

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA**



**TESE DE DOUTORADO**  
**EPIDEMIOLOGIA E USO DE MEDICAMENTOS PARA DOENÇAS**  
**RESPIRATÓRIAS CRÔNICAS NO BRASIL**

**LISIANE FREITAS LEAL**

Orientador: Prof. Dr. Tatiane da Silva Dal Pizzol

Co-orientador: Prof. Dr. Marcelo Basso Gazzana

Porto Alegre, junho de 2019

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA**



**TESE DE DOUTORADO**  
**EPIDEMIOLOGIA E USO DE MEDICAMENTOS PARA DOENÇAS**  
**RESPIRATÓRIAS CRÔNICAS NO BRASIL**

LISIANE FREITAS LEAL

Orientador: Prof. Dr. Tatiane da Silva Dal Pizzol

Co-orientador: Prof. Dr. Marcelo Basso Gazzana

A apresentação desta tese é exigência do Programa de Pós-graduação em Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Doutor.

Porto Alegre, Brasil.  
2019

## CIP - Catalogação na Publicação

Leal, Lisiane Freitas  
Epidemiologia e uso de medicamentos para doenças  
respiratórias crônicas no Brasil / Lisiane Freitas  
Leal. -- 2019.  
186 f.  
Orientadora: Tatiane da Silva Dal Pizzol.

Coorientador: Marcelo Basso Gazzana.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio  
Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de  
Pós-Graduação em Epidemiologia, Porto Alegre, BR-RS,  
2019.

1. Doenças não Transmissíveis. 2. Asma. 3. Doença  
Pulmonar Obstrutiva Crônica. 4. Uso de Medicamentos.  
5. Base de Dados. I. Dal Pizzol, Tatiane da Silva,  
orient. II. Gazzana, Marcelo Basso, coorient. III.  
Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os  
dados fornecidos pelo(a) autor(a).

## **BANCA EXAMINADORA**

Prof. Dr. Djanilson Barbosa dos Santos, Centro de Ciência da Saúde,  
Universidade Federal do Recôncavo da Bahia.

Prof. Dr. Marli Maria Knorst, Programa de Pós-graduação em Ciências  
Pneumológicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Prof. Dr. Ricardo de Souza Kuchenbecker, Programa de Pós-graduação em  
Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

*Education is the great engine of personal development. It is through education that the daughter of a peasant can become a doctor, that the son of a mineworker can become the head of the mine, that a child of farmworkers can become the president of a great nation. It is what we make out of what we have, not what we are given, that separates one person from another*

***Nelson Rolihlahla Mandela***

À minha pequena Manuela, que ilumina meus dias  
e que tornou essa caminhada mais leve.

## AGRADECIMENTOS

Impossível agradecer todas as pessoas que, de alguma forma, oportunizaram para que eu chegasse nesta etapa, se assim o fizesse teria que escrever uma nova tese intitulada: agradecimentos de uma vida. Portanto, irei reservar esse espaço para aqueles que me acompanharam ao longo desse processo de crescimento chamado “doutorado”.

Para aqueles não nomeados que contribuíram para minha formação, seja pessoal, seja intelectual, a minha gratidão, amor e carinho.

À minha pequena Manuela, minha fonte de energia, que vem se adaptando aos nossos projetos de vida e, muitas vezes, mais ensinando do que aprendendo.

Ao meu marido Luciano, que sempre respeita minhas escolhas e suporta os momentos difíceis, obrigada por esses anos de caminhada. Desejo que assim continuemos suportando nossos sonhos e desfrutando nossas conquistas.

À minha mãe Loreni, a qual nunca vou deixar de agradecer e repetir que, mesmo sem ter tido a oportunidade de estudar, sempre me fez acreditar que somente o conhecimento me levaria a algum lugar. A única pessoa que nunca hesitou em abrir mão das suas vontades para ajudar a realizar nossos sonhos.

À minha irmã Daiana e à pequena Alana, florzinha do jardim da dinda, por compreenderem a ausência, saibam que sempre estarei pensando em vocês.

Aos meus sogros, Naiara e Paulo, pelo apoio incondicional de sempre, mais uma vez e eternamente agradecendo aos anjos que tenho na minha vida, nos suportando e abraçando nossos sonhos como se fossem deles.

Ao meu pai Alfrânio, que mesmo não participando de todo esse investimento, sempre se orgulha das minhas conquistas.

À minha amiga-irmã, Suhélen Caon, responsável pela minha inscrição neste doutorado e quem vem aprendendo a não desistir de mim nesse período de ausências. Tenho certeza que nossas diferenças continuarão nos aproximando pelo resto das nossas vidas.

À Rita Mattiello, outro presente que recebi ao longo desses anos e que admiro por sua determinação e força.

À minha orientadora, Professora Dra. Tatiane da Silva Dal Pizzol, por ter apoiado cada uma das minhas decisões, por ter me colocado com os “pés no chão” em cada uma das minhas loucuras, por ter tornado possível esse projeto, por aguentar as enxurradas de e-mails, por ter sido de fato uma orientadora, avaliando com cuidado e zelo cada uma das minhas demandas e por nunca ter me deixado sem respostas.

Ao meu co-orientador, Dr. Marcelo Basso Gazzana, por ter aceitado participar deste projeto e por compartilhar seu conhecimento clínico, o qual foi de extrema importância para execução deste trabalho e por sua dedicação e tempo dedicado na revisão final.

A todos os colaboradores dos artigos, colegas e professores que contribuíram para construção desta tese e com os quais tive a honra e orgulho de trabalhar: Deborah Carvalho Malta, Andrea Dâmaso Bertoldi, Ana Maria Baptista Menezes, Sotero Mengue e Daniel Sganzerla. Um agradecimento especial aos meus colegas Ewerton Cousin e Augusto Bidinoto pelo projeto GBD e ao Rogério Boff Borges, meu estatístico do coração, que nunca deixou de me ajudar em cada uma das etapas de análises para os artigos da PNAUM e também do GBD.

À Natália Bordin Barbieri e à Andréia Turmina Fontanella, amigas que esse PPG me deu e que levarei para a vida.

À minha turma de doutorado: Alexandre Baumgarten, Augusto Bacelo Bidinotto, Eduardo de Araujo Silva, Ewerton Luiz Porto Cousin Sobrinho, Katharine Konrad Leal, Laura Fuchs Bahlis, Michele Scortegagna de Almeida, Natália Bordin Barbieri, Renato Rangel Torres, Rita Mattiello e Sílvia Pauli, vocês foram a melhor coorte para qual atendi os critérios de inclusão. Obrigada pela diversidade de conhecimentos que compartilhamos, sentirei saudades e espero encontrá-los em algum *long-term follow-up*.

Aos Professores doutores, Ricardo Kuchenbecker, Álvaro Vigo e Sotero Mengue, vocês foram especiais, cada um em suas áreas de conhecimento. Saibam que vocês ocupam um lugar de destaque nessa curva de aprendizado, obrigada por ensinarem aquilo que amam fazer.

Ao professor Dr. Bruce Duncan, por quem sempre sentirei um carinho especial e sempre considerarei um mestre.

I would like to express my gratitude, first and foremost, to Dr. Robert Platt who I am tremendously thankful. Dr. Platt has given me one of the best opportunities I ever had in my career and I will be always grateful for this.

To professors Jay Kaufman and Laurent Azoulay, my dreams as a doctorate student came through during your classes, you are amazing professors and researchers.

To EBOH department and colleagues, specially to André Yves who answered every one of requests, which allowed my subscription at McGill University.

To all colleagues that I have made at the Centre for Clinical Epidemiology Lady Davis Institute – Jewish General Hospital, in special to Zoe for sharing wonderful coffees, Farzin, Tanja and Antonious for their amazing discussions in our office, to Sonia who I really admire for her intelligence and competence and also to Reem, who was amazing in reviewing the childrens's article. I would like to also thank everybody in the slack pharmacoepi group and lunch crew, you helped me to keep the focus on my goals.

À CAPES pelo financiamento dos dois últimos anos de doutorado e também do doutorado sanduíche, uma experiência única de aprendizado.

E, finalmente, por todos os demais membros do PPG Epidemiologia pelas oportunidades, apoio e pelos grandes professores que tive a oportunidade de conhecer.



## SUMÁRIO

Abreviaturas e siglas

Resumo

Abstract

Lista de quadros

Lista de figuras

<b>1. APRESENTAÇÃO.....</b>	<b>18</b>
<b>2. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>19</b>
<b>3. REVISÃO DE LITERATURA.....</b>	<b>22</b>
<b>3.1 DOENÇAS RESPIRATÓRIAS CRÔNICAS.....</b>	<b>22</b>
3.1.1 Asma.....	24
3.1.2 Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) .....	31
3.1.3 Sobreposição de asma e DPOC (ACOS).....	37
3.1.4 Doenças respiratórias crônicas específicas na população pediátrica e adolescente.....	38
<b>3.2 FARMACOLOGIA DAS DOENÇAS RESPIRATÓRIAS CRÔNICAS.....</b>	<b>39</b>
3.2.1 Mecanismos da asma e da DPOC.....	40
3.2.2 Vias de administração de medicamentos.....	40
3.2.3 Classes farmacológicas e principais representantes .....	43
3.2.4 Diretrizes para o tratamento farmacológico da asma .....	48
3.2.5 Diretrizes para o tratamento farmacológico da DPOC.....	50
<b>3.3 INDICADORES DE SAÚDE E AS DOENÇAS RESPIRATÓRIAS CRÔNICAS .....</b>	<b>52</b>
3.3.1 Uma visão geral sobre os indicadores de saúde .....	52
3.3.2 Estimativas de DALYs e outros indicadores para vigilância das doenças respiratórias crônicas .....	54
<b>3.4 OS CUSTOS E O IMPACTO ECONÔMICO DAS DOENÇAS RESPIRATÓRIAS CRÔNICAS .....</b>	<b>55</b>
<b>3.5 POLÍTICAS PÚBLICAS DE MEDICAMENTOS PARA DOENÇAS RESPIRATÓRIAS CRÔNICAS NO BRASIL.....</b>	<b>59</b>
<b>3.6 ESTUDOS DE UTILIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS E AS DOENÇAS RESPIRATÓRIAS CRÔNICAS .....</b>	<b>61</b>
<b>4. OBJETIVOS .....</b>	<b>67</b>
<b>5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>68</b>

<b>6. ARTIGO 1.....</b>	<b>89</b>
Prevalence, mortality and incapacity due to chronic respiratory diseases in Brazil: Global Burden of Diseases analysis 2017	
<b>7. ARTIGO 2.....</b>	<b>110</b>
Indicação, acesso e utilização de medicamentos para doenças respiratórias crônicas no Brasil: resultados da Pesquisa Nacional sobre Acesso, Utilização e Promoção do Uso Racional de Medicamentos no Brasil (PNAUM), 2014	
<b>8. ARTIGO 3.....</b>	<b>130</b>
Medication use for chronic respiratory diseases in children and adolescents: PNAUM 2014 results	
<b>9. ARTIGO 4.....</b>	<b>141</b>
Pharmacoepidemiology and drug utilization research in Brazil using secondary data – the chronic respiratory diseases scenario	
<b>10. CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>168</b>
<b>11. APÊNDICES.....</b>	<b>173</b>

## ABREVIATURAS E SIGLAS

ACOS	<i>Asthma-COPD overlap syndrome</i>
AIH	Autorização de internação hospitalar
ALAT	<i>Asociación Latino Americana de Tórax</i>
ANS	Agência Nacional de Saúde Suplementar
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
APSR	<i>Asian Pacific Society of Respiratory</i>
ATS	<i>American Thoracic Society</i>
BNAFAR	Base Nacional de Dados de Ações e Serviços da Assistência Farmacêutica no SUS
BOLD	<i>Burden of Obstructive Lung Disease</i>
CCDSS	<i>Canadian Chronic Disease Surveillance System</i>
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CEAF	Componente Especializado da Assistência Farmacêutica
ACCP	<i>American College of Chest Physicians</i>
CIDACS	<i>Center of Data and Knowledge Integration for Health</i>
CBAF	Componente Básico da Assistência Farmacêutica
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologia do SUS
CPRD	<i>Clinical Practice Research Datalink</i>
CVF	Capacidade Vital Forçada
DALYs	<i>Disability-Adjusted Life Years</i>
DATASUS	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde
DBP	Displasia Broncopulmonar
DCNT	Doenças Crônicas Não Transmissíveis
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
DPOCC	Doenças Pulmonares Obstrutivas Crônicas em Crianças
DRC	Doenças respiratórias crônicas
ECRHS	<i>European Community Respiratory Health Survey</i>
EHIS	<i>European Health Interview Survey</i>
ERS	<i>European Respiratory Society</i>
EUA	Estados Unidos da América
EUM	Estudos de utilização de Medicamentos
FIRS	<i>Forum of International Respiratory Societies</i>
GAN	<i>Global Asthma Network</i>
GARD	<i>Global Alliance Against Respiratory Diseases</i>
GBD	<i>Global Burden of Disease</i>
GINA	<i>Global Initiative for Asthma</i>
GOLD	<i>Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease</i>
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
ICS	<i>Inhaled corticosteroids</i>
IDB	Indicadores e Dados Básicos para a Saúde
IHME	<i>Institute for Health Metrics and Evaluation</i>
IPEA	Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada

ISAAC	<i>International Study of Asthma and Allergies in Childhood</i>
LABA	<i>Long-acting beta2-agonists</i>
LAMA	<i>Long-acting muscarinic antagonists</i>
LASSYC	<i>Latin American Study of 24-hour Symptoms in Chronic Obstructive Pulmonary Disease</i>
MS	Ministério da Saúde
NHANES	<i>National Health and Nutrition Examination Survey</i>
NHLBI	<i>National Heart, Lung, and Blood Institute</i>
NHS	<i>National Health Survey</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana da Saúde
PATS	<i>Pan African Thoracic Society</i>
PDE-4i	<i>Phosphodiesterase-4, inhibitors</i>
PeNSE	Pesquisa Nacional em Saúde do Escolar
PFE	Pico do Fluxo Expiratório
PFPB	Programa Farmácia Popular do Brasil
PIB	Produto Interno Bruto
PNCA	Plano Nacional de Controle da Asma
PLATINO	<i>Latin American Project for Research in Pulmonary Obstruction</i>
PNAD	Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios
PNAF	Política Nacional de Assistência Farmacêutica
PNAUM	Pesquisa Nacional Sobre Acesso, Utilização e Promoção do Uso Racional de Medicamentos
PNM	Política Nacional de Medicamentos
PNS	Pesquisa Nacional de Saúde
ProAR	Programa de Controle da Asma e da Rinite Alérgica na Bahia
PNCT	Programa Nacional de Controle do Tabagismo
RENAME	Relação Nacional de Medicamentos
RIPSA	Rede Interagencial de Informações para a Saúde
SABA	<i>Short-acting beta2-agonists</i>
SAMA	<i>Short-acting muscarinic antagonist</i>
SIM	Sistema de Informação de Mortalidade
SNGPC	Sistema Nacional de Gerenciamento de produtos controlados
SNTP	Saúde Não Tem Preço
SRL	Sibilância Recorrente em Lactentes
SUS	Sistema Único de Saúde
TFP	Testes de função pulmonar
VEF1	Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo
VIGITEL	Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico
WHS	<i>World Health Survey</i>
YLD	<i>Years Lived with Disability</i>
YLL	<i>Years of Life Lost</i>

## RESUMO

As doenças respiratórias crônicas, essencialmente representadas por asma e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), são definidas como um conjunto de doenças que comprometem os pulmões e estruturas associadas. Estas condições apresentam características heterogêneas, manifestando-se com perfis e impactos diferenciados nas populações adultas e pediátricas, sendo amplamente subdiagnosticadas e tratadas inadequadamente. Tanto estimativas epidemiológicas, quanto de uso de medicamentos são limitadas na população brasileira, dificultando o planejamento de intervenções, uma vez que o impacto, tanto com relação ao uso de recursos do sistema de saúde, quanto de suas cargas e redução da qualidade de vida, aumentam à medida que a população envelhece, o que já vem ocorrendo no Brasil.

A presente tese tem o objetivo de apresentar o cenário epidemiológico das doenças respiratórias crônicas no Brasil, avaliar o perfil de uso de medicamentos para tais condições e analisar possíveis perspectivas para condução de estudos de utilização de medicamentos utilizando grandes bases de dados.

No primeiro artigo foram avaliadas as estimativas de prevalência, incidência, mortalidade, carga e fatores de risco das doenças respiratórias crônicas no Brasil de 1990 a 2017, utilizando dados disponibilizados pelo *Global Burden of Disease* (GBD). O GBD utiliza métodos estatísticos distintos para reunir, ajustar vieses e incorporar covariáveis para gerar suas estimativas, como a ferramenta DisMod-MR 2.1, que emprega meta-regressão Bayesiana. Para causas de morte no Brasil, a principal fonte de dados utilizada no GBD é o Sistema de Informação de Mortalidade (SIM). Foram extraídas estimativas de prevalência, incidência e mortalidade. A carga da doença foi medida através dos DALYs (*Disability-Adjusted Life Years*), sendo também apresentados os fatores de risco atribuíveis para as doenças respiratórias crônicas. Os resultados apontaram para uma melhoria nas estimativas epidemiológicas, sendo que a asma se manteve como a condição mais prevalente na infância, enquanto a DPOC afetou essencialmente a população adulta e idosa. Observou-se uma redução de mortalidade de aproximadamente 40% ao longo dos últimos 27 anos. Com relação à carga, embora o seu aumento seja devido principalmente ao envelhecimento e crescimento da população, cerca de 34% dos DALYs foi atribuído a outros fatores. Destes, destacou-se o tabagismo, ressaltando-se a necessidade da manutenção de políticas relacionadas ao controle do uso de tabaco no Brasil.

Os segundo e terceiro artigos apresentaram as estimativas de prevalência auto-relatada das doenças respiratórias crônicas e de uso de medicamentos na população urbana brasileira adulta e pediátrica. Para estes objetivos, foram utilizados dados da Pesquisa Nacional Sobre Acesso, Utilização e Promoção do Uso Racional de Medicamentos (PNAUM), o primeiro inquérito populacional desenhado especificamente para avaliar uso de medicamentos para doenças crônicas e agudas no país. O cenário para o uso de medicamentos, entretanto, mostrou-se menos otimista, uma vez que, tanto para adultos quanto para crianças e adolescentes que referiram ter indicação de tratamento farmacológico, em torno de um quarto não utilizavam os medicamentos. Constatou-se, ainda, que os medicamentos disponibilizados de forma gratuita não eram aqueles mais frequentemente reportados e, para população adulta de uma forma geral-foram custeados pelos próprios pacientes.

O quarto artigo abordou o cenário dos estudos de utilização de medicamentos no Brasil e as perspectivas para o desenvolvimento destes estudos em doenças respiratórias crônicas. Nesse sentido, observou-se uma ausência desse tipo de pesquisa com representatividade nacional utilizando grandes bases de dados. A utilização de bases administrativas de dispensação de medicamentos pareadas com outras bases de dados, como por exemplo de internações hospitalares, poderia ser uma alternativa para gerar informações que suportassem uma melhor definição de políticas públicas para as doenças respiratórias crônicas, mas essa, no entanto, não é uma realidade no Brasil. Nosso país está aquém tanto de investimentos, quanto de organização, infraestrutura e treinamento para condução de tais estudos, os quais poderiam subsidiar a tomada de decisão de uma forma mais efetiva.

Descritores: Doenças não Transmissíveis; Asma; Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; Uso de Medicamentos; Base de Dados.

## ABSTRACT

Chronic respiratory diseases, mainly represented by asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD), are defined as a set of pathologies that compromise the lungs and associated structures. These conditions present heterogeneous characteristics, manifesting themselves with different profiles and impacts in both adult and pediatric populations, largely underdiagnosed and undertreated. Epidemiological estimates, as well as the drug use, are limited in the Brazilian population, hampering interventional strategies, considering the impact on health system resources, and also the burden and reduction of quality of life. Such problems, increase along with population ageing, something that is still happening in Brazil.

The present thesis aims to present the epidemiological scenario of chronic respiratory diseases in Brazil, evaluate the profile of the drug use for such conditions, and analyze possible perspectives for conducting drug use studies using large databases.

In the first article, estimates of prevalence, incidence, mortality, burden and risk factors of chronic respiratory diseases in Brazil from 1990 to 2017 were evaluated, using data provided by the Global Burden of Disease (GBD). GBD uses different statistical methods to gather, adjust biases and incorporate covariates to generate its estimates, such as the DisMod-MR 2.1 tool, which employs Bayesian meta-regression. For death causes in Brazil, the main data source used by GBD is the Mortality Information System (SIM). Estimates of prevalence, incidence, and mortality were extracted. The burden of disease was measured through the Disability-Adjusted Life Years (DALYs), and the risk factors attributable to chronic respiratory diseases were also presented. The results pointed to an improvement in epidemiological estimates, and asthma remained the most prevalent condition in childhood, while COPD affected mainly the adult and elderly population. A mortality reduction of approximately 40% has been observed over the last 27 years. Regarding the burden, although its increase was mainly due to ageing and population growth, about 34% of DALYs could be attributed to other factors. Of these, smoking was highlighted, emphasizing the need to maintain policies related to tobacco control use in Brazil.

The second and third articles presented estimates of the self-reported prevalence of chronic respiratory diseases and drug use in the Brazilian adult and pediatric urban population. For these purposes, data from the National Survey on Access, Use and Promotion of Rational Use of Medicines (PNAUM) were used, the first population survey

specifically designed to evaluate the use of drugs for chronic and acute diseases in the country. The scenario for drug use, however, was less optimistic, since for adults and for children and adolescents who reported having an indication of pharmacological treatment, around one quarter were not using their medicines. It was also found that the drugs offered free of charge were not those most frequently reported and, for the adult population, were generally funded by the patients themselves.

The fourth article addressed the scenario of drug utilization research in Brazil and the perspectives for the development of these studies in chronic respiratory diseases. In this sense, it was observed an absence of this type of research with national representativity using large databases. The use of administrative bases for dispensing drugs paired with other databases, such as hospital admissions, could be an alternative to generate information that would support a better definition of public policies for chronic respiratory diseases, but this is not a reality in Brazil already. Our country falls short of investments, as well as of organization, infrastructure and training to conduct such studies, which could support decision making in a more effective way.

Keywords: Noncommunicable Diseases; Asthma; Pulmonary Disease, Chronic Obstructive; Drug Utilization; Database.



## LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Classificação da gravidade da asma.....	31
Quadro 2 - Classificação GOLD para DPOC, de acordo com a limitação do fluxo aéreo. .....	36
Quadro 3 - Lista de indicadores sugeridos pela GARD para o monitoramento de asma, aplicado também a outras doenças respiratórias crônicas.....	56

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Tipos de asma e fatores desencadeadores na infância e na vida adulta. ....	25
Figura 2 - Histopatologia da via aérea normal e na asma. ....	25
Figura 3 - Asma como uma doença relacionada ao desenvolvimento e seus fatores etiológicos. ....	30
Figura 4 - Alterações estruturais das vias aéreas na DPOC. ....	33
Figura 5 - Ferramenta ABCD para avaliação da DPOC. ....	36
Figura 6 - Fatores de risco para asma e DPOC e a influência do ambiente e envelhecimento na gravidade e cronicidade da condição. ....	37
Figura 7 - Mecanismos moleculares da asma e da DPOC. ....	41
Figura 8 - Efeito dos agonistas beta adrenérgicos e anticolinérgicos nas vias respiratórias. ....	44
Figura 9 - Visão geral do algoritmo de manejo da asma de acordo com recomendações do GINA 2019. ....	49
Figura 10 - Algoritmo para tratamento farmacológico inicial da DPOC de acordo com recomendações do GOLD 2019. ....	50
Figura 11 - Esquema das classes utilizadas no tratamento da DPOC. ....	51
Figura 12 - Exemplos de problemas relatados ao se utilizar os sistemas de gestão farmacêutica. ....	64

## **1. APRESENTAÇÃO**

Este trabalho consiste na tese de doutorado intitulada “Epidemiologia e uso de medicamentos para doenças respiratórias crônicas no Brasil”, apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, em 11 de junho de 2019. O trabalho é apresentado em três partes, na ordem que segue:

1. Introdução, Revisão da Literatura e Objetivos
2. Artigos
3. Conclusões e Considerações Finais.

Documentos de apoio estão apresentados nos apêndices.

## 2. INTRODUÇÃO

As doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) contribuem com 73,4% das mortes em todo o mundo, o que representa 536,1 mortes para cada 100.000 habitantes, quando ajustado pela idade (1). Dentre as DCNT, as doenças respiratórias crônicas, essencialmente representadas pela asma e pela doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), contribuíram com aproximadamente 7% dessa taxa, em 2017 (1,2).

As doenças respiratórias crônicas são definidas como um conjunto de doenças que comprometem os pulmões e estruturas associadas (3) e, de uma forma geral, tanto a asma como a DPOC, apresentam perfis e impactos diferenciados nas populações adultas e pediátricas, necessitando de diferentes abordagens no que diz respeito ao diagnóstico e manejo (4–8).

Estimativas mundiais apontam para um decréscimo da mortalidade devido às doenças respiratórias crônicas na última década (1,9,10), mesmo recebendo menor atenção, quando comparadas às doenças cardiovasculares, diabetes e câncer (10,11).

Sobre a morbidade causada por estas condições, no Brasil, em 2018, foram 197.568 internações registradas no Sistema Único de Saúde (SUS) devido à asma e à DPOC, o que representa 9,5 internações para cada 10.000 habitantes, contribuindo com aproximadamente 2% de todas as internações no Brasil (12). Estes números, entretanto, representam apenas as internações pelo SUS. Embora a Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) disponibilize dados sobre solicitações de autorização de internação hospitalar (AIH), estes ainda eram limitados em 2017 e também—provavelmente subestimados, demonstrando um total de apenas 1.443 AIH para ambas condições para aquele ano (13).

As discussões ao redor do mundo acerca das condições respiratórias crônicas ocorrem na tentativa de reduzir a elevada carga destas doenças para toda população afetada (10). Destaca-se a iniciativa estabelecida em 2001 com o *Forum of International Respiratory Societies* (FIRS). Neste fórum estão reunidos nove importantes membros: *American College of Chest Physicians* (ACCP), *American Thoracic Society* (ATS), *Asian Pacific Society of Respiriology* (APSR), *Asociación Latino Americana de Tórax* (ALAT), *European Respiratory Society* (ERS), *International Union Against Tuberculosis and Lung Diseases* (The Union), *Pan African Thoracic Society* (PATS), *the Global Initiative for Asthma* (GINA) e *the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD) (14). Estas organizações buscam—não só identificar estratégias para

redução da morbimortalidade das doenças respiratórias crônicas, mas também emitir recomendações no que concerne às fragilidades relacionadas ao diagnóstico e, conseqüentemente, tratamentos inadequados.

Mesmo com todo conhecimento científico disponível, assim como avançadas técnicas diagnósticas, ainda existem dificuldades como a determinação do diagnóstico correto e das estimativas de prevalência dessas doenças nas distintas populações, desde que se passou a discutir sua epidemiologia no final da década de 60 (15), até os dias de hoje (10,16,17).

A falta de definição clara e universal, tanto nos estudos epidemiológicos, quanto na caracterização das condições, seja para a asma, seja para DPOC, bem como os métodos utilizados para coleta de dados, fazem com que as estimativas de prevalência variem consideravelmente ao redor do mundo e não sejam facilmente comparáveis, existindo diferenças significativas, não somente entre os países de alta e baixa renda (10,18), mas também diferenças regionais dentro do mesmo país (16,19). No Brasil, por exemplo, foi demonstrado que existe uma diferença importante entre a prevalência de diagnóstico médico de asma e a prevalência de asma ativa em crianças e adolescentes, sendo estas estimativas elevadas e diversas nos diferentes centros do país (19,20). Para os adultos, as estimativas de prevalência da asma e da DPOC são provenientes de inquéritos populacionais, cujos desenhos de estudo diferem daqueles realizados em outros países (21).

Além das estimativas de prevalência, as estimativas de grau de limitação das atividades habituais chamam a atenção para a carga das doenças respiratórias crônicas na população brasileira (21), sendo necessário, ainda, considerar questões como o envelhecimento da população e também o subdiagnóstico e subtratamento, amplamente evidenciado (18,22,23).

Nesse sentido, protocolos como GINA (4) e GOLD (5) constituem documentos norteadores para o diagnóstico, manejo e avaliação contínua dessas condições, cujos tratamentos estão pautados, tanto em abordagens farmacológicas, como em não farmacológicas tradicionais.

No que concerne a estratégias globais para controle dessas condições, além do FIRS (24), estão preconizadas também as recomendações da *Global Alliance Against Respiratory Diseases* (GARD), uma aliança voluntária vinculada à Organização Mundial da Saúde (OMS), a qual reforça a importância de iniciativas governamentais de

disponibilização dos tratamentos adequados e o monitoramento dos desfechos a estes associados, essenciais para redução da carga da doença na população (3,11).

Sob a perspectiva do tratamento adequado, Pavord (25) defende que haveria um impacto global importante se, por exemplo, para os pacientes com diagnóstico de asma estivessem disponíveis beclometasona e salbutamol inalatórios e fosse utilizado algum espaçador, mesmo que caseiro. Nos países de média e baixa renda, entretanto, os diagnósticos não são adequados, beclometasona não é amplamente utilizada, salbutamol, provavelmente é utilizado excessivamente e os profissionais não estão preparados para orientar sobre a confecção e uso de espaçadores (23,25,26).

No Brasil, além disso, pouco se sabe sobre o perfil de uso desses medicamentos pela população (23,26), onde os estudos de utilização de fármacos para doenças respiratórias crônicas são escassos, tanto para as populações adultas, quanto para pediátricas (27–30).

O conhecimento sobre as estimativas nacionais de uso de medicamentos para doenças respiratórias crônicas são essenciais, uma vez que o tratamento para essas condições representa um custo elevado para os sistemas de saúde, os quais vem apresentando crescente escassez de recursos (26,31–33). Do mesmo modo, doenças como a DPOC tendem a aumentar sua prevalência à medida que a população envelhece sendo, nesse sentido, necessárias medidas preventivas e melhor planejamento do sistema de uma forma global (1,21,34).

Nesse cenário, faz-se fundamental compreender o comportamento das doenças respiratórias crônicas, assim como avaliar o perfil de utilização de medicamentos para estas condições no país. Para tanto, o presente trabalho se propõe a avaliar o contexto atual e a evolução das doenças respiratórias crônicas no Brasil nas últimas décadas. Adicionalmente ao cenário epidemiológico, serão analisadas a prevalência de uso de medicamentos na população urbana brasileira, as estimativas de acesso, as fontes de obtenção e os medicamentos mais frequentemente citados, utilizando dados disponíveis através do primeiro inquérito populacional desenhado especificamente para avaliar uso de medicamentos para doenças crônicas e agudas no país. Finalmente, será apresentada uma abordagem sobre o cenário e perspectivas para os estudos de utilização de medicamentos para doenças respiratórias crônicas no nosso país.

### 3. REVISÃO DE LITERATURA

#### 3.1 DOENÇAS RESPIRATÓRIAS CRÔNICAS

Em 1973, Higgins descreveu as doenças respiratórias crônicas como doenças broncopulmonares que incluíam bronquite crônica, enfisema e asma (15). Ao longo dos anos, novas definições foram sendo discutidas (5,35–38) e, atualmente, as doenças respiratórias crônicas são descritas como doenças das vias aéreas e outras estruturas pulmonares, cujas condições mais comuns são a asma, a DPOC, as alergias respiratórias, as doenças pulmonares ocupacionais e a hipertensão pulmonar (39). No presente trabalho, asma e DPOC serão discutidas de forma mais detalhada, considerando-se suas elevadas prevalências e impacto sobre a saúde da população (6–8). No entanto, faz-se importante destacar que, devido a sobreposição da sintomatologia, cada vez mais existe uma tendência em se preocupar menos com os “rótulos” de asma ou DPOC, mas sim prover um tratamento assertivo e individualizado, de acordo com as características inflamatórias e mudanças estruturais que tais condições provocam nos pacientes (25,40).

Asma e DPOC, classificadas como doenças respiratórias obstrutivas (38,41), são as doenças respiratórias crônicas mais comumente vistas na prática clínica (42), acometendo uma elevada parcela da população mundial (10,39). Outras doenças respiratórias crônicas, como bronquiectasias, são menos documentadas e apresentam significância clínica apenas em algumas regiões específicas (10,43).

No contexto da asma e da DPOC está amplamente descrito que portadores dessas condições se caracterizam por necessitarem de maior assistência relacionada à continuidade no cuidado, de acesso ao sistema de saúde e também de medicamentos confiáveis e com valores acessíveis (23).

Em 2016, a DPOC foi a terceira causa de mortalidade mundial causando três milhões de óbitos (44). De acordo com o *Global Burden of Disease* (GBD), asma e DPOC contribuíram com, aproximadamente, 50 mortes para cada 100.000 habitantes em 2017 e, embora as taxas de mortalidade devido a essas condições tenham reduzido, quando comparado com os dados de 1990, DPOC ainda figura como a principal causa de morte entre as doenças respiratórias crônicas (45). No Brasil, as estimativas demonstram que 4,83% de todas as mortes no país ocorrem devido à DPOC (46).

De acordo com estimativas da OMS, a perspectiva era de que a DPOC se tornasse a terceira causa de mortalidade mundial em 2020 (47), o que provavelmente se concretizará levando em conta as estimativas e projeções até o momento (48). Além disso,

a redução observada nos últimos 10 anos, não seria suficiente para reduzir o seu impacto devido ao aumento de mortalidade relacionado a outras causas, tais como neoplasias e doenças degenerativas, também associadas ao envelhecimento da população (9). De fato, métodos mais modernos de projeções vem demonstrando uma redução na mortalidade devido à DPOC, mas essa condição se mantém entre as DCNT com maior mortalidade, apresentando uma perspectiva de que em 2040 ocorram aproximadamente 33 mortes para cada 100.000 habitantes, quando padronizado pela idade, o que contribuirá para 6% de todas as mortes (48).

No que diz respeito à asma, no ano de 2017, em torno de 495 mil pessoas morreram no mundo devido a esta condição (46). Esta doença se apresenta como uma das causas mais comuns de doenças crônicas em crianças, embora a carga da doença tenha impacto também na população adulta (6,25).

As mortes precoces por DPOC e asma ocorrem principalmente nos países em desenvolvimento, devido à pobreza e a sua associação com doenças respiratórias infecciosas, assim como a carência de acesso aos serviços de saúde (49,50). Nesse sentido, as doenças respiratórias crônicas representam um problema global, uma vez que afetam a qualidade de vida e provocam incapacidade, considerando que as mortes precoces tem efeitos adversos e subestimados nas comunidades e nas sociedades de uma forma geral (51,52).

Diversas iniciativas da OMS em conjunto com a GARD recomendam que medidas de prevenção sejam estabelecidas, tais como redução do consumo de tabaco e exposição a agentes ocupacionais e alérgenos, fatores de risco preveníveis e com impacto sobre a manifestação dos sintomas (51).

Algumas medidas tem reduzido a morbidade e a mortalidade, como a utilização de corticoides inalatórios para asma (53) e políticas para redução do consumo de tabaco (24,52,54,55). No entanto, estes planos ainda são fragmentados e precisam ser coordenados, assim como integrados nas atividades de atenção primária (51,52). Uma análise aprofundada sobre o impacto dos investimentos públicos sobre essas iniciativas se faz necessário, a fim de verificar sua efetividade na redução da morbimortalidade dessas condições, principalmente nos países em desenvolvimento onde, muitas vezes, não há um monitoramento contínuo da saúde, assim como da elevada utilização de recursos para seu gerenciamento. A exemplo dos Estados Unidos da América (EUA), onde os investimentos e gastos com os sistemas de saúde, como por exemplo acesso à medicina de precisão e tratamentos inovadores, não representam uma melhor saúde da população



(56), outros países também necessitam racionalizar seus investimentos e garantir melhores desfechos de saúde.

### **3.1.1 Asma**

#### ***3.1.1.1 Definição***

De acordo com *National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) 2007 Update on Asthma Pathophysiology and Treatment Guidelines* (57), asma é uma desordem crônica inflamatória das vias aéreas em que muitas células e elementos celulares tem um papel, em particular mastócitos, eosinófilos, neutrófilos, linfócitos T, macrófagos e células epiteliais. Em indivíduos suscetíveis, esta inflamação causa episódios recorrentes de tosse (particularmente à noite ou cedo da manhã), sibilos, falta de ar e aperto no peito. Esses episódios estão associados a uma obstrução do fluxo aéreo, geralmente reversível, seja espontaneamente ou com tratamento.

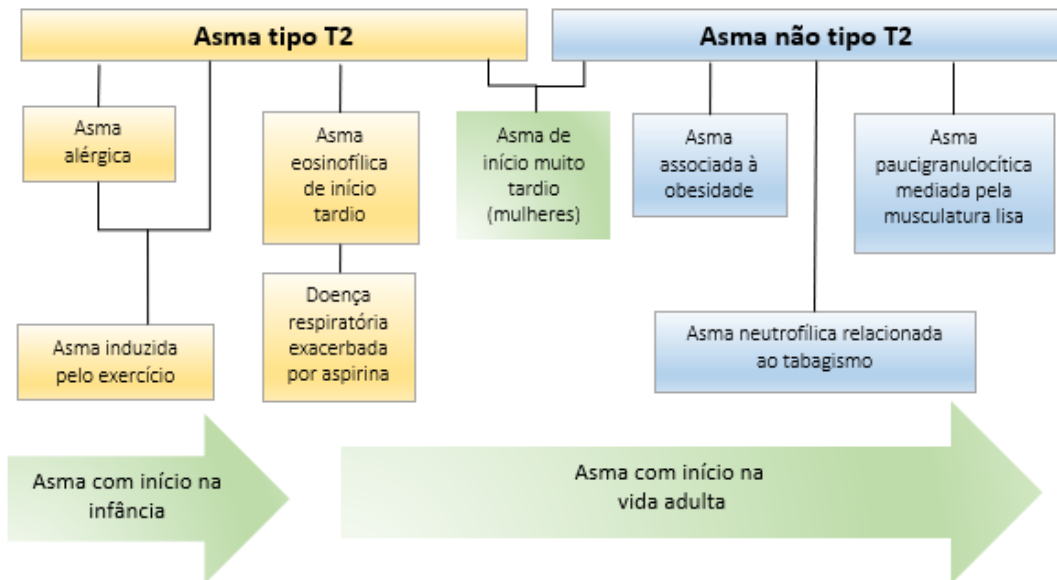
Durante muitos anos, as pesquisas em asma foram direcionadas para os mecanismos inflamatórios; no entanto, estudos recentes tem demonstrado que a asma é uma doença heterogênea, com múltiplas etiologias, mecanismos patológicos complexos e diferentes fenótipos (6,58,59). Um esquema sobre os tipos de asma foi apresentado por Holgart et al.(60), bem como os fatores responsáveis pelo seu surgimento, tanto na infância, quanto na vida adulta (Figura 1).

Os ataques recorrentes de falta de ar e sibilância, que variam em gravidade e frequência de pessoa para pessoa, são decorrentes do edema do revestimento dos brônquios, fazendo com que as vias aéreas se estreitem e reduzam o fluxo de ar para dentro e para fora dos pulmões (61,62). Este estreitamento é usualmente reversível, podendo haver irreversibilidade em alguns pacientes com doença crônica de longa evolução, o chamado “remodelamento brônquico” que é um quadro que o tratamento visa reduzir (62). Na figura 2 pode ser visualizado um exemplo da histopatologia da via aérea de um paciente asmático em que se observa hipertrofia e hiperplasia da musculatura lisa, metaplasia de células caliciformes e espessamento da membrana basal.

Há controvérsias no que diz respeito à evolução do conhecimento sobre a asma ao longo dos anos. Enquanto algumas diretrizes preconizam que não existe cura e que o manejo apropriado pode controlar a doença, permitindo somente uma boa qualidade de vida (61), mais recentemente grupos de pesquisas vem buscando identificar intervenções que modifiquem a doença (como imunoterapias) e também estudar biomarcadores que

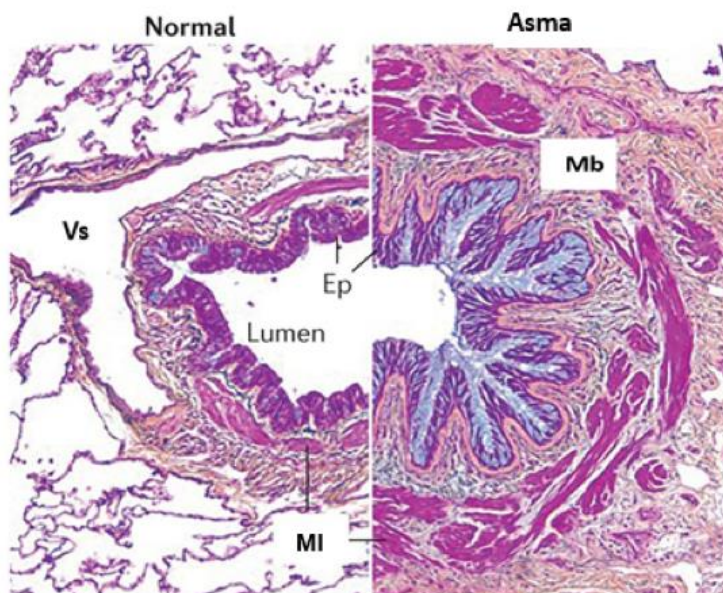
permitam revelar os riscos para desencadear tal condição, visualizando-se, dessa forma, a possibilidade de cura (6,25).

Figura 1 - Tipos de asma e fatores desencadeadores na infância e na vida adulta.



Fonte: Nature Reviews, adaptada de Holgate et al. (60)

Figura 2 - Histopatologia da via aérea normal e na asma.



Fonte: Nature Reviews, adaptada de Holgate et al. (60)

Legenda: Vs: Vasos sanguíneos; Ep: Epitélio; Mb: Membrana basal; MI: Músculo liso

### **3.1.1.2 Epidemiologia**

De acordo com o GINA 2018 e GBD 2017, a prevalência mundial de asma varia de 1% a 18%, nos diversos países, o que representa mais de 330 milhões de pessoas afetadas (46,63).

Para crianças e adolescentes, as estimativas mais confiáveis do perfil epidemiológico da asma, e também de outras doenças respiratórias, foi disponibilizado pelo *International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)*. O ISAAC foi um programa de pesquisa epidemiológica estabelecido em 1991 para investigar a asma, rinite e eczema atópicos em crianças. Esse programa teve o objetivo de promover métodos padronizados que poderiam ser utilizados em vários lugares do mundo, a fim de estudar a prevalência e fatores associados a essas condições (64). O projeto finalizou em 2012, tendo sido fundada a *Global Asthma Network (GAN)* (65) com o objetivo de dar continuidade aos estudos para avaliação da asma. De acordo com o último relatório, a GAN iniciou em 2017 uma coleta global de novos dados sobre prevalência, gravidade, manejo e fatores de risco associados a asma (66). A primeira fase de coleta de dados está prevista para finalizar em 2019, e visa atualizar dados epidemiológicos sobre a asma, até então atualizadas pela síntese global da terceira fase do estudo ISAAC (67).

Nessa fase, cujo trabalho de campo foi realizado de 2001 a 2003, globalmente, a prevalência de sintomas de asma foi de 11,5% para crianças de 6 a 7 anos de idade, enquanto para crianças de 13 a 14 anos de idade a prevalência foi de 14,1% (16). Este estudo destacou, ainda, a ampla variabilidade da prevalência e gravidade das doenças investigadas, não somente entre as regiões e países, mas também entre os centros localizados nos mesmos países e cidades.

Na América Latina, no ano 2000, as estimativas de prevalência de asma foram, para os grupos de idade de 6 a 7 anos e de 13 a 14 anos, de 13,4% e de 12,6%, respectivamente (68). Na terceira fase do ISAAC, estas estimativas foram estratificadas por sexo, sendo de 18,9% para meninos e 15,8% para meninas na menor faixa etária, enquanto para faixa etária maior foi de 14,6% para meninos e 17,1% para meninas (16). Os dados evidenciaram um incremento médio das prevalências ao ano para ambos os grupos de idade, não só na América Latina, mas também em outras partes do mundo (69).

No Brasil, informações compiladas do ISAAC fase três para todos os centros, estimaram a prevalência de asma ativa em 5,7% e de diagnóstico médico de asma 9,7% (20).

Além do ISAAC, outros estudos estimaram a prevalência de asma em crianças e adolescentes no Brasil, entre eles a Pesquisa Nacional em Saúde do Escolar (PeNSE) (19) e o Estudo de Riscos Cardiovasculares em Adolescentes (ERICA) (70). O estudo PeNSE, realizado em 2012, avaliou a situação de saúde de adolescentes brasileiros no nono ano do ensino médio. Nesse estudo, a prevalência de chiado nos últimos 12 meses nos adolescentes foi de 23,2%, enquanto o relato de diagnóstico de asma foi de 12,4% (19). Já no estudo ERICA, conduzido nos anos de 2013 e 2014 e cujo objetivo era avaliar a prevalência de fatores de risco em crianças e adolescentes de 12 a 17 anos matriculados em escolas públicas e privadas do país, a prevalência de asma foi de 13,1% para asma ativa, enquanto 8,7% foi a prevalência de diagnóstico médico auto-referido (70).

No que diz respeito à população adulta, as informações referentes a prevalência da asma nos países de baixa renda, de uma forma geral, são menos consistentes do que aquelas para crianças (23). A atual iniciativa da GAN também visa coletar informações sobre a população adulta (66), usando método padronizado e de acordo com o utilizado pelo ISAAC.

A *World Health Survey* (WHS), um inquérito com instrumentos validados e implementado pela OMS entre 2002 e 2004, teve o intuito de gerar informações sobre a saúde das populações adultas, incluindo questões sobre doenças respiratórias. A WHS foi aplicada em 70 países e dados de 2010 estimaram que a prevalência de diagnóstico médico de asma variou de 1,8% no Vietnã a 32,8% na Austrália (71). No Brasil essa estimativa em adultos foi de 12,4%(72).

Entre as doenças mais prevalentes no mundo, em 1990 a asma figurava na 22ª posição; de 1990 a 2006 constatou-se uma redução da prevalência (ajustada para idade) de 14,1%, passando a ocupar a 27ª posição(46). No GBD 2017 a asma figura como a 23ª doença-com maior prevalência global entre os homens (73), não estando presente entre as 30 doenças mais prevalentes entre as mulheres.

Países como EUA, Canadá, Austrália e alguns países da União Europeia realizam o monitoramento das estimativas de saúde da população, tanto através de bases de dados, quanto por meio de grandes inquéritos populacionais, tais como o *National Health and Nutrition Examination Survey* – NHANES/CDC (74) (Estados Unidos da América), o *Canadian Health Measures Survey* e *Canadian Chronic Disease Surveillance System* (CCDSS) (75,76) (Canadá), o *National Health Survey* - NHS (77) (Austrália) e o *European Health Interview Survey* – EHIS (78) e *European Community Respiratory Health Survey* – ECRHS (79) (Europa). Esses inquéritos permitem, tanto monitorizar os

indicadores gerais de saúde, quanto aqueles específicos para asma e DPOC, incluindo ainda a avaliação da utilização de recursos para o manejo dessas condições.

O NHANES/CDC mantém as estimativas dessas doenças acessíveis, apresentando-as de forma estratificada de acordo com sexo, idade, raça e nacionalidade, entre outras. Para a população americana, no ano de 2017, as estimativas de asma foram de 7,7% na população adulta, sendo que mulheres apresentaram um percentual mais elevado que homens (9,3% e 6,4%, respectivamente). No que diz respeito à raça, negros apresentaram uma prevalência de asma de 10,1%, seguido por brancos com 8,1% e hispânicos, com 6,4% (74,80).

No Canadá, as estimativas mais atualizadas apresentam percentual de 19,6% de diagnóstico de asma na população entre 15 e 19 anos, sendo esta a faixa etária de maior prevalência (81). Na Europa, dentre os 27 membros da União Europeia, o Reino Unido apresenta a maior proporção de asmáticos, sendo que as mulheres referem maior prevalência do que os homens, 10,7% e 8,0%, respectivamente (82). Na Austrália, a condição apresentou uma prevalência de 11,2% entre 2017 e 2018. Comparado com 2007-2008 a prevalência foi mais elevada (9,9%), afetando, atualmente 2,7 milhões de pessoas nesse país. Assim como em outros países do mundo, a prevalência foi mais elevada em mulheres do que em homens, 12,3% e 10,2%, respectivamente (77).

No Brasil, tanto a Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios (PNAD) conduzida nos anos de 2003 e 2008, quanto a pesquisa Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEL), avaliaram a prevalência de asma, enfisema ou bronquite crônica, de forma agrupada. Os resultados da PNAD 2003 e 2008 apresentaram prevalências dessas condições de 5,08% e 4,97%, respectivamente (83,84). De acordo com o VIGITEL, a frequência de adultos que referiram ter alguma dessas condições variou entre 4,1% em Natal e 11,7% em Porto Alegre. Nessa capital, também foi mais frequente o diagnóstico médico de asma entre as mulheres (12,7%) (85).

Já na Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) conduzida em 2013, foi estimada a prevalência de diagnóstico médico de asma na população adulta brasileira em 4,4%, também com maior prevalência entre as mulheres do que em homens, 5,1% e 3,6%, respectivamente (86).

Estimativas atualizadas sobre a asma no Brasil estão disponibilizadas pelo GBD 2017, apresentando, aproximadamente, 4 mil casos prevalentes de asma para cada 100.000 pessoas, sendo o Estado Santa Catarina com o número de casos prevalentes mais

elevado (5,607 casos para cada 100.000 pessoas), enquanto o Maranhão apresenta a menor prevalência (3,861 casos para cada 100.000 pessoas), para ambos os sexos e para idades padronizadas (46).

### ***3.1.1.3 Fatores de risco e etiologia***

As causas que desencadeiam a asma não são completamente conhecidas, resultando de interações complexas entre múltiplos fatores ambientais e influências genéticas (87). Alguns autores diferenciam os fatores de risco dos conhecidos “gatilhos” (desencadeantes), considerando os fatores ambientais como os gatilhos que pioram a asma naqueles pacientes com a doença já estabelecida (62). Esses fatores de risco ambientais podem agir de forma diferente em cada indivíduo devido à predisposição genética individual de cada um (25). Outros fatores de risco bem estudados são sexo, hiper-reatividade das vias aéreas, atopia, alérgenos, infecções, uso de tabaco, obesidade e fatores perinatais (87).

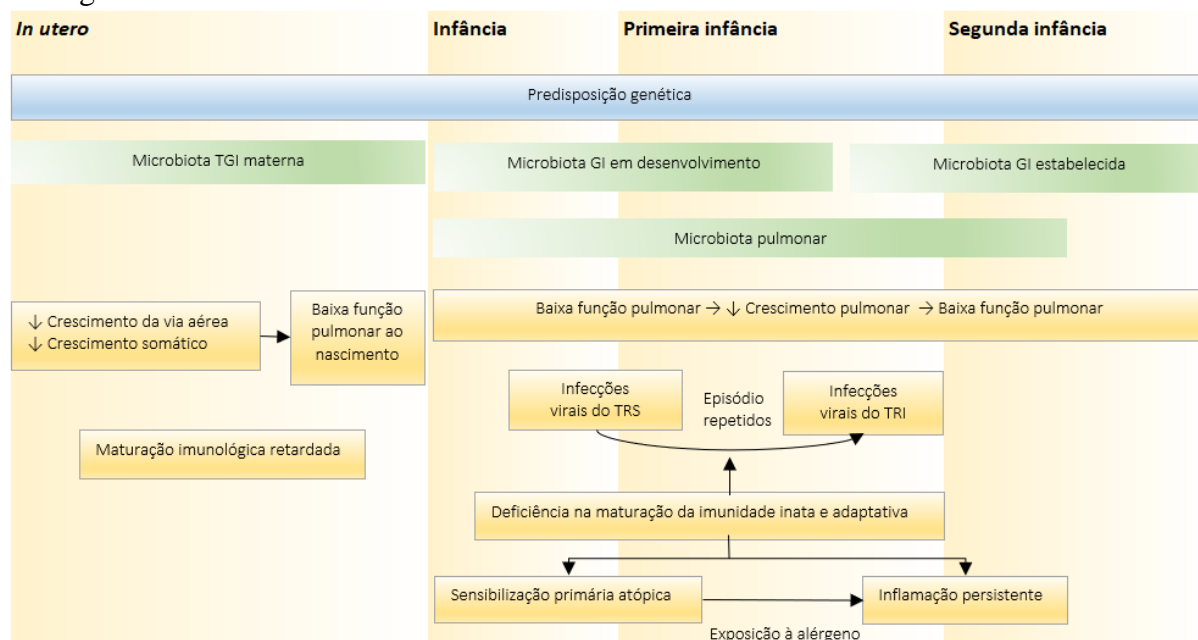
A heterogeneidade dos mecanismos imunológicos na asma vem sendo melhor compreendida nos últimos anos devido, principalmente, a evolução de técnicas diagnósticas. Essa evolução, no entanto, é limitada na população infantil devido à dificuldade na condução de procedimentos invasivos (6). A figura 3 apresenta um esquema resumindo os fatores de risco envolvidos nos mecanismos da asma nos diferentes estágios do desenvolvimento, desde a vida intrauterina até o final da infância. Nessa representação, destaca-se uma variedade de vias que agem simultaneamente, principalmente devidas a exposições exógenas virais, além da predisposição genética, presente ao longo de todo o desenvolvimento (60).

### ***3.1.1.2 Diagnóstico***

O diagnóstico da asma é baseado na história clínica que identifica os sintomas respiratórios (sintomatologia geralmente intermitente, relacionadas à inflamação e a obstrução das vias aéreas) (62) e da demonstração objetiva da limitação do fluxo aéreo, geralmente variável. Vários métodos estão disponíveis para avaliar a limitação do fluxo de ar, sendo que a espirometria, preferencialmente antes e após uso de broncodilatador, é o método principal em pacientes com idade maior que 5 anos. Embora com menor exatidão diagnóstica, a medida do pico do fluxo expiratório (PFE) pode ser utilizada como substituto, quando há limitação de recursos e/ou dificuldades operacionais (4). Nos casos

duvidosos é possível realizar testes padronizados de broncoprovocação, com estímulo farmacológico (geralmente metacolina) ou por exercício.

Figura 3 - Asma como uma doença relacionada ao desenvolvimento e seus fatores etiológicos.



Fonte: Nature Reviews Primers, adaptada de Holgate et al. (60).

Legenda: TGI: Trato gastrointestinal; TRS: Trato respiratório superior; TRI: Trato respiratório inferior.

