



Evidências da associação entre adesão ao tratamento e mortalidade em pacientes com DPOC acompanhados em um programa público de gerenciamento de doença no Brasil

Aramís Tupiná Alcântara de Moreira^{1,2,3} , Charleston Ribeiro Pinto^{1,2,4,5} , Antônio Carlos Moreira Lemos² , Lindemberg Assunção-Costa⁵ , Gisélia Santana Souza⁵ , Eduardo Martins Netto^{1,6} 

1. Programa de Pós-Graduação em Medicina e Saúde, Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia, Salvador (BA) Brasil.
2. Departamento de Pneumologia, Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos, Universidade Federal da Bahia, Salvador (BA) Brasil.
3. Diretoria de Assistência Farmacêutica, Secretaria da Saúde do Estado da Bahia, Salvador (BA) Brasil.
4. Departamento de Ciências e Tecnologias, Faculdade de Farmácia, Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia, Jequié (BA) Brasil.
5. Faculdade de Farmácia, Universidade Federal da Bahia, Salvador (BA) Brasil.
6. Laboratório de Pesquisa de Doenças Infecciosas, Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos, Universidade Federal da Bahia, Salvador (BA) Brasil.

Recebido: 22 março 2021.

Aprovado: 28 setembro 2021.

Trabalho realizado no Serviço de Assistência Farmacêutica, Ambulatório de Pneumologia, Complexo Hospitalar Universitário Prof. Edgard Santos, Universidade Federal da Bahia, Salvador (BA) Brasil.

INTRODUÇÃO

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é evitável e tratável, caracterizada pela limitação persistente ao fluxo aéreo.⁽¹⁾ Atualmente, é a principal causa de morbimortalidade em todo o mundo, o que resulta em um significativo e crescente ônus econômico e social.⁽¹⁾ No Brasil, apenas três doenças apresentam uma taxa de mortalidade mais alta. Além disso, a DPOC foi a principal causa de mortalidade por doença respiratória em 2017.⁽²⁾

A adesão ao tratamento é considerada um dos fatores mais importantes no gerenciamento da doença, e a sua falha é considerada uma das principais causas de resposta inadequada ao tratamento.⁽¹⁾ A adesão insatisfatória pode levar a desfechos desfavoráveis da doença, incluindo hospitalização e pior qualidade de vida. Koehorst-Ter e

RESUMO

Objetivo: Avaliar a associação entre adesão ao tratamento e mortalidade em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) tratados no Sistema Único de Saúde (SUS). **Métodos:** Este é um estudo de coorte de pacientes com DPOC moderada a grave acompanhados em um programa público de gerenciamento de doença (PGD) baseado no cuidado farmacêutico. Todos os indivíduos que foram a óbito um ano após o início da coorte foram pareados por idade com aqueles que permaneceram vivos ao final do período da coorte. A adesão ao tratamento foi medida através dos registros de dispensação de medicamentos. Os pacientes que receberam pelo menos 90% das doses prescritas foram considerados aderentes ao tratamento. **Resultados:** Dos 333 pacientes (52,8%, idade \geq 65 anos; 67,9% do sexo masculino), 67,3% aderiram ao tratamento (taxa de adesão = 87,2%). A mortalidade foi associada à não adesão ($p = 0,04$), presença de sintomas (mMRC \geq 2) e uso de tratamento para DPOC. Os óbitos foram associados à não adesão, presença de sintomas e hospitalização prévia. Após ajuste, pacientes não aderentes ao tratamento foram quase duas vezes mais propensos a ir a óbito em comparação àqueles aderentes (hazard ratio = 1,86; [IC95%, 1,16-2,98], $p = 0,01$). **Conclusão:** A não adesão ao tratamento foi associada à maior mortalidade entre pacientes com DPOC de moderada a grave tratados no SUS. Estratégias de monitoramento e otimização da adesão devem ser fomentadas a fim de reduzir a mortalidade relacionada à DPOC.

Descritores: DPOC; Adesão ao tratamento; Mortalidade; Assistência farmacêutica.

col.,⁽³⁾ a partir de dados do estudo COMIC, encontraram que a baixa adesão aos corticosteroides inalatórios (CI) e tiotrópio foi associada a um maior risco de mortalidade em indivíduos com DPOC.⁽⁴⁾

Taxas de adesão ao tratamento em DPOC entre 16,0% e 67,0% têm sido relatadas em pesquisas de vida real.⁽⁵⁻⁹⁾ Os fatores associados à adesão mais comumente reportados nessas pesquisas incluem: escolaridade, função pulmonar, gravidade da doença e a presença de sintomas. Contudo poucos trabalhos exploraram a associação entre adesão ao tratamento em pacientes com DPOC e mortalidade.

