, v. 26, n. 1, p. 15–18, 2017b.

DINIZ, I. M. et al. The long-term costs for treating multiple sclerosis in a 16-year retrospective cohort study in Brazil. **PLoS ONE**, v. 13, n. 6, p. 1–14, 2018.

DITTRICH, G. Semiologia Do Sistema. p. 1–12, 2014.

DIVO, M. et al. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 186, n. 2, p. 155–161, 2012.

DOURADO, V. Z. et al. Manifestações sistêmicas na doença pulmonar obstrutiva crônica. **J Bras Pneumol**, v. 32, n. 2, p. 161–71, 2006.



EJIOFOR, S.; TURNER, A. M. Pharmacotherapies for COPD. **Clinical Medicine Insights: Circulatory, Respiratory and Pulmonary Medicine**, v. 7, n. 1, p. 17–34, 2013.

FERNANDES, F. L. A. et al. Recomendações para o tratamento farmacológico da DPOC: Perguntas e respostas. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 43, n. 4, p. 290–301, 2017.

GODMAN, B.; ALRASHEEDY, A. A.; D LEONG, T. Fixed dose drug combinations—are they pharmaco-economically sound? Findings and implications especially for lower- and middle-income countries. **Expert Review of Pharmacoeconomics and Outcomes Research**, v. 20, n. 1, p. 1–26, 2020.

GOLD. 2020 REPORT Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. p. 1–141, 2020.

GUERRA-JÚNIOR, A. A. et al. Health technology performance assessment: Real-world evidence for public healthcare sustainability. **International Journal of Technology Assessment in Health Care**, v. 33, n. 2, p. 279–287, 2017.

GUERRA, A. A. et al. Cyclosporine versus tacrolimus in immunosuppressive maintenance regimens in renal transplants in Brazil: Survival analysis from 2000 to 2004. **Annals of Pharmacotherapy**, v. 44, n. 1, p. 192–201, 2010.

HO, T. W. et al. In-hospital and one-year mortality and their predictors in patients hospitalized for first-ever chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: A nationwide population-based study. **PLoS ONE**, v. 9, n. 12, p. 1–16, 2014.

HOLANDA, G.; ARAUJO, Z. T. DE S. O índice BODE correlaciona-se com a qualidade de vida em pacientes com DPOC? **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 36, n. 4, p. 447–452, 2010.

HUBBARD, T. ET AL. Real World Evidence: Executive Summary A New Era for Health Care Innovation. **The Network for excellence in Health Innovation**, n. September, p. 1–19, 2015.

INCA, I. N. DO C. **Observatório da Política Nacional de Controle do Tabaco - Dados e números da prevalência do tabagismo**. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/observatorio-da-politica-nacional-de-controle-do-tabaco/dados-e-numeros-prevalencia-tabagismo>>. Acesso em: 7 maio. 2020.

JUNIOR, A. A. G. et al. Building the National Database of Health Centred on the Individual: Administrative and Epidemiological Record Linkage - Brazil, 2000-2015. **International Journal of Population Data Science**, v. 3, n. 1, 2018.

LAMPRECHT, B. et al. COPD in Never Smokers - Results From the Population-Based Burden of Obstructive Lung Disease Study. **CHEST**, v. 139, n. 4, p. 752–763, 2011.

LEVY, D.; DE ALMEIDA, L. M.; SZKLO, A. The Brazil SimSmoke Policy Simulation Model: The Effect of Strong Tobacco Control Policies on Smoking Prevalence and Smoking-Attributable Deaths in a Middle Income Nation. **PLoS Medicine**, v. 9, n. 11, 2012.

LIU, H. et al. Effect of Comorbidity Assessed by the Charlson Comorbidity Index on the Length of Stay and Mortality Among Immobile Hemorrhagic Stroke Patients Younger Than 50 Years. **Frontiers in Neurology**, v. 11, n. June, p. 1–6, 2020.

LÓPEZ-CAMPOS, J. L.; TAN, W.; SORIANO, J. B. Global burden of COPD. **Respirology**, v. 21, n. 1, p. 14–23, 2016.

LÓPEZ-GIRALDO, A.; RODRÍGUEZ-ROISIN, R.; AGUSTÍ, A. Chronic obstructive pulmonary disease: The golden decade. Implications for the diagnosis, prevention and treatment of chronic obstructive pulmonary disease. **Medicina Clínica (English Edition)**, v. 144, n. 11, p. 507–513, 2015.

MANNINO, D. M.; BUIST, A. S. Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends. **Lancet**, v. 370, n. 9589, p. 765–773, 2007.

MATHERS, C. D.; LONCAR, D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. **PLoS Medicine**, v. 3, n. 11, p. 2011–2030, 2006.

MOREIRA, M. A. C. et al. 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, n. 9, p. 667–674, 2008.