A limitação do fluxo de ar é tradicionalmente definida como a razão entre a medida do volume expiratório forçado no primeiro segundo ( $VEF_1$ ) e a capacidade vital forçada (CVF). A razão  $VEF_1/CVF$  é normalmente maior que 0,75-0,80 em adultos e maior que 0,90 em crianças (4,59,63). A avaliação da reversibilidade da obstrução do fluxo através da espirometria também é um componente utilizado para o diagnóstico. Internacionalmente, a reversibilidade em adultos é definida por um aumento da  $VEF_1 \geq 12\%$  em relação ao valor basal e pelo menos 200 ml em 10-15 minutos após o uso de 200-400  $\mu\text{g}$  de salbutamol inalado; em crianças o critério é somente aumento  $VEF_1$  de 12% em relação ao valor basal antes do broncodilatador (88). A medida da espirometria deve ser padronizada, havendo publicações específicas sobre a técnica adequada (89). No Brasil, há um critério alternativo, derivado de dados nacionais, que é definido pelo aumento após broncodilatador de 7% em relação ao valor previsto associado a um aumento absoluto de 200 ml (90).

Embora as medidas da função pulmonar não estejam fortemente correlacionadas com os sintomas ou outras medidas de controle da asma, essas medidas fornecem informações adicionais sobre os diferentes aspectos do controle da doença. Pacientes com

asma podem ter uma baixa percepção da gravidade de sintomas e da limitação ao fluxo aéreo, especialmente se convivem há anos com a condição (4).

O nível de gravidade da asma é avaliado retrospectivamente de acordo com o controle dos sintomas e exacerbações, a partir do tratamento requerido para sua manutenção. A distinção entre asma grave da asma não controlada devido à falta de adesão ao tratamento ou uso incorreto do dispositivo inalatório é um ponto crítico no manejo da condição (63). O quadro 1 apresenta a classificação da gravidade da asma.

Outro desafio é o diagnóstico diferencial da asma e suas comorbidades, sejam estas associadas com a asma, como por exemplo rinite e sinusite, sejam aquelas não relacionadas, como obesidade, refluxo gastroesofágico, apneia obstrutiva do sono e sobreposição asma-DPOC, representando um risco de baixo controle da doença e, conseqüentemente, piora na qualidade de vida dos pacientes, quando subdiagnosticadas (6,63).

Quadro 1 - Classificação da gravidade da asma.

Gravidade	Características*
Asma leve	Bem controlada com os passos iniciais do protocolo de tratamento (estágios 1 e 2), ou seja, medicamentos de alívio conforme a necessidade e em monoterapia, ou baixas doses de corticosteroide inalatório, receptores de leucotrienos ou cromonas.
Asma moderada	Bem controlada com medicamentos preconizados no estágio 3 de manejo, por exemplo, baixa dose de corticosteroide associado a beta adrenérgico de longa duração.
Asma grave	Doença que requer tratamento preconizado nas etapas subsequentes, estágios 4 e 5, por exemplo, altas doses de corticosteroide associado a beta adrenérgico de longa duração, para prevenir a falta de controle ou que permanece descontrolada, mesmo com esse tratamento.

Fonte: Adaptado de GINA 2018 (63).

\* Os estágios para o manejo da asma serão apresentados em maior detalhe na seção 3.2.4-Diretrizes para o tratamento farmacológico da asma.

### **3.1.2 Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC)**

#### ***3.1.2.1 Definição***

A DPOC é definida como uma doença comum, prevenível e tratável, caracterizada por sintomas respiratórios persistentes e limitação do fluxo aéreo, devido a anormalidades alveolares e/ou das vias aéreas, e, usualmente causada por exposição significativa a partículas ou gases nocivos (5). A DPOC geralmente é uma combinação de enfisema, definido histologicamente por destruição do tecido pulmonar, e a bronquite crônica,



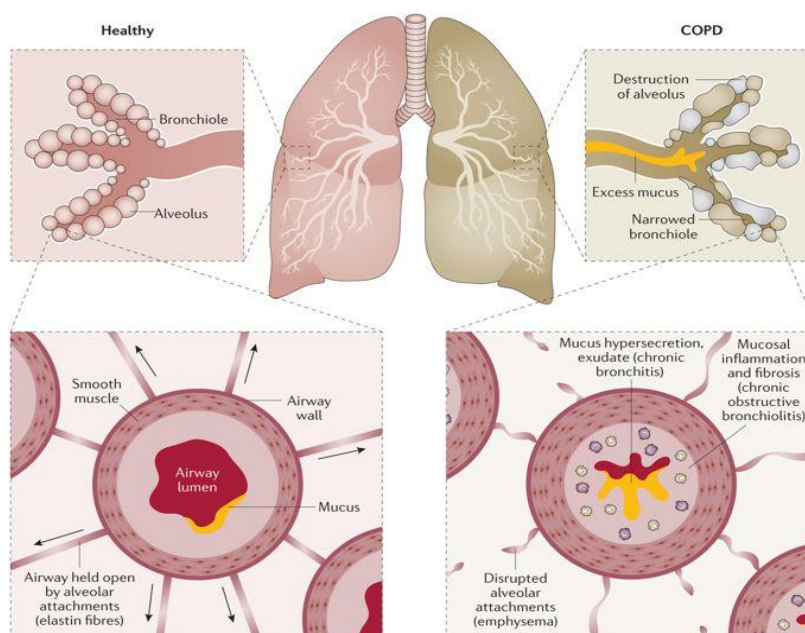
caracterizada clinicamente com tosse e produção de escarro na maioria dos dias por mais de 3 meses, durante dois anos consecutivos (36).

A iniciativa GOLD não inclui termos como “enfisema” e “bronquite crônica” em sua definição. Enfisema é apenas uma das características estruturais que pode estar presente em pacientes com DPOC. A bronquite crônica, por sua vez, pode estar presente em apenas uma parcela dos pacientes que apresentam DPOC (5), existindo um percentual considerável de sobreposição entre estas condições e a DPOC (91). É necessária a demonstração objetiva da limitação ao fluxo aéreo, isto é, teste de função pulmonar demonstrando anormalidade de padrão obstrutivo. Sendo assim, paciente com enfisema em exame de imagem e/ou pacientes com sintomas de bronquite crônica, que apresentem espirometria normal, não são considerados pacientes com DPOC.

Outra definição é dada pela *American Thoracic Society* (ATS) e pela *European Respiratory Society* (ERS), as quais descrevem a DPOC como “um estado de doença prevenível e tratável caracterizado por uma limitação do fluxo aéreo que não é completamente reversível. Essa limitação do fluxo de ar é usualmente progressiva e está associada com uma resposta inflamatória pulmonar anormal a partículas nocivas ou gases, primariamente causada pelo consumo de cigarro e que, embora afete os pulmões, também leva a consequências sistêmicas significantes”(36). Esse processo progressivo da doença inclui o remodelamento de pequenas estruturas aéreas e perda da elasticidade devido a destruição do parênquima, resultando em declínio progressivo do VEF<sub>1</sub>, esvaziamento pulmonar inadequado na expiração e subsequente hiperinflação estática e dinâmica (7). A figura 4 apresenta as alterações estruturais, comparando-se uma via aérea normal com aquelas encontradas na DPOC, observando-se a destruição das paredes alveolares, hipersecreção de muco, redução do lumen dos brônquios e bronquíolos e infiltrado de células inflamatórias nas vias aéreas.

Os dados de prevalência da DPOC variam amplamente, assim como os de asma e de outras doenças respiratórias crônicas, principalmente devido as diferenças entre os métodos de pesquisa, métodos de projeções de estimativas e critérios diagnósticos, sendo esse um problema recorrente ao longo das últimas décadas (92–94). Dados do GBD revelam que o número de casos no mundo inteiro foi de 174,5 milhões em 2015, tendo essa estimativa variado consideravelmente em relação ao apresentado em 2013 (328,5 milhões), devido a alteração na metodologia para identificação de casos sintomáticos, de acordo com critérios do GOLD (10).

Figura 4 - Alterações estruturais das vias aéreas na DPOC.



Fonte: Nature Reviews Disease Primers, adaptada de Barnes et al. (95).

### 3.1.2.2 Epidemiologia

O *Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD)*(96) e o *Latin American Project for Research in Pulmonary Obstruction (PLATINO)*(17) disponibilizam estimativas para DPOC, os quais utilizam o mesmo protocolo de pesquisa. A estimativa de prevalência global de DPOC de acordo com o estudo BOLD em 2006 foi de 10,1%, sendo mais elevada em homens (11,8%) do que nas mulheres (8,5%) (97). De acordo com estimativas do estudo PLATINO, conduzido em 2005 na América Latina, a prevalência de DPOC variou de 7,8% na cidade do México a 20% em Montevideu (17).

Estudos demonstram que subdiagnósticos, assim como diagnósticos equivocados, ocorrem em pelo menos 72% dos casos, podendo atingir até 93%, que é um valor mais alto do que o relatado para hipertensão, hipercolesterolemia e doenças similares, sendo que o subdiagnóstico ocorre principalmente em jovens (17,18,22,98,99). Pessoas que nunca fumaram e pacientes com doenças menos graves também tem o diagnóstico comprometido (18,100), possivelmente devido a dificuldades na definição da sintomatologia.

Em um modelo epidemiológico de meta-regressão foi estimado que as prevalências de DPOC nas regiões da OMS, no ano de 2010, para indivíduos com idade maior de 30 anos, foram de 9,7% no sudoeste da Ásia e 15,2% nas Américas (93). Já nos modelos estimados pelo GBD 2016 foi indicada uma prevalência global de 3,6%, estando

a menor prevalência na Libéria (2,0%), enquanto a maior estimativa no oeste da Ásia (7,2%) (45). Estimativas atualizadas pelo GBD em 2017 apresentaram uma prevalência global em torno de 4% do total de casos prevalentes (46).

No Brasil, a prevalência de DPOC na cidade de São Paulo, de acordo com o estudo PLATINO em 2005 foi de 15,8% (17,99). Outros inquéritos realizados no Brasil estimaram as doenças respiratórias crônicas agrupadas, como já exposto anteriormente, exceto a PNS 2013, que estimou uma prevalência de DPOC de 1,8% (21).

Estimativas do GBD 2017 estão disponíveis para o Brasil, indicando uma prevalência de 4,3%, fazendo com que esta prevalência figure entre as 10 mais elevadas do mundo (45).

### ***3.1.2.3 Fatores de risco e etiologia***

O fator mais importante que leva ao desenvolvimento da DPOC é o consumo de tabaco (101,102), embora não fumantes também sejam acometidos pela doença (100). O cigarro causa a destruição do tecido pulmonar e a obstrução das pequenas vias aéreas, levando a enfisema e bronquite (42). Tabagismo passivo, fumaça em ambientes internos, exposições e inalações ocupacionais em agricultura, mineração, construção, transporte e fabricação representam riscos para DPOC em todo o mundo. Outros riscos para DPOC, especialmente em jovens, mulheres e residentes em países em desenvolvimento (100) incluem síndromes genéticas, como deficiência de alfa-1-antitripsina, poluição do ar externo e outras doenças que envolvem as vias aéreas, como asma crônica e tuberculose. Exposição à fumaça na infância (44) e fatores relacionados à dieta (100), também podem predispor para o desenvolvimento de doença pulmonar crônica na vida adulta.

Indivíduos expostos aos mesmos fatores de risco, podem ou não desenvolver DPOC, já que essa condição é o resultado de uma complexa inter-relação entre fatores de risco clínicos e moleculares (genéticos) (5,103). Embora os fatores genéticos tenham um papel importante em modificar o risco de DPOC em fumantes, existem outros fatores envolvidos: gênero pode influenciar no consumo de cigarro e exposições ocupacionais e ambientais; perfil socioeconômico pode estar relacionado ao peso ao nascer (e seu impacto no crescimento e desenvolvimento pulmonar e, por sua vez, a suscetibilidade no desenvolvimento de doenças); e maior expectativa de vida, que permitirá maior tempo de exposição aos fatores de risco (5).

De acordo com Eisner et al. (100), mais estudos ainda são necessários para definir um efeito causal da exposição à poluição do ar externo, fumo passivo, resíduos de biomassa, dieta e asma no desenvolvimento da DPOC. Para esses fatores, embora os estudos tenham demonstrado associação com a ocorrência da doença, ainda são necessários mais pesquisas com delineamentos adequados, incluindo número de participantes fumantes e não fumantes e também o controle por confundidores (100).

#### ***3.1.2.4 Diagnóstico***

Recomenda-se que seja considerado o diagnóstico da DPOC e realizada espirometria em todos os pacientes que relataram qualquer combinação de dispneia, tosse crônica ou produção crônica de escarro, especialmente quando há história de exposição a gatilhos para DPOC (consumo de tabaco, poeira ocupacional, poluição do ar interna por combustíveis de biomassa) (5,104). História familiar de doença pulmonar crônica ou presença de comorbidades associadas, incluindo doença cardíaca, síndrome metabólica, osteoporose, apneia do sono, depressão e câncer de pulmão (5,91), também são recomendações para que se considere a presença de DPOC.

Testes de função pulmonar, especialmente espirometria, são os pilares para avaliação de pacientes com suspeita de DPOC (91) e necessários para estabelecer o diagnóstico na presença dos sintomas e fatores de risco (5), estando preconizado que um coeficiente  $VEF_1/CVF < 0,7$  após o uso de broncodilatador (em geral, 15-20 minutos após salbutamol 200-400 µg inalado) confirma a presença de limitação persistente ao fluxo aéreo (5). Testes de laboratório como alfa-1 antitripsina e peptídeo natriurético cerebral, não são utilizados para confirmação do diagnóstico de DPOC, mas podem ser utilizados para excluir outras causas de dispneia e comorbidades (91).

A espirometria é considerada como uma medida objetiva utilizada para determinar também a gravidade da limitação do fluxo de ar, avaliação da resposta aos medicamentos e a progressão do curso da doença (91). A classificação da gravidade da limitação do fluxo aéreo é definida a partir do percentual do valor predito de  $VEF_1$ , conforme o quadro 2 (5):

A iniciativa GOLD recomenda, ainda, que a gravidade da doença seja determinada, não só através da gravidade da limitação do fluxo aéreo, mas também considerando-se o perfil de sintomatologia de acordo com o questionário *Modified British Medical Research Council* (mMRC) e outros questionários específicos para avaliação de

pacientes com DPOC, como o *COPD Assessment Test* (CAT<sub>tm</sub>) e o *COPD Control Questionnaire* (CCQ), os quais são menos complexos e acessíveis para serem aplicados na prática clínica (5). A avaliação do risco de exacerbações, assim como o diagnóstico de comorbidades, completam a avaliação de pacientes com DPOC e constitui uma ferramenta definida como “ABCD” que permite uma avaliação completa do paciente não somente considerando a espirometria, mas também visando prevenir exacerbações (5). A figura 5 apresenta a ferramenta ABCD, adaptada de acordo com o protocolo GOLD.

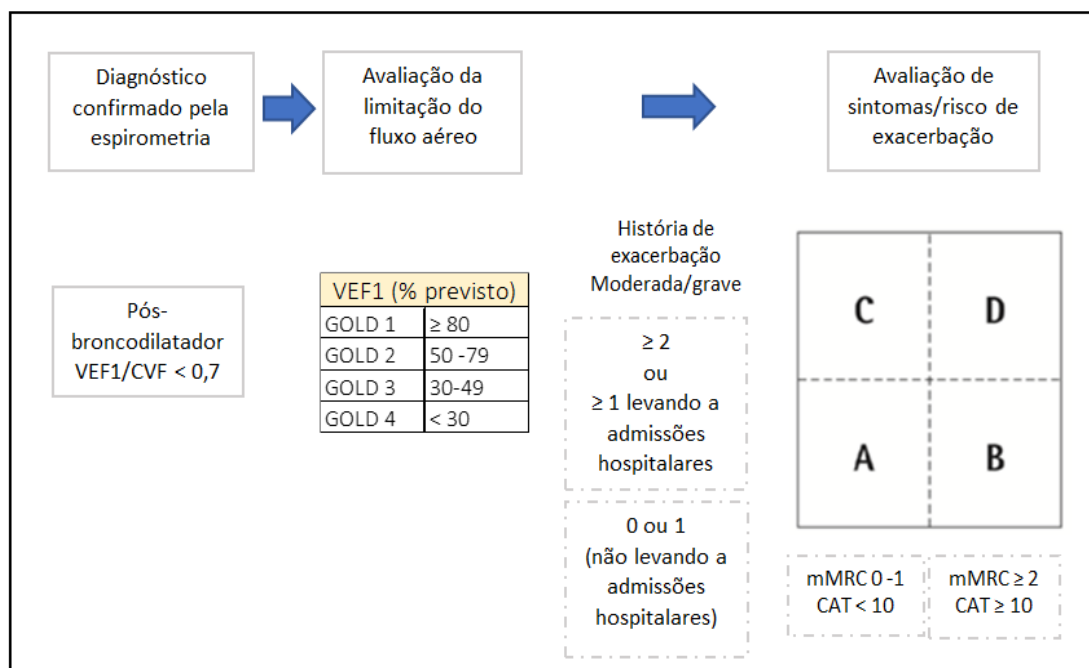
Quadro 2 - Classificação GOLD para DPOC, de acordo com a limitação do fluxo aéreo\*.

Classificação GOLD	Gravidade	% VEF <sub>1</sub> previsto
GOLD 1	Leve	≥ 80
GOLD 2	Moderada	50 -79
GOLD 3	Grave	30-49
GOLD 4	Muito grave	< 30

Fonte: Adaptada de GOLD 2018 (5).

\*Destaca-se que em todas as classes o coeficiente VEF<sub>1</sub>/CVF deve ser menor que 0,7.

Figura 5 - Ferramenta ABCD para avaliação da DPOC.

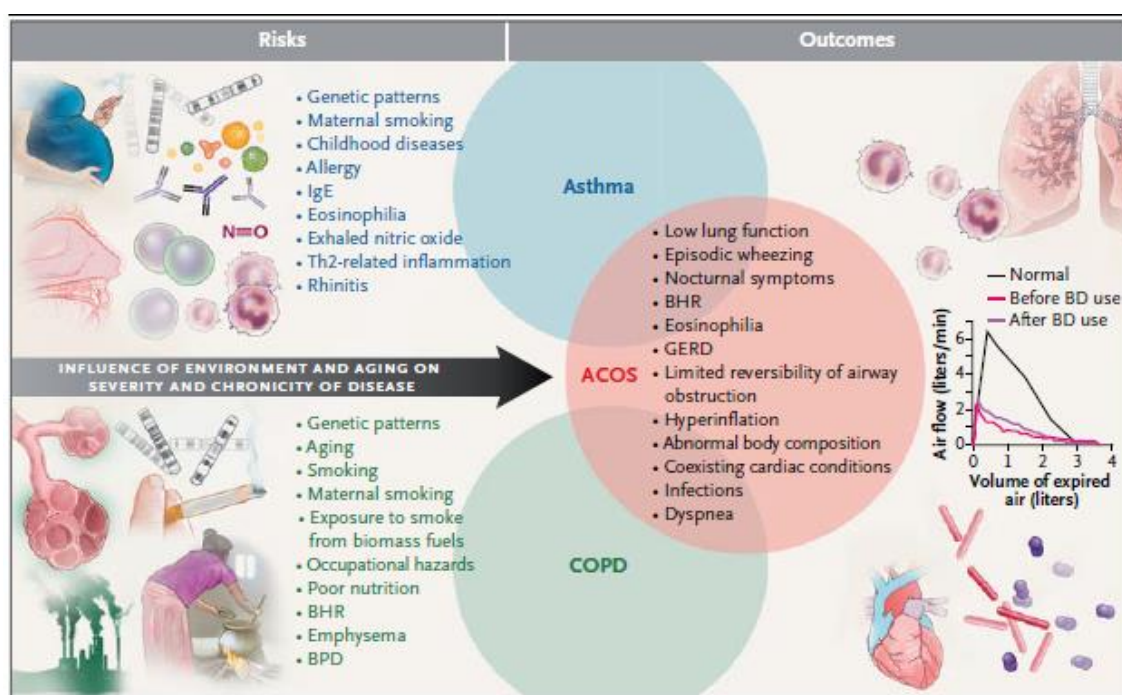


Fonte: Adaptada de GOLD 2018 (5).

### 3.1.3 Sobreposição de asma e DPOC (ACOS)

O termo sobreposição asma-DPOC (*ACOS – asthma-COPD overlap syndrome*) descreve uma condição clínica e não uma doença única (105), já que os pacientes podem apresentar doenças com mecanismos e gravidade distintas, além de características clínicas comuns, tanto de asma, quanto da DPOC (8). Os fatores de risco e o efeito do envelhecimento sobre essa condição são apresentados na Figura 6.

Figura 6 - Fatores de risco para asma e DPOC e a influência do ambiente e envelhecimento na gravidade e cronicidade da condição.



Fonte: Adaptada de Drazen et al. (8).

As taxas de prevalência de sobreposição asma-DPOC estão entre 15 e 55%, variando de acordo com gênero e idade, sendo que esta faixa ampla reflete a variedade de critérios utilizados para diagnosticar ambas as condições (105). Nos pacientes com DPOC, estima-se que esta condição esteja presente entre 15 e 45% dos casos (106).

A maioria dos estudos e diretrizes tratam asma e DPOC de forma individual, excluindo pacientes que tenham características de ambas condições (105). Existe uma necessidade urgente de mais pesquisas nesse tópico, a fim de orientar para uma melhor identificação e tratamento apropriado (105,107). Um estudo recente demonstrou que pacientes com ACOS tem um risco aumentado de atendimentos de emergência e também

tempo de internação, quando comparados a pacientes com asma ou DPOC, individualmente (108).

Não há, no entanto, consenso de que o rótulo “overlap” seja benéfico para fins de diagnóstico e tratamento. Especialistas questionam essa definição, uma vez que existe um grande potencial para uma classificação equivocada, podendo provocar o uso inapropriado de corticosteroides inalatórios e agonistas beta-2 de longa duração em monoterapia (25). Os estudos epidemiológicos geralmente não consideram este diagnóstico, utilizando critério dicotômico de asma ou DPOC.

### **3.1.4 Doenças respiratórias crônicas específicas na população pediátrica e adolescente**

As doenças da infância são o resultado de interconexões complexas entre as características genéticas, ambientais e fatores relacionados ao desenvolvimento (109). Diversas doenças respiratórias acometem a população pediátrica, entre as quais a asma, considerada a doença respiratória crônica mais comum na infância, pode provocar elevada morbidade não somente nesta fase, mas também ao longo da vida (25,109,110). A complexidade do diagnóstico e o manejo incorreto e inadequado são descritos como os principais fatores para danos a longo prazo (24).

Ribeiro et al. (111) revisaram a literatura sobre doenças respiratórias em crianças, apresentando a denominação “Doenças Pulmonares Obstrutivas Crônicas em Crianças (DPOCC)”. De acordo com os autores, aquelas de maior prevalência são a asma, a sibilância recorrente em lactentes (SRL) e a displasia broncopulmonar (DBP) (111).

Asma na infância, semelhante a adultos, baseia-se em avaliação clínica e espirométrica, embora em pacientes menores de 5 anos seja difícil a comprovação funcional pulmonar. Já a SRL ocorre em crianças menores de dois anos de vida e que manifestam pelo menos três episódios de sibilância, em espaço de seis meses. Embora a asma seja a causa mais comum, é um diagnóstico de exclusão. Enquanto a DBP deve ser considerada em qualquer neonato que permanece dependente de oxigênio em concentrações acima de 21% por um período maior ou igual a 28 dias (109,111).

Para asma, as estimativas do perfil epidemiológico são disponibilizadas pelo ISAAC (64), não sendo abordadas as questões dos tratamentos farmacológicos e não farmacológicos através desse estudo. Para sibilância recorrente, as estimativas são conhecidas através do *International Study of Wheezing in Infants* (EISL), tendo sido

avaliada a prevalência, gravidade e características do tratamento em crianças menores de um ano em 6 países da América Latina (112).

A SRL se manifesta entre o primeiro e segundo ano de vida e sua prevalência vai de 15% a 60%, enquanto a DBP se manifesta somente no primeiro ano de vida e sua prevalência chega a 26% em recém nascidos de baixo peso (111).

Dentre as inúmeras dificuldades no diagnóstico e manejo dessas condições na população pediátrica, pode-se citar a variabilidade da sintomatologia, do nascimento a vida adulta (113,114); a similaridade dos sintomas entre as condições respiratórias crônicas na infância (111); a falta de biomarcadores que auxiliem no correto diagnóstico e manejo das diferentes condições crônicas nessa população (25); e, ainda, a falta de interpretação, ou interpretação errônea, dos sibilos, tanto por familiares, quanto por profissionais da saúde (115–118).

Estudos demonstram que a prevalência de sibilos é elevada, podendo chegar a 16,6% no primeiro ano de vida (112,119,120), sendo considerado um dos principais fatores que levam as consultas de urgência na população pediátrica, e também de diagnóstico e tratamentos equivocados (113–117,121,122), o que constitui uma enorme sobrecarga financeira para os sistemas de saúde (123).

A asma se mantém como a condição crônica mais comum em crianças (124), não tendo ocorrido os avanços esperados com relação a adoção de *guidelines*, melhora no diagnóstico e manejo adequado (110,124). O início da doença na infância está geralmente associado à eczema, rinite ou alergia alimentar, história familiar de asma, assim como presença de chiado devido ou não a infecções respiratórias virais. Um terço das crianças que chamam na infância continuarão com chiado na vida adulta (6), enquanto aquelas com asma severa apresentam um risco maior que 30 vezes de DPOC, quando comparado a crianças que não tiveram asma (25). Crianças com asma não alérgica, por sua vez, provavelmente terão a condição resolvida durante a adolescência (6,60).

### 3.2 FARMACOLOGIA DAS DOENÇAS RESPIRATÓRIAS CRÔNICAS

A farmacologia das condições relacionadas às vias aéreas está orientada para o tratamento da obstrução dessas estruturas, particularmente na terapia da asma e da DPOC (125). Ambas condições são caracterizadas como inflamações crônicas, embora apresentem diferenças, tanto nos mecanismos inflamatórios, quanto nas respostas aos tratamentos (126), por isso a necessidade de uma abordagem distinta para cada uma delas.



A seguir é apresentada uma breve revisão sobre os principais mecanismos das doenças, alvo dos tratamentos farmacológicos, e também as vias de administração e classes de medicamentos mais frequentemente utilizadas para o seu manejo.

### **3.2.1 Mecanismos da asma e da DPOC**

De acordo com Barnes et al. (126), de uma forma geral, o mecanismo da asma pode ser caracterizado pela ativação de mastócitos, infiltração de eosinófilos, linfócitos T helper 2 (TH2) e linfócitos inatos do tipo 2 (ILC2). A ativação dos mastócitos por alérgenos e o estímulo físico libera mediadores broncoconstritores, tais como histamina, leucotrieno D4 (LTD4) e prostaglandinas D2, as quais causam broncoconstrição, extravasamento microvascular e exsudação de plasma (126,127). O número aumentado de mastócitos na musculatura lisa das vias aéreas é uma das características da asma (126).

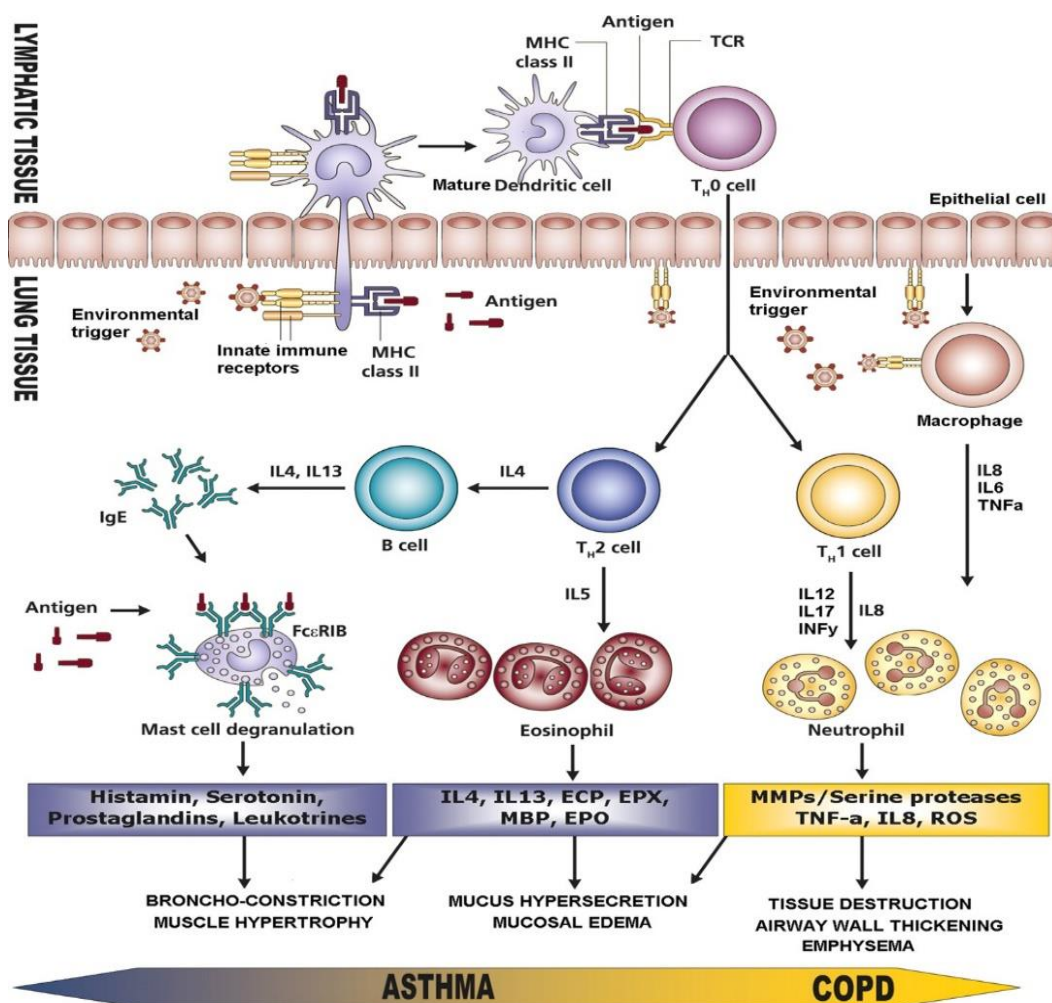
Para DPOC, o padrão do mecanismo inflamatório é diferente daquele observado na asma. Na DPOC existe uma predominância de neutrófilos, macrófagos, linfócitos T citotóxicos (Tc1) e células T helper-17 (Th17). A inflamação afeta predominantemente pequenas estruturas das vias aéreas, resultando em estreitamento progressivo dessas vias e fibrose (bronquiolite obstrutiva crônica), bem como destruição do parênquima pulmonar com destruição das paredes alveolares (enfisema). Essas alterações provocam fechamento da via respiratória na expiração, o que leva à alçapamento aéreo e hiperinflação, particularmente no exercício (hiperinsuflação dinâmica). Isso explica a falta de ar no esforço e limitação durante o exercício físico, os quais são sintomas característicos da DPOC (126).

A figura 7 apresenta os mecanismos moleculares comparando as vias envolvidas em cada uma das condições. Estes são os principais alvos farmacológicos, sendo que a via de administração de medicamentos tem fundamental importância para ambas condições.

### **3.2.2 Vias de administração de medicamentos**

Os medicamentos podem ser administrados através das vias oral, parenteral e também por inalação. De acordo com as diretrizes, a escolha dependerá do medicamento, da doença respiratória (126), da gravidade da condição e também das preferências dos pacientes (4,5).

Figura 7 - Mecanismos moleculares da asma e da DPOC.



Fonte: Adaptado de Bezemer GFG et al.(127).

### 3.2.2.1 Via inalatória

Essa via é a preferida para muitos medicamentos, já que exerce um efeito direto nas vias aéreas e apresenta menos efeitos adversos sistêmicos (128). Além disso, é a única forma de administração de alguns medicamentos, como, por exemplo, os anticolinérgicos (5).

A distribuição dos medicamentos ao longo da via respiratória (da orofaringe até os pulmões) dependerá do tamanho das partículas e também do método de administração. O uso de espaçadores poderá reduzir a quantidade de medicamento depositado na orofaringe e, conseqüentemente, reduzirá a quantidade de medicamento deglutido e absorvido pelo trato gastrointestinal, com redução de efeitos sistêmicos (59).

Para os medicamentos inalatórios existe uma gama de dispositivos que visam otimizar a terapia farmacológica. Esses dispositivos, no entanto, nem sempre são corretamente utilizados pelos pacientes, familiares ou cuidadores, causando problemas relacionados à dificuldade no manuseio e uso inadequado, comprometendo, dessa forma, a adesão ao tratamento e, conseqüentemente, reduzindo a efetividade do tratamento (109,128–132).

Os dispositivos utilizados para terapia inalatória podem ser classificados em quatro tipos (130,131): (i) Inaladores pressurizados dosimetrados, com ou sem câmara expansora (Pressurized metered dose inhalers - pMDIs); (ii) Inaladores de pó seco (Dry powder inhalers - DPIs) – não adequados para crianças em idade pré-escolar, uma vez que necessitam de uma força adequada de inalação para vaporizar o medicamento (128); (iii) Nebulizadores tradicionais e (iv) Inaladores de névoa suave, por exemplo Respimat® Névoa Suave™ (131,133).

### ***3.2.2.2 Via oral***

Tanto para o tratamento da asma, quanto para o da DPOC (134) a via de preferência continua sendo a inalatória (126,134). Entretanto, quando administrados por via oral, de uma forma geral, faz-se necessário uma dose muito mais elevada em relação à via inalatória para atingir o mesmo efeito. Com o aumento da dose, aumentam também os efeitos adversos, por isso alguns medicamentos são indicados somente após avaliação do seu risco-benefício (126). A classe de medicamentos mais comumente utilizada por via oral são os corticosteróides.

### ***3.2.2.3 Via parenteral***

Nas doenças respiratórias, a via parenteral fica reservada para administração de medicamentos para pacientes com exacerbações graves ou quando os medicamentos não são devidamente absorvidos pelo trato gastrointestinal ou, ainda, para administração de vacinas como a da influenza, preconizadas para todos os pacientes com asma e DPOC (5,63). A reposição da enzima alfa-1 antitripsina, no caso de pacientes com DPOC (5,134), assim como a administração de imunobiológicos, como anticorpos monoclonais para a asma (135), também tem essa via como uma alternativa, devido principalmente às características desses medicamentos.

### 3.2.3 Classes farmacológicas e principais representantes

#### 3.2.3.1 Broncodilatadores

Essa classe de medicamentos relaxa a musculatura lisa das vias aéreas causando a reversão imediata da broncoconstrição, agindo também como broncoprotetor, uma vez que também podem prevenir a broncoconstrição (126).

Abaixo estão descritas os três tipos de broncodilatadores (4,5,136):

a) Agonistas beta-2 adrenérgicos (simpatomiméticos)

Os agonistas beta-2 se dividem em uso sistêmico e uso inalatório, estando subdivididos, ainda, em de curta e de longa duração (SABA e LABA, respectivamente).

Os *SABA* (*Short-acting beta2-agonists*), são os beta-2 agonistas de curta duração (4 a 6 horas) amplamente utilizados pela via inalatória no tratamento da asma. Essa utilização se dá devido ao seu antagonismo funcional na broncoconstrição, sendo o medicamento de escolha para tratar a asma aguda. A via inalatória é preferível à via oral devido à redução dos efeitos sistêmicos. Esses medicamentos devem ser prescritos nos regimes “se necessário”, para alívio da sintomatologia e não para o tratamento da doença. Dentre os medicamentos disponíveis nessa classe estão salbutamol, fenoterol e terbutalina, entre outros.

Os *LABA* (*Long-acting beta2-agonists*), são os beta-2 agonistas de longa duração, os quais são representados, principalmente, pelo salmeterol, formoterol, indacaterol, vilanterol e arformoterol (este último não disponível no Brasil). Esses medicamentos tem um papel importante tanto no tratamento da asma quanto na DPOC. As suas ações broncodilatadoras tem um tempo de ação de mais de 12 horas e também protegem contra broncoconstrição por um igual período.

A frequência de administração pode variar de duas vezes ao dia com os LABA, para quatro a seis vezes ao dia com SABA. Para pacientes com DPOC, foram desenvolvidos medicamentos como indacaterol, com tempo de duração de 24 horas. A monoterapia com LABA não está indicada para pacientes com asma.

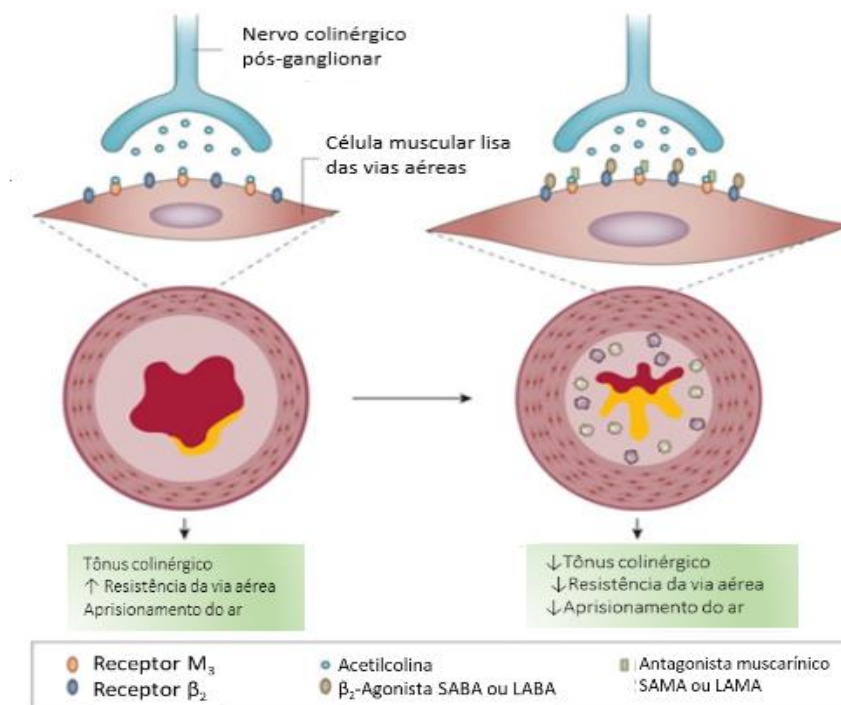
b) Agentes anticolinérgicos (antagonistas dos receptores muscarínicos)(126)

Os antagonistas muscarínicos também são divididos em agentes de curta e longa duração, SAMA e LAMA, respectivamente.

Os *SAMA* (*Short-acting muscarinic antagonist*) são representados pelo brometo de ipratrópio. Os *LAMA* (*Long-acting muscarinic antagonist*) são representados pelo o tiotrópio, o glicopirrônio e o umeclidínio.

Esses medicamentos tem um efeito inibidor da constrição diretamente na musculatura lisa dos brônquios. A ação dos agentes antimuscarínicos antagoniza o efeito da acetilcolina, resultando em broncodilatação e redução da secreção de muco. Esses medicamentos se tornaram, ao longo do tempo, os medicamentos de escolha para o tratamento da DPOC (5). A figura 8 mostra uma representação esquemática dos principais broncodilatadores nas vias respiratórias.

Figura 8 - Efeito dos agonistas beta adrenérgicos e anticolinérgicos nas vias respiratórias.



Fonte: Nature Reviews, adaptada de Barnes et al. (95).

Legenda: SABA: *Short-acting beta2-agonists*; LABA: *Long-acting beta2-agonists*; SAMA: *Short-acting muscarinic antagonist*; LAMA: *Long-acting muscarinic antagonist*.

#### a) Metilxantinas

São medicamentos com estrutura semelhante à cafeína e tem sido utilizados no tratamento da asma desde 1930. São representadas pela amionofilina, teofilina e bamifilina. A teofilina ainda é amplamente utilizada nos países em desenvolvimento devido ao seu baixo custo. O mecanismo de ação da teofilina ainda é incerto, mas se acredita que, além do seu efeito broncodilatador, atuando em receptores não-seletivos da

fosfodiesterase (5), uma série de mecanismos moleculares atuam em uma ação não-broncodilatadora (126).

Estes medicamentos não são recomendados para uso rotineiro nos protocolos atuais, seja para asma, seja para DPOC, tendo em vista sua baixa eficácia na redução de exacerbações e a frequência de efeitos adversos (5,63).

### **3.2.3.2 Corticosteroides**

Os corticoides tem efeitos anti-inflamatórios e imunossupressores. Agem através da ligação a receptores específicos no citoplasma das células, transporte para o núcleo e ligação específica ao DNA, reduzindo fatores pro-inflamatórios, citocinas e quimoquinas (tais como TNF-alfa, GM-CSF, interleucinas 1, 2, 4, 5 e 8), seja bloqueando a síntese quanto inibindo a produção de receptores das mesmas em alguns cenários.

A introdução dos corticosteroides inalatórios (ICS - *Inhaled corticosteroids*), revolucionou o tratamento da asma, tendo em vista que reduziram os efeitos adversos causados pela sua utilização através da via sistêmica (25).

Como a asma é uma doença inflamatória crônica, os ICS são considerados terapia de primeira escolha, excetuando os pacientes com doença mais leve intermitente que não apresentem critérios de gravidade nem crises frequentes (4,90). Em contraste, os ICS são muito menos eficazes na DPOC e só devem ser utilizados em pacientes com doença grave que apresentem exacerbações frequentes ou sobreposição asma-DPOC (ACOS). Dentre os principais representantes dos ICS estão a beclometasona, a budesonida, a mometasona, a fluticasona e a ciclesonida, sendo que os três últimos representantes não estão descritos como medicamentos de escolha para o tratamento da asma, de acordo com a diretriz nacional definida pelo Ministério da Saúde (MS) (136).

Os corticosteroides sistêmicos estão indicados na asma aguda, caso a função pulmonar seja 30% da predita e/ou para pacientes que não tenham uma melhora significativa com os beta-2 agonistas inalatórios. Os fármacos hidrocortisona, metilprednisolona, prednisolona e prednisona são os principais representantes dessa classe para o tratamento através da via sistêmica das doenças respiratórias (136). Os corticoides sistêmicos também são utilizados para tratamento da exacerbação da DPOC (5). Há controvérsia em relação à dose a ser utilizada tanto na asma quanto na DPOC, mas a tendência é o uso de doses menores e por tempo de tratamento mais curto.

#### **3.2.3.4 Inibidores da fosfodiesterase**

Os inibidores da fosfodiesterase-4 (PDE-4i) relaxam a musculatura lisa e inibem as células inflamatórias. O representante dessa classe é o roflumilaste, aprovado pela Anvisa para o tratamento da DPOC grave, o qual é indicado uma vez ao dia e não tem atividade broncodilatadora direta (5). Este medicamento age sobretudo sobre o padrão bronquítico (tosse e produção de escarro), e visa prevenir exacerbações. No entanto, é utilizado como terceira linha de tratamento, tendo em vista seus efeitos adversos (náusea, vômito e perda de peso) (134).

#### **3.2.3.5 Cromonas**

O cromoglicato de sódio é um derivado do khellin, um remédio herbal egípcio, tem mecanismo de ação através da estabilização das membranas dos mastócitos e é utilizado para proteger contra alérgenos, não oferecendo qualquer efeito broncodilatador (126).

Embora o cromoglicato tenha um bom perfil de segurança e tenha sido utilizado no passado, seu uso tem diminuído consideravelmente, tendo em vista o uso mais generalizado dos ICS, os quais são mais eficazes, especialmente nas crianças (126). Além disso requerem um cuidado adicional no manuseio e limpeza dos dispositivos para aplicação do medicamento, devido ao risco de obstrução (63).

#### **3.2.3.6 Antagonistas de mediadores**

São representantes dessa classe os anti-histamínicos H1 e os antileucotrienos.

Evidências sugerem que os anti-histamínicos não tenham um efeito importante no tratamento da asma, mesmo aqueles de nova geração como a cetirizina, não devendo ser utilizado no manejo da doença (59).

Os antileucotrienos (*Leukotrien receptor antagonists – LTRA*), cujo principal representante no Brasil é o montelucaste sódico, agem bloqueando os receptores do cisteinil-leucotrienos. Os LTRA são menos efetivos que os ICS (62), embora sejam apropriados tanto para o início da terapia de controle em pacientes que não podem utilizar os ICS, seja por efeitos colaterais, seja por outros motivos relacionados à terapia (63), quanto como terapia adicional em pacientes não controlados com baixas doses de ICS

(62). Esse medicamento também é indicado para pacientes com rinite alérgica concomitante à asma (63).

### ***3.2.3.7 Terapias imunomoduladoras***

Omalizumabe é um medicamento que inibe as reações mediadas por IgE (anti-IgE), e tem demonstrado reduzir exacerbações em pacientes com asma grave não controlada (62). Esse medicamento, no entanto, não faz parte do conjunto de medicamentos oferecidos amplamente para o tratamento dessa condição, sobretudo pelo custo elevado, apesar de eficácia comprovada em ensaios clínicos (25). Assim como o anti-IgE, os medicamentos anti-interleucina-5 (anti-IL5) como mepolizumabe subcutâneo, reslizumabe intravenoso, ou benralizumabe subcutâneo, são indicados como terapia adicional no tratamento da asma grave eosinofílica não controlada (63,135). Todos estes medicamentos foram recentemente aprovados pela ANVISA para o tratamento da asma alérgica grave, tendo o omalizumabe sido o primeiro a ser aprovado (137) sem ter sido incorporado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS (CONITEC) (138).

Medicamentos novos estão em desenvolvimento, tendo como alvos as citocinas IL-4, IL-3 e TSLP (135), mas sua utilização clínica ainda é limitada, por serem menos efetivos do que o esperado, ou por apresentarem um perfil toxicológico indesejado (126).

Os anticorpos monoclonais tem sido estudados como alvos terapêuticos para asma, com estudos recentes demonstrando que o mepolizumabe e benralizumabe também podem ter efeito positivos em pacientes com DPOC (134,139,140).

### ***3.2.3.8 Antibióticos, mucolíticos e agentes antioxidantes***

De acordo com a iniciativa GOLD 2018, estudos recentes tem demonstrado que o uso regular de antibióticos como azitromicina ou eritromicina (macrolídeos) podem reduzir a taxa de exacerbação em pacientes com DPOC, estando, no entanto associado com risco de resistência bacteriana e outras complicações (5). Para a asma, a recomendação do GINA 2018 é que antibióticos não sejam prescritos para tratamento de exacerbações, a menos que haja evidência de infecção pulmonar. O uso de antibióticos de amplo espectro também é desencorajado no primeiro ano de vida para o tratamento da asma (63).



Os mucolíticos como carbocisteína e N-acetilcisteína estão recomendados apenas para o tratamento de pacientes que não estejam recebendo corticosteróides para o tratamento da DPOC, podendo reduzir exacerbações (5).

### ***3.2.3.9 Terapias para cessação do tabagismo***

Embora não atuem diretamente como alvo farmacológico para tratamento da asma e DPOC, a cessação do tabagismo é uma etapa fundamental para o manejo dessas condições. No caso da DPOC, o abandono do hábito de fumar tem um papel importante na evolução natural da doença (5), sendo um componente crucial na terapia (134). Produtos utilizados para reposição de nicotina tem demonstrado efetividade na taxas de abstinência, sendo utilizados em diferentes formas farmacêuticas, como adesivos transdérmicos, gomas de mascar, spray nasal, entre outras (5). E-cigarretes, embora amplamente utilizados, ainda apresentam sua efetividade controversa (134,141).

Além de medicamentos para reposição de nicotina, são também utilizadas outras classes farmacológicas, como vareniclina, bupropiona e nortriptilina, os quais são utilizados como terapia de suporte (5). Os fármacos para cessação do tabagismo devem empregados juntamente com terapia cognitivo-comportamental para melhorar as taxas de efetividade.

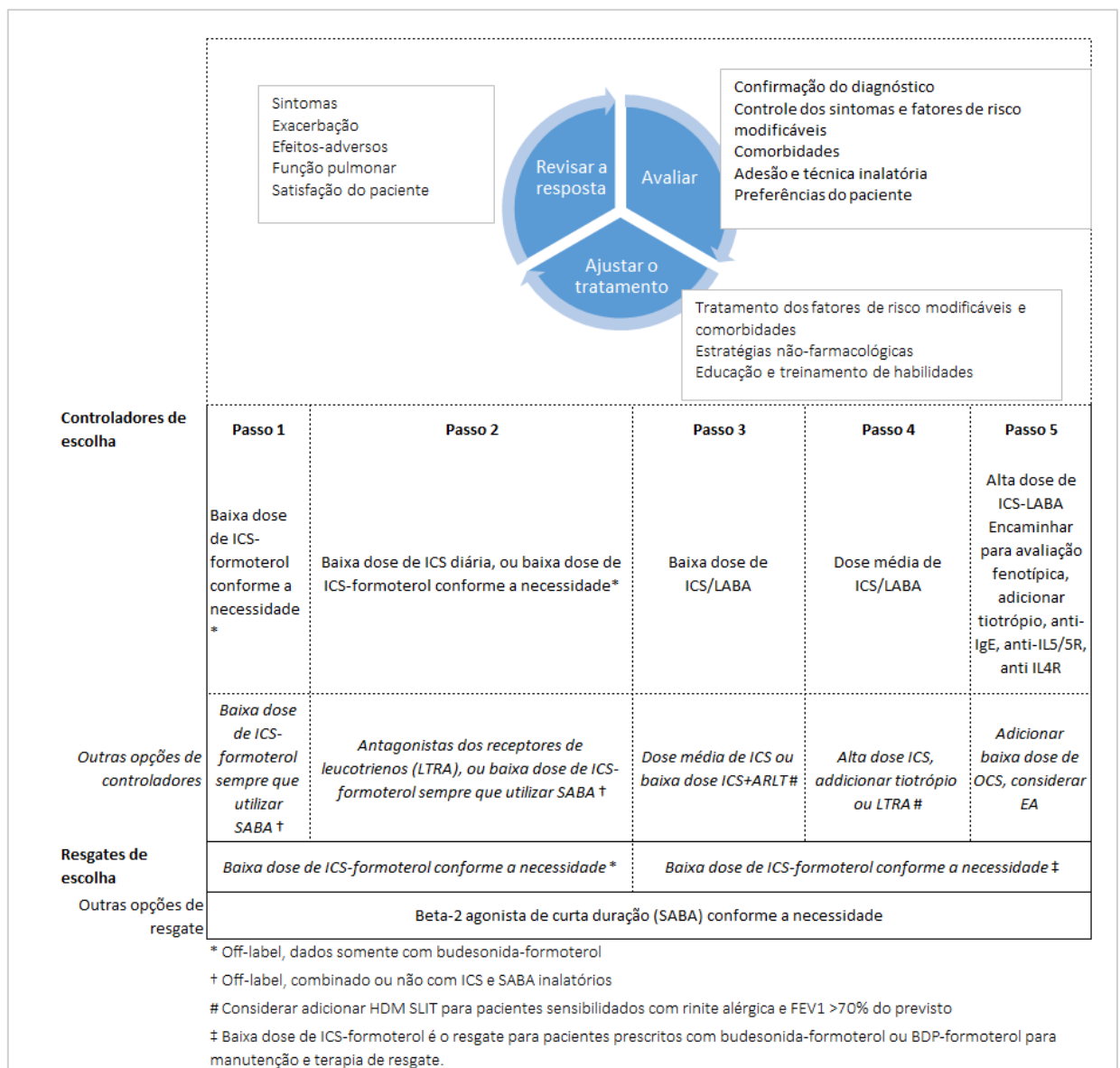
### **3.2.4 Diretrizes para o tratamento farmacológico da asma**

Dentre os princípios gerais para atingir as metas no manejo da asma estão os seguintes: o controle dos sintomas e a redução do risco de exacerbação (que podem levar a consultas em emergências, hospitalizações ou mesmo óbito), de dano das vias aéreas e de efeitos adversos dos medicamentos. Preconiza-se, ainda, que essas metas devam ser estabelecidas através de uma parceria entre o paciente e a equipe de saúde responsável pelo manejo da condição (4).

A comissão de asma da Lancet considera uma “terceira era” no manejo da doença (25). A primeira, tendo sido considerada a “era dos broncodilatadores” (1960 a 1987), a segunda, a “era da inflamação” (até 2012) e a terceira como sendo aquela que preconiza o reconhecimento da heterogeneidade da condição e então utilize tratamentos individualizados para cada paciente (25). Essas recomendações são recentes e ainda precisam ser difundidas entre todas as partes interessadas. Atualmente, as recomendações mais amplamente utilizadas são provenientes do GINA (37), o qual é revisado de acordo com a melhor evidência disponível e publicado anualmente.

As diretrizes são baseadas no nível de controle da asma, onde o tratamento é iniciado por beta agonistas de curta duração, com adição de baixa dose de corticosteroide para asma leve, agregando combinações de corticosteroides inalatórios ou beta agonistas de longa duração para asma moderada, e aumentando-se a dose de corticosteroide na combinação dos inaladores, a fim de obter o controle da asma grave. Essa sequência descreve, resumidamente, o algoritmo para o manejo da doença e segue de acordo com o ciclo: avaliação, tratamento e revisão da resposta do paciente (4,25). A figura 9 apresenta um esquema geral para o manejo da asma de acordo com as recomendações do GINA 2018.

Figura 9 - Visão geral do algoritmo de manejo da asma de acordo com recomendações do GINA 2019.



Fonte: Adaptado de GINA 2019 (142).

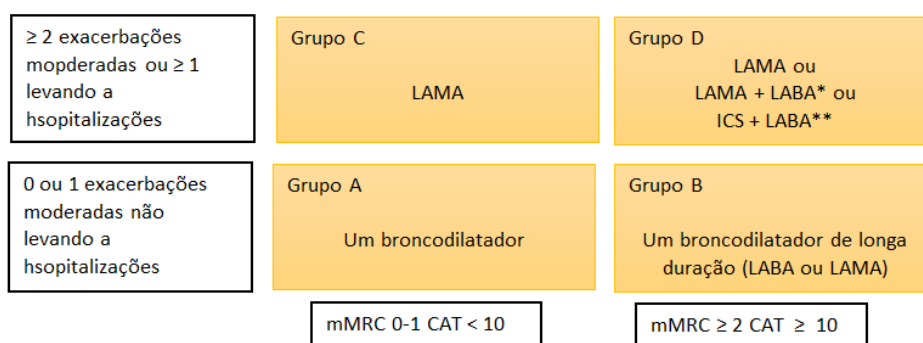
### 3.2.5 Diretrizes para o tratamento farmacológico da DPOC

O tratamento da DPOC tem os seguintes objetivos: (a) redução da progressão da doença; (b) alívio dos sintomas; (c) melhora do perfil de saúde; (d) melhora da tolerância ao exercício; (e); prevenção e tratamento de exacerbações e complicações e (f) redução da mortalidade (143).

A identificação e redução da exposição aos fatores de risco são pontos-chave no manejo da doença (98). O estímulo para o abandono do hábito de fumar, figura como medida principal, utilizando-se estratégias farmacológicas, a fim de aumentar o tempo de abstinência (5). A terapia farmacológica deve ser individualizada, sendo efetiva para redução dos sintomas, da frequência e gravidade das exacerbações e também melhorando o perfil de saúde e a tolerância para realização de exercícios (5,134).

Assim como para o manejo da asma, estratégias de escalonamento são preconizadas. Para DPOC, no entanto, os pacientes são classificados de acordo com um sistema ABCD, em que a recomendação de terapia com a indicação de broncodilatadores de curta ou longa duração no grupo A, com o subsequente aumento de dose ou inclusão de um segundo broncodilatador. O tratamento de longo prazo com corticosteroides inalatórios associados a broncodilatadores de ação prolongada ajudam pacientes com exacerbações recorrentes e obstrução grave do fluxo aéreo (98). A adição de roflumilaste dependerá das características individuais de cada paciente, assim como a de macrolídeos. A figura 10 apresenta o algoritmo para o tratamento farmacológico inicial da DPOC, de acordo com o GOLD 2019 (144).

Figura 10 - Algoritmo para tratamento farmacológico inicial da DPOC de acordo com recomendações do GOLD 2019.



\* Considerar se altamente sintomático (CAT >20)

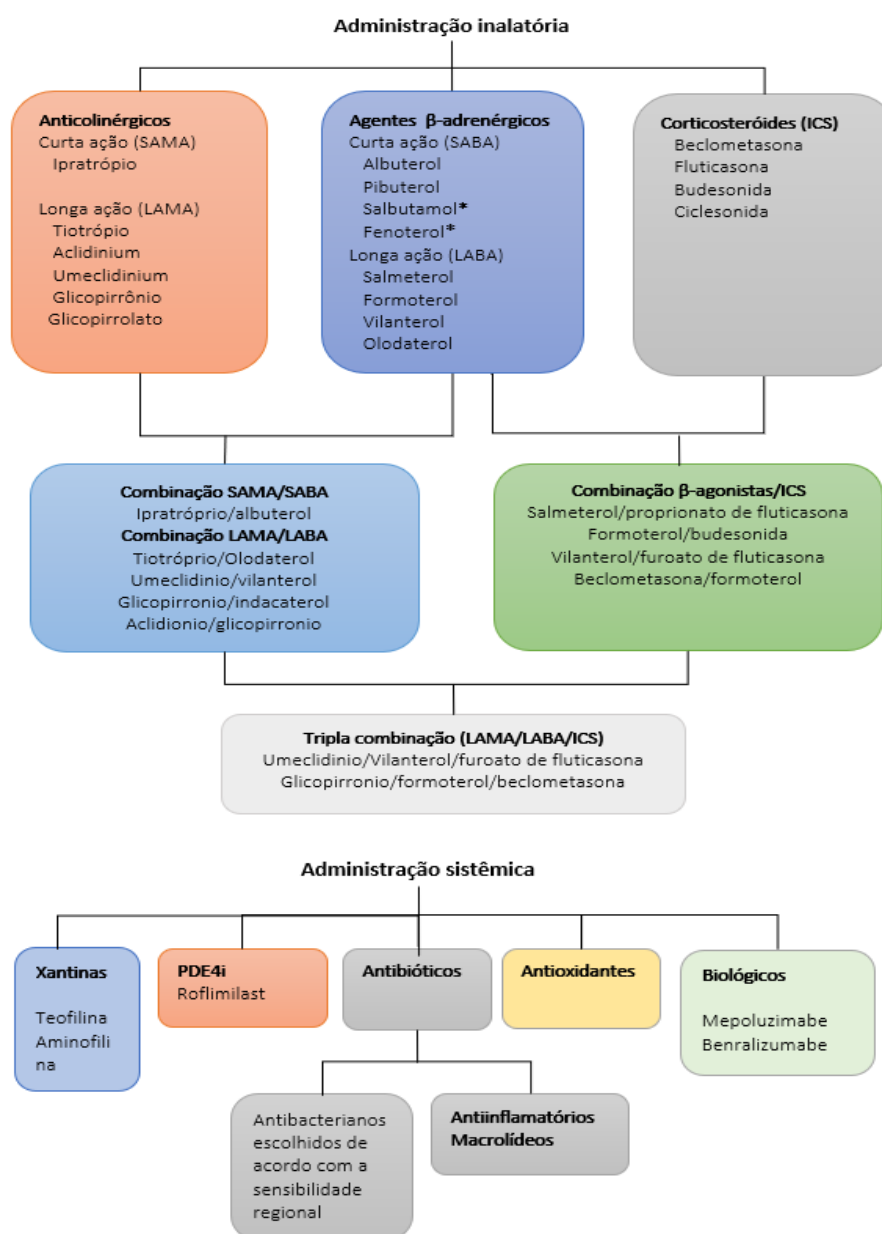
\*\* Considerar se contagem sanguínea de eosinófilos ≥ 300 células/μL

Fonte: Adaptado de GBD 2019 (144).

De acordo com as recomendações do GOLD 2019, se o tratamento inicial for apropriado, este deve ser mantido. Caso contrário, deve-se seguir o algoritmo de escalonamento e de escalonamento de medicamentos, o qual considera como alvos a dispneia e as exacerbações, avaliando as respostas, ajustando e revisando a estratégia.

Celli et al. revisaram a terapia medicamentosa atualmente disponível para DPOC (134), cujo esquema resumido é apresentado na figura 11.

Figura 11 - Esquema das classes utilizadas no tratamento da DPOC.



Fonte: Adaptada e modificada de Celli et al.(134). Medicamentos identificados com asterisco (salbutamol e fenoterol) foram incluídos na figura por também serem medicamentos utilizados para o manejo da DPOC no Brasil.

### 3.3 INDICADORES DE SAÚDE E AS DOENÇAS RESPIRATÓRIAS CRÔNICAS

#### 3.3.1 Uma visão geral sobre os indicadores de saúde

De acordo com definição adotada pela Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), os indicadores são medidas-síntese que contêm informação relevante sobre determinados atributos e dimensões do estado de saúde, bem como do desempenho do sistema de saúde (145), com o intuito de direcionar a tomada de decisão (146). Existem diferentes objetivos para utilização dos indicadores de saúde, assim como critérios bem estabelecidos para sua construção. Nesse sentido, os indicadores devem permitir a compreensão de determinado sistema nas dimensões de espaço-pessoa-tempo e com isso subsidiar a implementação de melhorias (146,147). Os indicadores de uma forma geral são categorizados de acordo com sua medida matemática (medidas absolutas ou relativas), sua interpretação epidemiológica (prevalência e incidência) e pelo tipo de indicador (indicadores de fatores de risco comportamentais, morbidade, mortalidade e também de avaliação de serviços de saúde) (146).

A lista mais recente dos 100 principais indicadores de referência global foi publicada em 2015, composta por indicadores de estados de saúde, como os de mortalidade, de fatores de risco, como uso de tabaco, cobertura de serviços, representado, por exemplo, pela cobertura vacinal, assim como para sistemas de saúde, como os indicadores de acesso e gastos com saúde. Estes são considerados indicadores prioritários para disponibilização de informações sobre a situação de saúde e tendências tanto em nível nacional, quanto global, estando alinhada aos *Millennium Development Goals* (MDGs) (148).

No Brasil, a Rede Interagencial de Informações para a Saúde (RIPSA), apoiada pelo MS e pela OPAS, e realizada em colaboração com o Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde (BIREME) disponibiliza o acesso aos Indicadores e Dados Básicos para a Saúde (IDB). Esses indicadores são o resultado de uma integração entre as instituições responsáveis pelos principais sistemas de informação de base nacional utilizados - MS, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada (IPEA) e Ministério da Previdência Social. O Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) é responsável por organizar as informações e, entre outras funções, gerar os arquivos para Internet, com os dados básicos e os indicadores calculados (149).

A construção desses indicadores, no entanto, requer um trabalho considerável, levando em conta as limitações atreladas ao processo de obtenção de dados desde a coleta até o registro e sua organização (146,150).

Os indicadores de saúde global vêm sendo desenvolvidos e disponibilizados pela OMS e a demanda aumentou ao longo dos anos, assim como a complexidade dos métodos de análises. Em 2007 o *Institute for Health Metrics and Evaluation* (IHME) passou a gerar estimativas e projeções de indicadores de saúde, salientando suas diferenças entre aqueles mensurados pela OMS. O objetivo do GBD tem sido comparar medidas de perda de saúde, assim como fatores de risco, de acordo com o sexo e região geográfica de diferentes partes do mundo (150).

Assim como a OMS, a iniciativa conduzida pelo IHME na produção de estimativas de saúde global recebe uma série de críticas, as quais são relacionadas principalmente à complexidade de condução dos métodos por eles utilizados (150). O incontestável é que, salvo limitações que precisam ser interpretadas criticamente, todas essas métricas utilizadas para mensurar estados de saúde visam otimizar a alocação de recursos para melhoria da saúde das populações (151).

Em 1994 Murray (152) publicou uma nova medida para mensuração da carga das doenças, o qual foi definido como incapacidade ajustada pelos anos de vida (*Disability-Adjusted Life Years – DALY*). Essa métrica foi definida pelo Banco Mundial, posteriormente utilizada pela OMS como uma medida de carga da doença (151) e, atualmente, também é utilizada pelo IHME (73). É um indicador que mede simultaneamente o impacto da mortalidade e dos problemas de saúde que afetam a qualidade de vida dos indivíduos através dos anos de vida perdidos, seja por morte prematura (*Years of Life Lost – YLL*, Anos de vida perdidos por morte prematura), seja incapacidade (*Years Lived with Disability – YLD*, Anos de vida vividos com incapacidade), em relação a um objetivo de vida ideal. Nesse sentido, o cálculo dos DALYs utiliza princípios igualitários, ou seja, utiliza a mesma expectativa de vida "ideal" para todos os subgrupos de população, excluindo-se todas as características não relacionadas à saúde (como raça, status socioeconômico ou ocupação), além da idade e do sexo, considerando o cálculo dos anos perdidos de vida saudável. Além disso, utiliza-se o mesmo "peso de incapacidade" para todos que vivem um ano em um estado de saúde específico (58,59).

Essa métrica apresenta como principal característica a possibilidade de poder comparar diferentes populações considerando uma expectativa de vida ideal,

apresentando assim suas vantagens e desvantagens, frente a outros indicadores de saúde (151).

### **3.3.2 Estimativas de DALYs e outros indicadores para vigilância das doenças respiratórias crônicas**

Os DALYs vêm representando uma importante medida na carga das doenças respiratórias crônicas. No ano de 2017 as doenças respiratórias crônicas contribuíram com aproximadamente 4,5% do total de DALYs, para todas as idades e ambos os sexos, o que representa, aproximadamente, 1,4 mil DALYs (ou 1,4 mil anos de vida com saúde perdidos) para cada 100.000 habitantes (46).

A asma atualmente contribui mundialmente com um total 22,7 milhões DALYs, não havendo diferenças significativas do percentual de DALYs entre os países de alta para os países de média e baixa renda (46).

No Brasil, a asma parece afetar mais a população feminina do que a masculina, representando 0,85% e 0,52% do total de DALYs, respectivamente.

Para DPOC, assim como para asma, não há diferença do percentual de DALYs entre os países de alta e média e baixa renda, sendo afetados em 2,75% e 3,18%, respectivamente do total de DALYs. A DPOC, no entanto, afeta quase três vezes o total de DALYs da asma, tendo contribuindo com 63,4 milhões de DALYs no ano de 2016 (46).

No Brasil, homens e mulheres são afetados na mesma proporção, representando aproximadamente 2,0% do total de DALYs. A diferença do impacto da doença aumenta com o aumento da idade, afetando consideravelmente a população masculina em relação à feminina (46).

Estimativas do GBD 2016 apontam um aumento da taxa de YLD, tanto para asma, quanto para DPOC, tendo sido demonstrado de 2006 a 2016 um aumento de 3,6% para asma, enquanto para DPOC esse percentual foi de 1,4% (153).

De acordo com projeção do GBD para 2040, as doenças respiratórias crônicas representarão 423.41 YLLs por 100.000 pessoas (padronizado pela idade) no Brasil, ocupando o 11º lugar quando comparado as outras DCNT (48).

Indicadores como a medida de DALYs, no entanto, permitem apenas a medida de carga da doença, não sendo possível avaliar outros desfechos relacionados às doenças respiratórias crônicas e o impacto das intervenções. Nesse sentido, To et al.

recomendaram uma estratégia para implementação de um conjunto de indicadores para medida de desfechos em asma e DPOC a ser adotada por países que compusessem a GARD, permitindo uma espécie de vigilância e avaliação de desfechos em doenças respiratórias crônicas que fosse comparáveis entre esses países (154). Atualmente não há uma conjunto de indicadores padronizados para medidas de desfechos em asma e DPOC, sendo que cada país desenvolve suas próprias iniciativas, a exemplo o projeto IMCA (*Indicators for monitoring COPD and asthma*) na União Europeia (155), da força tarefa da *American Thoracic Society* e da *European Respiratory Society* (156), entre outras (5,63,157,158). No quadro 3 estão apresentados indicadores sugeridos pela GARD:

No Brasil, no que diz respeito a indicadores relacionados ao uso de medicamentos, pode-se citar o trabalho realizado por Lima et al.(159), não específicos para doenças respiratórias crônicas, mas que poderiam ser utilizados principalmente no que diz respeito a racionalidade do uso de medicamentos. Esses indicadores se propõem, dentro dos domínios de prescrição, dispensação e serviços de saúde, medirem, por exemplo, proporção de usuários com todos os medicamentos prescritos presentes na Relação Nacional de Medicamentos (RENAME), proporção de usuários que receberam orientações sobre medicamentos na farmácia e disponibilidade de protocolos terapêuticos relevantes nos consultórios relatado pelos médicos, respectivamente.

### 3.4 OS CUSTOS E O IMPACTO ECONÔMICO DAS DOENÇAS RESPIRATÓRIAS CRÔNICAS

Além dos indicadores de saúde, as avaliações econômicas são complementares a fim de medir o impacto de determinada intervenção. No seu sentido mais amplo, estas visam subsidiar a tomada de decisão minimizando a utilização de recursos e otimizando resultados (160). Na área da saúde, estas avaliações tem um papel fundamental, considerando as questões de transição epidemiológica como o envelhecimento da população, a mudança dos padrões saúde-doença, e os avanços tecnológicos.

Os conceitos e formas de análise para avaliações econômicas são diversos e compreendem uma grande área de estudo da economia em saúde. As avaliações econômicas se baseiam na medida dos custos atribuíveis a determinada condição, os quais podem assumir diferentes categorizações e diferentes perspectivas, assim como na medida de indicadores de desfechos (160,161).



Rasmusse et al. (162) demonstraram os custos econômicos das DCNT no Brasil, comparando-os com outros países da América Latina. De acordo com dados de 2015, o impacto econômico devido ao absenteísmo, presenteísmo e aposentadoria precoce no Brasil devido a essas condições chegou a um total de 7,6% do Produto Interno Bruto (PIB), sendo projetado atingir 8,7% no ano de 2030 (162).

Quadro 3 - Lista de indicadores sugeridos pela GARD para o monitoramento de asma, aplicado também a outras doenças respiratórias crônicas.

1. Testes de função pulmonar (TFP)	a) Percentual da população com asma (ou DPOC) que teve o diagnóstico confirmado por TFPs (espirometria, fluxo de pico ou teste broncoprovocação com metacolina)* b) Percentual da população com asma monitorada com espirometria nos últimos 12 meses
2. Uso de medicamentos	a) Percentual da população com asma utilizando ICS/Proporção da população com DPOC utilizando LABA, se indicado* b) Número médio de prescrições de ICS (ou LABA) preenchidas nos últimos 12 meses c) Número médio de doses de SABA (2 jatos) por semana nas últimas 4 semanas d) Número médio de dias livres de SABA nas últimas 4 semanas e) Percentual da população com asma que demonstrou sua técnica inalatória regularmente
3. Controle da doença	a) Percentual da população com asma (ou DPOC) cujo controle de sintomas foi avaliado nos últimos 6 meses* b) Percentual da população com asma cuja asma esteve bem controlada nas últimas 4 semanas c) Número médio de dias livre de sintomas nas últimas 4 semanas d) Média do número total de dias de escola ou trabalho perdidos devido a asma ou DPOC nos últimos 12 meses (máximo, mínimo)
4. Exacerbações	Percentual da população com asma que tenha tido mais de uma exacerbação nos últimos 12 meses
5. Uso do serviço de saúde	a) Número médio total de visitas a emergência devido a asma nos últimos 12 meses (máximo, mínimo) b) Número médio total de visitas ao cuidado de urgência para asma nos últimos 12 meses (máximo, mínimo) c) Número médio total de visitas a atenção primária para asma nos últimos 12 meses (máximo, mínimo) d) Percentual da população com asma que tem um provedor de saúde de rotina
6. Plano de ação	Percentual da população com asma (ou DPOC) que tenha recebido um plano de ação por escrito*
7. Educação sobre asma	Percentual da população com asma que foi referenciada para ver um educador para asma certificado
8. Cessaçao do tabagismo	Percentual da população com asma (ou DPOC) fumante que tenha recebido aconselhamento para parar de fumar*
9. Qualidade de vida	Escore médio de qualidade de vida para indivíduos com asma (5=Pobre, 4=Fraco, 3=Bom, 2=Muito bom, 1=Excelente)

Fonte: Adaptada de To et al. (154).

\* Corresponde a lista simplificada de indicadores e que também podem ser aplicados aos pacientes com DPOC.

No contexto das DCNT, encontram-se as doenças respiratórias crônicas, como asma e DPOC, cujos modelos para cálculo de custos diretos e indiretos não são facilmente estimados, pois dependem da gravidade dessas condições, de como são manejadas, das diferenças regionais e das estruturas dos sistemas de saúde e disponibilidade de recursos, assim como diagnósticos e tratamentos (154,163–166).

Para ambas as condições, os custos econômicos são mensurados, de uma forma geral, em termos de custos médicos diretos (tais como hospitalizações e custos com medicamentos) e custos médicos indiretos (tais como tempo longe do trabalho e morte prematura) (164,165,167–169). No Brasil, no entanto, os dados sobre custos da asma são escassos (166,170), assim como o impacto econômico real das condições crônicas respiratórias na população brasileira (171).

Para DPOC três fatores são importantes ao considerar o impacto social e econômico: severidade da doença, exacerbações frequentes e presença de comorbidades (presentes em 30-57% dos pacientes)(5,102).

A asma é a DCNT mais comum em crianças, mas a maioria das mortes ocorre em adultos mais velhos. A maioria das mortes relacionadas à asma ocorrem em países de média e baixa renda, onde o subdiagnóstico e o subtratamento aumentam substancialmente a carga para os indivíduos e para as famílias, frequentemente restringindo as atividades ao longo da vida (172). Nessa população, a pobreza agrava a asma e a asma agrava a pobreza, aumentando, também, o absentéismo escolar (173).

As despesas com tratamentos, consultas de urgência, internações e tratamentos inadequados constituem uma enorme sobrecarga financeira para os sistemas de saúde (3,170). Outra questão importante diz respeito ao ressarcimento de condições crônicas pelo SUS versus o custo real gasto pelas instituições de saúde. Dados provenientes dos bancos de dados nacionais informam um valor relativamente baixo relacionado a internações, esses valores, no entanto, correspondem ao repasse realizado às instituições de saúde e não necessariamente representam o custo verdadeiro pela internação, na maioria das vezes cobertos pelas próprias instituições (171). Além disso, dados do sistema suplementar de saúde não são disponíveis e, portanto, não há como estimar o impacto das condições crônicas respiratórias pelas famílias e pelo sistema suplementar.

Os medicamentos não são a única alternativa para o tratamento de asmáticos, mas representam o artifício mais importante para controle da doença. Pessoas com sintomas persistentes precisam de medicamentos de controle diariamente e, quando há acesso

inadequado aos medicamentos e aos serviços de saúde, conseqüentemente haverá um controle inadequado dessa condição (172).

No que diz respeito ao acesso aos medicamentos para a asma, estimativas da OMS de 1998 demonstravam um percentual de acesso acima 90% apenas em países da América do Norte e Austrália (174), não se conhecendo estimativas atualizadas para essa ou para outras doenças respiratórias crônicas.

A DPOC, assim como asma, representa uma importante sobrecarga econômica e social para as populações, considerando-se que as exacerbações representam a maior proporção dos custos com o sistema de saúde, aumentando o custo de acordo com a gravidade da doença (5). Nos EUA, os custos e as disparidades associadas a DPOC são amplamente mensurados, oferecendo novas perspectivas para o seu manejo (49), o que não acontece na maioria dos outros países. Em 2010, o custo total com DPOC foi de 36 bilhões de dólares, sendo 32,1 bilhões devido a custos médicos e 3,9 bilhões devido ao absenteísmo (168). Os custos diretos associados a hospitalizações e aquisição com medicamentos variam amplamente e precisam ser avaliados de acordo com o contexto de cada região geográfica e gravidade dos pacientes. Estudos demonstram que o custo com hospitalizações pode chegar a 60% do custo total da doença para pacientes com doença grave (175,176).

O estudo PLATINO, desde a sua concepção, vem contribuindo amplamente para avaliar as estimativas da DPOC na América Latina, incluindo o Brasil (17,22,99,177). A PNS 2013, por sua vez, demonstrou que asma e DPOC estão relacionadas com elevado grau de limitação nas atividades diárias, tendo 15,7% dos indivíduos referido grau de limitação muito intenso para asma, enquanto para DPOC a proporção foi de 10,0% (21). Entretanto, pouco se sabe sobre o impacto econômico dessas condições na população brasileira.

Caetano et al. (166) estimaram o custo da asma em pacientes atendidos em ambulatório de referência do Rio de Janeiro, demonstrando também que a gravidade está associada com maiores custos com a doença. Os custos estimados para a asma variaram de U\$502 a U\$ 1,125 nessa população. Um estudo anterior realizado em São Paulo demonstrou que os custos diretos com visitas à emergência e hospitalizações devido a asma variaram de U\$15, para pacientes controlados, a U\$125 para os não controlados (em seis meses), sendo que o impacto do tratamento medicamentoso atingiu 7,5% dos rendimentos familiares naqueles pacientes controlados (178). De acordo com estudo realizado com pacientes do Programa de Controle da Asma e da Rinite Alérgica na Bahia

(ProAR), os custos com as asma chegam a comprometer um quarto da renda familiar de famílias de baixa renda (179).

Assim como para a asma, as informações sobre os custos relacionados à DPOC e o impacto econômico para a sociedade também são limitadas. Estudo de Miravittles em 2004 (180), demonstrou que custos relacionados a internações e visitas de emergência devido a agudização da DPOC chegariam a U\$2851, considerando-se 7 dias de internação. O estudo LASSYC (*Latin American Study of 24-hour Symptoms in Chronic Obstructive Pulmonary Disease*) demonstrou uma adesão da terapia medicamentosa em torno de 50%, fator esse que pode influenciar diretamente o impacto econômico dessa condição na população (181).

### 3.5 POLÍTICAS PÚBLICAS DE MEDICAMENTOS PARA DOENÇAS RESPIRATÓRIAS CRÔNICAS NO BRASIL

Considerando que os medicamentos representam uma das principais estratégias na redução do impacto das doenças respiratórias crônicas, faz-se importante compreender a organização das políticas de assistência farmacêutica no contexto nacional.

A evolução do sistema de saúde no Brasil está fundamentada na Constituição Federal de 1988 (182). Políticas públicas bem definidas, no que diz respeito à assistência integral em saúde, foram estabelecidas ao longo dos anos e, entre elas está a Política Nacional de Assistência Farmacêutica (PNAF) (183). As diretrizes definidas pela Política Nacional de Medicamentos (PNM) no ano de 1998 (184) instituiu a RENAME. Juntamente com a PNAF de 2004 (183), esse conjunto de estratégias visam ampliar o acesso, não só aos medicamentos, mas a todos os aspectos de saúde a estes relacionados, bem como garantir a racionalidade do uso dessas terapias.

A organização da Assistência Farmacêutica no Brasil, bem como sua forma de financiamento, é complexa. Desde 2004 foram lançados uma série de programas para ampliação da cobertura dos gastos com medicamentos para o tratamento de doenças crônicas na população. Entre as iniciativas, destaca-se o Programa Farmácia Popular do Brasil (PFPB) (185), o qual ampliou o acesso aos medicamentos para as doenças mais comuns entre os cidadãos(186). O PFPB era composto por uma Rede Própria de Farmácias Populares e a parceria com farmácias e drogarias da rede privada, intituladas como "Aqui tem Farmácia Popular".

No ano de 2011, com a aprovação das normas operacionais do PFPB, através da Portaria 184/2011 (185), foi lançada a campanha “Saúde Não Tem Preço” (SNTP) garantindo que, tanto a rede própria de farmácias do Programa quanto as parcerias, passassem a fornecer medicamentos gratuitos para hipertensão e diabetes e, na sequência, medicamentos para o tratamento da asma.

Os programas de controle de asma e as políticas públicas no Brasil datam de 1996, quando a Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, a Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia e a Sociedade Brasileira de Pediatria publicaram I Consenso Brasileiro de Educação em Asma (187). O fortalecimento dos programas regionais e mobilização das sociedades de profissionais garantiram que em 1999 fosse assumido um compromisso junto ao MS para a criação do Plano Nacional de Controle da Asma (PNCA). Todas as iniciativas, no entanto, garantiram que somente a partir de junho de 2011 fosse iniciada a distribuição de três medicamentos para o tratamento da doença: brometo de ipratrópio, dipropionato de beclometasona e sulfato de salbutamol, em oito apresentações distintas. Esses medicamentos passaram a ser disponibilizados de forma gratuita nas farmácias conveniadas; enquanto nas farmácias da rede própria, foi disponibilizado apenas sulfato de salbutamol em três apresentações.

De acordo com o MS, após um ano da implantação do programa de gratuidade de medicamentos para asma, aproximadamente 700 mil pessoas haviam sido beneficiadas, atribuindo a esse acesso a redução de 16% do número de internações no período de julho de 2012 a abril de 2013, quando comparado ao mesmo período do ano anterior (188).

Para a DPOC, em 2012 foi publicada portaria que permitia que medicamentos já disponíveis para o tratamento da asma também pudessem ser indicados para DPOC. A partir da Portaria 187/2012 (189) passaram a ser distribuídos: budesonida, beclometasona, fenoterol, salbutamol, formoterol e salmeterol. Antes destes programas, com o objetivo de ampliar as opções terapêuticas e melhorar a atenção à saúde aos usuários do SUS, em 2008 foi aprovado o Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (Portaria Interministerial nº2.960, de 9 de dezembro de 2008)(190). Estão contemplados, atualmente, 12 fitoterápicos na RENAME e inseridos no Componente Básico da Assistência Farmacêutica (CBAF)(191). Para doenças respiratórias dois produtos são incluídos na RENAME 2012: guaco (*Mikania glomerata Spreng.*) e hortelã (*Mentha x piperita L.*), ambos com ação expectorante e broncodilatadora (192).

A partir da Portaria GM/MS nº571/2013 que orientou a oferta de tratamento para cessação do tabagismo através do Programa Nacional de Controle do Tabagismo

(PNCT)(193), foram disponibilizados na RENAME 2014 medicamentos com intuito minimizar os efeitos da síndrome de abstinência à nicotina, incluindo a terapia de reposição de nicotina (adesivo, goma e pastilha) e a bupropiona (194).

Em 2017, através da Portaria 1630/2017 (195), o governo reformulou o PFPB, desabilitando a modalidade de redes próprias do governo, e estabeleceu que o repasse da verba, antes destinada para as redes próprias, fosse repassada aos municípios. Após a extinção do programa próprio, o governo divulgou que os estados e municípios teriam um incremento de 10% para a compra de medicamentos da atenção básica do SUS, equivalente a R\$ 100 milhões por ano. Assim, essa medida permitiria um aumento do valor repassado anualmente pelo MS aos estados e municípios, que passaria de R\$ 5,10 por habitante para R\$ 5,58 (196).

No final de 2017, após ter seu funcionamento gradualmente desabilitado, as unidades de Rede Própria foram definitivamente desabilitadas (197).

### 3.6 ESTUDOS DE UTILIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS E AS DOENÇAS RESPIRATÓRIAS CRÔNICAS

A farmacoepidemiologia, de acordo com Porta et al. (198) é:

*The study of the distribution and determinants of drug-related events in populations and the application of this study to efficacious treatment. The application of epidemiological knowledge, methods, and reasoning to describe, explain, control, and predict the uses and effects (beneficial and adverse) of drugs, vaccines, and related biological products in human populations. The public health foundation of pharmacoepidemiology is that drugs and vaccines are among the factors that influence the distribution of health states in human populations. Its core lies at the intersection of two subspecialties: clinical pharmacology and clinical epidemiology. Pharmacoepidemiology also aids pharmacology, public health, and other health sciences by increasing knowledge about the occurrence and causes of diseases, the distribution of health states, and the functioning of the health care system.*

Como área de conhecimento surge na década de 1960, tendo se dividido, ao longo dos anos, em três grandes subáreas: (i) Farmacovigilância; (ii) Estudos de Utilização de Medicamentos (EUM); e (iii) Farmacoeconomia, essa na década de 1990 (199,200).

Sobre os estudos de farmacovigilância, estes buscam explicar os efeitos adversos reais relacionadas ao uso de medicamentos após sua aprovação para o mercado (201–203). Na área de farmacoepidemiologia os estudos observacionais são aqueles mais amplamente utilizados para tais inferências, tendo-se, ao longo dos anos buscado métodos

sofisticados de análises com o intuito de reduzir não apenas vieses devido a confundimentos, mas também relacionados com outras fontes como vieses de seleção e de informação, sendo ainda um grande desafio para os pesquisadores (204–208).

A Farmacoeconomia, por sua vez, pode ser definida, resumidamente, como uma forma de analisar os custos das terapias para os sistemas de assistência à saúde e para a sociedade, assim como identificar, medir e comparar os custos e os efeitos de produtos e serviços farmacêuticos (209).

Já os EUM, ou “*Drug Utilization Research (DUR)*”, é uma importante área reconhecida por fazer a conexão entre a farmacoepidemiologia e a pesquisa nos serviços de saúde (210). Os EUM, aqui utilizado como tradução para DUR, foram definidos pela OMS em 1977 (211) e apresentados naquele momento como “*Drug utilization survey*”, quando se ressaltou a importância de compreender as tendências e perfis de utilização de medicamentos pela população. Posteriormente, em 2008, uma definição mais ampla para os EUM foi descrita (210):

*Drug Utilization Research is an eclectic collection of descriptive and analytical methods for the quantification, the understanding and the evaluation of the processes of prescribing, dispensing and consumption of medicines, and for the testing of interventions to enhance the quality of these processes.*

A essa definição tem se acrescentado ainda, a investigação da adesão a terapia medicamentosa e quais benefícios e riscos esses produtos apresentam, em última instância, permitindo compreender a racionalidade da terapia indicada (212–214).

Essas subáreas, no entanto, são reconhecidamente sobrepostas. Além disso, para qualquer um dos tipos de estudos, o termo “farmacoepidemiologia” não é uniformemente/corriqueiramente/usualmente utilizado pelos autores para identificação do tipo de pesquisa. No mesmo sentido, os termos também não são utilizados como palavras-chave o que, muitas vezes, dificulta a condução de revisões sistemáticas na área.

Para os estudos farmacoepidemiológicas, as bases de dados secundárias constituem uma fonte/um recurso fundamental e vem se tornando cada vez mais úteis e utilizáveis à medida que as técnicas de análise são melhoradas. No entanto, bases de dados administrativas, prontuários eletrônicos e dados de dispensação de medicamentos para pesquisa estão disponíveis somente em países com um sistema de saúde amplamente organizado. Os países da América do Norte e diversos países europeus vem utilizando corriqueiramente bases de dados secundárias para condução de estudos

farmacoepidemiológicos (206,215–217), isoladas ou integradas à base de dados de grandes inquéritos populacionais (217).

Bases de dados como *MarketScan* (EUA)(218), *Clinical Practice Research Datalink* (CPRD) (UK)(219), entre outros (220), permitem a análise da evolução do consumo de medicamentos e os desfechos associados, incluindo informações de pacientes idosos, crianças, gestantes, populações essas geralmente não incluídas nos ensaios clínicos (221) assim como permitem desenhos de estudo que meçam não só a segurança do uso de medicamentos, mas também medidas de efetividade (222–225). Outras fontes como de reembolso e registro de pacientes também estão disponíveis (221).

Na América Latina, onde os sistemas de saúde, de uma forma geral, não possuem bases de dados de saúde integradas, como, por exemplo, as bases de dispensação de medicamentos com o sistema de internações hospitalares, existe uma dificuldade para avaliação de estimativas de padrão de uso de medicamentos (226), sendo mais viável a condução de inquéritos populacionais.

No Brasil, os esforços para utilização e integração de dados ainda é recente (227), sendo a discussão em farmacoepidemiologia e estudos de utilização de medicamentos ainda mais incipiente. As bases com informações sobre medicamentos no Brasil como o Sistema Nacional de Gerenciamento de produtos controlados (SNGPC), o Sistema Nacional de Gestão da Assistência Farmacêutica (Hórus), a Base de Dados de Ações e Serviços da Assistência Farmacêutica (BNAFAR) (228), entre outras bases administrativas como as implementadas nos hospitais universitários do país, existem mas ainda são subutilizadas para a realização de estudos de utilização de medicamentos (229).

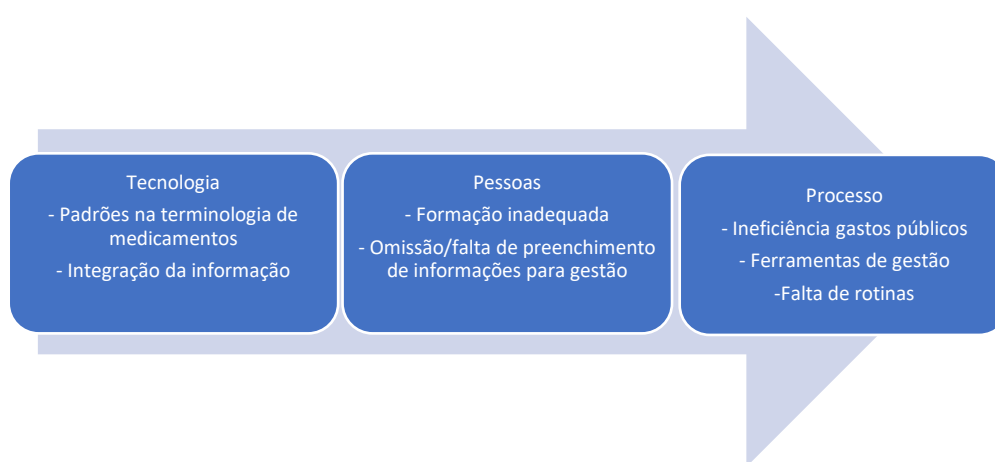
Recentemente vem se discutindo o porquê de não se utilizar o BNAFAR e Hórus para realização de estudos e os desfechos em saúde. No relatório dos 20 anos de assistência farmacêutica no Brasil, chama a atenção a lista de deficiências reportadas para o monitoramento, gestão e resultados do sistema de assistência farmacêutica (191). De acordo com o relatório, não há como utilizar o sistema informatizado quando o acesso à internet é limitado. A figura 12 apresenta um exemplo de problemas relatados (191), não se limitando aos itens citados. O relatório compreende a visão de diferentes profissionais sob diferentes perspectivas. Destacando-se que a falta de utilização do sistema prejudica a todos interessados no processo, desde os pacientes até os tomadores de decisão.

Quando comparados a outros países, os dados brasileiros sobre prevalência de uso de medicamentos e perfil de utilização são escassos e não contribuem para a adoção de medidas de vigilância em saúde (226,230). Baldoni et al.(199) revisaram o panorama da



produção científica no Brasil relacionada aos estudos farmacoepidemiológicos e evidenciaram um reduzido número de publicações, comparado a países da Europa e América do Norte. Embora as limitações metodológicas relacionadas aos termos de busca possam ter subestimado ainda mais esses números, esse pareceu ser o único estudo que tentou apresentar evidências sobre as limitações de estudos conduzidos no nosso país, no campo da farmacoepidemiologia.

Figura 12 - Exemplos de problemas relatados ao se utilizar os sistemas de gestão farmacêutica.



Fonte: Adaptada de Ministério da Saúde (191).

As estimativas de uso global de medicamentos no nosso país eram conhecidas para algumas regiões demográficas específicas (27,29,231). A Pesquisa Nacional Sobre Acesso, Utilização e Promoção do Uso Racional de Medicamentos (PNAUM) foi encomendada pelo Ministério da Saúde e instituída através da Portaria 2.077, de 17 de setembro de 2012 (232,233). Esta pesquisa, a qual foi estruturada por meio de dois componentes: o Componente Populacional (inquérito) com trabalho de campo desenvolvido entre setembro de 2013 e fevereiro de 2014 (234,235), e o Componente Serviços (Avaliação dos Serviços de Assistência Farmacêutica na Atenção Básica), realizado entre 2014 e 2015(236,237), teve como objetivo geral avaliar o acesso, a utilização e o uso racional de medicamentos por parte da população brasileira e sua efetivação na atenção básica do SUS (233).

Sobre o componente populacional, este foi o primeiro inquérito a avaliar a utilização de medicamentos com a caracterização das morbidades ou condições de saúde para as quais estes eram utilizados, considerando condições agudas e crônicas (234). Por

meio deste inquérito também foram avaliados indicadores de acesso e racionalidade de uso dos medicamentos citados, apresentando um panorama da população brasileira residente nas áreas urbanas, de acordo com características sociodemográficas, estilo de vida e de morbidade (234,238). A PNAUM representou uma ferramenta cujo objetivo era subsidiar as autoridades governamentais e sanitárias brasileiras para tomada de decisão e adequado gerenciamento da assistência farmacêutica no país (238). Através de um método que permitisse fornecer estimativas precisas para os diferentes subgrupos da população, a PNAUM considerou um plano de amostragem complexo com produção de amostras probabilísticas por domínios. Os métodos para realização da pesquisa foram publicados em 2016 (234,238), assim como uma série de artigos contemplando os resultados principais da pesquisa (235). Para compreender a dimensão da PNAUM componente populacional, ao final do estudo haviam sido realizadas 41.433 entrevistas em 20.404 domicílios e 576 aglomerados urbanos correspondentes a 586 setores censitários. Estes setores estavam distribuídos nas cinco regiões brasileiras, segundo oito domínios definidos por idade e sexo (234).

Assim, estratégias para suprir a lacuna no conhecimento sobre o perfil de utilização de medicamentos pela população brasileira foram atendidas, parcialmente, através do financiamento da PNAUM – Inquérito Populacional, conforme descrito previamente (232) e da PNAUM – Componente Serviço, a qual teve um foco diferente ao realizar entrevistas com indivíduos nos locais de serviços de saúde (236). O estudo PNAUM, no entanto, não teve continuidade, inviabilizando a compreensão do cenário de uso de medicamentos pela população brasileira. A PNAUM foi um importante passo para começarmos a compreender o uso de medicamentos na população brasileira. Além da PNAUM, estudos isolados têm demonstrado um esforço em apresentar os fatores associados e padrão de uso de medicamentos (179,231,239), mas nenhum que apresente estimativas em nível nacional.

Outro importante inquérito populacional, a pesquisa VIGITEL, desde 2011, avalia o perfil de medicamentos para hipertensão e diabetes, sendo o único inquérito telefônico nacional a verificar tendências de uso de medicamentos para o tratamento dessas condições na população residente nas capitais brasileiras. O sistema Vigitel, juntamente com outros inquéritos, como a PNAD e PeNSE, compõe o sistema de Vigilância de Fatores de Risco para doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) do Ministério da Saúde no Brasil (240). Implantado em 2006, em todas as capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal, a pesquisa é realizada anualmente, monitorando a

frequência, a distribuição e a evolução de fatores de risco e proteção para DCNT por inquérito telefônico em amostras da população adulta (18 anos ou mais) residente em domicílios com linha de telefone fixo (241). Esse estudo, todavia, não contempla questões relacionadas ao uso de medicamentos para outras doenças crônicas (241) e também não visa avaliar os fatores associados ao uso de medicamentos, estimativas que são importantes sob o ponto de vista de definição de políticas públicas e utilização eficiente de recursos.

Ao se avaliar a condução de estudos de uso de medicamentos para população com doenças respiratórias, o cenário não é diferente. As doenças respiratórias crônicas, embora venham reduzindo mortalidade, ainda representam um desafio na questão de tomada de decisão com relação ao uso de medicamentos (136,242,243).

O ProAR demonstrou que um programa de prevenção para asma grave pode reduzir morbidade, melhorar a qualidade de vida e economizar recursos para o sistema de saúde e suas famílias (244). No entanto, esses estudos são ainda regionalizados e não refletem a realidade brasileira.

Para DPOC são conhecidas estimativas de uso de medicamentos a partir do estudo PLATINO e *Latin American Study of 24-hour Symptoms in Chronic Obstructive Pulmonary Disease* (LASSYC) (177,181), enquanto para asma os estudos ainda são isolados e direcionados para crianças (29,245,246). Estudos de utilização de medicamentos para doenças respiratórias na população pediátrica, de uma forma geral, abordam somente o tratamento farmacológico da asma (247,248,248–255). Isso, no entanto, não é suficiente, sabendo-se da problemática do subdiagnósticos, ou diagnóstico errôneo, e subtratamento, tanto da asma, quanto das outras condições respiratórias crônicas na infância (25,117,121).

Nesse sentido, faz-se iminente a organização de sistemas de gestão permitindo a realização de estudos que avaliem os efeitos dos medicamentos no “mundo real”. No nosso país, hoje, o conhecimento sobre os padrões e tendências de uso de medicamentos é incipiente. A exemplo das doenças respiratórias crônicas, Costa et al. (166) publicaram em 2018 os custos estimados para a asma, seu estudo, no entanto, foi realizado na atenção secundária no Rio de Janeiro com apenas 117 pacientes, não refletindo, assim, a realidade do país. Além disso, estudos de custo-efetividade utilizam, de uma forma geral, estimativas de outros países e, portanto, suportando parcialmente a tomada de decisão.

## **4. OBJETIVOS**

### **Objetivo Geral**

Avaliar a epidemiologia das doenças respiratórias crônicas e o uso de medicamentos para essas condições na população brasileira.

### **Objetivos Específicos**

- i. Avaliar a prevalência, incidência, mortalidade, carga e fatores de risco das doenças respiratórias crônicas no Brasil de 1990 a 2017.
- ii. Determinar a prevalência auto-relatada das doenças respiratórias crônicas e o perfil de uso de medicamentos, identificando as características de acesso, fontes de obtenção e medicamentos mais frequentemente reportados.
- iii. Determinar a prevalência de doenças respiratórias crônicas auto-relatadas por crianças e adolescentes e as características dos tratamentos farmacológicos nessa população.
- iv. Avaliar as perspectivas de estudos farmacoepidemiológicos no Brasil em doenças respiratórias crônicas.

## 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Roth GA, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, et al. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*. novembro de 2018;392(10159):1736–88.
2. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). Causes of Death (COD) Visualization. Seattle, WA: IHME, University of Washington, 2017. [Internet]. Disponível em: <https://vizhub.healthdata.org/cod/>
3. Bousquet J, Khaltayev, Nikolai, organizadores. Global surveillance, prevention and control of chronic respiratory diseases: a comprehensive approach [Internet]. Geneva: WHO; 2007. 146 p. Disponível em: <http://www.who.int/gard/publications/GARD%20Book%202007.pdf>
4. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2017 [Internet]. 2017 [citado 17 de novembro de 2017]. Disponível em: <http://ginasthma.org/>
5. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management and prevention of Chronic obstructive pulmonary disease (2018 report). [Internet]. 2018 [citado 17 de novembro de 2017]. Disponível em: <http://goldcopd.org/gold-reports/>
6. Papi A, Brightling C, Pedersen SE, Reddel HK. Asthma. *The Lancet*. fevereiro de 2018;391(10122):783–800.
7. Rabe KF, Watz H. Chronic obstructive pulmonary disease. *The Lancet*. maio de 2017;389(10082):1931–40.
8. Postma DS, Rabe KF. The Asthma–COPD Overlap Syndrome. Drazen JM, organizador. *N Engl J Med*. 24 de setembro de 2015;373(13):1241–9.
9. Abajobir AA, Abbafati C, Abbas KM, Abd-Allah F, Abera SF, Aboyans V, et al. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet*. setembro de 2017;390(10100):1151–210.
10. Soriano JB, Abajobir AA, Abate KH, Abera SF, Agrawal A, Ahmed MB, 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. *Lancet Respir Med*. setembro de 2017;5(9):691–706.
11. World Health Organization. Global Alliance Against Chronic Respiratory Diseases (GARD) - Executive Committee and Planning Group meeting, 30-31 January 2017, Geneva, Switzerland [Internet]. [citado 8 de novembro de 2017]. Disponível em: [http://www.who.int/gard/GARD\\_Meeting\\_January\\_2017.pdf?ua=1](http://www.who.int/gard/GARD_Meeting_January_2017.pdf?ua=1)

12. Tabnet - Ministério da Saúde/SE/Datasus - Sistema de Morbidade Hospitalar do SUS (SIH/SUS) [Internet]. [citado 17 de abril de 2019]. Disponível em: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0203&id=6926>
13. ANS TabNet [Internet]. [citado 17 de abril de 2019]. Disponível em: <http://www.ans.gov.br/anstabnet/index.htm>
14. FIRS - Home [Internet]. [citado 15 de maio de 2019]. Disponível em: <https://www.firsnet.org/>
15. Higgins IT. The epidemiology of chronic respiratory disease. *Prev Med.* março de 1973;2(1):14–33.
16. Mallol J, Crane J, von Mutius E, Odhiambo J, Keil U, Stewart A. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three: A global synthesis. *Allergol Immunopathol (Madr).* março de 2013;41(2):73–85.
17. Menezes AMB, Perez-Padilla R, Jardim JB, Muiño A, Lopez MV, Valdivia G, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *The Lancet.* novembro de 2005;366(9500):1875–81.
18. Bernd L, Joan BS, Michael S, Bernhard K, Lowie EV, Louisa G, et al. Determinants of Underdiagnosis of COPD in National and International Surveys. *Chest.* outubro de 2015;148(4):971–85.
19. Barreto ML, Ribeiro-Silva R de C, Malta DC, Oliveira-Campos M, Andreazzi MA, Cruz AA. Prevalence of asthma symptoms among adolescents in Brazil: National Adolescent School-based Health Survey (PeNSE 2012). *Rev Bras Epidemiol.* 2014;17(suppl 1):106–15.
20. Solé D, Camelo-Nunes IC, Wandalsen GF, Mallozi MC. Asthma in children and adolescents in Brazil: contribution of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Rev Paul Pediatr.* março de 2014;32(1):114–25.
21. Malta DC, Stopa SR, Szwarcwald CL, Gomes NL, Silva Júnior JB, Reis AAC dos. A vigilância e o monitoramento das principais doenças crônicas não transmissíveis no Brasil - Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. *Rev Bras Epidemiol.* dezembro de 2015;18(suppl 2):3–16.
22. 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.* janeiro de 2014;40(1):30–7.
23. Beran D, Zar HJ, Perrin C, Menezes AM, Burney P. Burden of asthma and chronic obstructive pulmonary disease and access to essential medicines in low-income and middle-income countries. *Lancet Respir Med.* fevereiro de 2015;3(2):159–70.
24. Forum of International Respiratory Societies, European Respiratory Society. The global impact of respiratory disease – Second Edition. Sheffield; 2017.

25. Pavord ID, Beasley R, Agusti A, Anderson GP, Bel E, Brusselle G, et al. After asthma: redefining airways diseases. *The Lancet*. setembro de 2017.
26. Bertoldi A, Helfer A, Camargo AL, Tavares NUL, Kanavos P. Is the Brazilian pharmaceutical policy ensuring population access to essential medicines? *Glob Health*. 2012;8(1):6.
27. Santos DB, Barreto ML, Coelho HLL. Utilização de medicamentos e fatores associados entre crianças residentes em áreas pobres. *Rev Saúde Pública*. outubro de 2009;43(5):768–78.
28. Pizzol T da SD, Tavares NUL, Bertoldi AD, Farias MR, Arrais PSD, Ramos LR, et al. Use of medicines and other products for therapeutic purposes among children in Brazil. *Rev Saúde Pública*. 2016;50.
29. Santos DB, Cruz AA, de Magalhães Simões S, Rodrigues LC, Camargos PAM, Coelho HLL, et al. Pattern of asthma medication use among children from a large urban center in Brazil. *Eur J Clin Pharmacol*. janeiro de 2012;68(1):73–82.
30. Tavares NUL, Costa KS, Mengue SS, Vieira MLFP, Malta DC, Silva Júnior JB da. Uso de medicamentos para tratamento de doenças crônicas não transmissíveis no Brasil: resultados da Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. *Epidemiol E Serviços Saúde*. junho de 2015;24(2):315–23.
31. Noronha JC de, Noronha GS de, Pereira TR, Costa AM. Notas sobre o futuro do SUS: breve exame de caminhos e descaminhos trilhados em um horizonte de incertezas e desalentos. *Ciênc Saúde Coletiva*. junho de 2018;23(6):2051–9.
32. Luiza VL, Tavares NUL, Oliveira MA, Arrais PSD, Ramos LR, Pizzol T da SD, et al. Catastrophic expenditure on medicines in Brazil. *Rev Saúde Pública*. 2016; 50.
33. Nascimento RCRM do, Álvares J, Guerra Junior AA, Gomes IC, Costa EA, Leite SN, et al. Availability of essential medicines in primary health care of the Brazilian Unified Health System. *Rev Saúde Pública*. 22 de setembro de 2017;51(suppl.2).
34. Marinho F, de Azeredo Passos VM, Carvalho Malta D, Barboza França E, Abreu DMX, Araújo VEM, et al. Burden of disease in Brazil, 1990–2016: a systematic subnational analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet*. setembro de 2018;392(10149):760–75.
35. Macnee W, Vestbo J, Agusti A. 43 - COPD: Pathogenesis and Natural History. In: Broaddus VC, Mason RJ, Ernst JD, King TE, Lazarus SC, Murray JF, et al., organizadores. *Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine (Sixth Edition)* [Internet]. Sixth Edition. Philadelphia: W.B. Saunders; 2016. p. 751-766.e7.
36. Han MK, Lazarus SC. 44 - COPD: Clinical Diagnosis and Management. In: Broaddus VC, Mason RJ, Ernst JD, King TE, Lazarus SC, Murray JF, et al., organizadores. *Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine (Sixth*

- Edition) [Internet]. Sixth Edition. Philadelphia: W.B. Saunders; 2016. p. 767-785.e7.
37. Bousquet J, Clark TJH, Hurd S, Khaltaev N, Lenfant C, O’Byrne P, et al. GINA guidelines on asthma and beyond. *Allergy*. fevereiro de 2007;62(2).
  38. Lugogo N, Que LG, Gilstrap DL, Kraft M. 42 - Asthma: Clinical Diagnosis and Management. In: Broaddus VC, Mason RJ, Ernst JD, King TE, Lazarus SC, Murray JF, et al., organizadores. *Murray and Nadel’s Textbook of Respiratory Medicine (Sixth Edition)*. Sixth Edition. Philadelphia: W.B. Saunders; 2016. p. 731-750.e7.
  39. World Health Organization. Chronic respiratory diseases - About chronic respiratory diseases [Internet]. [citado 4 de maio de 2017]. Disponível em: [http://www.who.int/respiratory/about\\_topic/en/](http://www.who.int/respiratory/about_topic/en/)
  40. Spina D, Page CP, Metzger WJ, O’Connor BJ. *Drugs for the Treatment of Respiratory Diseases*. Cambridge, United Kingdom: Cambridge University Press; 2003.
  41. Han MK, Lazarus SC. 44 - COPD: Clinical Diagnosis and Management. In: Broaddus VC, Mason RJ, Ernst JD, King TE, Lazarus SC, Murray JF, et al., organizadores. *Murray and Nadel’s Textbook of Respiratory Medicine (Sixth Edition)*. Sixth Edition. Philadelphia: W.B. Saunders; 2016. p. 767-785.e7.
  42. Lumb AB. Airways Disease. In: *Nunn’s Applied Respiratory Physiology*. Elsevier; 2017. p. 389-405.e2.
  43. Souza TP, Watte G, Gusso AM, Souza R, Moreira J da S, Knorst MM. Silicosis prevalence and risk factors in semi-precious stone mining in Brazil. *Am J Ind Med*. junho de 2017;60(6):529–36.
  44. World Health Organization. The top 10 causes of death [Internet]. [citado 18 de abril de 2019]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
  45. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). *Epi Visualization*. Seattle, WA: IHME, University of Washington, 2017. [Internet]. [citado 22 de outubro de 2017]. Disponível em: <https://vizhub.healthdata.org/epi/>
  46. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). *GBD Compare Data Visualization*. Seattle, WA: IHME, University of Washington, 2017. [Internet]. [citado 16 de outubro de 2017]. Disponível em: <http://vizhub.healthdata.org/gbd-compare>.
  47. Boutayeb A, Boutayeb S. The burden of non-communicable diseases in developing countries. *Int J Equity Health*. dezembro de 2005;4(1).
  48. Intitute for Health Metrics and Evaluation (IHME). *GBD Foresight | Viz Hub*. Seattle, WA: IHME, University of Washington, 2017. [Internet]. 2019. Disponível em: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-foresight/>



49. Gerald LB, Berry CE, organizadores. Health Disparities in Respiratory Medicine. Cham: Springer International Publishing; 2016. (Respiratory Medicine).
50. Carter-Pokras OD, Offutt-Powell TN, Kaufman JS, Giles WH, Mays VM. Epidemiology, Policy, and Racial/Ethnic Minority Health Disparities. *Ann Epidemiol.* junho de 2012;22(6):446–55.
51. World Health Organization. Global alliance against chronic respiratory diseases (GARD) basket: a package of information, surveillance tools and guidelines, to be offered as a service to countries. Dept. of Chronic Diseases and Health Promotion.; 2008.
52. Bousquet J, Mohammad Y, Bedbrook A, To T, McGihon R, Bárbara C, et al. Country activities of Global Alliance against Chronic Respiratory Diseases (GARD): focus presentations at the 11th GARD General Meeting, Brussels. *J Thorac Dis.* dezembro de 2018;10(12):7064–72.
53. Ebmeier S, Thayabaran D, Braithwaite I, Bénamara C, Weatherall M, Beasley R. Trends in international asthma mortality: analysis of data from the WHO Mortality Database from 46 countries (1993–2012). *The Lancet.* setembro de 2017;390(10098):935–45.
54. Ministério da Saúde (BR), organizador. Plano de ações estratégicas para o enfrentamento das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) no Brasil: 2011-2022. 1a edição. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2011. 154 p. (Série B. Textos básicos de saúde).
55. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Comissão, Nacional para Implementação da Convenção - Quadro para controle do Tabaco (CONICQ). Política Nacional de controle do tabaco: relatório de gestão e progresso 2011-2012. Rio de Janeiro: INCA, 2014. 132p.
56. Galea S. What we need to talk about when we talk about health. *The Lancet.* abril de 2019;393(10182):1690–1.
57. The Expert Panel Report 3 (EPR—3) Summary Report 2007: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma was developed by an expert panel commissioned by the National Asthma Education and Prevention Program (NAEPP) Coordinating Committee (CC), coordinated by the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) of the National Institutes of Health. 2007.
58. Woodruff PG, Bhakta NR, Fahy JV. 41 - Asthma: Pathogenesis and Phenotypes. In: Broaddus VC, Mason RJ, Ernst JD, King TE, Lazarus SC, Murray JF, et al., organizadores. *Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine (Sixth Edition)*. Sixth Edition. Philadelphia: W.B. Saunders; 2016. p. 713-730.e7.
59. Fragoso CAV. Diagnosis and management of asthma in older adults - UpToDate [Internet]. [citado 23 de outubro de 2017]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-and-management-of-asthma-in-older-adults>

60. Holgate ST, Wenzel S, Postma DS, Weiss ST, Renz H, Sly PD. Asthma. *Nat Rev Dis Primer*. 10 de setembro de 2015;15025.
61. World Health Organization. Chronic respiratory diseases: Asthma [Internet]. [citado 14 de agosto de 2017]. Disponível em: <http://www.who.int/respiratory/asthma/en/>
62. Barnes PJ. Asthma. In: Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson JL, Loscalzo J, organizadores. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 19e. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2015.
63. Global Initiative for Asthma. Global Initiative for Asthma (GINA). *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*, 2018. [Internet]. 2018. Disponível em: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/01/2018-GINA.pdf>
64. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) [Internet]. [citado 18 de agosto de 2017]. Disponível em: <http://isaac.auckland.ac.nz/>
65. Global Asthma Network [Internet]. [citado 10 de outubro de 2017]. Disponível em: <http://www.globalasthmanetwork.org/index.php>
66. Global Asthma Network. *The Global Asthma Report 2018* [Internet]. Disponível em: <http://www.globalasthmanetwork.org/Global%20Asthma%20Report%202018.pdf>
67. ISAAC Phase Three [Internet]. [citado 15 de maio de 2019]. Disponível em: <http://isaac.auckland.ac.nz/phases/phasethree/phasethree.html>
68. Mallol J, Solé D, Asher I, Clayton T, Stein R, Soto-Quiroz M, et al. Prevalence of asthma symptoms in Latin America: The international study of asthma and allergies in childhood (ISAAC). *Pediatr Pulmonol*. dezembro de 2000;30(6):439–44.
69. Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *The Lancet*. agosto de 2006;368(9537):733–43.
70. Kuschnir FC, Gurgel RQ, Solé D, Costa E, Felix MMR, Oliveira CL de, et al. ERICA: prevalence of asthma in Brazilian adolescents. *Rev Saúde Pública* [Internet]. 2016 [citado 2 de abril de 2019];50(suppl 1).
71. Sembajwe G, Cifuentes M, Tak SW, Kriebel D, Gore R, Punnett L. National income, self-reported wheezing and asthma diagnosis from the World Health Survey. *Eur Respir J*. 1º de fevereiro de 2010;35(2):279–86.
72. To T, Stanojevic S, Moores G, Gershon AS, Bateman ED, Cruz AA, et al. Global asthma prevalence in adults: findings from the cross-sectional world health survey. *BMC Public Health*. dezembro de 2012;12(1).