MOREIRA, M. A. C. et al. Doença pulmonar obstrutiva crônica em mulheres expostas à fumaça de fogão à lenha. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 9, n. 6, p. 607–613, 2013.

MUKA, T. et al. The global impact of non-communicable diseases on healthcare spending and national income : a systematic review. 2015.

NEOVIUS, M. et al. Drug survival on TNF inhibitors in patients with rheumatoid arthritis comparison of adalimumab, etanercept and infliximab. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 74, n. 2, p. 354–360, 2015.

OLIVEIRA, P. C. DE. Apresentações Clínicas da DPOC Clinical Presentations of COPD. **Curso de Graduação em Medicina, Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO – Teresópolis (RJ) Brasil.**, 2013.

OMRAN, A. The Epidemiologic Transition: A Theory of the Epidemiology of Population Change. **The Milbank Memorial Fund Quarterly**, v. 49, n. 1, p. 509–538, 1971.

PEREZ-PADILLA, R. et al. Airflow Obstruction in Never Smokers in Five Latin American Cities : The PLATINO Study. v. 43, 2012.

PINHEIRO, A. L. S. et al. Health Management: the Use of Information Systems and Knowledge Sharing for the Decision Making Process. **Texto & Contexto - Enfermagem**, v. 25, n. 3, p. 1–9, 2016.

POSTMA, D. S.; BUSH, A.; VAN DEN BERGE, M. Risk factors and early origins of chronic obstructive pulmonary disease. **The Lancet**, v. 385, n. 9971, p. 899–909, 2015.

PRINCE, M. J. et al. The burden of disease in older people and implications for health policy and practice. **The Lancet**, v. 385, n. 9967, p. 549–562, 2015.

QUAN, H. et al. Coding algorithms for defining comorbidities in. **Medical Care**, v. 43, n. 11, 2005a.

QUAN, H. et al. Coding algorithms for defining comorbidities in ICD-9-CM and ICD-10 administrative data. **Medical Care**, v. 43, n. 11, p. 1130–1139, 2005b.

QUEIROZ, O. V. DE et al. Relacionamento de registros de grandes bases de dados: estimativa de parâmetros e validação dos resultados, aplicados ao relacionamento dos registros das autorizações de procedimentos ambulatoriais de alta complexidade com os registros de sistema de infor. **Cadernos Saúde Coletiva**, v. 18, n. 2, p. 298–308, 2010.

RABAHI, M. F. Epidemiologia da DPOC: Enfrentando Desafios Epidemiology of COPD: Facing Challenges. **Pulmão RJ**, v. 22, n. 2, p. 4–8, 2013.

RAMOS, D. et al. The impact of sugarcane burning on hospitalization due to respiratory diseases. **Ciencia e Saude Coletiva**, v. 24, n. 11, p. 4133–4140, 2019.

REIS, C.; BARBOSA, L.; PIMENTEL, V. O desafio do envelhecimento populacional na perspectiva sistêmica da saúde. **Banco Nacional de Desenvolvimento Econômico e Social**, p. 87–124, 2016.

REIS, A. P. DOS; STIRBULOV, R. Síndrome de sobreposição asma e DPOC. **Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia**, v. 1, n. 2, p. 189–194, 2017.

ROSENBERG, S. R.; KALHAN, R.; MANNINO, D. M. Epidemiology of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Prevalence, Morbidity, Mortality, and Risk Factors. **Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 36, n. 4, p. 457–469, 2015.

RYCROFT, C. E. et al. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease: A literature review. **International Journal of COPD**, v. 7, p. 457–494, 2012.

SALVI, S. S.; BARNES, P. J. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. **The Lancet**, v. 374, n. 9691, p. 733–743, 2009.

SCHMIDT, M. I. et al. Chronic non-communicable diseases in Brazil: Burden and current challenges. **The Lancet**, v. 377, n. 9781, p. 1949–1961, 2011.

SCOTT, D. A. et al. Mortality and drug therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A network meta-analysis. **BMC Pulmonary Medicine**, v. 15, n. 1, p. 1–13, 2015.

SHERMAN, R. E. et al. Real-world evidence - What is it and what can it tell us? **New England Journal of Medicine**, v. 375, n. 23, p. 2293–2297, 2016.

SORIANO, J. B. et al. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 5, n. 9, p. 691–706, 2017.

STOPA, S. R. et al. Use of and access to health services in Brazil, 2013 National Health Survey. **Revista de Saude Publica**, v. 51, p. 1S-10S, 2017.

SUISSA, S.; BARNES, P. J. Inhaled corticosteroids in COPD: The case against. **European Respiratory Journal**, v. 34, n. 1, p. 13–16, 2009.

SUISSA, S.; DELL'ANIELLO, S.; ERNST, P. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: Severe exacerbations and mortality. **Thorax**, v. 67, n. 11, p. 957–963, 2012.

SZPAK, R. et al. Demandas judiciais do uso de brometo tiotrópio para o tratamento da doença pulmonar obstrutiva crônica e o impacto financeiro para o Estado do Paraná, Brasil. **Einstein Journal**, v. 18:eGS4442, 2020.

VOS, T. et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. **The Lancet**, v. 390, n. 10100, p. 1211–1259, 2017.

WHO. **World report on ageing and health**. Geneva, Switzerland: [s.n.].

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global status report on noncommunicable diseases. **World Health Organization**, v. 53, n. 9, p. 1689–1699, 2010.

ZUO, L. et al. Inflammaging and oxidative stress in human diseases: From molecular mechanisms to novel treatments. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 18, 2019.

## ANEXO 1 – APROVAÇÃO PELO COMITÊ DE ÉTICA DA UFMG

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
MINAS GERAIS



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Avaliação epidemiológica, econômica e de trajetórias assistenciais de procedimentos de alto custo no SUS: utilização de base de dados centrada no paciente a partir da integração de registros dos sistemas de informação em saúde

**Pesquisador:** Mariangela Leal Cherchiglia

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 44121315.2.0000.5149

**Instituição Proponente:** Faculdade de Medicina da UFMG

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 1.072.253

**Data da Relatoria:** 20/05/2015

## ANEXO 2 – ATA DE APROVAÇÃO NO EXAME DE QUALIFICAÇÃO

DocuSign Envelope ID: 34D6C18F-4AD7-468D-98F7-9D013478429E



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS



### ATA DO EXAME DE QUALIFICAÇÃO DA ALUNA LUDMILA PERES GARGANO

Realizou-se, no dia 23 de junho de 2020, às 09:30 horas, na plataforma virtual Skype, a apresentação do exame de qualificação da aluna **LUDMILA PERES GARGANO**, número de registro 2019711995, intitulado *ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA DE PACIENTES COM DPOC NO SUS, BRASIL: uma coorte de 2000 a 2015*, perante a Comissão Examinadora composta pelos professores doutores: Augusto Afonso Guerra Junior - Orientador (UFMG), Valéria Maria Augusto (UFMG) e Mariana Martins Gonzaga do Nascimento (UFMG). Terminada a apresentação, a qualificação foi considerada:

aprovada      ( ) reprovada

e, para constar, foi lavrada a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada pelos membros da Comissão.

Belo Horizonte, 23 de junho de 2020.

Prof. Dr. Augusto Afonso Guerra Junior

DocuSigned by:

Augusto Afonso Guerra Junior

8C1710C3BA734ED

Profa. Dra. Valéria Maria Augusto

DocuSigned by:

Valéria Maria Augusto

3D246E1BFB36462

Profa. Dra. Mariana Martins Gonzaga do Nascimento

DocuSigned by:

Mariana Martins Gonzaga do Nascimento

5D44F5C73ECC482

## ANEXO 3 – COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DE ARTIGO CIENTÍFICO

16/08/2020

Gmail - Thank you for your submission to Respiratory Medicine



Ludmila Gargano <ludgargano@gmail.com>

---

### Thank you for your submission to Respiratory Medicine

---

Respiratory Medicine Editorial Office" <eeserver@esmail.elsevier.com>  
Responder a: "Respiratory Medicine Editorial Office!" <respiratorymedicine@elsevier.com>  
Para: ludgargano@gmail.com, ludgargano@ufmg.br

16 de agosto de 2020 20:26

\*\*\* Automated email sent by the system \*\*\*

Dear Miss Gargano,

Thank you for sending your manuscript Survival analysis of COPD patients in a thirteen-year nationwide cohort study of the Brazilian national health system for consideration to Respiratory Medicine. Please accept this message as confirmation of your submission.

When should I expect to receive the Editor's decision?

For Respiratory Medicine, the average editorial time (in weeks) from submission to final decision is: 9.

What happens next?

Here are the steps that you can expect as your manuscript progresses through the editorial process in the Elsevier Editorial System (EES).

1. First, your manuscript will be assigned to an Editor and you will be sent a unique reference number that you can use to track it throughout the process. During this stage, the status in EES will be "With Editor".

2. If your manuscript matches the scope and satisfies the criteria of Respiratory Medicine, the Editor will identify and contact reviewers who are acknowledged experts in the field. Since peer-review is a voluntary service, it can take some time but please be assured that the Editor will regularly remind reviewers if they do not reply in a timely manner. During this stage, the status will appear as "Under Review".

Once the Editor has received the minimum number of expert reviews, the status will change to "Required Reviews Complete".

3. It is also possible that the Editor may decide that your manuscript does not meet the journal criteria or scope and that it should not be considered further. In this case, the Editor will immediately notify you that the manuscript has been rejected and may recommend a more suitable journal.

For a more detailed description of the editorial process, please see Paper Lifecycle from Submission to Publication: [http://help.elsevier.com/app/answers/detail/a\\_id/160/p/8045/](http://help.elsevier.com/app/answers/detail/a_id/160/p/8045/)