73. James SL, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*. novembro de 2018;392(10159):1789–858.
74. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). National Center for Health Statistics. National Health and Nutrition Examination Survey - Respiratory Health [Internet]. [citado 17 de novembro de 2017]. Disponível em: [https://wwwn.cdc.gov/Nchs/Nhanes/2011-2012/RDQ\\_G.htm](https://wwwn.cdc.gov/Nchs/Nhanes/2011-2012/RDQ_G.htm)
75. Statistics Canada. Canadian Health Measures Survey [Internet]. Disponível em: [http://www23.statcan.gc.ca/imdb/p3Instr.pl?Function=assembleInstr&lang=en&Item\\_Id=257887](http://www23.statcan.gc.ca/imdb/p3Instr.pl?Function=assembleInstr&lang=en&Item_Id=257887)
76. Public Health Agency of Canada. Chronic Respiratory Diseases [Internet]. [citado 4 de maio de 2017]. Disponível em: <http://www.phac-aspc.gc.ca/cd-mc/crd-mrc/index-eng.php>
77. Australian Bureau of Statistics. National Health Survey: First Results, 2017-18 - Asthma [Internet]. [citado 23 de abril de 2019]. Disponível em: <http://www.abs.gov.au/ausstats/abs@.nsf/Lookup/by%20Subject/4364.0.55.001~2017-18~Main%20Features~Asthma~35>
78. Eurostat - Social Statistics and Information Society. European Health Interview Survey (EHIS) [Internet]. [citado 4 de maio de 2019]. Disponível em: <http://ec.europa.eu/eurostat/web/microdata/european-health-interview-survey>
79. European Community Respiratory Health Survey (ECRHS) [Internet]. [citado 23 de outubro de 2018]. Disponível em: <http://www.ecrhs.org/>
80. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Data, Statistics, and Surveillance - Asthma Surveillance Data [Internet]. 2019. Disponível em: <https://www.cdc.gov/asthma/asthmaadata.htm>
81. Agence de santé publique du Canada. Report from the Canadian chronic disease surveillance system: asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Canada, 2018. [Internet]. 2018 [citado 23 de abril de 2019]. Disponível em: [http://publications.gc.ca/collections/collection\\_2018/aspc-phac/HP35-90-2018-eng.pdf](http://publications.gc.ca/collections/collection_2018/aspc-phac/HP35-90-2018-eng.pdf)
82. Eurostat. Respiratory diseases statistics. [Internet]. [citado 23 de abril de 2019]. Disponível em: [https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Respiratory\\_diseases\\_statistics](https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Respiratory_diseases_statistics)
83. Barros MB de A, César CLG, Carandina L, Torre GD. Desigualdades sociais na prevalência de doenças crônicas no Brasil, PNAD-2003. *Ciênc Saúde Coletiva*. dezembro de 2006;11(4):911–26.
84. Travassos C, Viacava F, Laguardia J. Os Suplementos Saúde na Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios (PNAD) no Brasil. *Rev Bras Epidemiol*. maio de 2008;11(suppl 1):98–112.

85. Ministério da Saúde (BR). Vigitel Brasil 2010: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Secretaria de Gestão Estratégica e Participativa. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 152 p.: il. Disponível em: [www.saude.gov.br/svs](http://www.saude.gov.br/svs).
86. Menezes AMB, Wehrmeister FC, Horta B, Szwarcwald CL, Vieira ML, Malta DC. Prevalência de diagnóstico médico de asma em adultos brasileiros: Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. *Rev Bras Epidemiol.* dezembro de 2015;18:204–13.
87. Litonjua AA, Weiss ST. Risk factors for asthma - UpToDate [Internet]. [citado 23 de outubro de 2017]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/risk-factors-for-asthma>
88. National Asthma Education and Prevention Program, Third Expert Panel on the Diagnosis and Management of Asthma. Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. Bethesda (MD): National Heart, Lung, and Blood Institute (US); 2007 Aug. Section 3, Component 1: Measures of Asthma Assessment and Monitoring. [Internet]. [citado 23 de outubro de 2017]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7230/>
89. Miller MR. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J.* 1º de agosto de 2005;26(2):319–38.
90. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo da Asma - 2012.
91. Han MK, Dransfield MT, Martinez FJ. Chronic obstructive pulmonary disease: Definition, clinical manifestations, diagnosis, and staging [Internet]. [citado 14 de outubro de 2017]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/chronic-obstructive-pulmonary-disease-definition-clinical-manifestations-diagnosis-and-staging>
92. Woolcock AJ. Epidemiology of chronic airways disease. *Chest.* setembro de 1989;96(3 Suppl):302S-306S.
93. Adeloye D, Chua S, Lee C, Basquill C, Papan A, Theodoratou E, et al. Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis. *J Glob Health.* dezembro de 2015;5(2).
94. Mathers CD, Loncar D. Projections of Global Mortality and Burden of Disease from 2002 to 2030. Samet J, organizador. *PLoS Med.* 28 de novembro de 2006;3(11):e442.
95. Barnes PJ, Burney PGJ, Silverman EK, Celli BR, Vestbo J, Wedzicha JA, et al. Chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Rev Dis Primer.* 3 de dezembro de 2015;15076.
96. Buist AS, Vollmer WM, Sullivan SD, Weiss KB, Lee TA, Menezes AMB, et al. The Burden of Obstructive Lung Disease Initiative (BOLD): rationale and design. *COPD.* junho de 2005;2(2):277–83.

97. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, Gillespie S, Burney P, Mannino DM, et al. International variation in the prevalence of COPD (The BOLD Study): a population-based prevalence study. *The Lancet*. setembro de 2007;370(9589):741–50.
98. Enarson D. *Respiratory diseases in the world: realities of today - opportunities for tomorrow*. Sheffield: European Respiratory Society; 2013.
99. Nascimento OA, Camelier A, Rosa FW, Menezes AMB, Pérez-Padilla R, Jardim JR. Chronic obstructive pulmonary disease is underdiagnosed and undertreated in São Paulo (Brazil): results of the PLATINO study. *Braz J Med Biol Res*. julho de 2007;40(7):887–95.
100. Eisner MD, Anthonisen N, Coultas D, Kuenzli N, Perez-Padilla R, Postma D, et al. An Official American Thoracic Society Public Policy Statement: Novel Risk Factors and the Global Burden of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. setembro de 2010;182(5):693–718.
101. López-Campos JL, Tan W, Soriano JB. Global burden of COPD. *Respirology*. 2016;21(1):14–23.
102. Mannino DM, Buist AS. Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends. *The Lancet*. setembro de 2007;370(9589):765–73.
103. Weiss ST. Chronic obstructive pulmonary disease: Risk factors and risk reduction [Internet]. [citado 14 de outubro de 2017]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/chronic-obstructive-pulmonary-disease-risk-factors-and-risk-reduction>
104. Bazari F, Hansel TT, Polkey MI, Kon OM. Chapter 3 Clinical features, spirometry, and lung function. In: Kon OM, Hansel TT, Barnes PJ, organizadores. *Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)*. Oxford University Press; 2008.
105. A joint project of GINA and GOLD. Diagnosis and initial treatment of asthma, copd and asthma-COPD overlap [Internet]. 2017 [citado 17 de novembro de 2017]. Disponível em: <http://ginasthma.org/>
106. Gibson PG, Simpson JL. The overlap syndrome of asthma and COPD: what are its features and how important is it? *Thorax*. 1º de agosto de 2009;64(8):728–35.
107. Wurst KE, Kelly-Reif K, Bushnell GA, Pascoe S, Barnes N. Understanding asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome. *Respir Med*. janeiro de 2016;110:1–11.
108. Kim M, Tillis W, Patel P, Davis RM, Asche CV. Association between asthma/chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome and healthcare utilization among the US adult population. *Curr Med Res Opin*. 5 de janeiro de 2019;1–6.
109. Wilmott RW. *Kendig and Chernick’s disorders of the respiratory tract in children*. 2019.

110. Lenney W, Bush A, Fitzgerald DA, Fletcher M, Ostrem A, Pedersen S, et al. Improving the global diagnosis and management of asthma in children. *Thorax*. julho de 2018;73(7):662–9.
111. Ribeiro JD, Fischer GB. Chronic obstructive pulmonary diseases in children. *J Pediatr (Rio J)*. novembro de 2015;91(6):S11–25.
112. Mallol J, Solé D, Garcia-Marcos L, Rosario N, Aguirre V, Chong H, et al. Prevalence, Severity, and Treatment of Recurrent Wheezing During the First Year of Life: A Cross-Sectional Study of 12,405 Latin American Infants. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2016;8(1):22.
113. Fuchs O, Bahmer T, Rabe KF, von Mutius E. Asthma transition from childhood into adulthood. *Lancet Respir Med*. março de 2017;5(3):224–34.
114. Latzin P, Fuchs O. Asthma diagnosis in children: more evidence needed. *Lancet Child Adolesc Health*. outubro de 2017;1(2):83–5.
115. Cane RS, Ranganathan SC, McKenzie SA. What do parents of wheezy children understand by “wheeze”? *Arch Dis Child*. 1º de abril de 2000;82(4):327.
116. Cane RS. Parents’ interpretations of children’s respiratory symptoms on video. *Arch Dis Child*. 1º de janeiro de 2001;84(1):31–4.
117. Martinez JAB. Not all that wheezes is asthma! *J Bras Pneumol*. 2013;39:518–20.
118. Roncada C, Cardoso T de A, Bugança BM, Bischoff LC, Soldera K, Pitrez PM. Levels of knowledge about asthma of parents of asthmatic children. *Einstein São Paulo*. 7 de junho de 2018;16(2).
119. Benício MH, Ferreira MU, Cardoso MR, Konno SC, Monteiro CA. Wheezing conditions in early childhood: prevalence and risk factors in the city of São Paulo, Brazil. *Bull World Health Organ*. 2004;82:516–22.
120. Bessa OAAC, Leite ÁJM, Solé D, Mallol J. Prevalence and risk factors associated with wheezing in the first year of life. *J Pediatr (Rio J)*. 2014;90:190–6.
121. Ducharme FM, Tse SM, Chauhan B. Diagnosis, management, and prognosis of preschool wheeze. *The Lancet*. maio de 2014;383(9928):1593–604.
122. Shanmugam S, Nathan AM, Zaki R, Tan KE, Eg KP, Thavagnanam S, et al. Parents are poor at labelling wheeze in children: a cross-sectional study. *BMC Pediatr*. dezembro de 2016;16(1).
123. Bousquet J, Dahl R, Khaltsev N. Global Alliance against Chronic Respiratory Diseases: Global Alliance against Chronic Respiratory Diseases. *Allergy*. 8 de fevereiro de 2007;62(3):216–23.
124. Solé D, Aranda CS, Wandalsen GF. Asthma: epidemiology of disease control in Latin America – short review. *Asthma Res Pract*. dezembro de 2017;3(1).

125. Murray JF, Nadel JA, organizadores. Murray and Nadel's textbook of respiratory medicine. 4th ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2005. 2 p.
126. Barnes PJ. Pulmonary Pharmacology. In: Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC, organizadores. Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 13e. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2017.
127. Bezemer GFG, Sagar S, van Bergenhenegouwen J, Georgiou NA, Garssen J, Kraneveld AD, et al. Dual Role of Toll-Like Receptors in Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Pharmacol Rev.* 1º de abril de 2012;64(2):337–58.
128. Fonseca AM, Ditcham WGF, Everaldo ML, Devadason S. Drug Administration by Inhalation in Children. In: Kendig's Disorders of the Respiratory Tract in Children. 9th ed p. 257–71.
129. Virchow JC, Crompton GK, Dal Negro R, Pedersen S, Magnan A, Seidenberg J, et al. Importance of inhaler devices in the management of airway disease. *Respir Med.* janeiro de 2008;102(1):10–9.
130. Lavorini F, Fontana GA, Usmani OS. New Inhaler Devices - The Good, the Bad and the Ugly. *Respiration.* 2014;88(1):3–15.
131. Aguiar MR, Ornelas A, Ferreira C, Caiado R, Mendes J, Barbosa AP. Terapêutica inalatória: Técnicas de inalação e dispositivos inalatórios. *Rev Port Imunoalergologia.* 2017;25:9–26.
132. Lavorini F, Magnan A, Christophe Dubus J, Voshaar T, Corbetta L, Broeders M, et al. Effect of incorrect use of dry powder inhalers on management of patients with asthma and COPD. *Respir Med.* abril de 2008;102(4):593–604.
133. Passo a passo para a montagem do inalador Respimat® Névoa Suave [Internet]. boehringer-ingelheim.com.br. [citado 16 de maio de 2019]. Disponível em: <https://www.boehringer-ingelheim.com.br/download/respiratorio/dpoc/passo-passo-para-montagem-do-inalador-respimatr-nevoa-suave>
134. Celli BR. Pharmacological Therapy of COPD. *Chest.* dezembro de 2018;154(6):1404–15.
135. Regateiro F, Moura AL, Faria E. Novos biológicos para o tratamento da asma. *Rev Port Imunoalergologia.* 2017;25:99–113.
136. Ministério da Saúde (BR). Portaria SAS/MS Nº 1.317, de 25 de novembro de 2013. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas: Asma. Ministério da Saúde; 2013.
137. Brom L, Mendonça TN, Oliveira FR, Sarti W, Melo JML, Arruda LK de P. New biologicals for asthma: anti interleukin-5 therapy. *Braz J Allergy Immunol BJA.* 2015;3(5).
138. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologia do Sistema Único de Saúde (CONITEC). Omalizumabe para o tratamento da asma alérgica grave [Internet].

Disponível em:

[http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2016/Relatorio\\_Omalizumabe\\_Aasma\\_Grave\\_final.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2016/Relatorio_Omalizumabe_Aasma_Grave_final.pdf)

139. Nixon J, Newbold P, Mustelin T, Anderson GP, Kolbeck R. Monoclonal antibody therapy for the treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disease with eosinophilic inflammation. *Pharmacol Ther.* janeiro de 2017;169:57–77.
140. Matera MG, Page C, Rogliani P, Calzetta L, Cazzola M. Therapeutic Monoclonal Antibodies for the Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Drugs.* setembro de 2016;76(13):1257–70.
141. Knorst MM, Benedetto IG, Hoffmeister MC, Gazzana MB. The electronic cigarette: the new cigarette of the 21st century? *J Bras Pneumol Publicacao Of Soc Bras Pneumol E Tisilogia.* outubro de 2014;40(5):564–72.
142. Pocket Guide for Asthma Management and Prevention - Global Initiative for Asthma - GINA [Internet]. [citado 20 de maio de 2019]. Disponível em: <https://ginasthma.org/pocket-guide-for-asthma-management-and-prevention/>
143. Carrera M, Sala E, Agusti AG. Chapter 6 Chronic medical therapy and the GOLD guidelines. In: Kon OM, Hansel TT, Barnes PJ, organizadores. *Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).* Oxford University Press; 2008.
144. Gold Reports for Personal Use [Internet]. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease - GOLD. [citado 20 de maio de 2019]. Disponível em: <https://goldcopd.org/gold-reports/>
145. OPAS. Indicadores de Saúde: Elementos conceituais e práticos [Internet]. 2015. [citado 5 de maio de 2019] Disponível em: [https://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=14406:health-indicators-conceptual-and-operational-considerations-section-3&Itemid=0&limitstart=2&lang=pt](https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=14406:health-indicators-conceptual-and-operational-considerations-section-3&Itemid=0&limitstart=2&lang=pt)
146. Pan American Health Organization (PAHO). Health Indicators: Conceptual and operational considerations [Internet]. [citado 5 de fevereiro de 2019]. Disponível em: [https://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=14402:health-indicators-conceptual-and-operational-considerations-section-1&Itemid=0&lang=en](https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=14402:health-indicators-conceptual-and-operational-considerations-section-1&Itemid=0&lang=en)
147. Pencheon D. The Good Indicators Guide: Understanding how to use and choose indicators - NHS [Internet]. 2017. Disponível em: <https://www.england.nhs.uk/improvement-hub/publication/the-good-indicators-guide-understanding-how-to-use-and-choose-indicators/>
148. World Health Organization. Global Reference List of 100 Core Health Indicators [Internet]. 2015 [citado 5 de fevereiro de 2019]. Disponível em: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/173589/WHO\\_HIS\\_HSI\\_2015.3\\_eng.pdf;jsessionid=58BA583F74446AD0281C348C3CBF3AC5?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/173589/WHO_HIS_HSI_2015.3_eng.pdf;jsessionid=58BA583F74446AD0281C348C3CBF3AC5?sequence=1)



149. Indicadores e Dados Básicos - Brasil - 2012 - IDB-2012 [Internet]. [citado 5 de fevereiro de 2019]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/idb2012/apresent.htm>
150. AbouZahr C, Boerma T, Hogan D. Global estimates of country health indicators: useful, unnecessary, inevitable? *Glob Health Action*. janeiro de 2017;10(sup1):1290370.
151. Adams V. *Metrics: What Counts in Global Health* [Internet]. Durham: Duke University Press Books; 2016. (Critical Global Health).
152. Murray CJ. Quantifying the burden of disease: the technical basis for disability-adjusted life years. *Bull World Health Organ*. 1994;72(3):429–45.
153. Abajobir AA, Abate KH, Abbafati C, Abbas KM, Abd-Allah F, Abera SF, et al. Global, regional, and national under-5 mortality, adult mortality, age-specific mortality, and life expectancy, 1970–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet*. setembro de 2017;390(10100):1084–150.
154. To T, Cruz AA, Viegi G, McGihon R, Khaltayev N, Yorgancioglu A, et al. A strategy for measuring health outcomes and evaluating impacts of interventions on asthma and COPD—common chronic respiratory diseases in Global Alliance against Chronic Respiratory Diseases (GARD) countries. *J Thorac Dis*. agosto de 2018;10(8):5170–7.
155. Instituto de Salud Global Bracelona (ISGlobal). *IMCA II-Indicators for Monitoring Copd and Asthma in the EU II* [Internet]. [citado 5 de fevereiro de 2019]. Disponível em: <https://www.isglobal.org/-/imca-ii-indicators-for-monitoring-copd-and-asthma-in-the-eu-ii>
156. Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, Boulet L-P, Boushey HA, Busse WW, et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Asthma Control and Exacerbations: Standardizing Endpoints for Clinical Asthma Trials and Clinical Practice. *Am J Respir Crit Care Med*. julho de 2009;180(1):59–99.
157. To T, Guttman A, Loughheed MD, Gershon AS, Dell SD, Stanbrook MB, et al. Evidence-based performance indicators of primary care for asthma: a modified RAND Appropriateness Method. *Int J Qual Health Care*. 1º de dezembro de 2010;22(6):476–85.
158. Australian Government - The Department of Health. *Chronic respiratory conditions - including asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD)* [Internet]. [citado 4 de maio de 2017]. Disponível em: <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/content/chronic-respiratory>
159. Lima MG, Álvares J, Guerra Junior AA, Costa EA, Guibu IA, Soeiro OM, et al. Indicators related to the rational use of medicines and its associated factors. *Rev Saúde Pública*. 22 de setembro de 2017;51(suppl.2).

160. Sarti FM, Campino ACC. Fundamentos de economia, economia da saúde e farmacoconomia. In: Avaliação de tecnologias em saúde: evidência clínica, análise econômica e análise de decisão. Porto Alegre: Artmed; 2010. p. 225–36.
161. Rascati KL. Medindo e Estimando Custos. In: Introdução à Farmacoconomia. Porto Alegre: Artmed; 2010. p. 29–44.
162. Rasmussen B, Sweeny K, Sheehan P. Economic Costs of Absenteeism, Presenteeism and Early Retirement Due to Ill Health: A Focus on Brazil. Melbourne, Australia: Victoria Institute of Strategic Economic Studies (VISES), Victoria University; 2015 nov.
163. Ehteshami-Afshar S, FitzGerald JM, Doyle-Waters MM, Sadatsafavi M. The global economic burden of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis.* janeiro de 2016;20(1):11–23.
164. Flórez-Tanus Á, Parra D, Zakzuk J, Caraballo L, Alvis-Guzmán N. Health care costs and resource utilization for different asthma severity stages in Colombia: a claims data analysis. *World Allergy Organ J.* 2018;11:26.
165. Patel J, Dalal A, Nagar S. Indirect costs in chronic obstructive pulmonary disease: A review of the economic burden on employers and individuals in the United States. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* março de 2014;289.
166. Costa E, Caetano R, Werneck GL, Bregman M, Araújo DV, Rufino R. Estimated cost of asthma in outpatient treatment: a real-world study. *Rev Saúde Pública.* 2 de abril de 2018;52:27.
167. Bousquet J, Bousquet PJ, Godard P, Daures J-P. The public health implications of asthma. *Bull World Health Organ.* 2005;83:548–54.
168. Ford ES, Murphy LB, Khavjou O, Giles WH, Holt JB, Croft JB. Total and State-Specific Medical and Absenteeism Costs of COPD Among Adults Aged 18 Years in the United States for 2010 and Projections Through 2020. *Chest.* janeiro de 2015;147(1):31–45.
169. Ramsey SD, Sullivan SD. The burden of illness and economic evaluation for COPD. *Eur Respir J.* 1º de junho de 2003;21(Supplement 41):29S – 35s.
170. Stirbulov R, Lopes da Silva N, Maia SCOM, Carvalho-Netto E, Angelini L. Cost of severe asthma in Brazil—systematic review. *J Asthma.* 25 de novembro de 2016;53(10):1063–70.
171. Cardoso TA, Roncada C, Silva ERD, Pinto LA, Jones MH, Stein RT, et al. The impact of asthma in Brazil: a longitudinal analysis of data from a Brazilian national database system. *J Bras Pneumol.* 2017;43:163–8.
172. World Health Organization. Asthma, Fact Sheet #307. Geneva: WHO, 2011. [Internet]. [citado 10 de outubro de 2017]. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs307/en/>

173. Roncada C, de Oliveira SG, Cidade SF, Sarria EE, Mattiello R, Ojeda BS, et al. Burden of asthma among inner-city children from Southern Brazil. *J Asthma*. 27 de maio de 2016;53(5):498–504.
174. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R, Global Initiative for Asthma (GINA) Program. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee Report. *Allergy*. maio de 2004;59(5):469–78.
175. Miravittles M, Murio C, Guerrero T, Gisbert R. Pharmacoeconomic Evaluation of Acute Exacerbations of Chronic Bronchitis and COPD. *Chest*. maio de 2002;121(5):1449–55.
176. Hilleman DE, Dewan N, Malesker M, Friedman M. Pharmacoeconomic Evaluation of COPD. *Chest*. novembro de 2000;118(5):1278–85.
177. Montes de Oca M, Tálamo C, Perez-Padilla R, Lopez MV, Muiño A, Jardim JRB, et al. Use of respiratory medication in five Latin American cities: The PLATINO study. *Pulm Pharmacol Ther*. outubro de 2008;21(5):788–93.
178. Santos ALG LA, Oliveira, MA, Faresin, SM, Santoro, IL, Fernandes. Direct costs of asthma in Brazil: a comparison between controlled and uncontrolled asthmatic patients. *Braz J Med Biol Res*. 2007;40:943–8.
179. Franco R, Nascimento HF, Cruz AA, Santos AC, Souza-Machado C, Ponte EV, et al. The economic impact of severe asthma to low-income families. *Allergy*. março de 2009;64(3):478–83.
180. Miravittles M. Avaliação econômica da doença pulmonar obstrutiva crônica e de suas agudizações: aplicação na América Latina. *J Bras Pneumol*. junho de 2004;30(3):274–85.
181. Montes de Oca M, Menezes A, Wehrmeister FC, Lopez Varela MV, Casas A, Ugalde L, et al. Adherence to inhaled therapies of COPD patients from seven Latin American countries: The LASSYC study. Chotirmall SH, organizador. *PLOS ONE*. 15 de novembro de 2017;12(11):e0186777.
182. Constituição da República Federativa do Brasil de 1988 [Internet]. [citado 25 de novembro de 2017]. Disponível em: [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/constituicao/constituicao.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/constituicao/constituicao.htm)
183. Ministério da Saúde (BR). Resolução N° 338, de 06 de maio de 2004. Política Nacional de Assistência Farmacêutica [Internet]. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2004/res0338\\_06\\_05\\_2004.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2004/res0338_06_05_2004.html)
184. Ministério da Saúde (BR). Portaria GM/MS nº 3.916/1998. Política Nacional de Medicamentos. [Internet]. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/1998/prt3916\\_30\\_10\\_1998.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/1998/prt3916_30_10_1998.html)
185. Ministério da Saúde (BR). Portaria N° 184, de 3 de fevereiro de 2011. Dispõe sobre o Programa Farmácia Popular do Brasil. *Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF*, 3 fev. 2011. Seção 1, p. 35. [Internet]. [citado 28 de

setembro de 2017]. Disponível em:  
<http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2014/junho/18/portaria184.pdf>

186. ISAUM-Br Collaborative Group, Emmerick ICM, do Nascimento JM, Pereira MA, Luiza VL, Ross-Degnan D. Farmácia Popular Program: changes in geographic accessibility of medicines during ten years of a medicine subsidy policy in Brazil. *J Pharm Policy Pract.* dezembro de 2015;8(1):10.
187. Amaral ICG Lígia Menezes do, Palma, Pamella Valente, Leite. Evolução das políticas públicas e programas de controle da asma no Brasil sob a perspectiva dos consensos. *J Bras Pneumol.* 2012;38:518–25.
188. Governo do Brasil. Medicamentos gratuitos para asma ajudam a reduzir em 16% as internações [Internet]. [citado 17 de outubro de 2017]. Disponível em: <http://www.brasil.gov.br/saude/2013/06/medicamentos-gratuitos-para-asma-ajudam-a-reduzir-internacoes-no-sus>
189. Ministério da Saúde (BR). Portaria Nº 187 de 26 de setembro de 2012. Diário Oficial da União. Torna pública a decisão de incorporar os medicamentos Budesonida, Beclometasona, Fenoterol, Salbutamol, Formoterol e Salmeterol; a Vacina contra Influenza; a Oxigenoterapia domiciliar e os Exames Diagnósticos para Deficiência de Alfa-1 Antitripsina para o tratamento da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica no Sistema Único de Saúde (SUS).
190. Ministério da Saúde (BR). Plantas medicinais e fitoterápicos no SUS [Internet]. [citado 5 de março de 2019]. Disponível em: <http://portalms.saude.gov.br/acoes-e-programas/programa-nacional-de-plantas-medicinais-e-fitoterapicos-ppnpmf/plantas-medicinais-e-fitoterapicos-no-sus>
191. Ministério da Saúde (BR). Assistência Farmacêutica no SUS: 20 anos de políticas e propostas para o desenvolvimento e qualificação - Relatório com análise e recomendações de gestores, especialistas e representantes da sociedade civil organizada [Internet]. Ministério da Saúde; 2018 [citado 4 de fevereiro de 2019]. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/publicacoes/assistencia\\_farmaceutica\\_sus\\_relatorio\\_recomendacoes.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/publicacoes/assistencia_farmaceutica_sus_relatorio_recomendacoes.pdf)
192. Macedo JAB. Plantas medicinais e fitoterápicos na atenção primária à saúde: contribuição para profissionais prescritores [Internet]. Rio de Janeiro; 2016. [citado 4 de maio de 2019] Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/17719/2/12.pdf>
193. Ministério da Saúde (BR). Portaria Nº 571, de 5 de abril de 2013 - Atualiza as diretrizes de cuidado à pessoa tabagista no âmbito da Rede de Atenção à Saúde das Pessoas com Doenças Crônicas do Sistema Único de Saúde (SUS) e dá outras providências. [Internet]. [citado 29 de abril de 2019]. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2013/prt0571\\_05\\_04\\_2013.html](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2013/prt0571_05_04_2013.html)
194. INCA. Programa Nacional de Controle do Tabagismo - Tratamento do Tabagismo, INCA 2019 [Internet]. 2019 [citado 29 de abril de 2019]. Disponível

em: <https://www.inca.gov.br/programa-nacional-de-controle-do-tabagismo/tratamento>

195. Ministério da Saúde (BR). Portaria Nº 1.630, de 30 de junho de 2017. Desabilita municípios e estados da manutenção de unidades do Programa Farmácia Popular do Brasil. [Internet]. Disponível em: <http://www.brasilsus.com.br/images/portarias/julho2017/dia03/portaria1630.pdf>
196. Ministério da Saúde (BR). Por Victor Maciel, da Agência Saúde. Saúde altera repasse do Farmácia Popular e amplia em R\$ 80 milhões por ano recurso para medicamentos [Internet]. [citado 17 de outubro de 2017]. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/cidadao/principal/agencia-saude/28642-nova-forma-de-repasse-amplia-em-r-80-milhoes-por-ano-recurso-para-oferta-de-medicamentos>
197. Ministério da Saúde (BR). Sobre o programa [Internet]. [citado 16 de maio de 2019]. Disponível em: <http://portalms.saude.gov.br/acoes-e-programas/farmacia-popular/sobre-o-programa>
198. Porta M, Porta MS, Porta MS, Hernâan M, Last JM, Greenland S, et al. A Dictionary of Epidemiology. 2014.
199. Baldoni A. A farmacoepidemiologia no Brasil: Estado da arte da produção científica. Rev Universidade Vale Rio Verde. 10 de junho de 2011;9(1):78–88.
200. Yang Y, West-Strum D, organizadores. Understanding pharmacoepidemiology. New York: McGraw-Hill Medical; 2011. 197 p.
201. Etminan M, Samii A. Pharmacoepidemiology I: a review of pharmacoepidemiologic study designs. Pharmacotherapy. agosto de 2004;24(8):964–9.
202. Etminan M. Pharmacoepidemiology II: the nested case-control study--a novel approach in pharmacoepidemiologic research. Pharmacotherapy. setembro de 2004;24(9):1105–9.
203. Schneeweiss S, Suissa S. Advanced Approaches to Controlling Confounding in Pharmacoepidemiologic Studies. In: Pharmacoepidemiology. Wiley-Blackwell; 2012. p. 868–891.
204. Lederer DJ, Bell SC, Branson RD, Chalmers JD, Marshall R, Maslove DM, et al. Control of Confounding and Reporting of Results in Causal Inference Studies. Guidance for Authors from Editors of Respiratory, Sleep, and Critical Care Journals. Ann Am Thorac Soc. janeiro de 2019;16(1):22–8.
205. Pang M, Schuster T, Filion KB, Eberg M, Platt RW. Targeted Maximum Likelihood Estimation for Pharmacoepidemiologic Research: Epidemiology. julho de 2016;27(4):570–7.
206. Platt RW, Dormuth CR, Chateau D, Filion K. Observational Studies of Drug Safety in Multi-Database Studies: Methodological Challenges and Opportunities.

- EGEMs Gener Evid Methods Improve Patient Outcomes. 18 de maio de 2016;4(1).
207. Ralph Edwards I. Causality Assessment in Pharmacovigilance: Still a Challenge. *Drug Saf.* maio de 2017;40(5):365–72.
  208. Suissa S, Sotgiu G, Brusasco V. Observational Studies in COPD: Summary of Guidance for Authors. *COPD J Chronic Obstr Pulm Dis.* 3 de setembro de 2018;15(5):415–7.
  209. Rascati KL. Introdução. In: *Introdução à Farmacoeconomia*. Porto Alegre: Artmed; 2010. p. 21–8.
  210. Wettermark B, Elseviers M, Almarsdóttir AB, Andersen M, Benko R, Bennie M, et al. Introduction to drug utilization research. In: Elseviers M, Wettermark B, Almarsdóttir AB, Andersen M, Benko R, Bennie M, et al., organizadores. *Drug Utilization Research*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2016. p. 1–12.
  211. WHO Expert Committee on the Selection of Essential Drugs, 17-21 October 1977 - WHO Technical Report Series, No. 615 (1st WHO Model List of Essential Medicines ) [Internet]. [citado 17 de maio de 2019]. Disponível em: <https://apps.who.int/medicinedocs/en/m/abstract/Js20185en/>
  212. World Health Organization. *Introduction to drug utilization research*. Geneva: World Health Organization; 2003.
  213. Strom BL. What is Pharmacoepidemiology? In: *Pharmacoepidemiology*. Wiley-Blackwell; 2012. p. 1–22.
  214. Spitzer WO. Drugs as determinants of health and disease in the population. An orientation to the bridge science of pharmacoepidemiology. *J Clin Epidemiol.* 1991;44(8):823–30.
  215. Takahashi Y, Nishida Y, Asai S. Utilization of health care databases for pharmacoepidemiology. *Eur J Clin Pharmacol.* fevereiro de 2012;68(2):123–9.
  216. Filion KB, Eberg M, Ernst P. Confounding by drug formulary restriction in pharmacoepidemiologic research. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* março de 2016;25(3):278–86.
  217. Eggen AE. The application of population based health surveys in pharmacoepidemiologic studies in Norway. *Nor Epidemiol.* 6 de novembro de 2009;11(1).
  218. MarketScan Research Data [Internet]. [citado 13 de maio de 2019]. Disponível em: <https://marketscan.truvenhealth.com/marketscanportal/>
  219. Clinical Practice Research Datalink | CPRD [Internet]. [citado 13 de maio de 2019]. Disponível em: <https://www.cprd.com/>
  220. Strom BL. Overview of Automated Databases in Pharmacoepidemiology. In: *Pharmacoepidemiology*. Wiley-Blackwell; 2012. p. 158–162.

221. Schneeweiss S, Avorn J. A review of uses of health care utilization databases for epidemiologic research on therapeutics. *J Clin Epidemiol*. abril de 2005;58(4):323–37.
222. Strom BL, Schinnar R, Hennessy S. Comparative Effectiveness Research. In: *Pharmacoepidemiology*. Wiley-Blackwell; 2012. p. 561–579.
223. Suissa S. The Quasi-cohort Approach in Pharmacoepidemiology: Upgrading the Nested Case–Control. *Epidemiology*. março de 2015;26(2):242–6.
224. Suissa S. Immortal Time Bias in Pharmacoepidemiology. *Am J Epidemiol*. 7 de janeiro de 2008;167(4):492–9.
225. Suissa S, Moodie EEM, Dell’Aniello S. Prevalent new-user cohort designs for comparative drug effect studies by time-conditional propensity scores: Prevalent New-user Designs. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. abril de 2017;26(4):459–68.
226. Durán CE, Christiaens T, Acosta Á, Vander Stichele R. Systematic review of cross-national drug utilization studies in Latin America: methods and comparability: Cross-National DU studies in Latin America. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. janeiro de 2016;25(1):16–25.
227. Harron K, Dibben C, Boyd J, Hjern A, Azimae M, Barreto ML, et al. Challenges in administrative data linkage for research. *Big Data Soc*. dezembro de 2017;4(2).
228. Costa KS, Tavares NUL, Nascimento Júnior JMD, Mengue SS, Álvares J, Guerra Junior AA, et al. Pharmaceutical services in primary health care: interfederative agreement in the development of pharmaceutical policies in the Brazilian Unified Health System (SUS). *Rev Saúde Pública*. 22 de setembro de 2017;51(supl.2).
229. Soares C, Silva GA. Uso de registros de assistência farmacêutica do Sistema de Informações Ambulatorial para avaliação longitudinal de utilização e adesão a medicamentos. *Cad Saúde Coletiva*. setembro de 2013;21(3):245–52.
230. Castro LLC de. *Farmacoepidemiologia no Brasil: evolução e perspectivas*. *Ciênc Saúde Coletiva*. 1999;4(2):405–10.
231. Bertoldi AD, Barros AJD, Hallal PC, Lima RC. Utilização de medicamentos em adultos: prevalência e determinantes individuais. *Rev Saúde Pública*. abril de 2004;38(2):228–38.
232. Ministério da Saúde (BR). Portaria Nº 2.077, de 17 de setembro de 2012. Institui a Pesquisa Nacional sobre Acesso, Utilização e Promoção do Uso Racional de Medicamentos no Brasil (PNAUM). *Diário Oficial Uniao*. 19 set 2012; Seção 1: 36. 2012.
233. Gadelha CAG, Costa KS, Nascimento Júnior JM do, Soeiro OM, Mengue SS, Motta ML da, et al. PNAUM: integrated approach to Pharmaceutical Services, Science, Technology and Innovation. *Rev Saúde Pública*. 2016;50.
234. Mengue SS, Bertoldi AD, Boing AC, Tavares NUL, Pizzol T da SD, Oliveira MA, et al. National Survey on Access, Use and Promotion of Rational Use of

- Medicines (PNAUM): household survey component methods. *Rev Saúde Pública*. 2016;50.
235. *Revista de Saúde Pública*. Profile of access and use of medicines in the Brazilian population – contributions and challenges of PNAUM – Household Survey. *Rev. Saúde Pública* - vol.50 suppl.2.
236. *Revista de Saúde Pública*. National Survey on Access, Use and Promotion of Rational Use of Medicines (PNAUM): evaluation of pharmaceutical services in the primary health care. *Rev. Saúde Pública* - vol.51 suppl.2.
237. Álvares J, Alves MCGP, Escuder MML, Almeida AM, Izidoro JB, Guerra Junior AA, et al. National Survey on Access, Use and Promotion of Rational Use of Medicines: methods. *Rev Saúde Pública*. 22 de setembro de 2017;51(suppl.2).
238. Componente populacional: introdução, método e instrumentos / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Ministério da Saúde; 2016. 80 p. (Série Pnaum – Pesquisa Nacional sobre Acesso, Utilização e Promoção do Uso Racional de Medicamentos no Brasil ; Caderno 1).
239. Dalcin P de TR, Grutcki DM, Laporte PP, Lima PB de, Menegotto SM, Pereira RP. Factors related to the incorrect use of inhalers by asthma patients. *J Bras Pneumol*. 2014;40:13–20.
240. Ministérios da Saúde (BR). Dados e indicadores da saúde - Inquéritos nacionais [Internet]. [citado 13 de maio de 2019]. Disponível em: <http://www.saude.gov.br/dados-e-indicadores-da-saude>
241. Ministério da Saúde (BR). Vigitel Brasil : vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico : estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica do uso e fontes de obtenção dos medicamentos para tratamento da hipertensão e diabetes nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal, 2011 a 2013 / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. – Brasília : Ministério da Saúde, 2015. 64 p.
242. Ministério da Saúde (BR). Cadernos de Atenção Básica - Doenças respiratórias crônicas. 1º ed. Brasília – DF; 2010.
243. Ministério da Saúde (BR). Portaria SAS/MS Nº 609, de 06 de junho de 2013, retificada em 14 de junho de 2013. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Doença pulmonar obstrutiva crônica. 2013.
244. Franco R, Santos AC, do Nascimento HF, Souza-Machado C, Ponte E, Souza-Machado A, et al. Cost-effectiveness analysis of a state funded programme for control of severe asthma. *BMC Public Health*. dezembro de 2007;7(1).
245. Oliveira PD de, Menezes AMB, Bertoldi AD, Wermeister FC. Inhaler use in adolescents and adults with self-reported physician-diagnosed asthma, bronchitis, or emphysema in the city of Pelotas, Brazil. *J Bras Pneumol*. 2013;39:287–95.



246. Ache BIC, Kahan F, Fiterman J. Prevalência de sintomas de asma e tratamento de crianças e adolescentes de 2 a 14 anos no Campus Aproximado da PUCRS. *J Bras Pneumol.* 2005;31:103–10.
247. Comino EJ, Henry RL, Mitchell CA, Bauman A, Monaco R. Asthma management and mode of acquisition of inhaled bronchodilators. *Aust N Z J Med.* outubro de 1995;25(5):496–502.
248. Gibson P, Henry D, Francis L, Cruickshank D, Dupen F, Higginbotham N, et al. Association between availability of non-prescription beta 2 agonist inhalers and undertreatment of asthma. *BMJ.* 5 de junho de 1993;306(6891):1514–8.
249. Larsson L, Boëthius G. Differences in utilization of asthma drugs between two neighbouring Swedish provinces: relation to treatment in individuals with airway disease. *J Intern Med.* outubro de 1995;238(4):307–16.
250. Paterson NA, Peat JK, Mellis CM, Xuan W, Woolcock AJ. Accuracy of asthma treatment in schoolchildren in NSW, Australia. *Eur Respir J.* março de 1997;10(3):658–64.
251. Peters SP, Jones CA, Haselkorn T, Mink DR, Valacer DJ, Weiss ST. Real-world Evaluation of Asthma Control and Treatment (REACT): Findings from a national Web-based survey. *J Allergy Clin Immunol.* junho de 2007;119(6):1454–61.
252. Strachan DP, Anderson HR, Limb ES, O’Neill A, Wells N. A national survey of asthma prevalence, severity, and treatment in Great Britain. *Arch Dis Child.* março de 1994;70(3):174–8.
253. Eggleston PA, Malveaux FJ, Butz AM, Huss K, Thompson L, Kolodner K, et al. Medications used by children with asthma living in the inner city. *Pediatrics.* março de 1998;101(3 Pt 1):349–54.
254. Koster ES, Raaijmakers JAM, Vijverberg SJH, Maitland-van der Zee A-H. Inhaled corticosteroid adherence in paediatric patients: the PACMAN cohort study: Asthma therapy adherence in children. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* outubro de 2011;20(10):1064–72.
255. Koster ES, Van der Ent CK, Uiterwaal CSPM, Verheij TJM, Raaijmakers JAM, Maitland-van der Zee A-H. Asthma medication use in infancy: determinants related to prescription of drug therapy. *Fam Pract.* 1º de agosto de 2011;28(4):377–84.

## **6. ARTIGO 1**

### **Prevalence, mortality and incapacity due to chronic respiratory diseases in Brazil: Global Burden of Diseases analysis 2017**

Lisiane Freitas Leal<sup>1</sup>

Ewerton Cousin<sup>1</sup>

Augusto Bidinotto<sup>1</sup>

Daniel Sganzerla<sup>1</sup>

Rogério Boff Borges<sup>1</sup>

Deborah Carvalho Malta<sup>2</sup>

Marcelo Basso Gazzana<sup>3</sup>

Tatiane da Silva Dal Pizzol<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Programa de Pós-graduação em Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil.

<sup>2</sup>Departamento de Enfermagem Materno-Infantil e Saúde Pública, Universidade Federal de Minas Gerais, Minas Gerais, Brasil.

<sup>3</sup>Programa de Pós-graduação em Ciências Pneumológicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil.

<sup>4</sup>Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil.

**A ser submetido ao Cadernos de Saúde Pública**

## **RESUMO - Apresentação do artigo redigido em inglês**

No Brasil, pouco se sabe sobre a tendência das estimativas epidemiológicas das doenças respiratórias crônicas, que figuraram como a terceira causa de mortes em 2017 em todo o mundo. Neste artigo foram avaliadas as estimativas do *Global Burden of Disease (GBD)* 2017 para prevalência, incidência, mortalidade, anos de vida ajustados por incapacidade (DALYs) e fatores de risco atribuíveis a doenças respiratórias crônicas no Brasil de 1990 a 2017.

Para a prevalência, a redução foi de 21%, ao remover o efeito da diferença nas distribuições de idade, de 10.423 casos prevalentes por 100.000 (intervalo de incerteza de 95% [9,457-11,413] em 1990 para 8.215 (7.387-9.131) em 2017. Para a incidência, as estimativas foram reduzindo gradualmente ao longo do período, com uma redução absoluta de aproximadamente 16% para ajustado pela idade e para ambos os sexos, de 1.489 novos casos por 100.000 (1.240-1.752) para 1.257 (1.040-1.504). Em relação à mortalidade, a redução foi ainda maior, aproximadamente 42% para ambos os sexos, embora a taxa de mortalidade de homens fosse de 44,1% para cada 100.000 indivíduos (42,9-45,3), mais de 30% de mortalidade das mulheres (26,6 mortes por 100.000 [25,7-27,5]) em 2017. O aumento do número de DALYs de 1990 a 2017 deveu-se, essencialmente, ao crescimento populacional e ao envelhecimento da população. Enquanto o crescimento populacional contribuiu para um aumento de 42%, o envelhecimento da população acrescentou 64% da estimativa. Embora a variação devida à taxa DALY tenha diminuído em 71%, ainda pode se observar uma mudança positiva de 34% no número de DALYs no Brasil no período avaliado. Ao se avaliar estratificado por condição, observa-se que este aumento de DALYs se dá, principalmente, pelo aumento da DPOC com o aumento da idade. Para todas as idades e ambos os sexos, o tabagismo foi o principal fator de risco atribuível, contribuindo com 389,4 DALYs por 100.000 pessoas (349,9 - 428,8) para os homens em 2017, enquanto para as mulheres a estimativa foi de 246,3 DALYs por 100.000 pessoas (213,7 - 279,6).

Em resumo, as estimativas de prevalência e incidência diminuíram no Brasil, entre 1990 e 2017, assim como a mortalidade e a carga das doenças crônicas respiratórias. Destaca-se, no entanto, a diferença entre as taxas de mortalidade entre homens e mulheres, ressaltando-se a necessidade de uma abordagem distintas entre homens e mulheres. O crescimento populacional e o envelhecimento devem ser uma preocupação quando a incapacidade devido à DPOC está relacionada a esses componentes. O consumo de tabaco

foi o principal fator relacionado à incapacidade, demonstrando que as políticas precisam restringir ainda mais seu acesso.

## **ABSTRACT**

In Brazil, few is known about the trends of chronic respiratory diseases, which figured as the third leading cause of deaths in 2017 worldwide. In order to assess this scenario, we analyzed Global Burden of Disease (GBD) 2017 estimates for prevalence, incidence, mortality, disability-adjusted life years (DALY) and risk factors attributable to chronic respiratory diseases in Brazil from 1990 to 2017. The overall estimates have decreased over the last 27 years. For prevalence, the reduction for adjusted-age was 21%, while for incidence was nearly 16%. Concerning mortality, the reduction was 42% for both sexes, even though the rate of deaths for men was over 30% women mortality. The increase in the number of DALY was essentially due to the population growth and population ageing. Although the change due to DALY rates had decreased by 71%, we still observed a 34% positive change in the number of DALY in Brazil over the period. These increase of DALY rates were carried by Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). For all ages and both sexes, smoking was the main attributable risk factor. The difference in mortality rates between men and women draws attention to the need for approaching these conditions for both populations. The populational grown and ageing should be a concern when the disability due to COPD is related to these components. The tobacco consume is not surprisingly the main factor related to disability, demonstrating that the policies need to restrict even more its access.

Keywords: Noncommunicable Diseases; Asthma; Pulmonary Disease, Chronic Obstructive; Epidemiologic Measurements; Disability-Adjusted Life Years.

## Introduction

Chronic respiratory diseases are defined as a group of diseases that affect the lung and its structures<sup>1</sup>. These conditions, mainly consisting of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma, have different profiles and effects depending on the age and other characteristics of those affected<sup>2-4</sup>.

Epidemiological estimates for chronic respiratory diseases have historically been considerably different worldwide due to the heterogeneity of study designs. Accordingly, the estimates were not comparable, especially considering inequalities between high- and low-income countries<sup>4,5</sup>. Over the years, the methods to assess aggregate data have improved, and it is now feasible to evaluate and compare estimates and correct for sources of measurement bias<sup>6</sup>. In fact, the Global Burden of Disease Study (GBD), first published over 10 years ago and with regular updates to its estimates, has brought transparency and improvement to global health estimates<sup>7</sup>.

Results from the Global Burden of Disease 2017 Study (GBD 2017) showed that the prevalence of chronic respiratory diseases was 7,132 prevalent cases per 100,000 (95% UI: 6,635-7,655), for all ages and both sexes, globally in 2017. Estimates of incidence and mortality were also provided, showing that 813.6 new cases per 100,000 (95% UI: 721.6-907.3) and 51.2 deaths per 100,000 (95% UI: 49.6-52.9) had occurred in the same year, representing almost 10% of all deaths due to non-communicable diseases (NCDs)<sup>8</sup>. Indeed, more than half of these rates in 2017 were due to COPD, which, in addition to these estimates, also ranks seventh among all NCD causes for years of life lost (YLLs)<sup>9</sup>.

In Brazil, population-based studies have contributed to estimating the impact of chronic respiratory diseases. The Latin American Project for the Investigation of Obstructive Lung Disease (PLATINO) provided estimates for COPD<sup>10-13</sup>, while the National Health Survey (PNS) has estimated the prevalence of asthma and COPD, as well as the degree to which these conditions limit everyday activities<sup>14</sup>. Another important contribution to Brazilian estimates was provided by the Brazilian National Household Survey (PNAD)<sup>15</sup>.

Beyond the population-based studies, data on health-care conditions other than prevalence are provided by the Ministry of Health in which the main population-based information systems (with respective acronyms in Portuguese) are Mortality Information System (SIM), Live-Birth Information System (SINASC), Primary Care Information

System (SIAB); Hospital Information System (SIH); Ambulatory Care Information System (SIA); and National System of Notifiable Events (SINAN)<sup>16</sup>. Brazilian estimates for chronic respiratory diseases, although available from these different sources, have not been aggregated so far, hampering the assessment of the burden of these conditions over the years.

In this regard, the objective of this study is to evaluate the prevalence, incidence, mortality, and burden due to chronic respiratory diseases in Brazil, as well as the risk factors to which these conditions are attributable, based on GBD estimates from 1990 to 2017.

## **Methods**

The GBD 2017 utilized a range of data resources and uses statistical methods to aggregate data, adjust bias, and create new covariates for each group of metrics. This section provides a brief overview of GBD methodology, which has been published elsewhere<sup>6,9,17–19</sup>.

The main source of data for causes of death in Brazil are the SIM and the Brazilian Institute of Geography and Statistics (IBGE). The SIM is the oldest Ministry of Health information system. It was established in 1975/76, and has improved over the years<sup>20</sup>. For GBD study, the so-called garbage codes, that means causes that cannot be considered basic causes of death (or causes that are implausible for other reasons) are used to correct crude data through the Cause of Death Ensemble modelling (CODEm) tool. Other covariates are used in the estimation process but are not corrected.

For estimates of prevalence, incidence, and years lived with disability (YLDs) GBD uses the DisMod-MR 2.1 tool, which applies Bayesian meta-regression. In Brazil, the source data for nonfatal health outcomes and covariates used to compute these estimates are mainly from SIH, survey data and other epidemiologic studies, such as the PLATINO, PNS and Brazil Surveillance System of Risk Factors for Chronic Diseases by Telephone Interviews (Vigitel)<sup>10,21,22</sup>.

This is a descriptive study analysing the epidemiology profile of chronic respiratory diseases in Brazil from 1990 to 2017. The estimates were extracted from the Institute for Health Metrics and Evaluation's (IHME) data visualizations<sup>8</sup>, which show results from GBD<sup>6,9,17–19</sup>.

Another metric used by GBD is the disability-adjusted life year (DALY). The DALY measures premature mortality and incapacity due to disease simultaneously<sup>19</sup>, as

the sum of years of life lost (YLLs) and years lived with disability (YLDs). YLLs are computed by multiplying the number of deaths from chronic respiratory diseases in each age group by the reference life expectancy at the average age of death for those who die in that age group<sup>17</sup>. YLDs are calculated by multiplying chronic respiratory diseases sequelae prevalence by their disability weights in age-, sex-, and year-specific strata<sup>23</sup>. The disability estimates and weights presented by GBD were obtained from population-based surveys of countries around the world<sup>17</sup>.

The ICD-10 codes for causes of death due to chronic respiratory diseases used by GBD were (a) asthma: J45-J46.9; (b) COPD: J41-J44.9; (c) pneumoconiosis: J60-J63.8, J65-J65.0, J92.0; (d) interstitial lung disease and pulmonary sarcoidosis: D86-D86.2, D86.9, J84-J84.9; and (e) other chronic respiratory diseases: G47.3, J30-J35.9, J37-J39.9, J66-J68.9, J70, J70.8-J70.9, J82, J91-J92, J92.9. ICD-9 was also used but only for estimates up to 1995<sup>18,23</sup>.

All metrics are estimated using 95% uncertainty intervals (95% UI), in which every estimate is calculated 1,000 times, assuming the time sampling from distributions rather than point estimates for data inputs, data transformations and model choice. The 95th uncertainty interval is determined by the 25th and 975th value of the 1,000 values after ordering them from smallest to largest<sup>8</sup>.

To understand the factors associated with the change in DALYs between 1990 and 2017, we used decomposition according to the Das Gupta method<sup>24</sup>. This analysis uses the estimated percent changes due specifically to growth in total population, population ageing, and change in DALY rates<sup>25</sup>. We also assess the DALYs attributable to risk factors for chronic respiratory diseases according to GBD classification, which include environmental (air pollution: ambient particulate matter, household air pollution from solid fuels, and ambient ozone; occupational risks: particulates, asthmagens, and carcinogens such as asbestos and silica), behavioural (tobacco smoking and secondhand smoke), and metabolic (high body-mass index).

We conducted this study using exclusively public secondary data available from GBD<sup>8</sup>. All procedures described followed the ethical principles of Resolution no. 466/2012 of the National Council of Health. The Brazilian Global Burden of Disease Study 2017 was approved by the Ethical Committee of the Universidade Federal de Minas Gerais (Projeto CAAE – 62803316.7.0000.5149).



## Results

There was a decrease in both prevalence and incidence of chronic respiratory diseases in Brazil over the last 27 years. Figure 1 depicts changes in patterns of prevalence (Panel A) and incidence (Panel B) from 1990 to 2017. The overall estimates have decreased for all ages and both sexes, and for age-standardised rates. A slight reduction in prevalence was observed for all ages, from 9,227 (95% UI: 8,137-10,367) prevalent cases per 100,000 in 1990 to 8,025 (95% UI: 7,312-8,775) prevalent cases per 100,000 in 2017, which represented an absolute reduction of approximately 13%. However, this reduction increased to 21% when removing the effect of the difference in age distributions. For incidence, the estimates have reduced gradually over the period, with an absolute reduction of nearly 16% for age-standardised and both sexes. The differences between estimates for women and men are also demonstrated in Figure 1. Over the years, there have been greater estimates for women than men, for both prevalence and incidence, in which all-ages estimates are overall lower than age-standardised. While there has been a gradual decrease for both sexes in prevalence, incidence has been steady for women since 2005.

The mortality estimates for all ages, as well as age-standardised rates by sex, are presented in Figure 2. An absolute increase of deaths due to chronic respiratory diseases was observed for both women and men, for all ages, between 1990 and 2017. When adjusted by age, however, an absolute decrease of nearly 42% for both sexes was observed, even though the rate of deaths for men, 44.1 deaths per 100,000 (95% UI: 42.9–45.3) was 30% greater than the mortality rate for women (26.6 deaths per 100,000; 95% UI: 25.7–27.5) in 2017.

Concerning the DALYs measure, we first show the decomposition analysis in Table 1, followed by DALY rates stratified by condition (Figure 3). Growth and population ageing were primarily responsible for the increase of the number of DALYs due to chronic respiratory diseases from 1990 to 2017. While population growth has contributed to a 42% increase, population ageing added 64% of the estimate. Although the change due to DALYs rate had decreased by 71%, we still observed a 34% increase, or positive change, in the number of DALYs in Brazil over the period. This increase in DALYs is primarily due to COPD, as observed in Figure 3, with the rate gradually increasing as age increased. The DALY rates due to asthma were greater for those younger than 20 years old, peaked in those aged 5 to 9 years, and then decreased until 20

years old. From 30 years old, the rates for COPD gradually rise, with a slight increase of interstitial lung diseases and asthma observed for those aged more than 60 years.

Finally, the rates of risk-attributable DALYs for all ages due to chronic respiratory diseases are shown in Figure 4. For all ages and both sexes, smoking was the main risk factor, contributing to 389.4 (95% UI: 349.9–428.8) DALYs per 100,000 persons for men in 2017, while for women the estimate was 246.3 (95% UI: 213.7–279.6) DALYs per 100,000 persons. The second risk contributing to DALYs due to these conditions differs between males and females. For women, the second risk factor is ambient particulate matter, while for men it is occupational particulates.

## **Discussion**

We used data from GBD 2017 to analyze estimates of chronic respiratory diseases in Brazil between 1990 and 2017 and observed an overall decrease in chronic respiratory diseases estimates. Despite reductions in the burden of these conditions, the number of DALYs still rose due to population growth and ageing. In fact, assessment of the distribution of chronic respiratory diseases in Brazil demonstrated reduction of the estimates when adjusted by age, including mortality rate, which decreased 60% over this period. A similar trend was observed for cardiovascular disease (CVD)<sup>26</sup>, but not for diabetes<sup>27</sup>. Many policies and efforts to improve access to the health care system have been made in the last few decades<sup>28</sup>, including the National Tobacco Control Program (PNCT). Such initiatives seem to improve outcomes, not only for CVD, but also for chronic respiratory diseases. Nevertheless, it is still necessary to understand differences across the country and to continue efforts to prevent and manage respiratory conditions effectively.

The profile of respiratory conditions in Brazil is in line with previous studies<sup>2,14,21,29,30</sup>. These studies show that for Brazil, as well as other countries, asthma and COPD have a greater prevalence and impact on years of life lost, either from premature death or disability<sup>4,6</sup>. In fact, PNS data have shown a high degree of limitation for daily activities for people with either asthma or COPD, in which 15.7% of asthmatics reported a severe degree of limitation, while for those with COPD the proportion was 10%<sup>14</sup>. To our knowledge, PNS was the first Brazilian study that assessed the burden of disease in the Brazilian population. Through GBD estimates, DALY rates can be compared to understand how such conditions affect quality of life<sup>18</sup> over the years. Based on our results, we reiterate that the management of chronic respiratory conditions is still

far from ideal, especially considering that DALYs due to these diseases are still rising, regardless of ageing and population growth. The population over 40 years old continues to face a high degree of burden, with the problem increasing with increasing age, and this is of great concern when we observe the burden due to COPD.

Decomposition of the DALY rates has demonstrated that the greatest proportion of the number of DALYs in the Brazilian population is in fact due to ageing and population growth. Rather than accept these estimates, policymakers need to interpret and implement policies considering the current situation. On the one hand, it is expected that the increase in years of life lost adjusted for age occurs for the older population. On the other hand, if strategies of control and management are not properly provided, considering that this population is growing in our country, this increase of YLLs will impact all levels of the health system, either public or private. Chronic respiratory conditions continue to be highly underdiagnosed<sup>13</sup>, in adults as well as children, who are highly affected<sup>31,32</sup>. Access to the health care system is low for the poorest people, and although access to medication is high, it is not free of charge for these conditions<sup>33-35</sup>. The latter includes the aggravating factor of incorrect use of devices which is seen to render many treatments ineffective when, in fact, they are not<sup>2,36,37</sup>. Concerning these issues and the current lack of improvements and investments in such areas<sup>38</sup>, attention must be taken in order to avoid the burden due to chronic respiratory conditions becomes worst, considering the advances in estimates so far.

In this work we have explored some estimates stratified by sex. In Brazil we can see that the prevalence and incidence of chronic respiratory diseases are greater for women, while the mortality rate is moderately higher in men. In fact, since 1990 the mortality rate difference between men and women has been around 40%, but always higher for men. The mortality rate has fallen over the years for both populations, though unfortunately men remain the most affected by NCDs, including chronic respiratory conditions<sup>9</sup>. The health disparities between men and women have been broadly discussed<sup>39-41</sup> and seem to follow the same pattern among those with asthma or COPD.

Regarding the risk factors to which chronic respiratory diseases are attributable in Brazil, the results have shown that smoking represents the main factor in increasing the number of DALYs. Indeed, tobacco smoking is a common risk factor for other NCD and World Health Organization initiatives, which are constantly working to reduce tobacco consumption. The Global Alliance against Chronic Respiratory Diseases (GARD) also works worldwide in order to lessen the damage caused by tobacco use. Other initiatives

work on issues directly related to respiratory conditions, such as medication access and reduction in occupational and allergenic exposure<sup>42,43</sup>. In Brazil, initiatives to tackle NCDs emphasize the efforts to improve policies to reduce tobacco use<sup>28</sup>. Our study represents one more source of information in order to support decision-making and to highlight the importance of improving policies for tobacco control and medication access. In Brazil, for chronic respiratory diseases, it seems that efforts are moving in the right direction<sup>43</sup>. Nevertheless, improvements need to be undertaken in order to align initiatives and integrate and coordinate efforts for all levels of awareness, mainly related to tobacco control policies. Brazil is considered an international reference, where control policies has been implemented over the last decades<sup>44</sup> and the prevalence of smokers dropped 46% between 1989 and 2010, due such policies<sup>45</sup>. In fact, according results from VIGITEL<sup>46</sup>, the reduction has occurred in every sex, age, level of education and region of Brazilian strata. Secondhand smoke which figured as 4<sup>th</sup> risk factor for DALY rates has also decreased according to VIGITEL<sup>46</sup>, an important result considering its effects as triggers for chronic respiratory diseases, especially in children<sup>47</sup>. Unfortunately, a current discussion in Brazil is evaluating to reduce taxation of cigarettes manufactured in country<sup>48</sup>. If such policy change, this may, not only lead to a worsening of health estimates, such as those presented in this study, but also reduce the optimism related to the reach, or even overcome the target in reducing in 30% the tobacco consumption, according to the Global Action Plan for the Prevention and Control of NCDs<sup>28,46</sup>.

Other risk factors as ambient air pollution and occupational particulate matter, that occupy the second and third positions, respectively affect women and men differently. Thus, initiatives in this regard should be prioritized in order to understand the reasons and apply the right initiatives in reducing their impact,

Although highly relevant and considering the rigors and transparency adopted by GBD initiative concerning the construction of its estimates, this study presents some limitations.

The first is related to issues with the ICD codes for COPD, ICD-10 codes J41 to J44.9. Although we assume the difficulty in differentiating ordinary chronic bronchitis from obstructive chronic bronchitis, we cannot assume that chronic bronchitis is COPD if the spirometry was normal. The same misclassification of this diagnosis may happen with emphysema, as not every patient with this condition has COPD. If the spirometry was normal, the diagnosis cannot be confirmed as this is a hard definition, and non-specialists can be prone to this mistake<sup>29</sup>.

Second, for other chronic respiratory conditions, it is not clear which acute conditions are being included, such as ICD-10 J37-J39.9, J39.0 and J39.1; these are acute pharyngeal and retropharyngeal abscesses that may increase the number of cases within this class. ICD-10 J68 and J90 also include acute cases.

Finally, GBD uses statistical methods and aggregate data. The estimates can be over- or underestimated depending on the source.

## Conclusion

In our study, we demonstrate that the prevalence and incidence of chronic respiratory diseases, according to GBD 2017 estimates, decreased in Brazil between 1990 and 2017, with the same result for mortality rates and overall disease burden. The difference in mortality rates between men and women draws attention to the need for addressing these conditions for both populations. Population growth and ageing and their impact on this burden should be a concern as the disability due to COPD is related to these components. It is no surprise that smoking tobacco is the main factor related to disability; this demonstrates that policies need to further restrict its access. We hope these results can support strategies to assist in the continuous monitoring of these conditions and the use of resources for their management.

## Referências

- 1 Bousquet J, Khaltayev, Nikolai (eds.). *Global surveillance, prevention and control of chronic respiratory diseases: a comprehensive approach*. WHO: Geneva, 2007. <http://www.who.int/gard/publications/GARD%20Book%202007.pdf>. (accessed 15 Nov2018).
- 2 Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2017. 2017.<http://ginasthma.org/> (accessed 17 Nov2017).
- 3 Pavord ID, Beasley R, Agusti A, Anderson GP, Bel E, Brusselle G *et al*. After asthma: redefining airways diseases. *The Lancet* 2017; **17**: 30879-6.
- 4 Beran D, Zar HJ, Perrin C, Menezes AM, Burney P. Burden of asthma and chronic obstructive pulmonary disease and access to essential medicines in low-income and middle-income countries. *Lancet Respir Med* 2015; **3**: 159–170.
- 5 Litonjua AA, Scott T Weiss. Epidemiology of asthma. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) (accessed 10 May2019).
- 6 Soriano JB, Abajobir AA, Abate KH, Abera SF, Agrawal A, Ahmed MB *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. *Lancet Respir Med* 2017; **5**: 691–706.
- 7 The Lancet. GBD 2017: a fragile world. *The Lancet* 2018; **392**: 1683.
  - 8 Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). GBD Compare Data Visualization. Seattle, WA: IHME, University of Washington, 2017. <http://vizhub.healthdata.org/gbd-compare>. (accessed 10 May 2019).
  - 9 Roth GA, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N *et al*. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet* 2018; **392**: 1736–1788.
  - 10 Menezes AMB, Perez-Padilla R, Jardim JB, Muiño A, Lopez MV, Valdivia G *et al*. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *The Lancet* 2005; **366**: 1875–1881.
  - 11 Montes de Oca M, Tálamo C, Perez-Padilla R, Lopez MV, Muiño A, Jardim JRB *et al*. Use of respiratory medication in five Latin American cities: The PLATINO study. *Pulm Pharmacol Ther* 2008; **21**: 788–793.
  - 12 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**: 30–37.
  - 13 Nascimento OA, Camelier A, Rosa FW, Menezes AMB, Pérez-Padilla R, Jardim JR. Chronic obstructive pulmonary disease is underdiagnosed and undertreated in São Paulo (Brazil): results of the PLATINO study. *Braz J Med Biol Res* 2007; **40**: 887–895.
  - 14 Malta DC, Stopa SR, Szwarcwald CL, Gomes NL, Silva Júnior JB, Reis AAC dos. A vigilância e o monitoramento das principais doenças crônicas não transmissíveis no Brasil - Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. *Rev Bras Epidemiol* 2015; **18**: 3–16.
  - 15 Travassos C, Viacava F, Laguardia J. Os Suplementos Saúde na Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios (PNAD) no Brasil. *Rev Bras Epidemiol* 2008; **11**: 98–112.
  - 16 Pinto LF, Freitas MPS de, Figueiredo AWS de. Sistemas Nacionais de Informação e levantamentos populacionais: algumas contribuições do Ministério da Saúde e do IBGE para a análise das capitais brasileiras nos últimos 30 anos. *Ciênc Saúde Coletiva* 2018; **23**: 1859–1870.
  - 17 Wang H, Naghavi M, Allen C, Barber RM, Bhutta ZA, Carter A *et al*. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet* 2016; **388**: 1459–1544.
  - 18 Vos T, Allen C, Arora M, Barber RM, Bhutta ZA, Brown A *et al*. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet* 2016; **388**: 1545–1602.
  - 19 Hay SI, Abajobir AA, Abate KH, Abbafati C, Abbas KM, Abd-Allah F *et al*. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 333 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990–

- 2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet* 2017; **390**: 1260–1344.
- 20 Lima EEC de, Queiroz BL. Evolution of the deaths registry system in Brazil: associations with changes in the mortality profile, under-registration of death counts, and ill-defined causes of death. *Cad Saúde Pública* 2014; **30**: 1721–1730.
  - 21 Menezes AMB, Wehrmeister FC, Horta B, Szwarcwald CL, Vieira ML, Malta DC. Prevalência de diagnóstico médico de asma em adultos brasileiros: Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. *Rev Bras Epidemiol* 2015; **18**: 204–213.
  - 22 Ministério da Saúde (BR). *Vigitel Brasil 2010: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Secretaria de Gestão Estratégica e Participativa. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 152 p.: il. www.saude.gov.br/svs.* (accessed 10 Jun2019).
  - 23 Salomon JA, Haagsma JA, Davis A, de Noordhout CM, Polinder S, Havelaar AH *et al.* Disability weights for the Global Burden of Disease 2013 study. *Lancet Glob Health* 2015; **3**: e712–e723.
  - 24 Gupta PD. *Standardization and decomposition of rates: A user's manual.* US Department of Commerce, Economics and Statistics Administration, Bureau of the Census, 1993.
  - 25 Forouzanfar MH, Afshin A, Alexander LT, Anderson HR, Bhutta ZA, Biryukov S *et al.* Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet* 2016; **388**: 1659–1724.
  - 26 Brant LCC, Nascimento BR, Passos VMA, Duncan BB, Bensenõr IJM, Malta DC *et al.* Variações e diferenciais da mortalidade por doença cardiovascular no Brasil e em seus estados, em 1990 e 2015: estimativas do Estudo Carga Global de Doença. *Rev Bras Epidemiol* 2017; **20**: 116–128.
  - 27 Duncan BB, Schmidt MI, Ewerton Cousin, Moradi-Lakeh M, Passos VM de A, França EB *et al.* The burden of diabetes and hyperglycemia in Brazil-past and present: findings from the Global Burden of Disease Study 2015. *Diabetol Metab Syndr* 2017; **9**: 18.
  - 28 Ministério da Saúde (BR) (ed.). *Plano de ações estratégicas para o enfrentamento das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) no Brasil: 2011-2022.* 1a edição. Ministério da Saúde: Brasília, DF, 2011.
  - 29 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management and prevention of Chronic obstructive pulmonary disease (2018 report). 2018. <http://goldcopd.org/gold-reports/> (accessed 10 May2019).
  - 30 Postma DS, Rabe KF. The Asthma–COPD Overlap Syndrome. *N Engl J Med* 2015; **373**: 1241–1249.
  - 31 Neto HJC, Rosário NA, Grasselli EA, Silva FC e, Bojarski L de FM, Rosário CS *et al.* Recurrent wheezing in infants: epidemiological changes. *J Pediatr (Rio J)* 2011.
  - 32 Garcia-Marcos L, Mallol J, Solé D, Brand PLP, the EISL Study Group. International study of wheezing in infants: risk factors in affluent and non-affluent countries during

- the first year of life: Risk factors for wheezing in infants. *Pediatr Allergy Immunol* 2010; **21**: 878–888.
- 33 Leal LF, Bertoldi AD, Menezes AMB, Borges RB, Mengue SS, Gazzana MB *et al*. Indicação, acesso e utilização de medicamentos para doenças respiratórias crônicas no Brasil: resultados da Pesquisa Nacional sobre Acesso, Utilização e Promoção do Uso Racional de Medicamentos no Brasil (PNAUM), 2014. *Cad Saúde Pública* 2018; **34**.
  - 34 Luiza VL, Tavares NUL, Oliveira MA, Arrais PSD, Ramos LR, Pizzol T da SD *et al*. Catastrophic expenditure on medicines in Brazil. *Rev Saúde Pública* 2016; **50**.
  - 35 Tavares NUL, Luiza VL, Oliveira MA, Costa KS, Mengue SS, Arrais PSD *et al*. Free access to medicines for the treatment of chronic diseases in Brazil. *Rev Saúde Pública* 2016; **50**.
  - 36 Dalcin P de TR, Grutcki DM, Laporte PP, Lima PB de, Menegotto SM, Pereira RP. Factors related to the incorrect use of inhalers by asthma patients. *J Bras Pneumol* 2014; **40**: 13–20.
  - 37 Montes de Oca M, Menezes A, Wehrmeister FC, Lopez Varela MV, Casas A, Ugalde L *et al*. Adherence to inhaled therapies of COPD patients from seven Latin American countries: The LASSYC study. *PLOS ONE* 2017; **12**: e0186777.
  - 38 Noronha JC de, Noronha GS de, Pereira TR, Costa AM. Notas sobre o futuro do SUS: breve exame de caminhos e descaminhos trilhados em um horizonte de incertezas e desalentos. *Ciênc Saúde Coletiva* 2018; **23**: 2051–2059.
  - 39 Moura EC de, Santos W dos, Neves ACM das, Schwarz E, Gomes R. Mortality in Brazil according to gender perspective, years 2000 and 2010. *Rev Bras Epidemiol* 2016; **19**: 326–338.
  - 40 Robertson S. *Understanding Men and Health: Masculinity, Identity and Well-Being*. McGraw-Hill Education: Buckingham, United Kingdom, 2007.  
<http://ebookcentral.proquest.com/lib/mcgill/detail.action?docID=332689>.
  - 41 Baker P, Dworkin SL, Tong S, Banks I, Shand T, Yamey G. The men’s health gap: men must be included in the global health equity agenda. *Bull World Health Organ* 2014; **92**: 618–620.
  - 42 World Health Organization. *Global alliance against chronic respiratory diseases (GARD) basket: a package of information, surveillance tools and guidelines, to be offered as a service to countries*. Dept. of Chronic Diseases and Health Promotion., 2008.
  - 43 Cruz AA, Camargos PA, Urrutia-Pereira M, Stelmach R. Global Alliance against Chronic Respiratory Diseases (GARD) Brazil success case: overcoming barriers. *J Thorac Dis* 2018; **10**: 534–538.
  - 44 Portes LH, Machado CV, Turci SRB, Figueiredo VC, Cavalcante TM, Silva VL da C e. A Política de Controle do Tabaco no Brasil: um balanço de 30 anos. *Ciênc Saúde Coletiva* 2018; **23**: 1837–1848.
  - 45 Levy D, de Almeida LM, 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 Med* 2012; **9**: e1001336.



- 46 Malta DC, Stopa SR, Santos MAS, Andrade SSC de A, Oliveira TP, Cristo EB *et al.* Evolução de indicadores do tabagismo segundo inquéritos de telefone, 2006-2014. *Cad Saúde Pública* 2017; **33**.
- 47 Lenney W, Bush A, Fitzgerald DA, Fletcher M, Ostrem A, Pedersen S *et al.* Improving the global diagnosis and management of asthma in children. *Thorax* 2018; **73**: 662–669.
- 48 Ministério da Justiça e Segurança Pública (BR). Portaria nº 263, de 23 de março de 2019. Institui Grupo de Trabalho, no âmbito do Ministério da Justiça e Segurança Pública, para avaliar a conveniência e oportunidade da redução da tributação de cigarros fabricados no Brasil. [http://www.in.gov.br/materia/-/asset\\_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/68561661/do1-2019-03-26-portaria-n-263-de-23-de-marco-de-2019-68561465](http://www.in.gov.br/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/68561661/do1-2019-03-26-portaria-n-263-de-23-de-marco-de-2019-68561465). (accessed 17 Apr2019).

## Tables and Figures

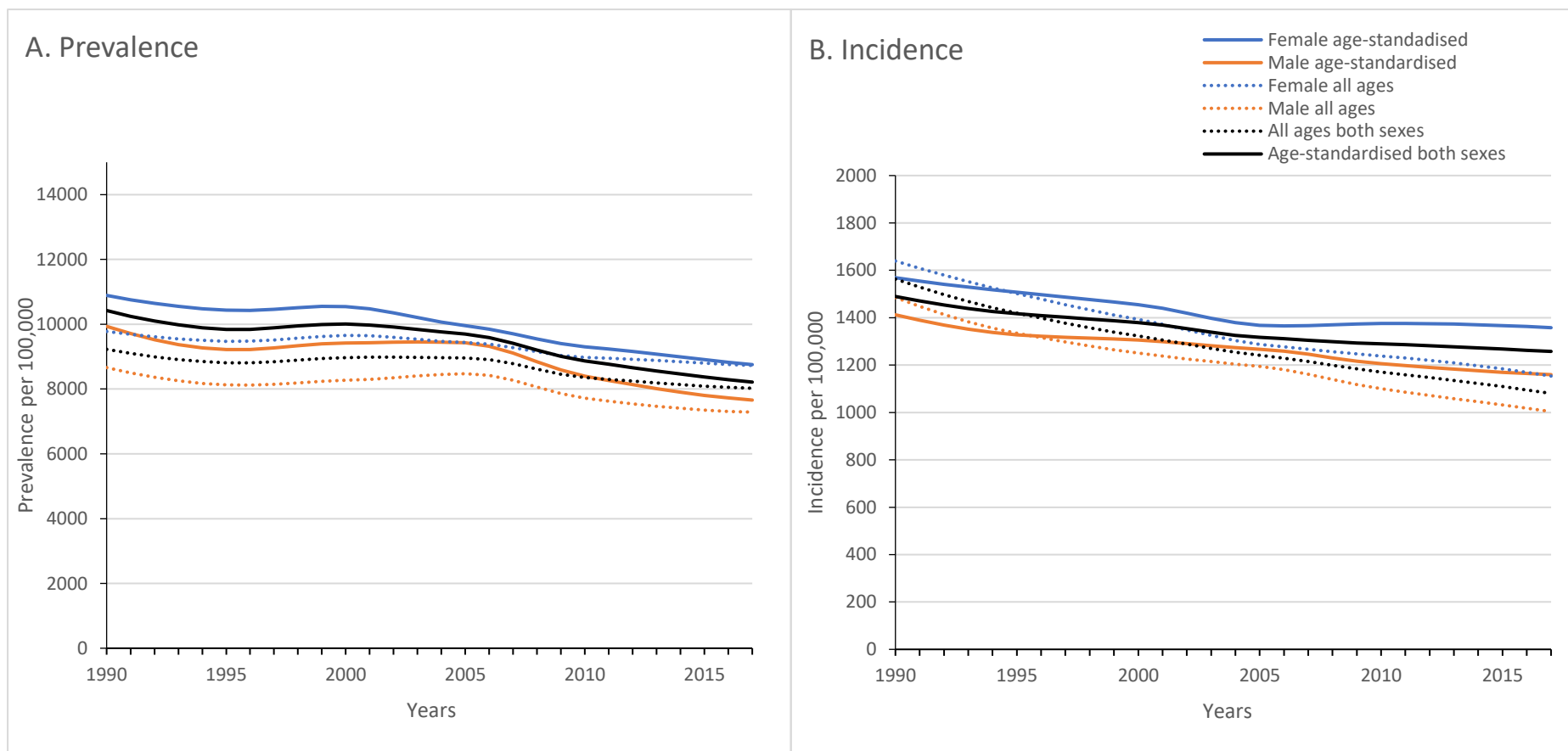


Figure 1. Panel A: Prevalence of chronic respiratory diseases by sex age-standardised and for all ages between 1990 and 2017. Panel B: Incidence of chronic respiratory diseases by sex age-standardised and for all ages between 1990 and 2017.

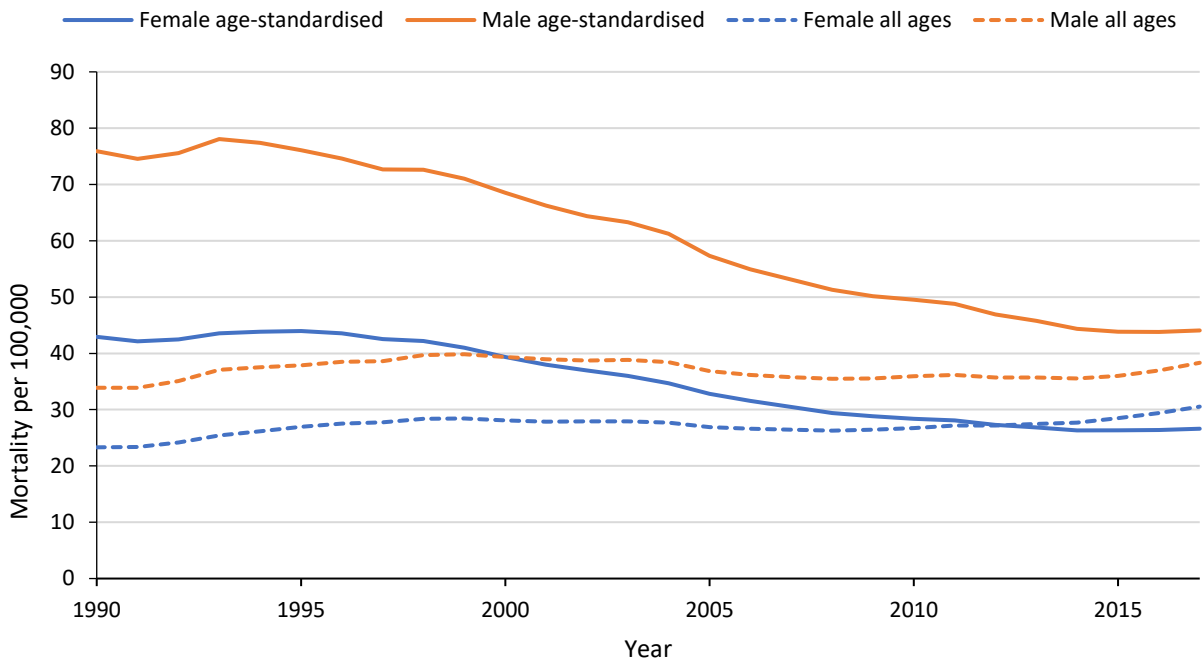


Figure 2. The mortality rate due to chronic respiratory diseases for all ages and age-standardized by sex, between 1990 and 2017.

Table 1. Decomposition analysis of the change in the number of DALYs (thousands) due to chronic respiratory diseases from 1990 to 2017 as being due to total population growth, population ageing, and changes in age-, sex-specific DALY rates.

	Values
1990 DALYs	1.601.765,14
DALYs expected with 2017 population, 1990 population age structure, 1990 DALY rates	2.270.590,00
DALYs expected with 2016 population, 2017 population age structure, 1990 DALY rates	3.288.766,00
2017 DALYs	2.146.048,00
Median percent change from 1990 due to population growth	42%
Median percent change from 1990 due to population ageing	64%
Median percent change from 1990 due to change in DALY rates	-71%
Median percent change from 1990 to 2017 (Total)	34%

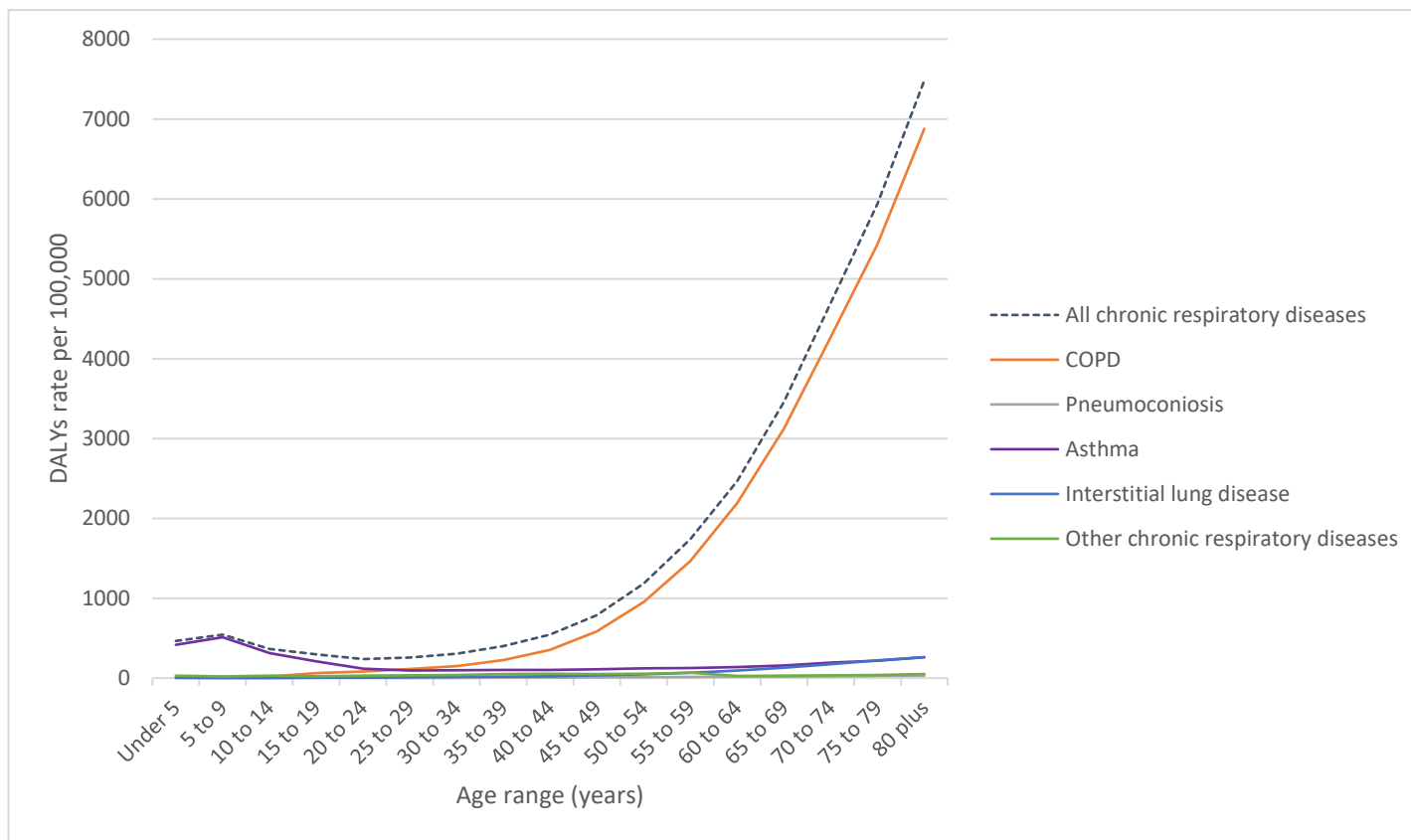


Figure 3. Disability-adjusted life-years (DALYs) due to chronic respiratory diseases by condition and age range, both sexes, Brazil, 2017

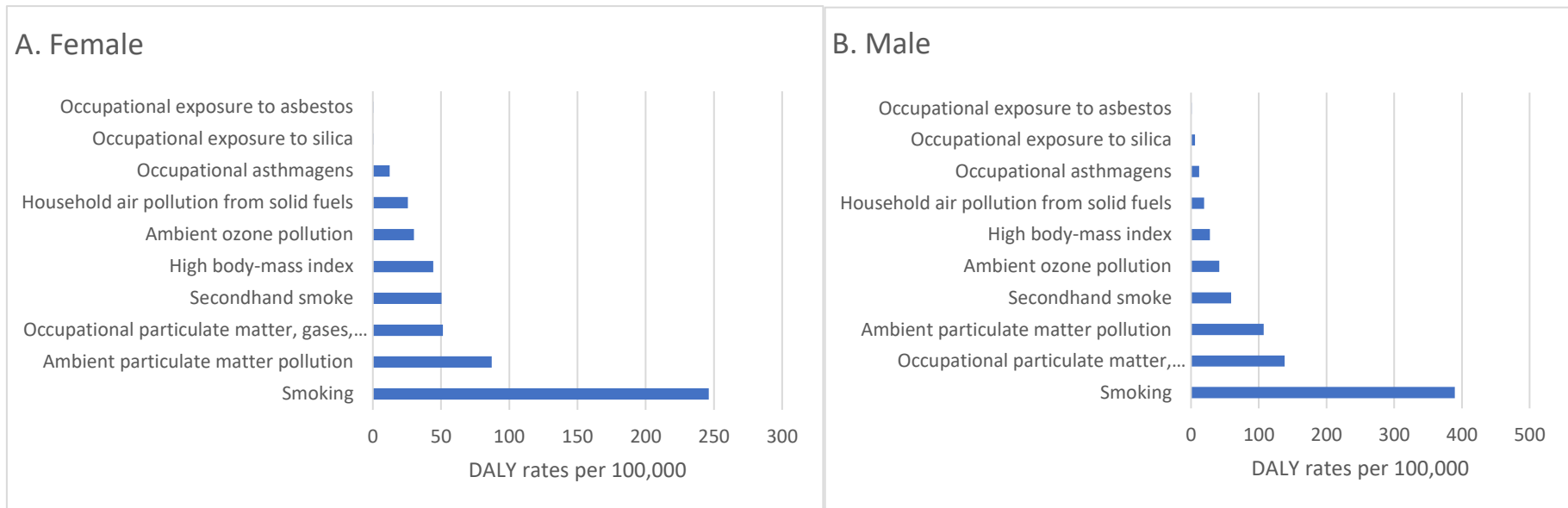


Figure 4. Panel A. All-ages DALYs rate due to chronic respiratory diseases attributable to ten risk factors, for women, Brazil, 2017. Panel B. All-ages DALYs rate due to chronic respiratory diseases attributable to ten risk factors, for men, Brazil, 2017.

## 7. ARTIGO 2

### **Indicação, acesso e utilização de medicamentos para doenças respiratórias crônicas no Brasil: resultados da Pesquisa Nacional sobre Acesso, Utilização e Promoção do Uso Racional de Medicamentos no Brasil (PNAUM), 2014**

*Indication, access, and use of medicines for chronic respiratory diseases in Brazil: results from the National Survey on Access, Utilization, and Promotion of Rational Use of Medicines in Brazil (PNAUM), 2014*

Lisiane Freitas Leal<sup>1</sup>

Andrea Dâmaso Bertoldi<sup>2</sup>

Ana Maria Baptista Menezes<sup>2</sup>

Rogério Boff Borges<sup>1</sup>

Sotero Serrate Mengue<sup>1</sup>

Marcelo Basso Gazzana<sup>3</sup>

Tatiane da Silva Dal Pizzol<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Programa de Pós-graduação em Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil.

<sup>2</sup>Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, Brasil.

<sup>3</sup>Programa de Pós-graduação em Ciências Pneumológicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil.

<sup>4</sup>Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil.

**Publicado no Cadernos de Saúde Pública**

doi: 10.1590/0102-311X00208217

## RESUMO

O objetivo foi estimar a prevalência de doenças respiratórias crônicas autorreferidas, a indicação, o acesso e o uso de medicamentos, bem como fontes de obtenção, na população adulta brasileira. Foram analisados dados de adultos com idade maior ou igual a 20 anos, provenientes da Pesquisa Nacional sobre Acesso, Utilização e Promoção do Uso Racional de Medicamentos no Brasil (PNAUM), realizada entre setembro de 2013 e fevereiro de 2014. A prevalência de doenças respiratórias crônicas foi de 3% (IC95%: 2,7-3,3). Desses, 58,1% (IC95%: 51,8-64,0) tinham indicação de tratamento farmacológico. Daqueles com indicação de tratamento, 77,1% (IC95%: 71,0-82,8) estavam utilizando pelo menos um dos medicamentos indicados. O acesso total à terapia foi de 91,4% (IC95%: 79,9-96,6), sendo que mais da metade das pessoas com doenças respiratórias crônicas adquiria pelo menos um de seus medicamentos em farmácias comerciais (57,3%). A classe de medicamentos mais referida foi a associação beta-2 agonista de longa duração e corticosteroides sob a forma inalatória, cujo representante mais frequente foi a associação budesonida/formoterol (20,3%; IC95%: 16,0-25,4). De acordo com o nosso estudo, a prevalência de doenças respiratórias crônicas autorreferida foi inferior a trabalhos previamente publicados para a população brasileira. Verificou-se que quase metade da população que referiu doenças respiratórias crônicas não tinha indicação de tratamento farmacológico. Já aqueles com indicação, aproximadamente um quarto não utilizava os medicamentos no período do estudo e, para os que usavam, embora o acesso fosse elevado, precisavam pagar para adquirir seus tratamentos.

Descritores: Doenças Respiratórias; Medicamentos de Uso Contínuo; Uso de Medicamentos; Acesso aos Serviços de Saúde; Inquéritos Epidemiológicos



## ABSTRACT

The study aimed to estimate the prevalence of self-reported chronic respiratory diseases and the indication, access to, and use of medicines, as well as their sources, in the Brazilian adult population. Data were analyzed on adults 20 years and older from the National Survey on Access, Utilization, and Promotion of Rational Use of Medicines in Brazil (PNAUM), conducted from September 2013 to February 2014. Prevalence of chronic respiratory diseases was 3% (95%CI: 2.7-3.3). Of these individuals, 58.1% (95%CI: 51.8-64.0) had an indication for pharmacological treatment. Of those with indication for treatment, 77.1% (95%CI: 71.0-82.8) were using at least one of the prescribed drugs. Total access to therapy was 91.4% (95%CI: 79.9-96.6), and more than half of individuals with chronic respiratory diseases purchased at least one of the drugs in retail pharmacies (57.3%). The most frequently reported drug class was the association of a corticosteroid plus a long-acting beta-2 agonist in inhalation form, the most common example of which was the association budesonide/formoterol (20.3%; 95%CI: 16.0-25.4). According to our study, prevalence of self-reported chronic respiratory diseases was lower than in previous studies published on the Brazilian population. Nearly half of the population reporting chronic respiratory diseases did not have an indication for pharmacological treatment. Among those with such indication, approximately one-fourth were not using medications during the study period, and for those who were on medication, although access was high, they had to pay for their medicines.

**Keywords:** Respiratory Tract Diseases; Drugs of Continuous Use; Drug Utilization; Health Services Accessibility; Health Surveys

## Introdução

As doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) representam um desafio mundial devido ao seu impacto sobre o desenvolvimento social e econômico<sup>1,2,3,4</sup>. Doenças cardiovasculares, diabetes, câncer e doenças respiratórias crônicas são DCNT com altos índices de morbidade e mortalidade, principalmente nos países de média e baixa rendas e, por isto, recebem especial atenção no que diz respeito às iniciativas globais de prevenção e controle<sup>5,6,7,8</sup>.

Anualmente, as doenças respiratórias crônicas são responsáveis por quatro milhões de mortes no mundo<sup>9</sup> e, embora tenha sido observada uma tendência na redução da mortalidade quando ajustada pela idade, continuam contribuindo com uma elevada carga de doença, recebendo menos atenção que outras DCNT<sup>9,10,11,12</sup>. No Brasil, asma e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) ocupam o terceiro lugar no que diz respeito à mortalidade (Institute for Health Metrics and Evaluation. GBD compare data visualization. <http://vizhub.healthdata.org/gbd-compare>, acessado em 16/Out/2017), e representaram 8,2% e 10%, respectivamente, das internações no Sistema Único de Saúde (SUS) devido a doenças respiratórias no ano de 2016 (Departamento de Informática do SUS. Sistema de morbidade hospitalar do SUS. <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0203&id=6926>, acessado em 11/Out/2017).

O manejo dos fatores de risco modificáveis, como redução do consumo de tabaco e a disponibilização de medicamentos, é uma iniciativa recomendada pela Organização Mundial da Saúde (OMS), a fim de minimizar agravos à saúde devido a essas doenças<sup>10,13</sup>. No entanto, o impacto do gasto com medicamentos, as limitações orçamentárias e o aumento dos gastos com saúde vinculados ao envelhecimento da população, fazem com que seja necessário otimizar os investimentos nessa área<sup>14,15,16,17,18</sup>. Além disso, a avaliação de forma criteriosa dos desfechos de saúde vinculados a essas intervenções também se faz necessária. Nesse contexto, os estudos epidemiológicos que analisam as prevalências de uso de medicamentos e os fatores associados a este uso são de fundamental importância para subsidiar a tomada de decisão<sup>19,20,21</sup>.

Nos países desenvolvidos, as estimativas de uso de medicamentos para doenças respiratórias crônicas, e também para outras DCNT, podem ser acessadas pelos sistemas de informação implementados<sup>22</sup>, ou por meio de grandes inquéritos populacionais<sup>23,24,25,26</sup>. Esses inquéritos avaliam o perfil geral de prescrição e uso de medicamentos pela população, além de monitorizar o comportamento de doenças.

Na América Latina e no Brasil, não há estruturação de bases de dados que permitam essas análises, e os inquéritos populacionais, mesmo tendo alto custo, ainda são a única possibilidade de avaliar o perfil de utilização de medicamentos.

Sabendo-se que no Brasil as estimativas populacionais de uso de medicamentos para doenças respiratórias crônicas são pouco conhecidas, o objetivo deste trabalho foi estimar a prevalência de doenças respiratórias crônicas autorreferidas, assim como analisar a indicação, o acesso, a utilização e fontes de obtenção dos medicamentos, caracterizando aqueles mais frequentemente citados pela população.

## **Métodos**

A Pesquisa Nacional de Acesso, Utilização e Promoção do Uso Racional de Medicamentos no Brasil (PNAUM) consistiu de um estudo transversal de base populacional fundamentado em uma amostra probabilística. A coleta dos dados ocorreu entre setembro de 2013 e fevereiro de 2014. O conjunto de perguntas realizadas face a face foi aplicado por equipe de entrevistadores treinados e os dados foram registrados em tablets com software desenvolvido especificamente para o trabalho. A população em estudo foi constituída por residentes em domicílios particulares permanentes na zona urbana do território brasileiro. No total foram entrevistadas 41.433 pessoas que, após os ajustes por região, sexo e idade, representam os aproximadamente 171 milhões de brasileiros residentes nas áreas urbanas do país. Os detalhes sobre a amostragem e logística de coleta de dados, bem como outras informações sobre o estudo, podem ser encontrados no artigo metodológico da PNAUM<sup>20</sup>. Para o presente trabalho, participantes com idade inferior a 20 anos, assim como “incapazes”, ou seja, usuários sem capacidade de se comunicar ou de prestar informações sobre si devido à doença física ou mental, privação da fala ou falta de discernimento para responder às questões, foram excluídos<sup>20</sup>.

A estimativa da prevalência de doenças respiratórias crônicas, apresentada com referência ao conjunto de doenças respiratórias, foi obtida baseando-se na pergunta: “Algum médico já lhe disse que o(a) Sr.(a) tem asma, bronquite crônica, enfisema ou outra doença pulmonar?”. Caso a resposta fosse afirmativa, a pessoa deveria responder quais doenças: (1) asma, (2) bronquite crônica, (3) enfisema pulmonar, (4) outra doença pulmonar, (5) não sabe.

A prevalência de indicação médica de tratamento farmacológico foi estimada com base na pergunta: “O(a) Sr.(a) tem indicação médica para usar algum remédio para esta doença?”. A prevalência de uso de medicamentos nos portadores de doenças respiratórias crônicas que

tenham indicação para serem tratados foi estimada valendo-se da pergunta “O(a) Sr.(a) está usando algum desses remédios?”.

Para o preenchimento dos dados sobre os medicamentos referidos previamente, foi solicitado ao entrevistado que mostrasse todos os produtos em uso. Com base no nome do medicamento referido pelo entrevistado, estes foram identificados em listas de medicamentos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e classificados pelo(s) fármaco(s) presente(s) na composição.

Para a classificação dos medicamentos de acordo com a classe terapêutica foram utilizadas as definições apresentadas pela Global Initiative for Asthma (GINA)<sup>27</sup> e Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)<sup>28</sup>, consensos revisados anualmente, cujas recomendações visam a subsidiar a avaliação, diagnóstico e tratamento de pacientes com asma e DPOC, respectivamente. Assumiu-se que todos os medicamentos relatados para a condição respiratória crônica seriam incluídos nas análises, independentemente do seu mecanismo de ação.

Para a definição do indicador de acesso aos medicamentos, utilizou-se o conceito descrito por Oliveira et al.<sup>15</sup>, que considera acesso total a situação na qual a pessoa conseguiu todos os medicamentos que precisava para os cuidados com a doença nos últimos trinta dias; parcial, quando faltou algum medicamento, por dificuldade financeira ou indisponibilidade no SUS; e acesso nulo, quando nenhum medicamento foi obtido nos últimos trinta dias também por dificuldade financeira ou indisponibilidade no SUS.

Para cada medicamento foi questionada a fonte de obtenção: SUS, Programa Farmácia Popular do Brasil e farmácias comerciais. Fontes diversas como amostra grátis, instituições de caridade, amigos, parentes ou vizinhos foram classificadas em “outra”.

Para as análises das estimativas de indicação de tratamento farmacológico, prevalência de uso e acesso aos medicamentos para doenças respiratórias crônicas foram considerados todos os produtos referidos pelas pessoas entrevistadas. Para as análises considerando o denominador medicamentos foram excluídos produtos designados como suplemento alimentar, planta ou chá, fitoterápico e homeopático, além dos produtos não identificados.

As características sociodemográficas investigadas foram: sexo (feminino ou masculino), idade (20-39 anos, 40-59, 60 anos ou mais), classificação econômica segundo o Critério Classificação Econômica Brasil, desenvolvido pela Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (<http://www.abep.org/>) (A/B, C, D/E), escolaridade (0-8 anos, 9-11, 12 anos ou mais) e região do Brasil (Norte, Nordeste, Sudeste, Sul, Centro-oeste).

As variáveis médicas foram: plano de saúde (sim, não); presença de comorbidades (nenhuma, uma ou mais), aqui consideradas: hipertensão, diabetes, doenças cardíacas, hipercolesterolemia, acidente vascular cerebral, doença articular crônica, depressão e outras doenças crônicas com mais de seis meses de duração; autopercepção de saúde (muito boa e boa, regular a muito ruim); consultas de emergência nos últimos 12 meses (nenhuma, uma ou mais); internações nos últimos 12 meses (nenhuma, uma ou mais); e tabagismo. Para a derivação dessa variável consideraram-se as seguintes questões: “Fuma atualmente?”, categorizando-se como “fumante” aqueles que respondessem afirmativamente; “Já fumou regularmente?”, caracterizando-se a resposta positiva como “ex-fumante” e a resposta negativa como “nunca fumou”.

As estimativas das prevalências de uso de medicamentos, características sociodemográficas e médicas foram expressas em frequência relativa, com intervalos de 95% de confiança (IC95%), com todos os percentuais ajustados por pesos amostrais e por pós-estratificação segundo idade e sexo. O teste qui-quadrado ajustado de Rao-Scott foi usado para a comparação bivariada de proporções, com nível de 5% de significância.

Todas as análises foram realizadas no software Stata/IC 15 (StataCorp LP, College Station, Estados Unidos), considerando-se o plano de amostragem complexa (svyset cluster).

O projeto foi aprovado pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP; parecer 398.131, de 16 de setembro de 2013). Os participantes foram entrevistados somente após a sua permissão, mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido pelo pesquisador e pelo entrevistado.

## **Resultados**

Do total de 31.573 entrevistados, 973 responderam ter diagnóstico de DRC, o que representa uma prevalência auto-referida de 3,0% (IC 95% 2,7-3,3). Desses, 58,1% (IC 95% 51,8-64,0) referiram ter indicação de tratamento farmacológico, e 77,1% (IC 95% 71,0-82,8) destes faziam uso de ao menos um medicamento para DRC no momento da entrevista. A distribuição das características sociodemográficas e médicas de acordo com a prevalência de DRC, indicação de tratamento farmacológico e utilização do tratamento farmacológico são apresentadas na Tabela 1.

A prevalência de DRC foi maior nas mulheres, nos usuários com 60 anos ou mais, e em quem residia na região Centro-Oeste. Em relação às características médicas, foi verificada maior prevalência para aqueles com plano de saúde, nos ex-fumantes, naqueles que

apresentaram uma ou mais comorbidades, e naqueles que tinham autopercepção de saúde de regular à muito ruim. Aqueles que consultaram uma ou mais vezes na emergência ou foram internados nos últimos 12 meses apresentaram as maiores prevalências de DRC.

No que diz respeito à indicação de tratamento farmacológico, não foi identificada diferença significativa entre as variáveis analisadas, exceto quando se analisou idade maior do que 60 anos e internações prévias, que foram significativamente mais elevadas.

Já em relação ao uso de tratamento farmacológico para aqueles que referiram ter indicação, observou-se que aproximadamente um quarto dos usuários não utilizava os medicamentos indicados. A prevalência de uso de medicamentos foi ainda menor naqueles com idade abaixo dos 40 anos, pertencentes às classes econômicas D/E e que residiam nas regiões Norte e Nordeste do país.

O acesso total aos medicamentos para tratamento de DRC foi de 91,4% (IC95% 79,9-96,6) (Tabela 2), sendo maior para os usuários residentes na região Centro-Oeste (98,0%, IC95% 91,7-99,5) e menor para aqueles que residiam na região Norte (84,3%, IC95% 63,8-94,2).

A Figura 1 apresenta as fontes de obtenção para os medicamentos mais utilizados de acordo com a classe econômica dos entrevistados, demonstrando que 57,3% das pessoas com DRC adquire pelo menos um de seus medicamentos em farmácias comerciais. Referente às pessoas das classes A/B, 78,4% (IC95% 66,1-87,1) adquiriram pelo menos um de seus medicamentos para DRC na farmácia comercial, seguido pelas pessoas das classes D/E, com 54,4% (IC95% 36,6-71,2) e por último da classe C com 48,2% (IC95% 38,1-58,6). O SUS foi utilizado por 36,1% (IC95% 28,3-44,6) dos usuários para aquisição de pelo menos um medicamento, enquanto a farmácia popular foi utilizada por 9,1% (IC95% 5,8-14,0). Outros locais foram utilizados por 4,9% (IC95% 2,1-10,9) das pessoas.

As frequências das principais classes de medicamentos para tratamento de DRC são apresentadas na Tabela 3. A classe mais frequentemente citada foi a dos agonistas beta-2 de longa duração associados a corticoide por via inalatória oral (24,6%; IC95% 19,6-30,3), seguida pelos beta-2 agonistas de curta duração por via inalatória oral (21,9%; IC95% 17,2-27,5). As metilxantinas aparecem em quarto lugar com uma frequência de 6,4% (IC95% 4,2-9,7), atrás apenas dos corticoides por via inalatória oral (9,4%; IC95% 6,8-13,0).

Quando analisado por medicamento, foi verificado que a associação budesonida/formoterol representou 20,3% de todos os medicamentos citados, e salbutamol

15,6%, os quais, quando agrupados, alcançaram cerca de 1/3 de todos os medicamentos referidos.

## **Discussão**

Neste estudo apresentamos a prevalência autorreferida das doenças respiratórias crônicas em amostra representativa da população adulta brasileira, o percentual de pacientes com indicação para tratamento farmacológico e o percentual que referiu utilizar medicamentos. Nossos resultados demonstraram que um pouco mais da metade da população com doenças respiratórias crônicas tem indicação de tratamento farmacológico, e desta, aproximadamente três quartos utilizam os medicamentos indicados. Apresentamos ainda o perfil de acesso e as fontes de obtenção para o tratamento de doenças respiratórias crônicas de uma forma geral, revelando que, embora o acesso seja elevado (em torno de 90%), a maioria dos usuários adquire seus medicamentos em farmácias comerciais, sugerindo que os custos com os tratamentos são pagos com recursos próprios.

Neste trabalho, as doenças respiratórias crônicas foram tratadas em conjunto, uma vez que se buscou uma abordagem pragmática para entender o perfil geral de uso de medicamentos para estas condições na população adulta residente em zonas urbanas do Brasil. Essa mesma abordagem foi utilizada por Evans et al.<sup>29</sup>, tendo em vista que a sobreposição entre os tratamentos para asma e DPOC impossibilita distinguir entre uma condição e outra com base nos medicamentos utilizados. Da mesma forma, a distinção entre enfisema e bronquite crônica é problemática, já que em grande parte dos casos há fenótipo misto, e influencia pouco as decisões terapêuticas<sup>28</sup>. Em nosso estudo, também não foram abordadas as problemáticas relacionadas ao subdiagnóstico e subtratamento das doenças respiratórias crônicas, que são amplamente descritas<sup>30,31,32,33</sup>, assim como o tratamento inadequado mesmo quando o diagnóstico é realizado adequadamente<sup>34,35</sup>.

As prevalências de diagnóstico médico de asma e DPOC apresentadas pela Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) de 2013 foram de 4,4% (IC95%: 4,1-4,7) e 1,8% (IC95% 1,6-2,0)<sup>36</sup>, respectivamente, e as prevalências apresentadas em outros inquéritos populacionais como Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios (PNAD) de 2003 e 2008 foram mais elevadas do que as estimadas neste estudo. Assim, nossos resultados corroboram as conclusões da PNS que atribuiu uma estabilidade ou declínio do diagnóstico médico devido à melhoria do acesso aos serviços de saúde e tratamentos<sup>37</sup>. Salientando-se que essa conclusão se aplica para DPOC por meio da redução do tabagismo, mas não para asma; por outro lado, o maior acesso aos

serviços de saúde tende a reduzir o subdiagnóstico e subtratamento, elevando a prevalência, dados estes não estimados no nosso trabalho. Essa estabilidade no diagnóstico para DPOC também foi observada no seguimento de nove anos do Estudo PLATINO<sup>31</sup>, que mostrou que pacientes subdiagnosticados seriam aqueles com menos sintomatologia, os quais poderiam passar despercebidos pelos médicos. Neste nosso estudo, as estimativas de DPOC e asma foram avaliadas em conjunto, não permitindo realizar inferências sobre a prevalência destas doenças de forma individualizada.

As estimativas de indicação de tratamento e uso de medicamentos para doenças respiratórias crônicas apresentadas neste trabalho parecem estar aquém do recomendado pelos protocolos nacionais e internacionais<sup>27,28,38,39</sup>. Embora não se possa inferir adequação de tratamento com base neste estudo, os dados sugerem que existe uma lacuna desde a etapa de diagnóstico, sugerida pela menor prevalência estimada até o tratamento efetivo, uma vez que em torno da metade daqueles que referem ter doenças respiratórias crônicas recebeu indicação de tratamento, e destes, um quarto não utiliza os medicamentos (Tabela 1). Essa afirmação é possível já que, de acordo com os protocolos, assim que diagnosticadas, as doenças respiratórias crônicas devem ser devidamente tratadas. De uma forma geral se esperaria que aqueles que referiram ter recebido diagnóstico de doenças respiratórias crônicas tivessem, pelo menos, um medicamento indicado para o tratamento da doença, fosse para a prevenção de exacerbações, tratamento de sintomas, otimização da capacidade funcional ou melhora da qualidade de vida<sup>28</sup>.

O fato de as mulheres apresentarem maior prevalência de doença autorreferida em relação aos homens corrobora a literatura prévia<sup>34,37</sup>, reforçando o fato de que mulheres buscam mais os serviços de saúde e, por isto, têm maior oportunidade de serem diagnosticadas<sup>40</sup>.

De uma forma geral, as estimativas de prevalência de doenças respiratórias crônicas variaram de acordo com a região estudada. Isso pode ser explicado por fatores ambientais, como clima e poluição, e características sociodemográficas e econômicas das regiões, em que o acesso aos serviços de saúde e as inequidades sociais podem contribuir para essas diferenças, conforme destacado por Montes de Oca et al.<sup>34</sup>.

O aumento da idade relacionado à maior prevalência de uso de medicamentos para outras condições que não doenças respiratórias crônicas vem sendo demonstrado por diversos estudos<sup>14,41,42</sup>. Assim como demonstrado na PNAD 2003 que a prevalência de asma é maior com o aumento da idade<sup>43</sup>, para DPOC este padrão também é seguido<sup>28,29,34</sup>.

Os resultados revelando que as regiões Sudeste, Sul e Centro-oeste estão fortemente associadas à maior prevalência de uso de medicamentos sugerem que as melhores condições



econômicas destas regiões e maior facilidade de acesso aos serviços de saúde podem estar proporcionando melhores tratamentos para essas doenças.

Condições médicas como tabagismo passado, que pode estar relacionado a um maior número de comorbidades, no nosso estudo, estão associadas também ao maior uso de medicamentos para problemas respiratórios. O mesmo foi observado para aqueles que apresentaram pior autopercepção de saúde.

Para as pessoas que referem utilizar os medicamentos para doenças respiratórias crônicas, o acesso total aos medicamentos foi elevado, indicando que elas conseguem todos os medicamentos que precisam, não tendo ficado sem o tratamento nos últimos trinta dias. Esses resultados estão em consonância com estudos prévios da PNAUM<sup>15,41</sup> quando se trata de outras DCNT. Para doenças respiratórias crônicas, no entanto, foi possível confirmar o que foi previamente reportado por Tavares et al.<sup>16</sup>, que verificaram que medicamentos para o sistema respiratório haviam sido, na sua maioria, pagos com recursos do paciente, tanto aqueles para tratamento de doenças obstrutivas das vias aéreas (60%; IC95%: 52,7-66,9) quanto para o uso de anti-histamínicos sistêmicos (56,6%; IC95%: 43,3-69,1) 16. Neste estudo, embora os usuários reportem elevado acesso aos medicamentos para doenças respiratórias crônicas, estes medicamentos são, em geral, pagos pelos próprios usuários, independentemente da classe econômica. Esse achado deve ser interpretado à luz das políticas de assistência farmacêutica relacionadas à ampliação de acesso a medicamentos<sup>44,45</sup>.

Uma das estratégias para o enfrentamento das DCNT definidas pelo Governo do Brasil foi justamente ampliar a distribuição de medicamentos gratuitos para hipertensão e diabetes, com o Programa Farmácia Popular que oferece 11 medicamentos para estas doenças<sup>6</sup>. O mesmo não ocorreu para as doenças respiratórias, já que o foco maior estava na redução da prevalência de uso de tabaco.

Outro agravante para a problemática relacionada ao tratamento das doenças respiratórias crônicas é a falta de consenso dos especialistas com relação ao diagnóstico e manejo destas condições de acordo com os protocolos GINA 27 e GOLD<sup>28,38</sup>. Embora esses documentos sejam uma fonte importante para nortear as condutas, já se discute que não seriam suficientes para atender às necessidades dos pacientes de uma forma personalizada, respeitando a heterogeneidade dessas condições<sup>32</sup>.

Neste trabalho, a maioria dos medicamentos citados figura na Relação Nacional de Medicamentos (RENAME) do Brasil, dos quais apenas 58% estão disponíveis nos programas do Governo (Tabela 3). Desde 2011, são oferecidos pelo programa próprio da farmácia popular

beclometasona, brometo de ipratropio e salbutamol, indicados para asma. Esses medicamentos tiveram sua distribuição ampliada em 2012 por meio dos programas Aqui tem Farmácia Popular e Saúde Não tem Preço. Para DPOC, em 2012, passaram a ser distribuídos budesonida, beclometasona (corticoides inalatórios), fenoterol, salbutamol, formoterol e salmeterol (broncodilatadores inalatórios).

A associação budesonida/formoterol, medicamento mais frequentemente reportado na amostra investigada, não é distribuída por nenhum dos programas governamentais, embora esteja indicada nos protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas para asma do Ministério da Saúde<sup>39</sup>. De acordo com os principais protocolos para asma e DPOC<sup>27,28</sup>, essa associação não é de primeira escolha para o tratamento inicial de nenhuma das doenças respiratórias crônicas. No entanto, por não se saber a gravidade da doença dos usuários entrevistados, não há como inferir sobre a racionalidade desse uso.

Chama atenção que as metilxantinas estiveram entre os medicamentos mais citados, com destaque para a aminofilina. Esses medicamentos estão cada vez mais entrando em desuso devido ao seu perfil de segurança e da efetividade de outros tratamentos para doenças respiratórias crônicas<sup>27,28</sup>, e esperava-se encontrar uma frequência menor nessa população, uma vez que não fazem parte da RENAME e não são distribuídos pelos programas do Governo. Possivelmente, o seu uso esteja relacionado ao baixo custo, ao uso prévio por muitos anos quando esses fármacos eram mais prescritos e pela desatualização dos médicos em relação ao manejo das doenças respiratórias.

Neste estudo, apresentamos as limitações relacionadas às dificuldades metodológicas referentes à condução de inquéritos populacionais<sup>20</sup>. Merecem destaque particularmente os aspectos relacionados ao correto diagnóstico específico da doença respiratória e a indicação precisa dos medicamentos para estas patologias, pois ambos foram relatados pelo paciente.

Outra limitação que pode ser citada está relacionada à impossibilidade de construção de um modelo de análise para ajuste de estimativas devido à ausência de variáveis, como por exemplo, diagnóstico dado por especialista, gravidade da doença, entre outras.

## **Conclusão**

De acordo com os achados deste estudo, observa-se que muito ainda precisa ser trabalhado e planejado no que diz respeito às doenças respiratórias crônicas e uso de medicamentos para o tratamento destas condições nos adultos residentes nas regiões urbanas do Brasil. Os protocolos

existem e as políticas evoluíram ao longo dos anos, mas não sabemos se os medicamentos estão sendo adequadamente prescritos.

Nosso estudo pode demonstrar, ainda, que os mais pobres são aqueles menos diagnosticados com doenças respiratórias crônicas, utilizam menos medicamentos e precisam pagar para adquirir seus tratamentos. Essas informações são de extrema importância, já que confirmam a preocupação dos órgãos vinculados à OMS, que preveem que a falta de cobertura de medicamentos para as doenças respiratórias crônicas pode estar levando a gastos muito maiores com internações e empobrecimento devido à falta de livre acesso aos tratamentos.

## Referências

1. Abajobir AA, Abate KH, Abbafati C, Abbas KM, Abd-Allah F, Abera SF, et al. Global, regional, and national under-5 mortality, adult mortality, age-specific mortality, and life expectancy, 1970-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2017; 390:1084-150.
2. Abajobir AA, Abbafati C, Abbas KM, Abd-Allah F, Abera SF, Aboyans V, et al. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2017; 390:1151-210.
3. Abajobir AA, Abate KH, Abbafati C, Abbas KM, Abd-Allah F, Abdulkader RS, 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. *Lancet* 2017; 390:121159.
4. Alleyne G, Binagwaho A, Haines A, Jahan S, Nugent R, Rojhani A, et al. Embedding noncommunicable diseases in the post-2015 development agenda. *Lancet* 2013; 381:566-74.
5. Alwan A. Global status report on noncommunicable diseases 2010. Geneva: World Health Organization; 2011.
6. Ministério da Saúde. Plano de ações estratégicas para o enfrentamento das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) no Brasil: 2011-2022. Brasília: Ministério da Saúde; 2011.
7. Malta DC, Oliveira TP, Santos MAS, Andrade SSCA, Silva MMA; Grupo Técnico de Monitoramento do Plano de DCNT. Avanços do Plano de Ações Estratégicas para o Enfrentamento das Doenças Crônicas não Transmissíveis no Brasil, 2011-2015. *Epidemiol Serv Saúde* 2016; 25:373-90.
8. Schmidt MI, Duncan BB, Silva GA, Menezes AM, Monteiro CA, Barreto SM, et al. Chronic non-communicable diseases in Brazil: burden and current challenges. *Lancet* 2011; 377:1949-61.
9. Soriano JB, Abajobir AA, Abate KH, Abera SF, Agrawal A, Ahmed MB, 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. *Lancet Respir Med* 2017; 5:691-706.

10. World Health Organization. Global alliance against chronic respiratory diseases (GARD). In: Executive Committee and Planning Group Meeting. [http://www.who.int/gard/GARD\\_Meeting\\_January\\_2017.pdf?ua=1](http://www.who.int/gard/GARD_Meeting_January_2017.pdf?ua=1) (acessado em 08/Nov/2017).
11. Beran D, Zar HJ, Perrin C, Menezes AM, Burney P. Burden of asthma and chronic obstructive pulmonary disease and access to essential medicines in low-income and middle-income countries. *Lancet Respir Med* 2015; 3:159-70.
12. Forum of International Respiratory Societies. The global impact of respiratory disease. 2nd Ed. Sheffield: European Respiratory Society; 2017.
13. World Health Organization. Noncommunicable diseases prematurely take 16 million lives annually, WHO urges more action. <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2015/noncommunicable-diseases/en/> (acessado em 08/Nov/2017).
14. Ramos LR, Tavares NUL, Bertoldi AD, Farias MR, Oliveira MA, Luiza VL, et al. Polypharmacy and polymorbidity in older adults in Brazil: a public health challenge. *Rev Saúde Pública* 2016; 50 Suppl 2:9s.
15. Oliveira MA, Luiza VL, Tavares NUL, Mengue SS, Arrais PSD, Farias MR, et al. Access to medicines for chronic diseases in Brazil: a multidimensional approach. *Rev Saúde Pública* 2016; 50 Suppl 2:6s.
16. Tavares NUL, Luiza VL, Oliveira MA, Costa KS, Mengue SS, Arrais PSD, et al. Free access to medicines for the treatment of chronic diseases in Brazil. *Rev Saúde Pública* 2016; 50 Suppl 2:7s.
17. Tavares NUL, Costa KS, Mengue SS, Vieira MLFP, Malta DC, Silva Júnior JB. Uso de medicamentos para tratamento de doenças crônicas não transmissíveis no Brasil: resultados da Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. *Epidemiol Serv Saúde* 2015; 24:315-23.
18. Luiza VL, Tavares NUL, Oliveira MA, Arrais PSD, Ramos LR, Dal Pizzol TS, et al. Catastrophic expenditure on medicines in Brazil. *Rev Saúde Pública* 2016; 50 Suppl 2:15s.
19. Bertoldi A, Helfer A, Camargo AL, Tavares NUL, Kanavos P. Is the Brazilian pharmaceutical policy ensuring population access to essential medicines? *Global Health* 2012; 8:6.
20. Mengue SS, Bertoldi AD, Boing AC, Tavares NUL, Dal Pizzol TS, Oliveira MA, et al. National Survey on Access, Use and Promotion of Rational Use of Medicines (PNAUM): household survey component methods. *Rev Saúde Pública* 2016; 50 Suppl 2:4s.
21. Spitzer WO. Drugs as determinants of health and disease in the population: an orientation to the bridge science of pharmacoepidemiology. *J Clin Epidemiol* 1991; 44:823-30.
22. Canadian Institute for Health Information (CIHI). About CIHI. <https://www.cihi.ca/en/about-cihi> (acessado em 17/Nov/2017).
23. Centers for Disease Control and Prevention. National Health and Nutrition Examination Survey 2011-2012. Data documentation, codebook, and frequencies. [https://wwwn.cdc.gov/Nchs/Nhanes/2011-2012/RDQ\\_G.htm](https://wwwn.cdc.gov/Nchs/Nhanes/2011-2012/RDQ_G.htm) (acessado em 17/Nov/2017).
24. Australian Bureau of Statistics. Australian Health Survey. <http://www.abs.gov.au/> (acessado em 17/Nov/2017).
25. Australian Bureau of Statistics. National health survey: first results. Australia 2014-2015. <http://www.ausstats.abs.gov.au/ausstats/subscriber.nsf/0/CDA852A349B4CEE6CA257F1>

50009FC53/\$File/national%20health%20survey%20first%20results,%202014-15.pdf  
(acessado em 23/Out/2017).

26. Eurostat. Respiratory diseases statistics. [http:// ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Respiratory\\_diseases\\_statistics](http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Respiratory_diseases_statistics) (acessado em 23/Out/2017).
27. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention, 2017. <http://ginasthma.org/> (acessado em 17/ Nov/2017).
28. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2018 report). <http://goldcopd.org/gold-reports/> (acessado em 17/ Nov/2017).
29. Evans J, Chen Y, Camp PG, Bowie DM, McRae L. Estimating the prevalence of COPD in Canada: reported diagnosis versus measured airflow obstruction. *Health Rep* 2014; 25:3-11.
30. Aaron SD, Vandemheen KL, FitzGerald JM, Ainslie M, Gupta S, Lemièrre C, et al. Reevaluation of diagnosis in adults with physician-diagnosed asthma. *JAMA* 2017; 317:269-79.
31. 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; 40:30-7.
32. Pavord ID, Beasley R, Agusti A, Anderson GP, Bel E, Brusselle G, et al. After asthma: redefining airways diseases. *Lancet* 2018; 391:350-400.
33. Ait-Khaled N, Enarson D, Bousquet J. Chronic respiratory diseases in developing countries: the burden and strategies for prevention and management. *Bull World Health Organ* 2001; 79:971-9.
34. Montes de Oca M, Tálamo C, Perez-Padilla R, Lopez MV, Muiño A, Jardim JRB, et al. Use of respiratory medication in five Latin American cities: the PLATINO study. *Pulm Pharmacol Ther* 2008; 21:788-93.
35. Peters SP, Jones CA, Haselkorn T, Mink DR, Valacer DJ, Weiss ST. Real-world Evaluation of Asthma Control and Treatment (REACT): findings from a national web-based survey. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119:1454-61.
36. Malta DC, Stopa SR, Szwarcwald CL, Gomes NL, Silva Júnior JB, Reis AAC. A vigilância e o monitoramento das principais doenças crônicas não transmissíveis no Brasil: Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. *Rev Bras Epidemiol* 2015; 18 Suppl 2:3-16.
37. Menezes AMB, Wehrmeister FC, Horta B, Szwarcwald CL, Vieira MC, Malta DC. Prevalência de diagnóstico médico de asma em adultos brasileiros: Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. *Rev Bras Epidemiol* 2015; 18:204-13.
38. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Diagnosis and initial treatment of asthma, copd and asthma-COPD overlap. A joint project of GINA and GOLD. <http://ginasthma.org/download/824/> (acessado em 17/ Nov/2017).
39. Secretaria de Atenção à Saúde, Ministério da Saúde. Portaria SAS/MS no 1.317, de 25 de novembro de 2013. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Asma. *Diário Oficial da União* 2013; 26 nov.
40. Travassos C, Viacava F, Laguardia J. Os Suplementos Saúde na Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios (PNAD) no Brasil. *Rev Bras Epidemiol* 2008; 11:98-112.

41. Mengue SS, Bertoldi AD, Ramos LR, Farias MR, Oliveira MA, Tavares NUL, et al. Access to and use of high blood pressure medications in Brazil. *Rev Saúde Pública* 2016; 50:8s.
42. Al-Windi A, Elmfeldt D, Svärdsudd K. Determinants of drug utilisation in a Swedish municipality. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2004; 13:97-103.
43. Barros MBA, César CLG, Carandina L, Torre GD. Desigualdades sociais na prevalência de doenças crônicas no Brasil, PNAD-2003. *Ciênc Saúde Coletiva* 2006; 11:911-26.
44. Brasil. Decreto no 7.508, de 28 de junho de 2011. Regulamenta a Lei no 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a organização do Sistema Único de Saúde – SUS, o planejamento da saúde, a assistência à saúde e a articulação interfederativa, e dá outras providências. *Diário Oficial da União* 2011; 29 jun.
45. Ministério da Saúde. Portaria no 184, de 3 de fevereiro de 2011. Dispõe sobre o Programa Farmácia Popular do Brasil. *Diário Oficial da União* 2011; 4 fev.

**Tabela 1**

Prevalências de Doenças Respiratórias Crônicas (DRC) autorreferida, indicação de tratamento e uso de medicamentos para DRC na população com 20 anos ou mais no Brasil, segundo características sociodemográficas e médicas. PNAUM, Brasil, 2014<sup>a</sup>. (n=31.573)

Variáveis		Prevalência de DRC			Portadores de DRC com indicação de tratamento farmacológico <sup>b</sup>			Portadores de DRC com indicação de tratamento farmacológico em uso de medicamentos <sup>c</sup>		
		%	IC95%	p*	%	IC95%	p*	%	IC95%	p*
Sexo	Masculino	1,9	1,5-2,4	<0,001	57,4	45,0-68,9	0,895	81,7	72,2-88,5	0,233
	Feminino	3,9	3,5-4,4		58,3	51,6-64,7		75,5	68,0-81,8	
Idade, em anos	20 a 39	2,5	2,1-3,1	<0,001	47,4	37,0-58,2	0,001	65,4	51,0-77,4	<0,001
	40 a 59	2,7	2,3-3,1		61	53,7-67,8		74,5	64,6-82,4	
	60 ou mais	4,7	4,1-5,5		69,1	60,8-76,2		90,7	86,7-93,6	
Classificação econômica <sup>d</sup>	A/B	3,3	2,6-4,3	0,227	54,1	40,5-67,1	0,655	85,4	73,9-92,3	0,004
	C	3,0	2,7-3,4		59,8	52,9-66,3		79	71,0-85,2	
	D/E	2,5	2,0-3,1		58,4	47,6-68,5		58,9	46,1-70,6	
Região do Brasil	Norte	2,5	1,9-3,2	0,002	48,1	37,4-59,0	0,364	63,4	50,4-74,7	0,008
	Nordeste	2,2	1,8-2,7		57,4	44,6-69,2		61,4	47,4-73,8	
	Sudeste	3,1	2,6-3,7		57,5	46,6-67,7		84,4	73,6-91,3	
	Sul	3,4	2,8-4,0		67,2	59,5-74,0		75,3	65,1-83,2	
	Centro-Oeste	4,1	3,3-5,0		52,7	39,2-65,8		78,2	67,2-86,2	
Escolaridade, anos de estudos	0 a 8	2,9	2,5-3,3	0,651	55,5	48,4-62,3	0,354	74,1	65,4-81,2	0,134
	9 a 11	3,0	2,5-3,7		59,1	47,5-69,8		84,7	75,3-91,0	
	12 ou mais	3,3	2,6-4,3		66,9	53,3-78,1		71,7	55,4-83,8	
Plano de saúde	Sim	4,3	3,7-5,1	<0,001	56,8	48,3-65,0	0,716	87,3	80,6-92,0	0,001
	Não	2,6	2,2-2,9		58,7	51,2-65,8		71,9	63,9-78,8	
Tabagismo	Fumante	3,9	2,9-5,1	<0,001	53,1	37,9-67,7	0,718	76,6	61,8-86,8	<0,001
	Ex-fumante	4,8	4,0-5,7		59,7	48,7-69,8		94	89,5-96,6	
	Nunca fumou	2,4	2,1-2,8		58,8	51,2-66,0		70,2	61,7-77,5	
Comorbidades <sup>e</sup>	Nenhuma	1,8	1,5-2,2	<0,001	53,8	43,7-63,5	0,229	71,7	61,1-80,3	0,118
	Uma ou mais	4,9	4,4-5,5		60,6	53,7-67,1		80	72,9-85,6	
Consultas de emergência nos últimos 12 meses	Nenhuma	2,2	1,9-2,5	<0,001	55,1	47,2-62,8	0,131	77,4	69,2-83,9	0,91
	Uma ou mais	7,5	6,5-8,8		63	55,0-70,3		76,7	66,5-84,6	
Internações nos últimos 12 meses	Nenhuma	2,6	2,3-3,0	<0,001	55,4	48,7-61,9	0,019	77,5	70,7-83,1	0,773
	Uma ou mais	8,0	6,4-9,9		70,4	58,8-80,0		75,7	62,5-85,3	
Autopercepção de saúde	Muito boa/boa	2,0	1,7-2,4	<0,001	53,7	44,7-62,5	0,079	70,3	60,3-78,7	0,015
	Regular a muito ruim	5,9	5,1-6,7		62,4	56,1-68,2		83	76,2-88,2	
Total		3,0	2,7-3,3		58,1	51,8-64,0		77,1	71,0-82,3	

IC95%: intervalo de 95% de confiança; \* Teste qui-quadrado ajustado de Rao-Scott;

<sup>a</sup> Percentuais ajustados por pesos amostrais e por pós-estratificação segundo idade e sexo.

<sup>b</sup> Denominador: número de pessoas com DRC com indicação de tratamento n=973;

<sup>c</sup> Denominador: número de pessoas com DRC que tinham indicação de tratamento n=612;

<sup>d</sup> Classificação de acordo o Critério de Classificação Econômica Brasil 2013 (CCEB 2013) da Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (ABEP). Disponível em: <http://www.abep.org>;

<sup>e</sup> Comorbidades: hipertensão, diabetes, doenças cardíacas, hipercolesterolemia, AVC, doença articular crônica, depressão e outras doenças crônicas

**Tabela 2**

Acesso a medicamentos para portadores de DRC com indicação médica de tratamento medicamentoso por sexo, idade, classificação econômica e região do Brasil. PNAUM, Brasil, 2014<sup>a</sup>. (n=426)

Variável		Acesso total		Acesso parcial		Acesso nulo		p*
		%	IC95%	%	IC95%	%	IC95%	
Sexo	Masculino	98,4	95,2-99,5	1,3	0,3-4,6	0,3	0,0-2,3	0,002
	Feminino	88,5	72,5-95,7	10,5	3,5-27,4	0,9	0,3-2,7	
Idade, em anos	20 a 39	79,9	43,8-95,3	18,4	3,7-56,9	1,7	0,4-7,1	0,070
	40 a 59	92,3	77,7-97,6	7,4	2,2-22,2	0,3	0,0-2,5	
	60 ou mais	98,1	96,0-99,1	1,4	0,6-3,3	0,5	0,1-2,1	
Classificação econômica <sup>b</sup>	A/B	92,1	64,0-98,7	7,9	1,3-36,0	-	-	0,806
	C	90,7	79,2-96,1	8,1	2,9-20,3	1,3	0,5-3,3	
	D/E	94,0	82,1-98,1	6,0	2,0-17,9	-	-	
Região do Brasil	Norte	84,0	63,2-94,1	8,8	3,0-22,9	7,2	1,0-36,6	0,153
	Nordeste	92,8	80,4-97,6	5,8	1,6-18,5	1,5	0,2-9,9	
	Sudeste	89,7	65,6-97,6	10,3	2,4-34,4	-	-	
	Sul	93,4	84,0-97,4	5,5	1,9-14,8	1,1	0,3-4,4	
	Centro-Oeste	98,0	91,6-99,5	0,9	0,1-6,6	1,1	0,1-7,9	
Total		91,5	79,4-96,7	7,8	2,7-20,5	0,8	0,3-2,0	

IC95%: intervalo de 95% de confiança; \* Teste qui-quadrado ajustado de Rao-Scott;

<sup>a</sup> Percentuais ajustados por pesos amostrais e por pós-estratificação segundo idade e sexo.

<sup>b</sup> Classificação de acordo o Critério de Classificação Econômica Brasil 2013 (CCEB 2013) da Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (ABEP). Disponível em: <http://www.abep.org>;



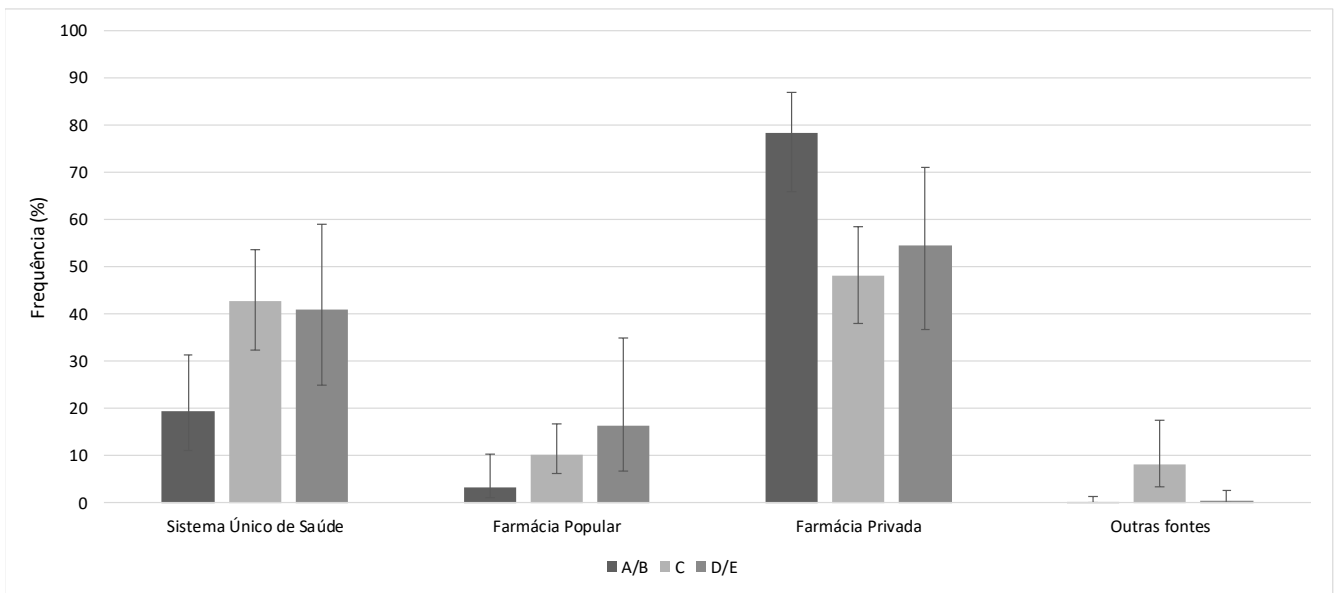


Figura 1. Fontes de obtenção de medicamentos para DRC de acordo com classe econômica (Escore ABEP), denominador pessoas. PNAUM, 2014.

**Tabela 3**

Distribuição dos medicamentos para doenças respiratórias utilizados por adultos, de acordo com classe e fármaco. PNAUM, 2014 <sup>a</sup>.

Classe dos medicamentos <sup>b</sup>	%	IC 95%	RENAME (2013)	Programas do governo (FP, RP)
<b>Corticosteróide inalatório oral</b>	<b>9,4</b>	<b>6,8-13,0</b>		
Beclometasona	7,7	5,1-11,4	✓	FP
Budesonida	1,3	0,6-2,9	✓	
<b>Corticosteróide inalatório nasal</b>	<b>1,2</b>	<b>0,6-2,5</b>		
Budesonida	0,6	0,2-1,5	✓	FP
<b>Corticosteróides sistêmicos</b>	<b>2,6</b>	<b>1,6-4,2</b>		
Prednisona	0,9	0,4-1,6	✓	RP
Prednisolona	0,9	0,3-2,5	✓	
<b>Beta-2 agonista inalatório de curta duração</b>	<b>21,9</b>	<b>17,2-27,5</b>		
Salbutamol	15,6	10,8-22,1	✓	FP, RP
Fenoterol	6,2	3,8-10,1	✓	
<b>Beta-2 agonista inalatório de longa duração</b>	<b>1,8</b>	<b>0,9-3,7</b>		
Formoterol	1,5	0,8-2,8	✓	
<b>Anticolinérgico de curta duração</b>				
Ipratrópio <sup>c</sup>	<b>5,9</b>	<b>3,3-10,1</b>	✓	FP
<b>Anticolinérgico de longa duração</b>				
Tiotrópio <sup>c</sup>	<b>1,4</b>	<b>0,8-2,5</b>		
<b>Associação beta-2 agonista de longa duração e corticosteroide inalatórios</b>	<b>24,6</b>	<b>19,6-30,3</b>		
Budesonida/Formoterol	20,3	16,0-25,4	✓	
Fluticasona/Salmeterol	4,2	2,6-6,8		
<b>Associação beta-2 agonista de curta duração e corticosteroide inalatórios</b>				
Beclometasona/Salbutamol <sup>c</sup>	<b>0,4</b>	<b>0,1-2,3</b>		
<b>Associação beta-2 agonista de curta duração e anticolinérgico inalatórios</b>	<b>1,2</b>	<b>0,3-4,1</b>		
<b>Anti-histamínico</b>	<b>5,9</b>	<b>3,0-11,4</b>		
Dexclorfeniramina	3,8	1,4-9,7	✓	RP
Loratadina	0,7	0,3-2,0	✓	RP
<b>Metilxantinas</b>	<b>6,4</b>	<b>4,2-9,7</b>		
Aminofilina	3,8	2,5-6,0		
<b>Modificador de leucotrienos</b>				
Montelucaste <sup>c</sup>	<b>0,3</b>	<b>0,1-1,1</b>		
<b>Outros medicamentos para trato respiratório</b>	<b>3,5</b>	<b>2,3-5,5</b>		
<b>Outros medicamentos</b>	<b>13,3</b>	<b>9,6-18,1</b>		

FP: Farmácia Popular; RP: Rede Própria; IC95%: intervalo de 95% de confiança.

<sup>a</sup> Percentuais ajustados por pesos amostrais e por pós-estratificação segundo idade e sexo.

<sup>b</sup> Apresentados os fármacos mais frequentemente citados dentro de cada classe.

<sup>c</sup> Únicos representantes da classe citados.

## **8. ARTIGO 3**

### **Medication use for chronic respiratory diseases in children and adolescents: PNAUM 2014 results**

Lisiane Freitas Leal<sup>1</sup>

Noemia Urruth Leao Tavares<sup>2</sup>

Simone Chaves Fagundes<sup>3</sup>

Rogério Boff Borges<sup>1</sup>

Reem Masarwa<sup>4</sup>

Sotero Serrate Mengue<sup>1</sup>

Tatiane da Silva Dal Pizzol<sup>1,5</sup>

<sup>1</sup>Programa de Pós-graduação em Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil.

<sup>2</sup>Faculdade de Saúde, Universidade de Brasília, Brasília, Brasil.

<sup>3</sup>Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil.

<sup>4</sup>The Lady Davis Research Institute, Centre for Clinical Epidemiology, McGill University, Montreal, Canadá.

<sup>5</sup>Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil.

**A ser submetido ao Cadernos de Saúde Pública**

## **RESUMO - Apresentação do artigo redigido em inglês**

As doenças respiratórias crônicas (DRCs) estão entre as principais causas de doenças infantis, particularmente nos países em desenvolvimento, mas as estatísticas locais são muitas vezes inexistentes. O objetivo deste estudo foi descrever a prevalência autorreferida de DRC, de indicação de tratamento farmacológico, e também de tratamento farmacológico em uso em crianças e adolescentes no Brasil. Foram analisados dados da Pesquisa Nacional sobre Acesso, Uso e Promoção do Uso Racional de Medicamentos no Brasil (PNAUM), estudo transversal de base populacional. Pesquisas domiciliares realizado entre setembro de 2013 e fevereiro de 2014. Para essas análises, incluímos a população com menos de 20 anos de idade com DRC. Avaliamos, ainda, os medicamentos mais frequentemente citados e o uso de espaçadores para medicamentos inalatórios. As estimativas de prevalência foram expressas como frequências relativas e intervalos de confiança de 95% (IC). A prevalência de DRC em crianças com 5 anos ou menos foi de 6,1% (IC95% 5,0-7,4) e 4,3% (IC95% 3,3-5,5) na população de 6 a 19 anos. As prevalências globais de prescrição e farmacoterapia foram, respectivamente, 74,7% (0-5 anos), 59,0% (6-19 anos) e 72,6% (0-5 anos), 69,4% (6-19 anos). Entre aqueles que utilizavam dispositivos inalatórios, 72,6% relataram usá-lo com espaçador. As classes farmacológicas mais frequentemente relatadas foram  $\beta$ 2-agonistas inalatórios de curta duração (16,3%), seguidos dos corticosteroides sistêmicos (12,4%). Este é o primeiro estudo de utilização de medicamentos para DRC em crianças e adolescentes que vivem em áreas urbanas no Brasil. Demonstramos a subutilização do tratamento farmacológico, ainda que indicado, além de uma maior proporção de uso de medicamentos de resgate em relação à outras classes de medicamentos. Essas informações são importantes, na medida em que se pode começar a compreender os padrões de utilização de medicamentos, a fim de se subsidiar as decisões estratégicas relacionadas aos serviços farmacêuticos.

## ABSTRACT

Chronic respiratory diseases (CRDs) are among the leading causes of childhood illness, particularly in developing countries, but local estimates are often lacking. The aim of this study was to describe the self-reported prevalence of CRDs and their pharmacological management in children and adolescents in Brazil. Data from the National Survey on Access, Use and Promotion of Rational Use of Medicines in Brazil (PNAUM), a population-based cross-sectional study, were analyzed. Household surveys were conducted between September 2013 and February 2014. For these analyses, we included the population under 20 years of age with CRDs. Prevalence of use of drugs and inhalers with spacers were assessed. Prevalence estimates were expressed as relative frequencies and 95% confidence intervals (CIs).

The prevalence of CRDs in children aged 5 years or less was 6.1% (95%CI 5.0-7.4), and 4.3% (95CI 3.3-5.5) in 6-19 years old children. The overall prevalence of prescription and pharmacotherapy use were, respectively, 74.7% (0-5 years), 59.0% (6-19 years) and 72.6% (0-5 years), 69.4% (6-19 years). Of those using inhalers, 72.6% reported using it with a spacer. The most frequent pharmacologic classes reported were short-acting  $\beta_2$  agonists (16.3%), followed by systemic corticosteroids (12.4%). This is the first drug utilization study for CRDs in children and adolescents living in urban areas in Brazil. We demonstrated the underuse of pharmacological treatment, even if indicated, a key finding, considering the importance in understanding the utilization patterns to support strategic decisions related to pharmaceutical services.

**Keywords:** Noncommunicable Diseases; Asthma; Child; Adolescent; Drug Utilization.

## **Introduction**

Chronic respiratory diseases (CRDs) in children and adolescents are a leading cause for morbidity, poor quality of life<sup>1</sup>, and an economic burden for the healthcare system<sup>2</sup>, due to inadequate management and diagnostic misclassification<sup>3</sup>. Asthma is the most common respiratory illness in children<sup>4</sup>, and is a risk factor for airflow impairment in adulthood.

According to Global Burden of Disease Study 2017, CRDs contribute to 4.6% of prevalent cases of all chronic conditions among young adults and children under 20 years old worldwide, in which asthma contributes to more than 90% of this prevalence<sup>5</sup>.

Considering the importance of pharmacological treatment in reducing the burden of such conditions, drug utilization studies are needed. Describing the patterns of use may contribute to assessing drug safety, providing information for caregivers and clinicians, and assisting in changing health policies, and, decision making<sup>4</sup>.

The aim of this study was to assess the prevalence of CRDs in children and adolescents in the urban areas in Brazil. We assessed the prevalence of CRDs, the indication and the use for medications, as well the prevalence of use of inhalers with spacers.

## **Methods**

Individuals from 0 to 19 years old, and their caregivers were interviewed, by the National Survey on Access, Use and Promotion of Rational Use of Medicines (PNAUM) a cross-sectional, population-based survey with probability sample study<sup>6</sup>. The population's study was constituted by residents in urban areas of five regions, in which data from 41,433 individuals in more than 20,000 households throughout Brazil were collected. The details about the sampling and logistics of data collection were published elsewhere<sup>6</sup>. The PNAUM study was approved by CONEP (Report number: 398,131 of 16/9/2013) and all interviews were made after reading of Term of Consent and signature, either by interviewed or legally responsible caregiver.

We used questions regarding the existence of medical diagnosis of lung disease, followed by the presence of pharmacological treatment indication and current medications in use to assess prevalence of CRDs, treatment indication and, medication use, respectively. Children < 14 years old also responded if they were currently using spacer (yes, no). For these estimates, data from all individuals from zero to 19 years old interviewed were used as a denominator.

Herein we used sociodemographic characteristics, sex (female or male), age group (0 to 5 and 6 to 19 years old), Brazilian Economic Classification Criterion (A/B, C, D/E) (Cceb 2013/ABEP – <http://www.abep.org/>), Region (North, Northeast, Southeast, South, Midwest), and if they had private health insurance (yes, no).

For each medication in use, it was requested to report presentation of packaging and prescriptions. We classified the products according to the pharmacological class used by the Global Initiative for Asthma (GINA)<sup>7</sup>. The denominator for this estimate was all medications reported to pulmonary disease. Dietary supplements, cosmetics and the product's name reported as "ignored" were excluded from our analysis.

The estimates of prevalence were reported as frequency and confidence interval of 95% CIs. The Chi-Square Adjusted de Rao-Scott was used for bivariable comparisons, with a level of significance of 5%. All analyses were conducted using Software Stata/IC 15 (StataCorp LLC, TX).

## **Results**

Data from 9,062 children and adolescents living in urban areas in Brazil were assessed, in which 5,973 (65,9%) were from zero to five years old, and 3,089 (34,1%) from 6 to 19 years old. Characteristics of study participants are detailed in Table 1.

The highest prevalence of CRDs was found in those aged from zero to five years, living in the southeast region, followed by those with private insurance aged from six to nineteen. Boys had a higher prevalence of CRDs than girls did, regardless of age.

The overall prevalence of the CRDs, as well as the prevalence of pharmacological treatment and indications are presented in Table 2. Children and adolescents > 5 years old showed a lower prevalence for all estimates when compared to younger. The prevalence of use of spacers, was 72.6% for those under 14 years old.

Table 3 shows the frequency and classes of medications reported. Inhaled short-acting beta-2 agonist was the most frequently reported (16,3%) class, followed by systemic corticosteroids (12,4%) and antihistamines (12,1%).

## **Discussion**

The estimates of the prevalence of CRDs were lower than previously reported by the other studies conducted in Brazil<sup>8,9</sup>. Only 6% of parents, caregivers and adolescents recognize CRDs as chronic conditions<sup>10-13</sup>. In this regard, such finding was expected considering the

approach used to obtain this information and reinforce education efforts should be made in our country<sup>4,14</sup>.

The Southeast was the region where we observed the highest prevalence, regardless of age range. While the lowest prevalence was found in the North, for children under five, and in the Northeast for those above six. Studies as ISAAC<sup>9</sup>, ERICA<sup>15</sup> and PeNSE<sup>8</sup> have also found regional differences. Although these studies were conducted in other range of ages and within a different population, considering mainly asthma prevalence, not allowing comparability among estimates. Disparities throughout the country, mainly related to environment and access to services are described and our results show lower prevalence for CRDs in those regions in which the access to healthcare attention is admittedly low<sup>16</sup>.

Another difference is the more than double prevalence CRDs in those above six years old with private health insurance, compared to those without insurance. This may be attributed to the fact that private insurance will provide more access to health care services and therefore, a higher probability of diagnosis and follow-up. Actually, private insurance does not necessarily provide better attention, nevertheless, sometimes, there is more opportunity to receive a diagnosis.

Regardless of the difficulty of diagnosing chronic respiratory conditions in children under 5, the estimates both for the prevalence of the disease and for treatment indication and medication use is higher among those aged 6 years. According to the pathophysiology of this conditions a reduction is expected in the prevalence, with increasing age<sup>17</sup>, a trend that seems to be confirmed in our study. We also observed that children above 5 years old received less indication and use less medication than those youngest. In fact, this may be either due to the fact that treatment is mainly managed by parents, while in younger children compared to older children<sup>18</sup>, or due to remission of CRDs, for example asthma, which may occur after 6 years old.

Regarding the pattern of medication use, it is not surprising that short-acting inhaled beta2-agonist was the most frequently reported class, as previously published<sup>10,19</sup>. Salbutamol is provided either free-of-charge or at a low cost under Brazilian public health programs. Medication free of charge is recommended by initiatives as Global Alliance against Chronic Respiratory Diseases (GARD)<sup>14</sup> and, according to GINA protocol, recommended as needed as a first step in the management of the asthma<sup>7</sup>. Nevertheless, attention should be paid when systemic corticosteroids highly reported as opposed to inhaled corticosteroids (frequency of only 10.1% in monotherapy). Of note, inhaled corticosteroids are the second step on asthma



management guidelines worldwide. Considering our study assessed medication use in those who referred indication of treatment, after a diagnosis of pulmonary disease, we expected to find at least twice this proportion, considering the number of patients under treatment, instead of systemic corticosteroids. In fact, the EISL study also reported the overuse of both oral corticosteroids<sup>10</sup>, representing a necessity to understand the rationality of such finding. The explanation for a high use of systemic steroids may be due to the cost of inhalers, the use for exacerbations among young infants, belief that systemic medication is more effective, and non-adherence to guidelines, reasons not addressed in our study.

## Conclusion

Through PNAUM data we demonstrated the underuse of pharmacological treatment. Although the objective of our study did not cover the correct management of the treatment, it is important to focus on the pattern found, a high proportion of medications used for rescue instead of preventing CRDs and high use of systemic corticosteroids. Such findings highlight the lack of evidence to support strategic decisions related to pharmaceutical services directed to the children and adolescents living in urban areas in Brazil.

## References

- 1 Burks ML, Brooks EG, Hill VL, Peters JI, Wood PR. Assessing proxy reports: agreement between children with asthma and their caregivers on quality of life. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013; **111**: 14–19.
- 2 Bousquet J, Dahl R, Khaltaev N. Global Alliance against Chronic Respiratory Diseases: Global Alliance against Chronic Respiratory Diseases. *Allergy* 2007; **62**: 216–223.
- 3 Forum of International Respiratory Societies, European Respiratory Society. *The global impact of respiratory disease – Second Edition*. Sheffield, 2017.
- 4 Lenney W, Adachi Y, Bush A, Fischer GB, Hong J, Ostrem A *et al*. Asthma: moving toward a global children’s charter. *Lancet Respir Med* 2019; **7**: 299–300.
- 5 Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). GBD Compare Data Visualization. Seattle, WA: IHME, University of Washington, 2017. <http://vizhub.healthdata.org/gbd-compare>. (accessed 16 May 2019).
- 6 Mengue SS, Bertoldi AD, Boing AC, Tavares NUL, Pizzol T da SD, Oliveira MA *et al*. National Survey on Access, Use and Promotion of Rational Use of Medicines (PNAUM): household survey component methods. *Rev Saúde Pública* 2016; **50**.
- 7 Pocket Guide for Asthma Management and Prevention (for children 5 years and younger). 2014.

<http://www.moh.gov.sy/LinkClick.aspx?fileticket=F2vaUszgIuo%3D&portalid=0&language=ar-YE>. (accessed 16 Oct2017).

- 8 Barreto ML, Ribeiro-Silva R de C, Malta DC, Oliveira-Campos M, Andreazzi MA, Cruz AA. Prevalence of asthma symptoms among adolescents in Brazil: National Adolescent School-based Health Survey (PeNSE 2012). *Rev Bras Epidemiol* 2014; **17**: 106–115.
- 9 Sole MC Dirceu, Camelo-Nunes, Ines Cristina, Wandalsen, Gustavo Falbo, Mallozi. Asthma in children and adolescents in Brazil: contribution of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Rev Paul Pediatr* 2014; **32**: 114–125.
- 10 Mallol J, Solé D, Garcia-Marcos L, Rosario N, Aguirre V, Chong H *et al*. Prevalence, Severity, and Treatment of Recurrent Wheezing During the First Year of Life: A Cross-Sectional Study of 12,405 Latin American Infants. *Allergy Asthma Immunol Res* 2016; **8**: 22.
- 11 Ribeiro JD, Fischer GB. Chronic obstructive pulmonary diseases in children. *J Pediatr (Rio J)* 2015; **91**: S11–S25.
- 12 Roncada C, Cardoso T de A, Bugança BM, Bischoff LC, Soldera K, Pitrez PM. Levels of knowledge about asthma of parents of asthmatic children. *Einstein São Paulo* 2018; **16**.
- 13 Lenney W, Bush A, Fitzgerald DA, Fletcher M, Ostrem A, Pedersen S *et al*. Improving the global diagnosis and management of asthma in children. *Thorax* 2018; **73**: 662–669.
- 14 Cruz AA, Camargos PA, Urrutia-Pereira M, Stelmach R. Global Alliance against Chronic Respiratory Diseases (GARD) Brazil success case: overcoming barriers. *J Thorac Dis* 2018; **10**: 534–538.
- 15 Kuschnir FC, Gurgel RQ, Solé D, Costa E, Felix MMR, Oliveira CL de *et al*. ERICA: prevalence of asthma in Brazilian adolescents. *Rev Saúde Pública* 2016; **50**.
- 16 Bertoldi AD, Pizzol T da SD, Ramos LR, Mengue SS, Luiza VL, Tavares NUL *et al*. Sociodemographic profile of medicines users in Brazil: results from the 2014 PNAUM survey. *Rev Saúde Pública* 2016; **50**.
- 17 Papi A, Brightling C, Pedersen SE, Reddel HK. Asthma. *The Lancet* 2018; **391**: 783–800.
- 18 Fuchs O, Bahmer T, Rabe KF, von Mutius E. Asthma transition from childhood into adulthood. *Lancet Respir Med* 2017; **5**: 224–234.
- 19 Santos DB, Cruz AA, de Magalhães Simões S, Rodrigues LC, Camargos PAM, Coelho HLL *et al*. Pattern of asthma medication use among children from a large urban center in Brazil. *Eur J Clin Pharmacol* 2012; **68**: 73–82.

## Tables and figures

**Table 1.** Prevalence of chronic respiratory diseases in children and adolescents according to sociodemographic characteristics. PNAUM, Brazil, 2014. (n=9,062)

Variable		0 to 5 years			6 to 19 years		
		%‡	CI95%	p*	%‡	CI95%	p*
Sex	Male	7.3	5.6-9.3	0.0132	5.2	3.8-7.1	0.0656
	Female	4.8	3.6-6.3		3.4	2.3-5.0	
Socioeconomic status#	A/B	5.2	2.8-9.4	0.7499	4.6	2.8-7.3	0.2000
	C	6.4	4.9-8.2		4.8	3.5-6.6	
	D/E	6.0	4.5-8.0		3.0	1.9-4.6	
Region	North	2.9	2.0-4.2	0.0006	5.3	3.3-8.6	0.0002
	Northeast	4.2	2.6-6.8		1.6	0.8-3.1	
	Southeast	8.8	6.6-11.5		6.1	4.2-8.9	
	South	5.3	3.7-7.7		3.0	2.0-4.6	
	Midwest	5.0	3.6-7.0		4.1	2.7-6.2	
Private health insurance	Yes	7.1	4.5-11.1	0.4382	8.0	5.0-12.5	0.0014
	No	5.8	4.7-7.2		3.5	2.7-4.6	

‡ Percentage adjusted for sampling weights and post-stratification according to age and gender.

p\* - Qui-quadrado de Rao Scott

# Classified according to Critério de Classificação Econômica Brasil 2013 (CCEB 2013 – Brazilian Economic Classification Criterion) of Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (ABEP – Brazilian Association of Survey Companies). Available from: <http://www.abep.org>. It is an index consisting of a series of questions about the possession of durable goods and the educational level of the head of the household, in which A represents the highest level, while E is the lowest one.

Table 2. Chronic respiratory disease, indication for pharmacological treatment and medication use prevalence in children and adolescents in Brazil.

Characteristic	Numerator/ Denominator	0 - 5 years		6 - 19 years		p*
		%‡	IC95%	%‡	IC95%	
Chronic respiratory disease	410/9052	6.1	5.0-7.4	4.3	3.3-5.5	0,02
Pharmacological treatment indication	269/410	74.7	66.0-81.7	59.0	47.3-69.7	0,01
Medication use	176/269	72.6	62.8-80.7	69.4	54.1-81.4	0,70

‡ Percentage adjusted for sampling weights and post-stratification according to age and gender.

p\* - Qui-quadrado de Rao Scott

Table 3. Self-reported medication according to pharmacologic class, generic product and distribution according to age, PNAUM, 2014. (denominator medicines, n=306)

Pharmacologic class	Total	0-5 years	6-19 years
	%	%	%
<b>Short-acting anticholinergic agent – ipratropium bromide</b>	4.3	76.9	23.1
<b>Antihistamines</b>	12.1		
dexchlorpheniramine		62.5	37.5
loratadine		80.0	20.0
others		87.5	12.5
<b>Combination short-acting <math>\beta</math>2 agonists and corticosteroid inhalers - beclomethasone/salbutamol</b>	1.0	66.7	33.3
<b>Combination long-acting inhaled <math>\beta</math>2 agonist and corticosteroid inhalers*</b>	4.3		
budesonide/formoterol		16.7	83.3
fluticasone/salmeterol		66.7	33.3
<b>Short-acting <math>\beta</math>2 agonists systemic - salbutamol<sup>‡</sup></b>	4.3	76.9	23.1
<b>Short-acting <math>\beta</math>2 agonists inhaler</b>	16.3		
salbutamol		71.4	28.6
fenoterol		72.7	27.3
<b>Inhaled corticosteroids</b>	10.1		
beclomethasone		100	-
budesonide		37.5	62.5
others		66.7	33.3
<b>Intranasal corticosteroids</b>	5.9		
budesonide		60.0	40.0
fluticasone		50.0	50.0
others		10.0	-
<b>Systemic corticosteroids</b>	12.4		
prednisolone		80.8	19.2
dexamethasone		66.7	33.3
others		66.7	33.3
<b>Antileukotrienes - montelukast</b>	1.6	60.0	40.0
<b>Others - Decongestants (topical and systemic)<sup>¥</sup></b>	2.9	88.9	11.1
<b>Others - Antitussives/expectorants<sup>¥</sup></b>	6.9	85.7	14.3
<b>Others - Oral corticosteroids + combinations</b>	2.9	88.9	11.1
<b>Others - Antibiotics</b>	7.5	100	-
<b>Others - Antipyretic / Anti-inflammatory /other combinations to treat symptoms<sup>¥</sup></b>	2.6	100	-
<b>Others - Vitamins and vitamin complexes</b>	1.0	100	-
<b>Others - General (not classified above)<sup>¥</sup></b>	1.0	100	-
<b>Fresh plants, teas and homemade products</b>	0.6	100	-
<b>Homeopathic and immunomodulators</b>	2.3	71.4	28.6
<b>Total</b>	100		

<sup>‡</sup>Salbutamol whose pharmaceutical form was solution or syrup were classified within this class.

\* Formoterol as monotherapy reported by a 6-19 years old user, included in this class but not presented here.

<sup>¥</sup>Herbal medicines included.

## **9. ARTIGO 4**

### **Pharmacoepidemiology and drug utilization research in Brazil using secondary data – the chronic respiratory diseases scenario**

Lisiane Freitas Leal<sup>1</sup>

Andréia Turmina Fontanella<sup>1</sup>

Sotero Serrate Mengue<sup>1</sup>

Tatiane da Silva Dal Pizzol<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Programa de Pós-graduação em Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil.

<sup>4</sup>Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre Brasil.

**A ser submetido ao Cadernos de Saúde Pública**

## **RESUMO - Apresentação do artigo redigido em inglês**

A farmacoepidemiologia é uma importante área de pesquisa com relação à avaliação dos efeitos dos medicamentos sobre a população, enquanto os estudos de utilização de medicamentos (EUM) ocupam um papel importante no que diz respeito à tomada de decisão, fazendo a conexão entre o conhecimento farmacoepidemiológicos e seu impacto nos serviços de saúde. Em face à crescente restrição aos recursos para a área de saúde pública e consequente limitação na realização de pesquisas utilizando dados primários, o objetivo deste artigo foi discutir o cenário dos EUM utilizando dados secundários no Brasil. Propondo-se, ainda, apresentar algumas questões metodológicas e o uso de bases de dados a serem utilizadas para EUM em doenças respiratórias crônicas. Apesar da previsão dos pesquisadores brasileiros há alguns anos, o uso de grandes bases de dados, quando comparado a outros países, não é uma realidade no Brasil. No nosso país, as bases de dados administrativas estão disponíveis através do Departamento de Informática em Saúde do Ministério da Saúde (DATASUS) e fornecem informações sobre a população coberta pelo Sistema Único de Saúde (SUS). No entanto, poucos EUM foram realizados até o momento, especificamente para doenças respiratórias crônicas. Relacionando-se esse cenário aos EUM tem-se medicamentos gratuitos disponíveis para a população, mas não se sabe como os pacientes estão utilizando. Além disso, não se sabe o real efeito desses medicamentos “no mundo real”, uma vez que os estudos conduzidos até o momento não são desenhados para responder tais questões em nível populacional. Nesse sentido, a utilização de bases de dados nacionais para a realização de estudos observacionais faz-se necessária, assim como a realização de pesquisas de segurança e eficácia comparativas.

## ABSTRACT

Pharmacoepidemiology is an important research area concerning the evaluation of the effects of medication over the population while drug utilization research (DUR) is applied to decision making questions. Within the increasing restriction of public healthcare budgeted and consequent limitation in conducting research using primary data, the purpose of this article was to discuss the DUR through secondary data in Brazil, also showing some methodological issues and the use of databases prone to be used for DUR worldwide. Herein, we will focus on DUR for chronic respiratory diseases, considering there is a national list, free of charge medicines are available, but we do not know neither in which extension patients are using it nor the real-life outcomes. In Brazil, despite efforts, large databases for DUR are not a reality, when compared to other countries. National administrative health databases are available through the Health Informatics Department of the Brazilian Ministry of Health (DATASUS) and provide information regarding population covered by SUS. Nevertheless, few DUR using Brazilian secondary data was conducted so far, especially for chronic respiratory diseases. In Brazil, many improvements have been made monitoring population health outcomes, but we still not able to study the effect of medical treatments associated to this. The record linkage to construct research databases requires methodological efforts and collaboration between government and academia is a partnership which works around the world and our policies need to reinforce this.

Keywords: Pharmacoepidemiology; Drug Utilization; Database; Health Care Quality, Access, and Evaluation; Noncommunicable Diseases.



## Introduction

Pharmacoepidemiology is an important research area concerning the evaluation of the effects of medication over the population<sup>1,2</sup> and, according to International Society for Pharmacoepidemiology (ISPE), can be called a science bridging both pharmacology and epidemiology<sup>3</sup>. Since years 60's, many have been the improvements in the Pharmacoepidemiology's history as a science<sup>2,4</sup>, mainly regarding quality of data and methods to evaluate drug effects<sup>5-8</sup>. In attempting to establish a communication between the science and health care service practice in, drug utilization research (DUR) arises, accomplishing an important role in decision making questions<sup>4</sup>. Indeed, DUR is an important tool to define patterns of medication use, adherence to treatments<sup>4</sup> and, also to assess the determinants of drug utilization<sup>9</sup>.

The history of the DUR is well described elsewhere<sup>4,10,11</sup> and the data collection to conduct such studies has changed and enhanced over the years; nevertheless, advances are still required, including the sources and quality of the available data<sup>12,13</sup>. In fact, the most important concern must lay on whether such data is adequate to answer a certain research question<sup>14</sup>, regardless the source, primary or secondary, avoiding pitfalls in the "big data" era<sup>6,15</sup>. Association is not always causation in Epidemiology<sup>16,17</sup>, neither in pharmacoepidemiology<sup>8,18</sup>, in which an in depth understanding about methods are still missing<sup>5,16,19-22</sup>. Many mistakes concerning transparency, reproducibility, and also in reporting results are already seen and should be avoided<sup>6-8,19,23</sup>.

The use of large databases and its limitations to evaluate, not only the pattern of use, but also the effect of treatments is not a new topic leading to discussions in countries where they are feasible and reliable to conduct such studies<sup>13</sup>. The effect of medication in a 'real-life' setting, in other words, understanding what happens after its approval by regulatory agencies, is still largely unknown. However, although a trending topic, this is not a reality in South Hemisphere countries where advances in DUR have not occurred in the same velocity as researches were expecting for a decade ago<sup>24-28</sup>.

Medication has become the third global patient safety challenge defined by World Health Organization (WHO), as well as the scenario of medicalization is increasing over the time<sup>4,29</sup>. Even though, in low and middle-income countries DUR, comparative effectiveness, safety, and other types of studies are not feasible using real world data, as those provided by national claims and other administrative databases. Salas et al.<sup>28</sup> stated that, among several reasons why DUR is still a challenge in Latin America and African regions, emphasizing the

health care systems fragmentation with irregular access to medical care and medicines, and substandard record keeping and limited infrastructure to collect drug utilization data reliably.

Another concern must lay on some specific diseases and treatments, in particular, drug utilization research for complex diseases as chronic respiratory diseases. Asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) represent a challenge considering the strategies for their management. Some characteristics as the dynamic profile in escalation and de-escalation therapies, treatments rarely are prescribed as monotherapy and other factors as behaviors, adherence, the correct use of devices and patient preferences<sup>30,31</sup>, increase the challenge in studying these diseases. Indeed, use of secondary data to obtain evidence regarding the effects of medication used for chronic respiratory diseases requires efforts in order to reduce mistakes related to design and methods elected to provide reliable evidence<sup>7,8</sup>.

Within the context of the increasing restriction of public healthcare budget<sup>32</sup> and consequent limitation in conducting research using primary data, the purpose of this article is to discuss the DUR scenario using secondary data in Brazil. We also presented some examples of studies, beyond DUR, in chronic respiratory diseases using large databases worldwide and examined the absence of databases prone to be used for DUR in our country.

### **Brazilian scenario and barriers to health care system integration and availability of data to conduct drug utilization research**

In 1999, Castro published the scenario of the pharmacoepidemiology in Brazil, its evolutions and perspectives<sup>24</sup>. The author described important steps that this area took over the years, starting in 70's decade with the first Brazilian publication concerning iatrogenic diseases by Lacaz et al., and also promoting training in pharmacotherapy field. Despite more than ten years delay, when compared to Europe and EUA, pharmacoepidemiology has evolved as research area in Brazil from, 70, 80 and 90's decades, with important events occurring in 90's as the *Sociedade Brasileira de Vigilância de Medicamentos* (Sobravime) and the *Grupo de Prevenção ao Uso Indevido de Medicamentos* (GPUIM) creation (1990), as well as the implementation of the *Centros de Informação de Medicamentos* (CIM) over the country, whose initiatives supported the implementation of the *Sistema Nacional de farmacovigilância* in 1997. Thenceforth, Castro (1999) mentioned that in the next years this area would consolidate in Brazil due to its importance in public health and considering the creation of the pharmacoepidemiology groups across the country<sup>24</sup>. Leite et al. in 2008 discussed the categories of publications, concluding that such studies could be the beginning of the desired change in

the professional practices<sup>33</sup>. While in 2011, Baldoni published the state-of-art of the scientific production regarding pharmacoepidemiologic studies<sup>26</sup>, not supporting Castro's perspective. Baldoni's article demonstrated that, when compared to Europe and North America countries, Brazil was far from the numbers of publications in this subject. Regardless Baldoni's study did not address the issues in conducting a state-of-art review using the term "pharmacoepidemiology", this was the only study we found which objective was to compare Brazilian publication to other countries in the pharmacoepidemiology field.

Followed by Castro<sup>24</sup>, Leite et al.<sup>33</sup> and Baldoni<sup>26</sup>, Coelho and Santos<sup>25</sup> also discussed the future of pharmacoepidemiology. Coelho and Santos added and highlighted the use of large databases, as well as the requirements for training and investments for developmental in such area in Brazil, though considering an incipient scenario. Actually, although all of them has foreseen many advances in a few years, we still are far in terms of training and use of large databases, when compared to other countries. Unfortunately, what we have here are scarce investments in research, our health care system is largely fragmented and consequently, we have no proper data to conduct DUR, in both public and the private sectors, as recently stated by Salas et al.<sup>28</sup>.

The bottom line in explaining the health care system fragmentation starts by showing some Brazilian numbers. Currently, Brazil has 208,5 million inhabitants, and it is divided in 5 regions (North, Northeast, Southeast, South and Central-West), where 42,1% of the population live in Southeast region, followed by Northeast (27,2%), South (14,3%), North (8,7%) and Central-west (7,7%)<sup>34</sup>. There are large regional disparities, where the poverty is greatest in Northeast, and where the population are mostly covered by the Universal Health Coverage<sup>35</sup>. In Brazil, Unified Health System (Sistema Único de Saúde – SUS) coexists with Medical Private Plans<sup>32,35</sup>, and around 5,3% of householding present a catastrophic expenditure in health<sup>36</sup>.

In Brazil, administrative health databases are available through the Health Informatics Department of the Brazilian Ministry of Health (DATASUS)<sup>37</sup>, and provide epidemiologic and sociodemographic information for decision making. The Hospital Information System (SIH-SUS), the Ambulatory Information System (SIA-SUS) and the Mortality Information System (SIM) are the most important databases in our country. While the SIH-SUS and the SIA-SUS are the only source of information about hospital admissions and outpatient clinics for most of the states and municipalities of Brazil, regarding population covered by SUS<sup>38</sup>, the SIM provides information regarding mortality data from the entire Brazilian population<sup>39</sup>. A

Brazilian patient identifier exists, and it is currently called National Health Card (Cartão Nacional de Saúde – CNS). The CNS has changed its format over the years, and it became mandatory just in 2008. This number is already used in record linkage improving estimates of mortality, prevalence of diseases as tuberculosis and cancer, and also providing evidence about Government Social Programs<sup>38</sup>.

Beyond mortality and morbidity, such as hospitalizations, data on medication dispensation provided free of charge to the population is also available. Indeed, only medication supplied by SUS under the Authorization of High Complexity Procedures of the Outpatient (Autorização de Procedimentos Ambulatoriais de Alta Complexidade – APAC) must be recorded and available through DATASUS. Briefly, every patient who are prescribed under a SUS Program covered by a Ministry of Health protocol, should have access to medication under the assistance pharmaceutical component. After requiring medication, the process is evaluated by a physician and, in case of approval, every three months an APAC is provided ensuring the patient the right in receiving their treatments in a monthly basis. As this process is not only for medication requirement, but also for procedures, the same patient may have a large number of APACs<sup>40</sup>. This complex system is managed through a large number of files that are consolidated by DATASUS. Such process, despite allowing the Ministry of health management, make the design and analysis of individual longitudinal tough<sup>41</sup>.

Not all medications registered in Brazil are available through this dispensation system. There are different types of access to treatments guided by the National List of Essential Medicines (Relação Nacional de Medicamentos Essenciais – RENAME), currently the medications provided by the Specialized Component of Pharmaceutical Assistance (Componente Especializado da Assistência Farmacêutica - CEAF) which allows to require medication through the APACs, is composed of 228 drugs in 407 pharmaceutical presentations, indicated for the treatment of the different evolutionary stages of the diseases contemplated by Brazilian protocols<sup>42</sup>.

Studies using data from APACs of biological medication provided for rare diseases and chemotherapy therapy have demonstrated the methods to linkage SUS data and construct a national database<sup>38</sup>, as well as the survival assessment of transplanted patient treated with cyclosporine or tacrolimus. The costs of schizophrenia treatment in Brazil was also studied<sup>43</sup>, demonstrating such type of research is feasible and, although limitations related to quality, validation of diagnosis and methods for reducing bias were still missing, they are examples of the efforts in conducting DUR using secondary data in our country.

There are other sources of data related to prescription and medication dispensation than APACs which provide data on medication use in Brazil. Regarding prescriptions, the Eletronical Medical Record (EMR) of the Management Application for University Hospitals - AGHU, a hospital management system adopted as the standard for all federal university hospitals provided by the Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (Ebserrh) network and, currently covering 30 hospitals across the country<sup>44</sup>, could be used as a source of data. Concerning dispensation, the Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados (SNGPC)<sup>45</sup>, which monitors the dispensation of narcotic and psychotropic medications, also might be a source of data for surveillance, providing a profile of medication use across the country. Another effort in attempting to change the scenario of DUR in Brazil was the implementation of the Sistema Nacional de Gestão da Assistência Farmacêutica (Hórus) and, more recently, the National database called Base de Dados de Ações e Serviços da Assistência Farmacêutica (BNAFAR)<sup>46</sup>.

Unfortunately, for our knowledge, the DUR using such sources are inexistent. In fact, the reasons for not using such systems, specifically the BNAFAR and the Horus, has been discussed recently. The report of 20 years of pharmaceutical assistance in Brazil presents the list of deficiencies reported for the monitoring, management and results of the pharmaceutical care system and, according to this report, there is no way to use the computerized system when access to the internet is limited<sup>47</sup>. Infrastructure issues are well known in Brazil, explaining, at least partially, why data on dispensation is so difficult in our country, where the delay overtake 20 years in relation to other countries<sup>47</sup>.

Additionally, other initiatives have been made to integrate Brazilian healthcare systems<sup>48</sup> and a promising project had started between the Center for Integration of Data and Health Knowledge (CIDACS)<sup>49</sup> and the Brazilian Health Regulatory Agency (Anvisa). As far as we know, the project settled up new approaches of using the knowledge in big data management applied to pharmacoepidemiology area<sup>50</sup>, but this is just the beginning and no results of such partnership are known until this review has finished.

The only national-level drug utilization study for acute and chronic diseases, including respiratory conditions, was conducted through primary data<sup>51,52</sup>. Through this study, it was demonstrated a high access to medication for chronic respiratory diseases; nevertheless, this access was given through an out-of-pocket spent and some medication frequently reported were not those freely provided for Brazilian policies<sup>51</sup>. In fact, evidence is lacking and national guidelines for chronic respiratory conditions are not updated for the least 6 years<sup>53-55</sup>. Despite

an increase in provision of free essential medication from Brazilian government over the years, we have no data to evaluate if such investments are promoting better outcomes in chronic respiratory diseases in a scenario where real-world setting studies are not possible due to a lack of integration among a huge number of the data systems across the country.

In summary, there is no organization to provide surveillance data regarding medication use, and the differences and inequality across the country not allow to construct a national basis. Unlike of organized health care systems in which private and public data from different data sources can be linked and cover the full continuum of health care<sup>56</sup>, in Brazil dispensation data are fragmented across the country.

### **Drug utilization research for chronic respiratory diseases – national and international scenario using large databases**

In order to assess evidence regarding use of secondary data through large databases we conducted a Pubmed search using the terms “databases”, “drug utilization” and “chronic respiratory diseases” (Supplement). Under this query, 126 studies were retrieved of which none used Latin America or Brazilian data. According to our knowledge, many terms can be used as keywords for “drug utilization studies” and, because of this, we applied general terms considering our review did not intend to cover a systematic research. Herein, our effort was an attempt in showing the main databases, as well as the objectives covered by DUR for chronic respiratory diseases using large databases. A total of 36 abstracts were excluded because the objectives were not related to medication use for chronic respiratory diseases, we also excluded surveys which used databases just to select patients.

Throughout this review, we found more than 30 different databases used to conduct, not only DUR, but also safety and effectiveness studies related to medication use for chronic respiratory diseases. The United States of America (USA), followed by the United Kingdom, Taiwan and Canada are those countries whose research through secondary data for these conditions have most appeared. In the USA the number of publications was 3 times more than other countries and increased over the years, since 1995. An overview of the main databases is shown in Table 1, in which we selected different databases for each country.

The studies showed a broadly range of objectives, since pattern of medication used for asthma and COPD, since the evaluation of outcomes as mortality and hospital admissions. The evaluation of the effects in special populations like in pregnant women were also found, as well

as the costs related to therapy and comparative effectiveness, which will be presented and discussed as follows.

The first article for these conditions was published in 1993, and the source of data was a pharmacoepidemiological database on computerized refund claims from pharmacies in the Odense region in Denmark<sup>57</sup>. The Odense University Pharmacoepidemiological Database (OPED) is a prescription database which is still in use after more than 25 years and currently covers 1.2 million inhabitants<sup>58</sup>, demonstrating our delay in conduct research through secondary data.

Initiatives as demonstrated by The National Institute for Health Research (NIHR) through Clinical Practice Research Datalink – CPRD<sup>59</sup> (Called GPRD until 2012), and The Health Improvement Network (THIN)<sup>60</sup> database, in the United Kingdom, are shown in our review. Both databases follow the same structure in which general practitioners (GPs) fill data during a consultation and further process of the NIHR allows the construction of the research database. Herein we can see the assessment of the outcomes due to medication use for asthma during pregnancy, as well as the trends of prescriptions over the time. Another example is the diagnosis validation within a database and the linkage of data from primary care with hospital admission. In such case, more than high quality data<sup>61</sup>, requirements related to the integration of primary attention register with hospital system (HES-linked population)<sup>62</sup> have a great importance. For example, the diagnosis of asthma and COPD need to be validated in order to minimize outcome misclassification<sup>63,64</sup>, in which codes from different levels of attentions are evaluated through algorithms allowing to determinate the percentage of misdiagnosis could be present in such database. Other example of validation was that published for infection diseases<sup>65</sup>. They validated infections among patients treated with oral anti-diabetic drugs and algorithms identifying hospitalization for infection utilizing hospital diagnoses along with antecedent outpatient/emergency infection diagnoses or antimicrobial therapy had sufficiently high positive predictive values (PPVs) for confirmed events within Medicare, HealthCore Integrated Research Database® (HIRD®)<sup>66</sup>, and The THIN<sup>60</sup> and then enabling their use for pharmacoepidemiologic research.

Comparative safety studies evaluating drug effects were also described. The bronchodilator use and the risk of arrhythmia in COPD patients, in which methods, including a new user design was able to support the evidence about the best therapy for initiation, according patient characteristics<sup>67,68</sup>. In fact, novel approaches to pharmacoepidemiology study design and statistical analysis, such as sampling within a cohort, case-control studies, within subject

designs and immortal bias reduction through emulate the randomized controlled trial design<sup>2</sup>, should be considered as well as its correct application.

The processes of constructing and managing research databases are completely different from one country to another, although the problems, usually, are the same. Administrative databases primary purpose is patient care, and data are generated for administrative management. Moreover, the database population is constantly changing and there is no control if procedures are correctly coded<sup>6</sup>. A general scheme for the generation of health care utilization databases and potential sources of errors/bias was described by Schneeweis (2005)<sup>6</sup> and it is showed in Figure 1.

The Canadian and the UK databases follow similar organization in which data from patient are recorded during a physician consultation, linkage among pharmacy dispensation, diagnosis and other datasets occurs resulting in a research database. In the USA beyond this type of process, the FDA's Sentinel Initiative is an example of monitoring proactively the safety of medical products after they have reached the market and complements the Agency's existing Adverse Event Reporting System<sup>69</sup>. Mini-Sentinel is a major component of the Sentinel Initiative, the response of the US Food and Drug Administration (FDA) to a congressional mandate to create an active surveillance system accessing electronic health data for 25 million people by 2010 and 100 million people by 2012<sup>70</sup>. The Sentinel Distributed Database works in collaboration with Data Partners (DPs) which hold data in Common Data Model format: Enrollment, demographics, Medical utilization, pharmacy prescriptions, diagnoses, procedures, laboratory tests vital signs. The queries are distributed to DPs from the Sentinel Operations Center (SOC) and the results are reviewed and returned to SOC without identifiers following a rigorous process of review of quality until answer the research question launched by a signal detection.

The Mini-Sentinel Distributed Database within the chronic respiratory disease subject was used to evaluate the proportions of asthmatic patients using long-acting Beta2 agonists (LABA) containing products, inhaled corticosteroids (ICSs), leukotriene modifiers, short-acting  $\beta$ 2-agonists, oral corticosteroids, other bronchodilators, and no medications related to US Food and Drug regulation. This regulation, published due to safety concerns associated with LABA monotherapy and asthma-related death<sup>71</sup>, according to FDA study, seemed to promote a decreasing of LABA containing products during the period of study. This is a way to evaluate the effectiveness of guideline implementation using data from the local population, type of study that we could not find in our country for such conditions.



In Canada, beyond the studies retrieved through our search, demonstrating 4 different databases, accomplishing 4 different objectives for chronic respiratory diseases, we found other type of data and record linkage. Herein, we depict the Ducharme's example<sup>72</sup> whose objective was to evaluate the prescription pattern and adherence of inhaled corticosteroids versus montelukast in children with asthma. They used databases linked to the Asthma Education Center database and the Emergency Department database, both logging visit dates and diagnosis. These hospital databases were merged with three provincial administrative health databases namely: (1) MED-ECHO database of all acute care hospital admissions, coded in the International Classification of Diseases (ICD) 9th version until 2006 and 10th revision, thereafter; (2) Régie de l'assurance-maladie du Québec (RAMQ) Prescription Drug Insurance database, providing dates of coverage, drug name, form, and strength, duration, quantity prescribed, and dispensation date of all prescriptions filled by insured Quebec residents; insured residents representing 42% of the population who obtain free prescription drugs for their children; and (3) RAMQ Medical Services database with the date and site of medical visits, ICD-9 diagnostic codes, and physician's specialty. This study has shown an effort in linking databases and, despite a paradoxically result suggested by researchers themselves, they reinforce the importance of effectiveness studies in such area.

### **Where do we go from here?**

Data availability, linkage of databases and validation of the diagnosis using electronic databases require many years of work, health care system organization, methods knowledge, collaboration and investments, what is not a reality for DUR in middle-income countries. Good examples exist in other countries and may be followed, taking advantage of current delay.

Initiatives as demonstrated by The National Institute for Health Research (NIHR) through Clinical Practice Research Datalink (CPRD), United Kingdom<sup>59</sup>, Odense pharmacoepidemiological database (OPED), Denmark<sup>73</sup>, the Canadian Network for Observational Drug Effect Studies<sup>74,75</sup>, may be considered as models, as well as the Food and Drug Administration (FDA) Sentinel Initiative<sup>69</sup>. The United States and the United Kingdom have already defined as common goal to improve the public's health through research on the relative effectiveness of different interventions, and one of this is medical treatments<sup>76</sup>. In fact, in the USA the Congress approval for establishing the FDA's Sentinel Program using disparate data sources and linking and analyzing health care data from multiple sources allowing active

surveillance of approved medications and other products<sup>77</sup> is a major decision supporting decision making through real world data.

The United States numbers show a huge amount of money spent in health care without the expected outcomes in health population<sup>78</sup>, as they are measuring health outcomes in many ways it is allowed to access the effect of interventions. A great question that remains to us is that are they really wasting money without good outcomes or are they measuring and evaluating more than other nations? In Brazil, many improvements have been made monitoring population health outcomes, but we still not able to study the effect of medical treatments associated to this. The studies demonstrating costs of interventions are, in general, underestimated considering costs recorded into the national systems represent the amounts reimbursed by the federal government, not those spent in real settings<sup>43</sup>

Despite EMRs and other tools used by SUS are not the same between public and private sectors, hampering the integration among different sources of health data, a solution may be, for example, to aggregate databases from all federal university hospitals from AGHU. Dispensation system as BNAFAR and SNGPC are available and the government must promote an effective way to make them useful to conduct research. The record linkage is already used for decision makers in Brazil, but for our knowledge there is no collaboration among stakeholders of private initiatives and government to construct DUR research databases. The same occurs between government and academia. Research in pharmacoepidemiology researchers struggle because of the lack of resources in conducting research, and no optimism is expected. This type of partnership, which works around the world, in our country seems to become weaker over the years.

Good practices exists<sup>21</sup> in other countries and we need to rewrite them according to our current knowledge and, maybe in few years, start to apply to our reality. Supporting new drug indications, taking off unsafe drugs from the marketing and most important, supporting decision making for health policies related to medication use within the Brazilian scenario and considering the characteristics of our population.

## References

- 1 Porta M, Porta MS, Porta MS, Hernâan M, Last JM, Greenland S *et al.* *A Dictionary of Epidemiology*. 2014.
- 2 Strom BL, Kimmel SE, Hennessy S (eds.). *Pharmacoepidemiology*. 5. ed. Wiley-Blackwell: Chichester, 2012.

- 3 International Society for Pharmacoepidemiology. About Pharmacoepidemiology. <https://www.pharmacoepi.org/about-ispe/about-pharmacoepidemiology/>.
- 4 Wettermark B, Elseviers M, Almarsdóttir AB, Andersen M, Benko R, Bennie M *et al*. Introduction to drug utilization research. In: Elseviers M, Wettermark B, Almarsdóttir AB, Andersen M, Benko R, Bennie M *et al*. (eds). *Drug Utilization Research*. John Wiley & Sons, Ltd: Chichester, UK, 2016, pp 1–12.
- 5 Brookhart MA, Stürmer T, Glynn RJ, Rassen J, Schneeweiss S. Confounding Control in Healthcare Database Research: Challenges and Potential Approaches. *Medical Care* 2010; **48**: S114–S120.
- 6 Schneeweiss S, Avorn J. A review of uses of health care utilization databases for epidemiologic research on therapeutics. *Journal of Clinical Epidemiology* 2005; **58**: 323–337.
- 7 Lederer DJ, Bell SC, Branson RD, Chalmers JD, Marshall R, Maslove DM *et al*. Control of Confounding and Reporting of Results in Causal Inference Studies. Guidance for Authors from Editors of Respiratory, Sleep, and Critical Care Journals. *Annals of the American Thoracic Society* 2019; **16**: 22–28.
- 8 Suissa S, Sotgiu G, Brusasco V. Observational Studies in COPD: Summary of Guidance for Authors. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2018; **15**: 415–417.
- 9 Godman B, Kwon HY, Bennie M, Almarsdóttir AB. Drug utilization and health policy. In: Elseviers M, Wettermark B, Almarsdóttir AB, Andersen M, Benko R, Bennie M *et al*. (eds). *Drug Utilization Research*. John Wiley & Sons, Ltd: Chichester, UK, 2016, pp 203–209.
- 10 World Health Organization. *Introduction to drug utilization research*. World Health Organization: Geneva, 2003.
- 11 Wettermark B. The intriguing future of pharmacoepidemiology. *European Journal of Clinical Pharmacology* 2013; **69**: 43–51.
- 12 Evans SJW. An agenda for UK clinical pharmacology: Pharmacoepidemiology: Commentary. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2012; **73**: 973–978.
- 13 Schneeweiss S. Real-World Evidence of Treatment Effects: The Useful and the Misleading. *Clin Pharmacol Ther* 2019.
- 14 Olsen J. Chapter 23 - Using Secondary Data. In: *Modern Epidemiology, 3rd Edition*. Lippincott Williams & Wilkins, pp 482–492.
- 15 Toh S, Platt R. Is Size the Next Big Thing in Epidemiology? *Epidemiology* 2013; **24**: 349–351.
- 16 Huitfeldt A. Is caviar a risk factor for being a millionaire? *BMJ* 2016; 355:i6536.
- 17 Boston 677 Huntington Avenue, Ma 02115 +1495-1000. Causal Inference Book. Miguel Hernan. 2012. <https://www.hsph.harvard.edu/miguel-hernan/causal-inference-book/> (accessed 21 May 2019).
- 18 Suissa S. Statistical methods in pharmacoepidemiology: advances and challenges\*. *Stat Methods Med Res* 2009; **18**: 3–6.
- 19 Research C for DE and. Best Practices for Conducting and Reporting Pharmacoepidemiologic Safety Studies Using Electronic Healthcare Data Sets. 2019./regulatory-information/search-fda-

- guidance-documents/best-practices-conducting-and-reporting-pharmacoepidemiologic-safety-studies-using-electronic (accessed 10 May2019).
- 20 Schooling CM, Jones HE. Clarifying questions about “risk factors”: predictors versus explanation. *Emerging Themes in Epidemiology* 2018; **15**:10.
  - 21 Public Policy Committee, International Society of Pharmacoepidemiology. Guidelines for good pharmacoepidemiology practice (GPP): Guidelines for good pharmacoepidemiology practice. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2016; **25**: 2–10.
  - 22 Amrhein V, Greenland S, McShane B. Scientists rise up against statistical significance. *Nature* 2019; **567**: 305–307.
  - 23 Wang SV, Schneeweiss S, Berger ML, Brown J, de Vries F, Douglas I *et al.* Reporting to Improve Reproducibility and Facilitate Validity Assessment for Healthcare Database Studies V1.0. *Value in Health* 2017; **20**: 1009–1022.
  - 24 Castro LLC de. Farmacoepidemiologia no Brasil: evolução e perspectivas. *Ciência & Saúde Coletiva* 1999; **4**: 405–410.
  - 25 Coelho HLL, Santos DB. Farmacoepidemiologia. In: *Epidemiologia & Saúde - Fundamentos, Métodos e Aplicações*. Guanabara Koogan, 2012, pp 670–677.
  - 26 Baldoni A. A farmacoepidemiologia no Brasil: Estado da arte da produção científica. *Revista da Universidade Vale do Rio Verde* 2011; **9**: 78–88.
  - 27 Essential Drugs Monitor No. 032 (2003): Drug utilization in Latin America - the example of DURG-LA. <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js4940e/12.html#Js4940e.12> (accessed 10 May2019).
  - 28 Salas M, Lopes LC, Godman B, Truter I, Hartzema AG, Fadare J *et al.* Challenges and issues in drug utilization research identified from the Latin American and African regions. In: *34th International Conference on Pharmacoepidemiology and Therapeutic Risk Management 2018*. Prague Congress Centre, 2018. <https://strathprints.strath.ac.uk/63989/> (accessed 10 May2019).
  - 29 World, Health Organization. Medication Without Harm - Global Patient Safety Challenge on Medication Safety. 2017. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255263/WHO-HIS-SDS-2017.6-eng.pdf;jsessionid=F0CD1BA2B86C728716A24D0244FA2A20?sequence=1>.
  - 30 Global Initiative for Asthma. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2018. <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/01/2018-GINA.pdf>. (accessed 10 May2019).
  - 31 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management and prevention of Chronic obstructive pulmonary disease (2018 report). <http://goldcopd.org/gold-reports/> (accessed 17 Nov2017).
  - 32 Noronha JC de, Noronha GS de, Pereira TR, Costa AM. Notas sobre o futuro do SUS: breve exame de caminhos e descaminhos trilhados em um horizonte de incertezas e desalentos. *Ciência & Saúde Coletiva* 2018; **23**: 2051–2059.
  - 33 Leite SN, Vieira M, Veber AP. Estudos de utilização de medicamentos: uma síntese de artigos publicados no Brasil e América Latina. *Ciênc saúde coletiva* 2008; **13**: 793–802.

- 34 TabNet Win32 3.0: População Residente - Estimativas para o TCU - Brasil. <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?ibge/cnv/poptuf.def> (accessed 21 May2019).
- 35 Massuda A, Hone T, Leles FAG, de Castro MC, Atun R. The Brazilian health system at crossroads: progress, crisis and resilience. *BMJ Glob Health* 2018; **3**: e000829.
- 36 Luiza VL, Tavares NUL, Oliveira MA, Arrais PSD, Ramos LR, Pizzol T da SD *et al*. Catastrophic expenditure on medicines in Brazil. *Revista de Saúde Pública* 2016; **50** (Suppl 2): 15s.
- 37 Ministério da Saúde (BR). DATASUS. <http://datasus.saude.gov.br/> (accessed 21 May2019).
- 38 Prestes IV. Pareamento de registros das grandes bases do SUS para permitir análises longitudinais de pacientes com câncer [tese]. Rio Grande do Sul (BR): Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2017.
- 39 Lima EEC de, Queiroz BL. Evolution of the deaths registry system in Brazil: associations with changes in the mortality profile, under-registration of death counts, and ill-defined causes of death. *Cad Saúde Pública* 2014; **30**: 1721–1730.
- 40 Conselho Nacional de Secretários de Saúde (Brasil). *Relatório de gestão da Diretoria do CONASS: atividades e resultados: abril de 2005 a abril de 2006*. Conselho Nacional de Secretários de Saúde: Brasília, 2006.
- 41 Soares C, Silva GA. Uso de registros de assistência farmacêutica do Sistema de Informações Ambulatorial para avaliação longitudinal de utilização e adesão a medicamentos. *Cad saúde colet* 2013; **21**: 245–252.
- 42 Ministério da Saúde (BR). Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF). <http://portalms.saude.gov.br/assistencia-farmacutica/medicamentos-rename/componente-especializado-da-assistencia-farmacutica-ceaf> (accessed 22 May2019).
- 43 Barbosa WB, Costa J de O, de Lemos LLP, Gomes RM, de Oliveira HN, Ruas CM *et al*. Costs in the Treatment of Schizophrenia in Adults Receiving Atypical Antipsychotics: An 11-Year Cohort in Brazil. *Appl Health Econ Health Policy* 2018; **16**: 697–709.
- 44 Ebserh - Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares. <https://www.ebserh.gov.br/inicio> (accessed 24 Jun2019).
- 45 Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados - Anvisa. [http://portal.anvisa.gov.br/produtos\\_controlados](http://portal.anvisa.gov.br/produtos_controlados) (accessed 24 Jun2019).
- 46 Ministério da Saúde (BR). Portaria N° 271, de 27 de fevereiro de 2013 - Institui a Base Nacional de Dados de ações e serviços da Assistência Farmacêutica e regulamenta o conjunto de dados, fluxo e cronograma de envio referente ao Componente Básico da Assistência Farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). 2013. [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2013/prt0271\\_27\\_02\\_2013.html](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2013/prt0271_27_02_2013.html) (accessed 16 Apr2019).
- 47 Ministério da Saúde (BR). Assistência Farmacêutica no SUS: 20 anos de políticas e propostas para o desenvolvimento e qualificação - Relatório com análise e recomendações de gestores, especialistas e representantes da sociedade civil organizada. 2018. [http://bvsmms.saude.gov.br/publicacoes/assistencia\\_farmacutica\\_sus\\_relatorio\\_recomendacoes.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/publicacoes/assistencia_farmacutica_sus_relatorio_recomendacoes.pdf) (accessed 4 Feb2019).

- 48 Plataforma de dados. Cidacs | Centro de Integração de Dados e Conhecimentos para Saúde. <https://cidacs.bahia.fiocruz.br/plataforma-de-dados/> (accessed 26 May2019).
- 49 Cidacs | Center for Integration of Data and Health Knowledge -. <https://cidacs.bahia.fiocruz.br/en/> (accessed 13 May2019).
- 50 Oficina de farmacovigilância 2018. <https://cidacs.bahia.fiocruz.br/cidacs-realiza-4a-oficina-farmacovigilancia-com-anvisa/>. (accessed 13 May2019).
- 51 Leal LF, Bertoldi AD, Menezes AMB, Borges RB, Mengue SS, Gazzana MB *et al.* Indicação, acesso e utilização de medicamentos para doenças respiratórias crônicas no Brasil: resultados da Pesquisa Nacional sobre Acesso, Utilização e Promoção do Uso Racional de Medicamentos no Brasil (PNAUM), 2014. *Cadernos de Saúde Pública* 2018; **34**(10): e00208217.
- 52 Revista de Saúde Pública. Profile of access and use of medicines in the Brazilian population – contributions and challenges of PNAUM – Household Survey. *Rev. Saúde Pública* - vol.50 suppl.2. [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_issuetoc&pid=0034-891020160003&lng=es&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_issuetoc&pid=0034-891020160003&lng=es&nrm=iso) (accessed 21 May2019).
- 53 Cruz AA, Camargos PA, Urrutia-Pereira M, Stelmach R. Global Alliance against Chronic Respiratory Diseases (GARD) Brazil success case: overcoming barriers. *Journal of Thoracic Disease* 2018; **10**: 534–538.
- 54 Ministério da Saúde (BR). Portaria SAS/MS Nº 1.317, de 25 de novembro de 2013. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas: Asma. 2013.
- 55 Ministério da Saúde (BR). Portaria SAS/MS Nº 609, de 06 de junho de 2013, retificada em 14 de junho de 2013. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Doença pulmonar obstrutiva crônica. 2013.
- 56 MarketScan Research Data. <https://marketscan.truvenhealth.com/marketscanportal/> (accessed 13 May2019).
- 57 Hallas J, Hansen NC. Individual utilization of anti-asthma medication by young adults: a prescription database analysis. *J Intern Med* 1993; **234**: 65–70.
- 58 Hallas J, Hellfritsch M, Rix M, Olesen M, Reilev M, Pottegård A. Odense Pharmacoepidemiological Database: A Review of Use and Content. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2017; **120**: 419–425.
- 59 Clinical Practice Research Datalink | CPRD. <https://www.cprd.com/> (accessed 13 May2019).
- 60 Cocking J. The Health Improvement Network (THIN). Vision. <https://www.visionhealth.co.uk/portfolio-items/the-health-improvement-network-thin/> (accessed 26 May2019).
- 61 Herrett E, Gallagher AM, Bhaskaran K, Forbes H, Mathur R, van Staa T *et al.* Data Resource Profile: Clinical Practice Research Datalink (CPRD). *International Journal of Epidemiology* 2015; **44**: 827–836.
- 62 Herbert A, Wijlaars L, Zylbersztejn A, Cromwell D, Hardelid P. Data Resource Profile: Hospital Episode Statistics Admitted Patient Care (HES APC). *International Journal of Epidemiology* 2017; **46**: 1093–1093i.

- 63 Nissen F, Morales DR, Mullerova H, Smeeth L, Douglas IJ, Quint JK. Validation of asthma recording in the Clinical Practice Research Datalink (CPRD). *BMJ Open* 2017; **7**: e017474.
- 64 Quint JK, Mullerova H, DiSantostefano RL, Forbes H, Eaton S, Hurst JR *et al.* Validation of chronic obstructive pulmonary disease recording in the Clinical Practice Research Datalink (CPRD-GOLD). *BMJ Open* 2014; **4**: e005540–e005540.
- 65 Saine ME, Gizaw M, Carbonari DM, Newcomb CW, Roy JA, Cardillo S *et al.* Validity of diagnostic codes to identify hospitalizations for infections among patients treated with oral anti-diabetic drugs. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2018; **27**: 1147–1150.
- 66 About HIRD® - HealthCore. <https://www.healthcore.com/database/> (accessed 26 May2019).
- 67 Suissa S, Dell’Aniello S, Ernst P. Long-Acting Bronchodilator Initiation in COPD and the Risk of Adverse Cardiopulmonary Events. *Chest* 2017; **151**: 60–67.
- 68 Wilchesky M, Ernst P, Brophy JM, Platt RW, Suissa S. Bronchodilator Use and the Risk of Arrhythmia in COPD - Part 2. *Chest* 2012; **142**: 305–311.
- 69 Commissioner O of the. FDA’s Sentinel Initiative - Background. *FDA* 2019. <http://www.fda.gov/safety/fdas-sentinel-initiative/fdas-sentinel-initiative-background> (accessed 23 Jun2019).
- 70 Curtis LH, Weiner MG, Boudreau DM, Cooper WO, Daniel GW, Nair VP *et al.* Design considerations, architecture, and use of the Mini-Sentinel distributed data system: USE OF THE MINI-SENTINEL DISTRIBUTED DATABASE. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012; **21**: 23–31.
- 71 Butler MG, Zhou EH, Zhang F, Wu Y, Wu AC, Levenson MS *et al.* Changing patterns of asthma medication use related to US Food and Drug Administration long-acting beta2-agonist regulation from 2005-2011. *J Allergy Clin Immunol* 2016; **137**: 710–717.
- 72 Ducharme FM, Noya FJD, Allen-Ramey FC, Maiese EM, Gingras J, Blais L. Clinical effectiveness of inhaled corticosteroids versus montelukast in children with asthma: prescription patterns and patient adherence as key factors. *Current Medical Research and Opinion* 2012; **28**: 111–119.
- 73 Pharmacoepidemiology. SDU. [https://www.sdu.dk:443/en/om\\_sdu/institutter\\_centre/ist\\_sundhedstjenesteforsk/forskning/kliniskfarmakologi+og+farmaci/forskningsomraader/farmakoeperidemiologi](https://www.sdu.dk:443/en/om_sdu/institutter_centre/ist_sundhedstjenesteforsk/forskning/kliniskfarmakologi+og+farmaci/forskningsomraader/farmakoeperidemiologi) (accessed 13 May2019).
- 74 Platt RW, Platt R, Brown JS, Henry DA, Klungel OH, Suissa S. How pharmacoepidemiology networks can manage distributed analyses to improve replicability and transparency and minimize bias. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2019; 1-5.
- 75 CNODES | Canadian Network for Observational Drug Effects Studies. <https://www.cnodes.ca/> (accessed 13 May2019).
- 76 Hernán MA. With Great Data Comes Great Responsibility: Publishing Comparative Effectiveness Research in Epidemiology. *Epidemiology* 2011; **22**: 290–291.
- 77 McGraw D, Rosati K, Evans B. A policy framework for public health uses of electronic health data: ADVANCING PUBLIC HEALTH AND PROTECTING PRIVACY. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012; **21**: 18–22.

- 78 Galea S. What we need to talk about when we talk about health. *The Lancet* 2019; **393**: 1690–1691.
- 79 Phillips CB, Toyne H, Ciszek K, Attewell RG, Kljakovic M. Trends in medication use for asthma in school-entry children in the Australian Capital Territory, 2000-2005. *Med J Aust* 2007; **187**: 10–13.
- 80 Vozoris NT, Wang X, Austin PC, O'Donnell DE, Aaron SD, To TM *et al.* Incident diuretic drug use and adverse respiratory events among older adults with chronic obstructive pulmonary disease. *Br J Clin Pharmacol* 2018; **84**: 579–589.
- 81 Sadatsafavi M, Tavakoli H, Lynd L, FitzGerald JM. Has Asthma Medication Use Caught Up With the Evidence? A 12-Year Population-Based Study of Trends. *Chest* 2017; **151**: 612–618.
- 82 Ismaila A, Corriveau D, Vaillancourt J, Parsons D, Stanford R, Su Z *et al.* Impact of adherence to treatment with fluticasone propionate/salmeterol in asthma patients. *Curr Med Res Opin* 2014; **30**: 1417–1425.
- 83 Anthonisen NR, Woodlidge K, Manfreda J. Use of spirometry and respiratory drugs in Manitobans over 35 years of age with obstructive lung diseases. *Can Respir J* 2005; **12**: 69–74.
- 84 Davidsen JR, Hallas J, Sondergaard J, Christensen RD, Siersted HC, Hansen MP *et al.* Association between prescribing patterns of anti-asthmatic drugs and clinically uncontrolled asthma: a cross-sectional study. *Pulm Pharmacol Ther* 2011; **24**: 647–653.
- 85 Beau A-B, Didier A, Hurault-Delarue C, Montastruc J-L, Lacroix I, Damase-Michel C. Prescription of asthma medications before and during pregnancy in France: An observational drug study using the EFEMERIS database. *J Asthma* 2017; **54**: 258–264.
- 86 Laforest L, Pacheco Y, Bousquet J, Kocevar VS, Yin D, Van Ganse E. How appropriate is asthma therapy in general practice? *Fundam Clin Pharmacol* 2005; **19**: 107–115.
- 87 Zielen S, Devillier P, Heinrich J, Richter H, Wahn U. Sublingual immunotherapy provides long-term relief in allergic rhinitis and reduces the risk of asthma: A retrospective, real-world database analysis. *Allergy* 2018; **73**: 165–177.
- 88 Engelkes M, Janssens HM, de Jongste JC, Sturkenboom MCJM, Verhamme KMC. Prescription patterns, adherence and characteristics of non-adherence in children with asthma in primary care. *Pediatr Allergy Immunol* 2016; **27**: 201–208.
- 89 Schmiedl S, Fischer R, Ibanez L, Fortuny J, Thurmann P, Ballarin E *et al.* Tiotropium Respimat((R)) vs. HandiHaler((R)): real-life usage and TIOSPIR trial generalizability. *Br J Clin Pharmacol* 2016; **81**: 379–388.
- 90 Kalo Z, Abonyi-Toth Z, Bartfai Z, Voko Z. Pitfalls associated with the therapeutic reference pricing practice of asthma medication. *BMC Pulm Med* 2012; **12**: 35.
- 91 Bjornsdottir US, Sigurethardottir ST, Jonsson JS, Jonsson M, Telg G, Thuresson M *et al.* Impact of changes to reimbursement of fixed combinations of inhaled corticosteroids and long-acting beta(2) -agonists in obstructive lung diseases: a population-based, observational study. *Int J Clin Pract* 2014; **68**: 812–819.



- 92 Rossini M, Viapiana O, Adami S, Idolazzi L, Buda S, Veronesi C *et al.* Medication use before and after hip fracture: a population-based cohort and case-control study. *Drugs Aging* 2014; **31**: 547–553.
- 93 Mulder B, Groenhof F, Kocabas LI, Bos HJ, De Vries TW, Hak E *et al.* Identification of Dutch children diagnosed with atopic diseases using prescription data: a validation study. *Eur J Clin Pharmacol* 2016; **72**: 73–82.
- 94 Overbeek JA, Penning-van Beest FJA, Balp M-M, Dekhuijzen PNR, Herings RMC. Burden of Exacerbations in Patients with Moderate to Very Severe COPD in the Netherlands: A Real-life Study. *COPD* 2015; **12**: 132–143.
- 95 Karlstad O, Nafstad P, Tverdal A, Skurtveit S, Furu K. Prevalence, incidence and persistence of anti-asthma medication use in 2- to. *Eur J Clin Pharmacol* 2010; **66**: 399–406.
- 96 Couto M, Horta L, Delgado L, Capao-Filipe M, Moreira A. Impact of changes in anti-doping regulations (WADA Guidelines) on asthma care in athletes. *Clin J Sport Med* 2013; **23**: 74–76.
- 97 Suarez-Castanon C, Modrono-Riano G, Solis-Sanchez G. [Variability and suitability of anti-asthmatic treatment in pediatric primary health care]. *Aten Primaria* 2017; **49**: 263–270.
- 98 Vogt H, Braback L, Kling A-M, Grunewald M, Nilsson L. Pertussis immunization in infancy and adolescent asthma medication. *Pediatrics* 2014; **134**: 721–728.
- 99 Liao Y-N, Hu W-L, Chen H-J, Hung Y-C. The Use of Chinese Herbal Medicine in the Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). *Am J Chin Med* 2017; **45**: 225–238.
- 100 Wang M-T, Skrepnek GH, Armstrong E, Sherrill DL, Harris RB, Tsai C-L *et al.* Use of salmeterol with and without concurrent use of inhaled corticosteroids and the risk of asthma-related hospitalization among patients with asthma. *Curr Med Res Opin* 2008; **24**: 859–867.
- 101 Fardet L, Petersen I, Nazareth I. Prevalence of long-term oral glucocorticoid prescriptions in the UK over the past 20 years. *Rheumatology (Oxford)* 2011; **50**: 1982–1990.
- 102 Tata LJ, Lewis SA, McKeever TM, Smith CJP, Doyle P, Smeeth L *et al.* Effect of maternal asthma, exacerbations and asthma medication use on congenital malformations in offspring: a UK population-based study. *Thorax* 2008; **63**: 981–987.
- 103 Soriano JB, Maier WC, Visick G, Pride NB. Validation of general practitioner-diagnosed COPD in the UK General Practice Research Database. *Eur J Epidemiol* 2001; **17**: 1075–1080.
- 104 Bogart M, Stanford RH, Reinsch T, Hull M, Buikema A, Hulbert E. Clinical characteristics and medication patterns in patients with COPD prior to initiation of triple therapy with ICS/LAMA/LABA: A retrospective study. *Respir Med* 2018; **142**: 73–80.
- 105 Ganapathy V, Stensland MD. Health resource utilization for inpatients with COPD treated with nebulized arformoterol or nebulized formoterol. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017; **12**: 1793–1801.
- 106 Casciano J, Krishnan JA, Small MB, Buck PO, Gopalan G, Li C *et al.* Burden of asthma with elevated blood eosinophil levels. *BMC Pulm Med* 2016; **16**: 100.

- 107 Fu AZ, Sun SX, Huang X, Amin AN. Lower 30-day readmission rates with roflumilast treatment among patients hospitalized for chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015; **10**: 909–915.
- 108 Guo JJ, Tsai K, Kelton CML, Bian B, Wigle PR. Risk of serious asthma exacerbations associated with long-acting beta agonists among patients with asthma: a retrospective cohort study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011; **106**: 214–222.
- 109 Schatz M, Leibman C. Inhaled corticosteroid use and outcomes in pregnancy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; **95**: 234–238.

Table 1. Examples of databases and studies using secondary data for chronic respiratory diseases.

<b>Country</b>	<b>Database</b>	<b>Study objective</b>
New Zealand (Auckland)	The Royal New Zealand College of General Practitioners (RNZCGP) Research Unit at the University of Otago in Dunedin	To compare asthma-related primary health care consultation and prescription patterns in a large general practice population for each corticosteroid inhaler device prescribed as first-line treatment.
Australia	The Medicare Australia database	To analyse trends in asthma medications used by school-entry children whose parents report they have asthma <sup>79</sup> .
Canada	The Ontario health administrative data	To evaluate the association of incident oral diuretic drug use with respiratory-related morbidity and mortality among older adults with COPD - linked at an individual person level using unique coded identifiers <sup>80</sup> .
	The administrative health database of British Columbia	To evaluate the extent to which real-world practice has caught up with evidence-based guidelines <sup>81</sup> .
	The Quebec Health Insurance databases	To assess the long-term association between adherence to treatment with fixed-dose fluticasone propionate/salmeterol (FSC) and the risk of exacerbations and health care utilization in patients with asthma <sup>82</sup> .
	The Manitoba Health database	To examine the use of respiratory drugs in patients with COPD and asthma, and to relate drug use to spirometry <sup>83</sup> .
Denmark	The Odense Pharmaco-Epidemiological Database	To investigate the association between clinically uncontrolled asthma and prescribing patterns of anti-asthmatic drugs with a primary focus on short-acting beta-2-agonists (SABA) <sup>84</sup> .
France	The EFEMERIS database	To describe the prescription of asthma medications before and during pregnancy in France <sup>85</sup> .
	The computerized primary care BKL-Thales database	To describe asthma management practices of general practitioners (GPs) and correlates its antibiotic prescriptions, a marker of inappropriate asthma management, linked to survey <sup>86</sup> .

Country	Database	Study objective
Germany	The German longitudinal prescription database	To assess the real-world, long-term efficacy of grass pollen sublingual immunotherapy (SLIT) tablets in AR and their impact on asthma onset and progression <sup>87</sup> .
	The Dutch primary care database (IPCI)	To describe prescription patterns, adherence and factors of adherence to drugs in children with asthma <sup>88</sup> .
	The database of the Association of Statutory Health Insurance Physicians, Bavaria, Germany,	To analyze drug utilization, off-label usage and generalizability of the TIOSPIR trial results for both devices <sup>89</sup> .
Hungary	The Hungarian National Health Insurance Fund database	To compare average drug use in the real world with DDD and to evaluate whether TRP based on DDD could result in cost savings on maintenance medication and the total direct health expenditures for asthma patients treated with Symbicort Turbuhaler (SYT) and Seretide Diskus (SED) in Hungary <sup>90</sup> .
Iceland	The Icelandic Pharmaceutical Database	To evaluate the impact of changes to reimbursement of fixed combinations of inhaled corticosteroids and long-acting $\beta_2$ -agonists in obstructive lung diseases <sup>91</sup> .
Italy	The population-based administrative database of the Italian National Health Authorities	To investigate changes in concomitant pharmacological treatments prescribed before and after hip fracture in elderly patients compared with treatments prescribed to a matched cohort of subjects without hospitalisation for fractures <sup>92</sup> .
Netherlands	The Registration Network Groningen database	To validate medication proxies for the identification of children diagnosed with atopic disorders that can be applied in various types of epidemiological research <sup>93</sup> .
	The PHARMO Database Network	To compare rates of different types of acute exacerbations of COPD (AECOPDs) and healthcare utilization among patients with different severities of COPD <sup>94</sup> .

Country	Database	Study objective
Norway	The nationwide Norwegian Prescription Database	To examine gender- and age-specific prevalence, incidence, and the type of anti-asthma medications used in the Norwegian population aged 2-29 years during 2005-2007 and to estimate the share of individuals who regularly redeemed medications over a 3-year period <sup>95</sup> .
Portugal	The Portuguese Anti-Doping Authority database	To investigate how changes to the World Anti-Doping Agency (WADA) guidelines on asthma medication requests have impacted the management of asthmatic athletes in Portugal <sup>96</sup> .
Spain	The billing database of the Regional Health Service of Asturias	To analyse the use patterns and the characteristics of anti-asmathic prescriptions in pediatric primary health care <sup>97</sup> .
Sweden	The national prescription database	To evaluate whether pertussis immunization in infancy is associated with asthma medication in adolescence <sup>98</sup> .
Taiwan	The Longitudinal Health Insurance Database 2000 (LHID 2000) of the National Health Insurance Research Database (NHIRD)	To analyze the frequency of prescription and usage of Chinese Herbal Products in patients with COPD in Taiwan <sup>99</sup> .
	The MEDSTAT's MarketScan database.	To study whether salmeterol use with and without concomitant ICS, respectively, was associated with an increased risk of asthma-related hospitalizations among patients with asthma <sup>100</sup> .
United Kingdom	The Health Improvement Network (THIN) database	To assess trends in long-term (i.e. $\geq 3$ months) oral glucocorticoid (GC) prescriptions over the past 20 years <sup>101</sup> ; To assess the association between maternal asthma and gestational exposure to asthma medications with risk of congenital malformation in offspring <sup>102</sup> .
	The UK General Practice Research Database (GPRD)	To compare a simple computer algorithm that identifies patients diagnosed with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and severity of COPD in the UK General Practice Research Database (GPRD) with general practitioner (GP) clinical records, to evaluate the utility of this algorithm for identifying COPD patients and for distinguishing COPD from asthma <sup>103</sup> .

Country	Database	Study objective
United States of America	The Optum Research Database; enrolled in commercial or Medicare Advantage Prescription Drug plans	To assess the patient-level characteristics and patterns of medication use in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) before initiation of multiple inhaler triple therapy (MITT; long-acting muscarinic antagonist/long-acting $\beta$ 2-agonist/inhaled corticosteroid [ICS/LAMA/LABA] combination) <sup>104</sup> .
	The Premier - a nationwide hospital-based administrative database	To compare the length of stay (LOS), 30-day readmission rates, and doses of rescue medication administered in hospitalized patients with COPD who were treated with nebulized arformoterol or nebulized formoterol <sup>105</sup> .
	The eMAX Health - EMRClaims+ database	To determine whether healthcare resource use and expenditures vary by eosinophil level among patients with asthma <sup>106</sup> .
	The Mini-Sentinel Distributed Database	To evaluate the proportions of asthmatic patients using LABA-containing products, inhaled corticosteroids (ICSs), leukotriene modifiers, short-acting $\beta$ 2-agonists, oral corticosteroids, other bronchodilators, and no medications related to US Food and Drug regulation from 2005-2011 <sup>71</sup> .
	The MarketScan - a commercial health insurance claims database	To estimate the 30-day hospital readmission rates between patients who did and did not use roflumilast among those with COPD hospitalizations <sup>107</sup> .
	The multistate Medicaid database	To examine the association between LABAs and severe asthma exacerbations (SAEs) <sup>108</sup> .
	The database of US managed care organizations (PharMetrics Patient-Centric Database)	To examine asthma medication use and asthma-related health care use before and during pregnancy <sup>109</sup> .

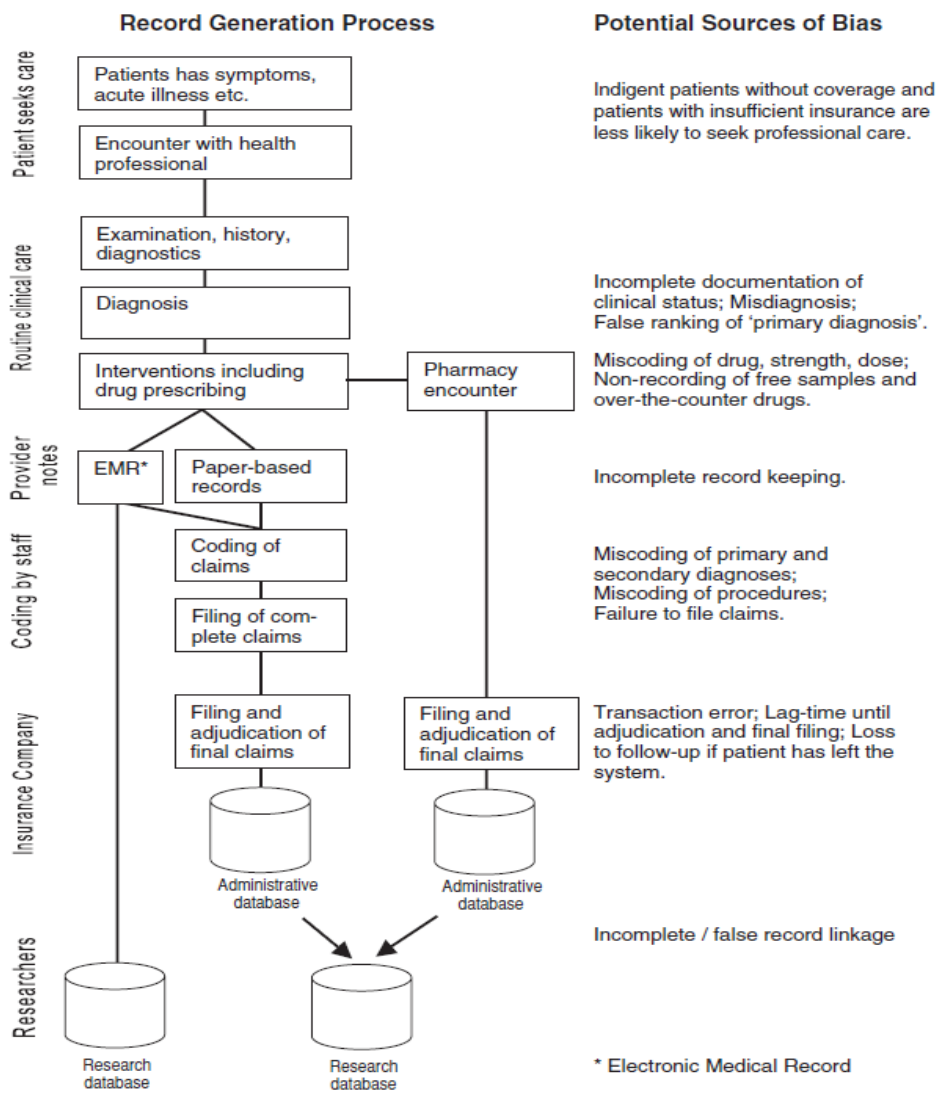


Figure 1. Workflow of research database construction. Adapted from Schneeweis et al. <sup>6</sup>.

---

**Search strategy**


---

Chronic respiratory diseases

"Respiratory Tract Diseases"[Mesh] OR "Respiration Disorders"[Mesh] OR "Disease, Respiratory Tract" OR "Diseases, Respiratory Tract" OR "Respiratory Tract Disease" OR "Tract Disease, Respiratory" OR "Tract Diseases, Respiratory" OR "Disorder, Respiration" OR "Disorders, Respiration" OR "Respiration Disorder") AND ("Chronic Disease"[Mesh] OR "Chronic Diseases" OR "Disease, Chronic" OR "Diseases, Chronic" OR "Chronic Illness" OR "Chronic Illnesses" OR "Illness, Chronic" OR "Illnesses, Chronic" OR "Chronically Ill")) OR (("Asthma"[Mesh] OR "Asthmas" OR "Bronchial Asthma" OR "Asthma, Bronchial")) OR (("Bronchitis, Chronic"[Mesh] OR "Chronic Bronchitis")) OR (("Pulmonary Disease, Chronic Obstructive"[Mesh] OR "COPD" OR "Chronic Obstructive Pulmonary Disease" OR "COAD" OR "Chronic Obstructive Airway Disease" OR "Chronic Obstructive Lung Disease" OR "Airflow Obstruction, Chronic" OR "Airflow Obstructions, Chronic" OR "Chronic Airflow Obstructions" OR "Chronic Airflow Obstruction")) OR (("Pulmonary Emphysema"[Mesh] OR "Emphysemas, Pulmonary" OR "Pulmonary Emphysemas" OR "Emphysema, Pulmonary" OR "Focal Emphysema" OR "Emphysema, Focal" OR "Emphysemas, Focal" OR "Focal Emphysemas" OR "Panacinar Emphysema" OR "Emphysema, Panacinar" OR "Emphysemas, Panacinar" OR "Panacinar Emphysemas" OR "Panlobular Emphysema" OR "Emphysema, Panlobular" OR "Emphysemas, Panlobular" OR "Panlobular Emphysemas" OR "Centriacinar Emphysema" OR "Centriacinar Emphysemas" OR "Emphysema, Centriacinar" OR "Emphysemas, Centriacinar" OR "Centrilobular Emphysema" OR "Centrilobular Emphysemas" OR "Emphysema, Centrilobular" OR "Emphysemas, Centrilobular"

Drug utilization

AND (((((Drug use [tw] OR Drug use [tiab] OR Drug utilization [mh] OR Drug utilization [tw] OR Drug utilization [tiab] OR Drugs use [tw] OR Drugs use [tiab] OR Drugs utilization [tw] OR Drugs utilization [tiab] OR Drugs utilisation [tw] OR Drugs utilisation [tiab] OR drug usage [tw] OR drug usage [tiab] OR drugs usage [tw] OR drugs usage [tiab] OR drug consumption [tw] OR drug consumption [tiab] OR drugs consumption [tw] OR drugs consumption [tiab] OR medication use [tw] OR medication use [tiab] OR medication utilization [tw] OR medication utilization [tiab] OR medication usage [tw] OR medication usage [tiab] OR medication consumption [tw] OR medication consumption [tiab] OR medicine use [tw] OR medicine use [tiab] OR medicines use [tw] OR medicines use [tiab] OR medicine usage [tw] OR medicine usage [tiab] OR medicines usage [tw] OR medicines usage [tiab] OR medicine consumption [tw] OR medicine consumption [tiab] OR medicines consumption [tw] OR medicines consumption [tiab])))

Databases

AND "database"[tw]

Not include reviews

NOT (("review"[Publication Type] OR "review literature as topic"[MeSH Terms] OR "review"[All Fields] OR systematic [sb]))

---



## 10. CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este trabalho demonstrou o perfil das doenças respiratórias crônicas na população brasileira de 1990 a 2017, e o perfil de uso de medicamentos para essas condições na população residente nas regiões urbanas do Brasil.

As estimativas apresentadas para compor o contexto epidemiológico das doenças respiratórias crônicas no Brasil e a carga que estas representam para a população foram obtidas a partir do GBD 2017. A decisão em utilizar tais estimativas vem da necessidade de compreender o comportamento das doenças respiratórias crônicas na população brasileira ao longo dos anos. E, além disso, devido à possibilidade de utilização de dados abertos organizados que permitiram tais análises. Algumas limitações são descritas sobre o GBD, entre elas a aplicação de métodos complexos e não reprodutíveis fora do ambiente em que são produzidos. Essas limitações, entretanto, são menores quando se tem à disposição informações que permitem compreender o cenário epidemiológico e subsidiar a tomada de decisão relacionadas aos desfechos de saúde causados por essas condições.

No Brasil, diferente de outras DCNT, como a diabetes, as estimativas ajustadas pela idade de prevalência, incidência e mortalidade das doenças crônicas respiratórias vem reduzindo ao longo dos últimos anos. De acordo com os resultados aqui apresentados, a prevalência e a incidência foram, em 2017, similares entre homens e mulheres apresentando uma redução média de 21% e 16%, respectivamente. A redução da mortalidade, também ajustada pela idade é ainda maior, atingindo 42% ao longo dos 27 anos. A taxa de mortalidade, no entanto, embora venha reduzindo, é maior na população masculina, sendo que em 2017 os homens apresentaram uma taxa de mortalidade 30% maior do que as mulheres, uma média de 44 mortes para cada 100.000 homens, enquanto para as mulheres a taxa foi de, aproximadamente, 27 mortes para cada 100.000 mulheres.

Sobre o indicador dos anos de vida perdidos ajustados por incapacidade (DALYs), evidenciou-se que o aumento ao longo do período estudado se dá, principalmente, em função do aumento populacional e envelhecimento (contribuições de 42% e 64%, respectivamente). No entanto, outros fatores precisam ser devidamente enfrentados como, por exemplo, o consumo de tabaco. Verificamos que o hábito de fumar foi o principal fator de risco atribuível para o aumento do número de DALYs para a população, sendo que, novamente, os homens são aqueles mais afetados. Mesmo que parcialmente as políticas públicas de prevenção do tabagismo pareçam apresentar um impacto positivo nos desfechos de mortalidade. Confirmou-se, ainda, que a doença respiratória crônica que mais afeta a população brasileira, seguindo a

tendência mundial, continua sendo a DPOC e que o aumento da incapacidade aumenta com o aumento da idade, achado altamente relevante em face da transição demográfica que continua no Brasil.

Além das estimativas epidemiológicas, faz-se necessário compreender o padrão de uso de medicamentos e, idealmente, buscar identificar os desfechos de saúde associados ao seu uso. Para as doenças respiratórias crônicas, o uso da terapia medicamentosa, seu adequado manejo e ajuste de acordo com a resposta e preferências dos pacientes são estratégias preconizadas pelos protocolos internacionais. Essa otimização do tratamento busca não apenas reduzir a carga das doenças respiratórias crônicas sobre pacientes e familiares, mas também são fundamentais para reduzir os custos diretos e indiretos vinculados a essas condições. Nesse sentido, os estudos de utilização de medicamentos são ferramentas fundamentais como base para definição de políticas públicas. A PNAUM foi, sob essa perspectiva, uma iniciativa planejada para atender essa demanda de compreensão de como a população brasileira utiliza os tratamentos não só para condições crônicas, mas também para as agudas.

As respostas disponibilizadas pela PNAUM representaram o início do entendimento de como os medicamentos são utilizados na nossa população e foram inovadoras e fundamentais para o estudo das doenças respiratórias crônicas, em face à escassez de estudos conduzidos na população que apresenta estas condições. Essa pesquisa, que teve dados coletados no período compreendido entre 2013 e 2014 apresenta estimativas de uso de medicamentos, antes conhecidas apenas em algumas regiões do país. Compreender as diferenças entre as populações pediátrica, adolescente e adulta, tanto de prevalência auto-relatada das doenças como de características de uso de medicamentos foi fundamental para desenvolver hipóteses e levantar necessidades sobre como as condições respiratórias crônicas vem sendo abordadas.

As prevalências auto-relatadas inferiores às demonstradas pela PNAD e também pelo GBD 2017 remontam à questão de falta de reconhecimento da cronicidade das doenças pelos pacientes e familiares e também podem estar relacionadas ao subdiagnóstico, já demonstrado em estudos como PLATINO e ISAAC. Para a população com mais de 20 anos de idade, a PNAUM revelou uma prevalência de doenças respiratórias crônicas de 3% (IC95% 2,7-3,3), enquanto para aqueles com idade entre 6-19 anos e de zero a 5 anos foi de 4,3% (IC95% 3,3-5,5) e 6,1% (IC95% 5,0-7,4), respectivamente. Além da prevalência de doença inferior (que varia com a faixa etária, mas sempre de 2 a 3 vezes menor que estimado pelo GBD no ano em que a PNAUM foi conduzida), o que mais chama a atenção é a prevalência de pessoas que afirmam ter uma condição respiratória crônica com indicação de tratamento farmacológico e

destas, aquelas que usam os medicamentos para tratar suas doenças. De uma forma geral, para toda a população com doenças respiratórias crônicas, em média, 30% referiu ter indicação de tratamento farmacológico, mas não utilizar os medicamentos indicados.

Para a população adulta, essas informações podem ser parcialmente interpretadas sob a perspectiva das formas de obtenção dos medicamentos. Aproximadamente 50% das pessoas das classes econômicas D/E que referiram usar medicamentos adquiriram seus tratamentos em farmácias privadas, demonstrando que a realidade daqueles que precisam adquirir seus medicamentos é contrária aos princípios doutrinários que conferem legitimidade ao SUS (a universalidade, a integralidade e a equidade). A falta de equidade que leva a uma pior situação de saúde não é novidade no Brasil, sendo apresentada há anos na literatura, sem que esse conhecimento, entretanto, seja utilizado para a definição de políticas de saúde no país. E essa afirmação é factível na medida em que o medicamento mais frequentemente reportado foi a associação budesonida/formoterol (20,3%). O medicamento está listado na RENAME 2013 e faz parte do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, sendo a responsabilidade de aquisição e dispensação dos municípios no âmbito da Atenção Básica à Saúde. Assim, para ser adquirido via SUS, faz-se necessário que os médicos preencham o laudo de solicitação, avaliação e autorização de medicamentos. Um processo que é demorado e desconhecido por parte dos profissionais e pacientes, sendo, muitas vezes negado, devido à preenchimento inadequado de documentações. A saber, no ano do estudo, também não era primeira opção para o tratamento inicial de nenhuma doença respiratória crônica. Já para o medicamento salbutamol, que foi o segundo mais citado (15,6%) e é distribuído gratuitamente (ou a baixo custo para pacientes que consultam na rede privada) pelos programas do governo, cabe a questão sobre o quanto este é usado somente para terapia de resgate, como preconizado, ou se é incluído no tratamento por oferecer um alívio rápido aos sintomas. Surge, então o questionamento sobre o alinhamento dos protocolos nacionais em relação às políticas para suprimento das necessidades da população, de acordo com a gravidade de suas condições. E compreender o porquê de as pessoas não utilizarem os medicamentos prescritos. Estariam associadas a questões culturais, a falta de poder aquisitivo, ou ambas? Além disso, não se sabe o quão apropriado é o manejo e o quanto as pessoas precisam buscar os serviços de saúde decorrente, ou de exacerbações, ou por uso inadequado a longo prazo. Perguntas estas que não podem ser respondidas sem estudos longitudinais adequados, ausentes, até o momento, para a população brasileira.

Para a população pediátrica e adolescente, o cenário de uso de medicamentos não é diferente daquele observado na população adulta. Nessa população, em que o diagnóstico é

mais complexo e com maior nível de incerteza, principalmente naqueles com idade inferior a 5 anos, também remanesce a questão de adequação da terapia de acordo com a gravidade das condições e o correto manejo associado a seus desfechos. No estudo com dados da PNAUM, também foi verificado uma elevada proporção de uso de beta-2 agonistas inalatórios (16,3%) que, ao longo dos anos, vinha sendo recomendado como monoterapia inicial para o tratamento da asma leve em crianças. No entanto, no GINA 2019, os beta-2 agonistas inalatórios passaram a não ser mais recomendados em monoterapia. Os achados também levantam a questão sobre adequação de acordo com a gravidade e condição crônica em tratamento. E, além disso, se estas condições estariam sendo tratadas com medicamentos não indicados para tal, como corticosteróides sistêmicos e anti-histamínicos, segunda e terceiras classes mais frequentemente citadas nessa população (12,4% e 12,1%, respectivamente). Estes resultados são, de fato, preocupantes uma vez que o adequado manejo das condições respiratórias na população pediátrica é fundamental para garantir uma vida adulta, ou livre da doença, ou, pelo menos, com uma carga da doença menor do que aquela de adultos que não foram adequadamente tratados na infância.

Em suma, os resultados do primeiro estudo desta tese são otimistas com relação à redução de estimativas de mortalidade para doenças respiratórias crônicas no Brasil e um quadro que merece atenção no que diz respeito ao aumento da incapacidade de vida a fatores como, por exemplo, o tabagismo. E, finalmente, um conhecimento parcial e limitado sobre o panorama de uso de medicamentos, tanto na população adulta como na pediátrica.

Dessa forma e, em última instância, a tese se propôs a analisar o panorama atual dos estudos de utilização de medicamentos no Brasil, com enfoque nas doenças respiratórias crônicas. No nosso país, estes estudos são, de uma forma geral, conduzidos através de estudos transversais ou cortes transversais de estudos longitudinais, não tendo sido localizados estudos que apresentassem os fatores associados ao uso de medicamentos para doenças respiratórias crônicas. Além da escassez de estudos de utilizações de medicamentos, também foram encontradas limitações em termos de métodos para condução dos estudos farmacoepidemiológicos.

Nos últimos anos, uma série de métodos avançados tem sido publicados para lidar com a questão dos confundidores, como desenhos e métodos estatísticos alternativos, como a utilização de escores de propensão, por exemplo. Sua aplicação ocorre principalmente em estudos de segurança de medicamentos, e a ocorrência de desfechos não previstos durante os ensaios clínicos.

No Brasil, inexistem bases de dados devidamente organizadas para avaliação, tanto do padrão de uso de medicamentos, quanto para condução de estudos de efetividade e segurança. Os estudos farmacoepidemiológicos utilizando grandes bases de dados são uma realidade possível e já adotada por inúmeros países, mas ainda distante no cenário brasileiro.

No Brasil, a base de dados de medicamentos mais recente é a Base Nacional de Dados de Ações e Serviços da Assistência Farmacêutica no SUS (BNAFAR). Instituída em 2017 com o objetivo de oferecer um sistema de gestão nacional disponibilizando informações sobre estoque, entrada, saída, dispensação dos medicamentos e insumos pertencentes à RENAME e aos registros das avaliações das solicitações no âmbito do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. Assim como a BNAFAR, outras fontes são conhecidas, como o Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados (SNGPC), que monitora as movimentações de medicamentos controlados de forma eletrônica desde 2008. Além dos sistemas de farmacovigilância da Anvisa iniciados em 2000, com posterior criação da rede sentinela em 2002 e implementação do Notivisa em 2008 e, finalmente migrando para o VigiFlow no ano de 2018. A base com dados de Autorização de Procedimento de Alta Complexidade do Sistema de Informação Ambulatorial (APAC-SIA) do SUS é a mais conhecida. Esta vem sendo utilizada para condução de estudos de medicamentos de uma forma bastante limitada devido à sua complexidade e também por contemplar somente alguns tipos de medicamentos. Além da complexidade, a necessidade de pareamento de bases que contém dados de medicamentos, com aquelas de internações hospitalares também é um desafio devido, principalmente, à qualidade dos dados registrados. E este é o cenário brasileiro: grandes bases de dados, não organizadas e, na sua maioria não disponíveis, para condução de pesquisas farmacoepidemiológicas.

Concluindo-se, dessa forma, que ainda há um longo caminho para responder às questões do real efeito dos medicamentos na população brasileira. A necessidade de uma rede de colaboração entre diferentes frentes, organização dos processos de gestão, assim como investimentos adequados e diretrizes bem definidas é iminente. Os modelos de gestão, disponibilização de bases para estudos e formação de profissionais capacitados para condução destes estão disponíveis em outros países, como Estados Unidos, Canadá e Reino Unido. Necessidades estas que, embora fundamentais, provavelmente não serão atendidas num futuro próximo.

## **11. APÊNDICES**

- a. Artigo publicado e resumos em anais de eventos decorrentes da tese.
- b. Artigos em colaboração produzidos durante o doutorado.
- c. Relatório do doutorado sanduíche apresentado à CAPES

APÊNDICE A – Artigo publicado e resumos em anais de eventos decorrentes da tese.

LF Leal; BERTOLDI, A. D. ; MENEZES, A. M. B. ; BORGES, R. B. ; MENGUE, S. S. ; GAZZANA, M. B. ; PIZZOL, T. S. D. . Indicação, acesso e utilização de medicamentos para doenças respiratórias crônicas em adultos no Brasil: resultados da PNAUM 2014.. *CADERNOS DE SAÚDE PÚBLICA*, v. 34, p. 1-13, 2018.

Doi: <http://dx.doi.org/10.1590/0102-311x00208217>

LEAL, L; RIST, J.; PIZZOL, T. S. D.. National estimates of prevalence of medication use for chronic respiratory diseases in Brazilian children. In: 50th Annual Society for Epidemiologic Research Meeting, 2017, Seattle. 50th Annual Society for Epidemiologic Research Meeting, 2017.

LEAL, L; MENGUE, S. S.; BERTOLDI, A. D.; PIZZOL, T. S. D.. Uso de medicamentos em adultos com doença respiratória crônica: resultados PNAUM 2014. In: X Congresso Brasileiro de Epidemiologia, 2017, Florianópolis. X Congresso Brasileiro de Epidemiologia, 2017.

a. APÊNDICE B - Artigos e resumos em colaboração produzidos durante o doutorado.

LEAL, LF, GRANDI, SM, DAMASO, A, MIRANDA, V, PLATT, R, PIZZOL, TSD. Patterns of use of antihypertensive medications during pregnancy in the 2015 Brazilian Birth Cohort. Society for Epidemiologic Research 52nd Annual Meeting, 2019.

SARRIA, EDGAR E. ; MUNDSTOCK, EDUARDO ; MOCELIN, HELENA T. ; FISCHER, GILBERTO B. ; TORRES, RENATO R. ; GARBIN, JOÃO G.M. ; LEAL, LISIANE F. ; DE F. AREND, MARCIA H.R. ; STEIN, RICARDO ; BOOIJ, LINDA ; DE ARAÚJO, RAFAEL M.F. ; MATTIELLO, RITA . Health-related quality of life in post-infectious bronchiolitis obliterans: agreement between children and their proxy. *Jornal de Pediatria*, v. XXX, p. 1-5, 2018.

Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jped.2018.05.014>

LEAL, LF; ALVES, R. J. V. ; POLANCZYK, CA ; RIBEIRO, RA . Cost-effectiveness analysis of abiraterone for metastatic, castrate-resistant prostate cancer following previous chemotherapy. *JORNAL BRASILEIRO DE ECONOMIA DA SAÚDE*, v. 10, p. 126-133, 2018.

Doi: [10.21115/JBES.v10.n2.p126-133](https://doi.org/10.21115/JBES.v10.n2.p126-133)

RIBEIRO, RA ; BERTOLDI, EG ; LEAL, LF ; STELLA, SF . Lack of Standardized Methods For Handling Multiples Sources For Model Parameters: A Systematic Review. *VALUE IN HEALTH*, v. 20, p. A857, 2017.

Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jval.2017.08.2456>

LEAL, LF; ALVES ILHA, J. ; PIZZOL, T. S. D. ; ALVES, B. M. ; OLIVEIRA, L. M. . Detecção de reações adversas em usuários de anticoagulantes orais: adaptação do método Trigger Tool - projeto piloto. In: VI Fórum Internacional sobre Segurança do Paciente: Erros de Medicação, 2018, Belo Horizonte. VI Fórum Internacional sobre Segurança do Paciente: Erros de Medicação, 2018.



a. APÊNDICE C - Relatório do doutorado sanduíche apresentado à CAPES

Relatório de Viagens Internacionais
<p><b>Nome:</b> Lisiane Freitas Leal  <b>CPF:</b> [REDACTED]  <b>Pass:</b> [REDACTED]</p>
<p><b>Saída:</b> 28/08/2018  <b>Chegada:</b> 01/03/2019</p>
<p><b>Descrição do início das atividades:</b></p> <p><b>Graduate Research Trainee - Final Report</b>            Department of Epidemiology, Biostatistics, and Occupational Health, McGill University            Centre for Clinical Epidemiology, Lady Davis Institute, Jewish General Hospital</p> <p><b>Meetings participation</b></p> <p>30/08/2018 - Reunião com Dr. Platt no Centro de Epidemiologia no Jewish General Hospital.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Recomendações sobre cursar a disciplina de inferência causal e participar do clube de revista. As aulas da disciplina de inferência causal serão nas segundas e quartas das 11:30 as 13:30 na McGill, o clube de revista será no centro de epidemiologia.</li> <li>• Comentado sobre projeto no Brasil e artigos em andamento. Dr. Platt solicitou uma apresentação para mostrar para o grupo.</li> <li>• Dr. Platt comentou que irá me inserir em um projeto que não necessariamente deverá ser finalizado nos seis meses e me acompanhou pelo centro de epidemiologia, onde me apresentou para parte da equipe.</li> <li>• Enviei documentos para Melissa (secretaria) que irá organizar local para eu ficar. Como não tem sala disponível, irão organizar os dias que poderei ficar no centro de epidemiologia, nos dias que não for possível, irei para a universidade.</li> <li>• Enviei meu CV atualizado para o Dr. Platt.</li> <li>• Próximo encontro com Dr. Platt será provavelmente no dia 10/09/18.</li> </ul> <p>11/09/2018 – First day at the Lady Davis Research Institute - Jewish General Hospital            Centre for Clinical Epidemiology</p> <p>09/10/2018 – Dr. Platt Meeting</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• What we have learned this first month</li> <li>• Project expectations</li> <li>• CPRD dataset</li> <li>• Discussion about projects in collaboration</li> <li>• Next week – new projects discussion</li> </ul> <p>07/11/2018 – CNODES Semi-Annual Meeting</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pharmacoepidemiology for regulatory decision making and the importance of analytic platforms – Dr. Sebastian Schneeweiss, Harvard Medical School</li> <li>• Aetion platform demonstration – Dr. Jeremy Rassen, Harvard Medical School</li> </ul> <p>20/12/2018 – Hydrochlorothiazide and skin cancer discussion – Pharmacoepidemiology group – UFRGS (Sotero Mengue, Andréia Fontanella) and Antonios Douros - McGill</p> <p>08/01/2019 – Dr. Platt Meeting – Strategic meetings</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Goals for 2019 – Graduation and post-doc opportunities</li> </ul>

- Cidacs collaboration
- Meetings 2019 – Pelotas Cohort submission to SPER 2019 – deadline Feb 13 – dataset not available

16/01/2019 – Web meeting Dr. Mauricio Barreto and CIDACS group, professor Tatiane Dall Pizol (UFRGS), Djanilson Barbosa (UFRB) and Antonios Douros (McGill).

25/02/2019 – Dr. Samy Suissa meeting

- Activities developed during the internship
- Thesis in Brazil, first results and perspectives
- PNAUM study and its results

### Courses attended

Course: EPIB 710/BIOS 610 – Advanced Methods: Causal Inference (3/4 credits) - Mondays and Wednesdays 11:30-1pm

#### Course Schedule

05/09/2018 No class - intro  
 10/09/2018 Intro  
 12/09/2018 Propensity scores  
 17/09/2018 Marginal structural models - intro  
 19/09/2018 MSMs - papers  
 24/09/2018 MSMs - data analysis  
 26/09/2018 G-computation (Jay Kaufman)  
 01/10/2018 NO CLASS - ELECTION  
 03/10/2018 G-computation - papers  
 08/10/2018 NO CLASS - THANKSGIVING  
 10/10/2018 G-computation - data analysis  
 15/10/2018 G-estimation of structural nested models  
 17/10/2018 G-estimation - data analysis  
 22/10/2018 Time-varying exposures - intro  
 24/10/2018 Time-varying exposures - MSMs, dynamic treatment regimes  
 29/10/2018 Guest: Tibor Schuster (TMLE)  
 31/10/2018 TMLE - articles  
 05/11/2018 TMLE - data analysis  
 07/11/2018 CNODES semi-annual meeting: Sebastian Schneeweiss  
 12/11/2018 MSMs - time-varying exposures - data analysis  
 14/11/2018 Guest: Jay Kaufman (Mediation analysis)  
 19/11/2018 Mediation - articles  
 21/11/2018 Mediation - data analysis  
 26/11/2018 Dynamic treatment regimes -- definitions, examples  
 28/11/2018 DTRs  
 03/12/2018 DTRs  
 04/12/2018 Review

Course: EPIB 704 –Epidemiologic Methods I (4 credits) – Mondays and Wednesdays 11:30-1pm

#### Course Schedule and Readings

05/09/2018 Kaufman Intro and Causal Definitions  
 \*\* Hernán & Robins Chapter 1  
 10/09/2018 Batomen Kuimi Measures of Occurrence  
 \*\* Vandenbroucke JP, Pearce N. Incidence rates in dynamic populations. Int J Epid 2012;41(5): 1472-9.  
 Modern Epidemiology Ch 3 pp 32-50  
 12/09/2018 Kaufman Measures of Association  
 \*\* Maldonado G, Greenland S. Causal Effects. Int J Epid 2002;31(2):422-9. PMID: 11980807  
 Greenland S. Interpretation and choice of effect measures in epidemiologic analyses. Am J Epid 1987;125(5):761-8. PMID: 3551588 Shrier I, Pang M. Confounding, effect modification, and the odds

ratio: common misinterpretations. *J Clin Epidemiol* 2015;68(4):470-4. PMID: 25662008 Modern Epidemiology Ch 4 pp 51-69 Pearce N. Classification of epidemiological study designs. *Int J Epidemiol* 2012;41(2):393-7. PMID: 22493323

17/09/2018 Kaufman Randomization and IPTW  
 \*\* Hernán & Robins Chapter 2

Mansournia MA, Higgins JP, Sterne JA, Hernán MA. Biases in Randomized Trials: A Conversation Between Trialists and Epidemiologists. *Epidemiology*. 2017;28(1):54-59. PMID: 27748683 Mansournia MA, Altman DG. Inverse probability weighting. *BMJ*. 2016 Jan 15;352:i189. PMID: 26773001 Greenland S. Randomization, statistics, and causal inference. *Epidemiology*. 1990 Nov;1(6):421-9. PMID: 2090279

19/09/2018 Kaufman Observational Studies and Causality  
 \*\* Hernán & Robins Chapter 3

Huitfeldt A. Is caviar a risk factor for being a millionaire? *BMJ*. 2016 Dec 9;355:i6536. PMID: 27940434 Hernán MA. The C-Word: Scientific Euphemisms Do Not Improve Causal Inference From Observational Data. *Am J Public Health*. 2018 May;108(5):616-619. PMID: 29565659

24/09/2018 Kaufman Effect Measure Modification  
 \*\* Hernán & Robins Chapter 4

Panagiotou OA, Wacholder S. How big is that interaction (in my community)--and in which direction? *Am J Epidemiol*. 2014 Dec 15;180(12):1150-8. PMID: 25395027 Thompson WD. Effect modification and the limits of biological inference from epidemiologic data. *J Clin Epidemiol*. 1991;44:221-232. PMID: 1999681 Modern Epidemiology Ch 5 pp 71-83

26/09/2018 Kaufman Interaction  
 \*\* Hernán & Robins Chapter 5

VanderWeele TJ, Knol MJ. A tutorial on interaction with SAS and Stata code. *Epidemiologic Methods*, 2014, 3(1), 33-72. Mathur MB, VanderWeele TJ. R Function for Additive Interaction Measures. *Epidemiology*. 2018 Jan;29(1):e5-e6. PMID: 28901974

01/10/2018 CLASSES CANCELLED: QUEBEC ELECTIONS

03/10/2018 Kaufman Causality and Causal Diagrams  
 \*\* Hernán & Robins Chapter 6

Glymour MM. Using causal diagrams to understand common problems in social epidemiology. *Methods in Social Epidemiology 2017* (Oakes & Kaufman, eds): 458-492. Shrier I, Platt RW. Reducing bias through directed acyclic graphs. *BMC Med Res Methodol*. 2008 Oct 30;8:70. PMID: 18973665

10/10/2018 Kaufman Confounding  
 \*\* Hernán & Robins Chapter 7

Greenland S, Morgenstern H. Confounding in health research. *Annu Rev Public Health*. 2001;22:189-212. PMID: 11274518 Modern Epidemiology Ch 9 pp 128-133

15/10/2018 Kaufman Selection Bias  
 \*\* Hernán & Robins Chapter 8

Stovitz SD, Banack HR, Kaufman JS. Paediatric obesity appears to lower the risk of diabetes if selection bias is ignored. *J Epidemiol Community Health*. 2018 Apr;72(4):302-308. PMID: 29374028 Westreich D. Berkson's bias, selection bias, and missing data. *Epidemiology*. 2012 Jan;23(1):15964. PMID: 22081062 Cole SR, Platt RW, Schisterman EF, Chu H, Westreich D, Richardson D, Poole C. Illustrating bias due to conditioning on a collider. *Int J Epidemiol* 2010;39(2):417-20. PMID: 19926667 Modern Epidemiology Ch 9 pp 134-145

17/10/2018 Kaufman Measurement Error  
 \*\* Hernán & Robins Chapter 9

Jurek AM, Maldonado G, Greenland S, Church TR. Exposure-measurement error is frequently ignored when interpreting epidemiologic study results. *Eur J Epidemiol*. 2006;21(12):871-6. PMID: 17186399 Brakenhoff TB, et al. Measurement error is often neglected in medical literature: a systematic review. *J Clin Epidemiol*. 2018 Jun;98:89-97. PMID: 29522827

22/10/2018 Kaufman Random Error and P-Values  
 \*\* Hernán & Robins Chapter 10 \*\* Poole C. Low P-values or narrow confidence intervals: which are more durable? *Epidemiology*. 2001 May;12(3):291-4. PMID: 11337599 \*\* Greenland S, Senn SJ, Rothman KJ, Carlin JB, Poole C, Goodman SN, Altman DG. Statistical tests, P values, confidence intervals, and power: a guide to misinterpretations. *Eur J Epidemiol* 2016; 31(4):337-50. PMID: 27209009

24/10/2018 Kaufman Tabular and Stratified Analysis

\*\* Kaufman JS, MacLehose RF. Which of these things is not like the others? *Cancer*. 2013 Dec 15;119(24):4216-22. PMID: 24022386

VGSM 2012, Chapter 3.4-3.8, pp. 42-65. Marshall SW. Power for tests of interaction: effect of raising the Type I error rate. *Epidemiol Perspect Innov*. 2007 Jun 19;4:4. PMID: 17578572 *Modern Epidemiology* Ch 13 pp 213-221; Ch 14-15 pp 238-276

29/10/2018 Kaufman Intro to Logarithms and Regression

\*\* Hernán & Robins Chapter 11

*Modern Epidemiology* Ch 19 pp 345-363

31/10/2018 Kaufman Logistic Regression

VGSM 2012, Chapter 5, pp. 139-150 *Modern Epidemiology* Ch 20 pp 381-389

05/11/2018 Kaufman Multiple Logistic Regression

Westreich D, Greenland S. The table 2 fallacy: presenting and interpreting confounder and modifier coefficients. *Am J Epidemiol*. 2013 Feb 15;177(4):292-8. PMID: 23371353 VGSM 2012, Chapter 5, pp. 150-160 *Modern Epidemiology* Ch 20, pp 389-396

07/11/2018 Kaufman Dose-Response/ Trend Analysis

Greenland S. Dose-response and trend analysis in epidemiology: alternatives to categorical analysis. *Epidemiology*. 1995 Jul;6(4):356-65. PMID: 7548341 *Modern Epidemiology* Ch 17 pp 308-321 VGSM 2012, Chapter 4.7, pp. 108-115; Chapter 5, pp. 173-178

12/11/2018 Kaufman Maximum-Likelihood

\*\* Cole SR, Chu H, Greenland S. Maximum likelihood, profile likelihood, and penalized likelihood: a primer. *Am J Epidemiol*. 2014 Jan 15;179(2):252-60. PMID: 24173548

*Modern Epidemiology* pp. 164-5, 227-30 VGSM 2012, Chapter 5.6, pp. 192-194

14/11/2018 Kaufman Goodness of Fit/Model Building

Greenland S, Daniel R, Pearce N. Outcome modelling strategies in epidemiology: traditional methods and basic alternatives. *Int J Epidemiol*. 2016 Apr;45(2):565-75. PMID: 27097747 *Modern Epidemiology* Ch 21 pp 418-429 VGSM 2012, Chapter 5, pp. 173-180

19/11/2018 Kaufman Modeling Interactions in LR

\*\* Skrdal A. Interaction as departure from additivity in case-control studies: a cautionary note. *Am J Epidemiol*. 2003 Aug 1;158(3):251-8. PMID: 12882947

VanderWeele TJ, Tchetgen Tchetgen EJ. Attributing effects to interactions. *Epidemiology*. 2014 Sep;25(5):711-22. PMID: 25051310 *Modern Epidemiology* Ch 20 pp 400-8 VGSM 2012, Chapter 5, pp. 160-165

21/11/2018 Platt Target Trials and Population Parameters

\*\*Westreich D. From Patients to Policy: Population Intervention Effects in Epidemiology. *Epidemiology*. 2017 Jul;28(4):525-528. PMID: 28282339

Ahern J, Colson KE, Margerson-Zilko C, Hubbard A, Galea S. Predicting the Population Health Impacts of Community Interventions. *AJPH* 2016;106(11):1938-1943. PMID: 27631757

García-Albéniz X, Hsu J, Hernán MA. The value of explicitly emulating a target trial when using real world evidence: an application to colorectal cancer screening. *Eur J Epidemiol*. 2017 Jul 26. doi: 10.1007/s10654-017-0287-2. [Epub ahead of print] PMID: 28748498 Hernán MA, Sauer BC, Hernández-Díaz S, Platt R, Shrier I. Specifying a target trial prevents immortal time bias and other self-inflicted injuries in observational analyses. *J Clin Epidemiol*. 2016 Nov;79:70-75. PMID: 27237061

26/11/2018 Kaufman Poisson, NB, Ordinal, Polytomous, Matching and Conditional LR

VGSM 2012, Chapter 5.3, pp. 168-173; Chapter 5.5.6, pp. 190-192; Chapter 8, pp. 309-329 *Modern Epidemiology* Ch 11 pp 168-182, Ch 20 pp 413-417

28/11/2018 Kaufman Measures of Attribution

\*\* Greenland S. Concepts and pitfalls in measuring and interpreting attributable fractions, prevented fractions, and causation probabilities. *Ann Epidemiol*. 2015 Mar;25(3):155-61. PMID: 25498918

Poole C. A history of the population attributable fraction and related measures. *Ann Epidemiol*. 2015 Mar;25(3):147-54. PMID: 25721747

03/12/2018 Carabali Absolute vs Relative Effects

\*\* Muller CJ, MacLehose RF. Estimating predicted probabilities from logistic regression: different methods correspond to different target populations. *Int J Epidemiol*. 2014 Jun;43(3):962-70. PMID: 24603316

Sjölander A. Regression standardization with the R package stdReg. *Eur J Epidemiol*. 2016 Jun;31(6):563-74. PMID: 27179798 Poole C. On the origin of risk relativism. *Epidemiology*. 2010 Jan;21(1):3-9. PMID:

20010205

04/12/2018 Kaufman Bias and Sensitivity Analysis

\*\* Lash TL, Fox MP, MacLehose RF, Maldonado G, McCandless LC, Greenland S. Good practices for quantitative bias analysis. *Int J Epidemiol.* 2014 Dec;43(6):1969-85. PMID: 25080530

VanderWeele TJ, Ding P. Sensitivity Analysis in Observational Research: Introducing the E-Value. *Ann Intern Med.* 2017;167(4):268-274. PMID: 28693043 *Modern Epidemiology* Ch 19 pp 345-380

Course: EPIB 639 Pharmacoepidemiologic Methods – Mondays and Wednesdays 11:30-1pm

08/01/2019 Course Overview and Introduction to Pharmacoepidemiology

10/01/2019 Measurement of exposure

15/01/2019 Time-related issues I

17/01/2019 Time-related issues II

22/01/2019 Journal club

24/01/2019 Measurement of outcome

29/01/2019 Case study: GLP-1 receptor agonists and the risk of breast cancer

31/01/2019 Nested case-control/quasi-cohort analyses

05/02/2019 Challenges in outcome definitions – Christel Renoux

07/02/2019 Within-subject designs

12/02/2019 Case study: Tramadol and the risk of hypoglycemia

14/02/2019 Confounding I

19/02/2019 Confounding II

21/02/2019 Case studies: DPP-4 inhibitors and autoimmune diseases – Antonios Douros & Devin Abrahami

26/02/2019 Special Topics in Pharmacoepidemiology I: Miscellaneous issues in pharmacoepidemiology – Christel Renoux

Course: Scientific Writing and Publishing: Graduate ESL - On-line course from September to November 2018

- Identifying a journal that fits with your research
- Adapting writing for the targeted academic journal
- Developing a "research story" to engage your readers
- Identifying disciplinary conventions from scientific articles in your field
- Drafting and revising scientific writing for language, clarity, and flow
- Providing feedback to strengthen scientific writing

### **Seminars attended**

18/09/2018 – Antonios Douros, MD, PhD, Postdoctoral Scholar,

Department of Epidemiology, Biostatistics and Occupational Health, McGill University

"Direct oral anticoagulants and risk of serious liver injury"

Article: Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants and Risk of Serious Liver Injury. *J Am Coll Cardiol.* 2018 Mar 13;71(10):1105-1113. doi: 10.1016/j.jacc.2018.01.009. Douros A, Azoulay L, Yin H, Suissa S, Renoux C.

25/09/2018 – Ugochinyere Vivian Ukah, PhD, Postdoctoral Fellow,

Department of Epidemiology, Biostatistics and Occupational Health, McGill University

"The fullPIERS risk prediction model: external validation, recalibration and addition of a novel biomarker-placental growth factor"

02/10/2018 - Sahir Bhatnagar, PhD, Assistant Professor,

Department of Epidemiology, Biostatistics and Occupational Health, and Department of

Diagnostic Radiology, McGill University

"Pick your favorite buzzword: Data Science, Big Data, Machine Learning, Data Science, Big Data,

Machine Learning”

09/10/2018 - Jacinthe Leclerc, PhD, Assistant Professor, Department of Nursing, Université du Québec à Trois-Rivières

“The Quebec Integrated Chronic Disease Surveillance System: A gold mine for pharmacoepidemiologists. Example from the brand-name to generic switching study”

16/10/2018 - Sonia Hernandez-Diaz, MD, DrPH, Professor, Department of Epidemiology, Harvard T.H. Chan School of Public Health

“Assessing Drug Safety for Pregnant Women: The Topiramate Experience”

23/10/2018 - Louise Pilote, MD, MPH, PhD, Professor of Medicine, McGill University Senior Scientist, Research Institute of the McGill University Health Centre

“Measuring the Impact of Sex and Gender on Heart Disease Risk and Outcomes”

30/10/2018 - Tianze Jiao, PhD, Postdoctoral Fellow, Department of Epidemiology, Biostatistics and Occupational Health, McGill University

“The Optimal Treatment Regime to Delay the Onset of Mucoid Pseudomonas Aeruginosa Pulmonary Infection on Pediatric CF Patients – An application of dynamic treatment regime”

06/11/2018 - Jonathan Afilalo, MD, MSc, FACC, FRCPC, Associate Professor, McGill University Clinician Scientist, Divisions of Cardiology & Centre for Clinical Epidemiology Jewish General Hospital

“So you want to measure frailty...Phenotyping older adults for medical and surgical research”

13/11/2018 - Sasha Bernatsky, PhD, Professor of Medicine, Department of Medicine, McGill University

“CAN-AIM: The Canadian Network for Advanced Interdisciplinary Methods for comparative effectiveness research team”

20/11/2018 – Susan Kahn, MD, MSc, Professor of Medicine, McGill University Director, Centre of Excellence in Thrombosis and Anticoagulation Care (CETAC) Clinician-Scientist, Centre for Clinical Epidemiology, Jewish General Hospital

“Is there a role for thrombolysis in DVT? Interpreting the results of an NIH-funded RCT”

27/11/2019 - Laurent Azoulay, PhD, Associate Professor, Department of Epidemiology, Biostatistics and Occupational Health and Gerald Bronfman Department of Oncology, McGill University

“The role of incretin-based drugs on the incidence of gallbladder-related diseases: from gallstones to cholangiocarcinoma”

15/1/2019 - Celia Greenwood, PhD, Assistant Professor, Department of Oncology, Epidemiology, Biostatistics & Occupational Health, Human Genetics, McGill University Senior Investigator, Centre for Clinical Epidemiology, Lady Davis Research Institute, Jewish General Hospital

“Mendelian randomization in the presence of pleiotropy”

22/1/2019 - Brent Richards, MD, MSc, Assistant Professor, Department of of Medicine, Human Genetic, Epidemiology and Biostatistics, McGill University

“Polygenic Risk Scores – Making their way to the clinic”

05/02/2019 - Reem Masarwa, PhD Postdoctoral Fellow, Department of Epidemiology, Biostatistics and Occupational Health, McGill University

“The Use of Advanced Meta- Analysis Research Methods to Assess the Safety and Efficacy of Medications in Pregnant Women and Children”

## **Journal Clubs participation**

### **Pharmacoepidemiology Journal Club - Jewish General Hospital**

#### **First journal club dynamic**

- A dinâmica é que o artigo é enviado, um estudante de doutorado conduz a reunião e uma outra pessoa conduz a discussão do artigo.
- Não tem apresentação ppt, a pessoa comenta e destaca o que achou de problemas no artigo e então começa a discussão.
- Quando os professors (faculty) não ficam satisfeitos com a condução, discutem junto.
- No final, Sammy Suissa comentou o que não foi discutido e questionou o por que dos comentários, revisando conceitos...
- Suissa nessa reunião pediu para o apresentador classificar quais eram os vieses e baseado no quê e depois revisou com todos...todos tem autonomia para concordar ou discordar do que está sendo exposto.
- O grupo é multidisciplinar (bioestatísticos e epidemiologistas) estudantes de doutorado, pós-doutorado, pesquisadores associados e professores.

#### **Fall Session – Thursdays**

13/09/2018 - Session Paper: "Proton-Pump Inhibitors and Long-Term Risk of Community- Acquired Pneumonia in Older Adults" by Zirk-Sadowski et al., Journal of the American Geriatrics Society, 2017  
Session Leader: Henok Ayele, Post-Doctoral Researcher

11/10/2018 - Session Paper: "Association of Cardiovascular Risk With Inhaled Long-Acting Bronchodilators in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease A Nested Case-Control Study" by Wang et al., JAMA Internal Medicine 2018  
Session Leader: Julie Rouette, PhD Candidate

01/11/2018 - Session Paper: "Association of Warfarin Use with Lower Overall Cancer Incidence Among Patients Older Than 50 Years" by Haaland, et al., JAMA Internal Medicine 2017  
Session Leader: Devin Abrahami, PhD Candidate

15/11/2018 - Session Paper: "Continued Statin Prescriptions After Adverse Reactions and Patient Outcomes" by Zhang, et al., Annals of Internal Medicine 2017  
Session Leader: Antonios Douros, Post-Doctoral Researcher

22/11/2018 - Session Paper: "Cholera Vaccine Use Is Associated With a Reduced Risk of Death in Patients With Colorectal Cancer: A Population-Based Study" by Ji et al., Gastroenterology 2018  
Session Leader: Tanja Tran, PhD Candidate

06/12/2018 - Session Paper: "Antidepressant use during pregnancy and psychiatric disorders in offspring: Danish nationwide register based cohort study" by Liu, et al., BMJ 2017  
Session Leader: Farzin Khosrow-Khavar, PhD Candidate

#### **Winter Session – Wednesdays 2:30-3:30pm**

16/01/2019 – Session paper: "Association Between Metformin Adherence and All-Cause Mortality Among New Users of Metformin: A Nested Case-Control Study" by Simard et al, Annals of Pharmacotherapy, 2018  
Session leader: Vanessa Brunetti, PhD student

30/01/2019 – Session paper: "Association of Oral Anticoagulants and Proton Pump Inhibitor Cotherapy With Hospitalization for Upper Gastrointestinal Tract Bleeding" by Ray, et al., JAMA 2018  
Session leader: Alvi Rahman, PhD Candidate

13/02/2019 – Session paper: “Tamoxifen usage correlates with increased risk of Parkinson’s disease in older women with breast cancer: a case–control study in Taiwan” by Lin, et al., *Eur J Clin Pharmacol*, 2018

Session leader: Richeek Pradhan, PhD Candidate

27/02/2019 – Session Paper: “Metformin Use and Gastric Cancer Risk in Diabetic Patients After *Helicobacter pylori* Eradication”

By Cheung, et al., *Journal of the National Cancer Institute*, 2018

Session leader: Siyan Kurteva, PhD Candidate

## Perinatal Journal Club

### Fall Session

24/10/2018 - Session leader: Gabriel Shapiro

Bandoli G, Palmsten K, Chambers CD, Jelliffe-Pawlowski LL, Baer RJ, Thompson CA. Revisiting the Table 2 fallacy: A motivating example examining preeclampsia and preterm birth. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2018;32:390–397. <https://doi.org/10.1111/ppe.12474>

14/11/2018 - Session leader: Ya-Hui Yu

Regan, Annette K.; Ball, Stephen J.; Warren, Joshua L.; Malacova, Eva; Padula, Amy; Marston, Cicely et al. (2018) A Population-based Matched Sibling Analysis Estimating the Association between First Interpregnancy Interval and Birth Outcomes. *American journal of epidemiology*. DOI: 10.1093/aje/kwy188.

28/11/2018 - Session leader: Sonia Grandi

Kari A Weber, Jonathan A Mayo, Suzan L Carmichael, David K Stevenson, Virginia D Winn, Gary M Shaw; Occurrence of Selected Structural Birth Defects Among Women With Preeclampsia and Other Hypertensive Disorders, *American Journal of Epidemiology*, Volume 187, Issue 4, 1 April 2018, Pages 668–676, <https://doi.org/10.1093/aje/kwx269>

05/12/2018 - Session leader: Seungmi Yang

Ohuma EO, Altman DG, for the International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21<sup>st</sup> Century (INTERGROWTH-21<sup>st</sup> Project). Design and other methodological considerations for the construction of human fetal and neonatal size and growth charts. *Statistics in Medicine*. 2018;1–13. <https://doi.org/10.1002/sim.8000>

### Winter Session

09/01/2019 – Session leader: Asma Ahmed

Villamor E, Tedroff K, Peterson M, et al. Association Between Maternal Body Mass Index in Early Pregnancy and Incidence of Cerebral Palsy. *JAMA*. 2017;317(9):925–936. doi:10.1001/jama.2017.0945

23/01/2019 - Session leader: Michelle Dimitris

“Estimating Maternal Weight Gain Through Pregnancy and its Association with Time-to-Delivery: Preliminary Results”

Optional background reading (open access): <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4036628/>

30/01/2019 - SER-SPER Collaboration - Webinar

“Who should be in the denominator: extension of the fetuses at risk approach to postnatal outcomes”

Dr. Olga Basso

Dr. K.S. Joseph

13/02/2019 – Cancelled



**27/02/2019** - Session leader: Jay Kaufman

"Medically assisted reproduction and birth outcomes: a within-family analysis using Finnish population registers"

Alice Goisis et al (2019) - The Lancet, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31863-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31863-4).

Optional:

Jennifer A Hutcheon, Sam Harper (2019) Invited Commentary: Promise and Pitfalls of the Sibling Comparison Design in Studies of Optimal Birth Spacing, American Journal of Epidemiology, Volume 188, Pages 17–21, <https://doi.org/10.1093/aje/kwy195>

### **Pharmacoepidemiology working group**

#### **Once a month**

**28/09/2018** – Dr. Marina Amaral de Avila Machado from the Centre for Outcomes Research and Evaluation (CORE) at the RI-MUHC

"Pharmacoepidemiologic Insights into Biologics and Biosimilars".

**26/10/2018** - Dr. Jack Ishak - Vice President, Statistics & Executive Director of the Center of Excellence for Statistics Modelling and Simulation at EVIDERA

"Overview of Population Adjusted Indirect Treatment Comparisons"

### **Protocol defense attended**

**Date & Time:** Tuesday, 27 Nov. 12:00-1:00 p.m.

**Location:** Purvis Hall, Rm. 24

**Presenter:** Julie Rouette, PhD(c)

**Topic:** Thiazide Diuretics and the Risk of Colorectal Cancer: a Population-based Cohort Study

### **Workshops participation**

Graphos

**21/09/2018** – Workshop Graphos McGonalds Campus – How to write a Strong fellowship application

**27/09/2018** - "Demystifying the Book Proposal," the Graphos workshop held on Thursday, September 27, 18. The presentation and extra materials from Dr. Alexandra Bacopoulos-Viau

**10/11/2018** - "Planning and Managing a Co-Authored Writing Project," a Graphos writing workshop that will be held on Wednesday, October 10, 2018 at the Research Commons Space A from 10 am – 12 pm. You can find the McLennan-Redpath Library Building.

EBOH - Organized by Dr. Robert Platt

**Date & Time:** Monday, 4 Feb. 9:00-11:30 a.m.

**Location:** McIntyre Medical Sciences Building, Meakins Rm. 521

**Hailey Banack, PhD** - Postdoctoral Associate, University of Buffalo

**Title:** Quantitative Bias Analysis

STAN workshop

**January 25-26 2019** - Two-day introductory workshop on Bayesian modeling

**Instructor:** Charles Margossian, Columbia University, Department of Statistics

### **Ongoing Projects and articles in collaboration**

**Project:** 2015 Pelotas cohort study - Patterns of use of anti-hypertensive medications during pregnancy in a Brazilian Birth Cohort Study and the efficacy of methyldopa in reducing the incidence of preeclampsia  
Abstract submit to SER meeting 2019

**Project:** Clinical Practice Research Datalink (CPRD) - The pattern of antihypertensive medication in pregnant women in the United Kingdom and related outcomes in this population.

**Article:** National estimates of prevalence of medication use for chronic respiratory diseases in Brazilian children and adolescents