A despeito da existência de uma política de acesso gratuito a medicamentos para tratamento da DPOC no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS),⁽¹⁰⁾ estudos recentes demonstraram uma alta frequência de subtratamento.^(11,12)

Endereço para correspondência:

Aramís Tupiná Alcântara de Moreira. Ambulatório de Pneumologia, Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos, Universidade Federal da Bahia, Rua Augusto Vianna, s/n, Canela, CEP 401404-80, Salvador, BA, Brasil.

Tel.: 55 71 99154-8854. E-mail: aramistupina@gmail.com

Apoio financeiro: Nenhum.

Ademais, há dados limitados sobre adesão e seus fatores de risco. O objetivo deste trabalho foi avaliar a associação entre adesão ao tratamento e mortalidade entre pacientes com DPOC acompanhados em um programa público de gerenciamento de doença do SUS.

MÉTODOS

Este é um estudo de coorte, realizado com pacientes previamente diagnosticados com DPOC referenciados da Rede de Atenção à Saúde para o ambulatório de referência do Programa Gerenciamento de Doença (PGD) baseado no Cuidado Farmacêutico, localizado no Hospital Especializado Octávio Mangabeira, em Salvador, nordeste do Brasil. O objetivo do programa é melhorar o manejo clínico e a capacidade de tomada de decisão para as doenças respiratórias (DPOC, asma, tuberculose, infecção respiratória aguda e câncer de pulmão), no âmbito do sistema público de saúde do estado da Bahia. As atividades do programa incluem assistência médica e farmacêutica com dispensação gratuita e contínua de medicamentos.

Pacientes

A pesquisa selecionou indivíduos com DPOC admitidos no PGD entre junho de 2011 e janeiro de 2012, com 40 anos de idade ou mais, com gravidade de doença GOLD II (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) (moderada), GOLD III (grave) ou GOLD IV (muito grave),⁽¹³⁾ relação volume expiratório forçado no primeiro segundo/capacidade vital forçada (VEF_1/CVF) pós-broncodilatador $< 0,7$ e VEF_1 pós-broncodilatador $< 80\%$ do previsto medido por espirometria. Indivíduos que (i) apresentavam asma, (ii) se recusaram a participar do estudo ou (iii) não assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foram excluídos da coorte.

Os indivíduos que satisfizeram os critérios de elegibilidade foram incluídos na coorte e tiveram seu tratamento monitorado por ao menos 12 meses. Os participantes que concluíram ao menos um ano no programa e morreram antes de 31 de janeiro de 2019 (data final do seguimento da coorte) foram pareados por idade àqueles que sobreviveram até a data final do seguimento. Cada óbito foi pareado a até três controles sobreviventes. A mortalidade foi analisada através do Sistema de Informações sobre Mortalidade do Ministério da Saúde. Os óbitos relacionados à DPOC foram definidos de acordo com os códigos J40-J44 da 10ª revisão da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde (CID-10) da Organização Mundial da Saúde (OMS).⁽¹⁴⁾

Procedimentos

Os detalhes acerca dos procedimentos de arrolamento e seguimento dos participantes da coorte foram descritos em um estudo anterior.⁽¹¹⁾ Em síntese, os pacientes foram admitidos no programa e entrevistados por dois farmacêuticos e um pneumologista treinados que utilizaram questionários padronizados para coletar os

dados do estudo. Por meio desses questionários, os investigadores registraram o sexo, a idade e a cor da pele autorreferida; anos de escolaridade e renda familiar *per capita* em salários mínimos no momento do estudo; situação do tabagismo, carga tabágica; tempo de duração da DPOC em anos; número de comorbidades, resultados da espirometria (VEF_1 pré e pós-broncodilatador), visitas a serviços de emergência/hospitalizações devido à DPOC nos últimos 12 meses e uso de algum medicamento para o tratamento da DPOC nos últimos sete dias.

O nível basal de dispneia foi medido pela escala de dispneia modificada do *Medical Research Council* (mMRC). Os participantes que obtiveram um escore de dois (2) ou mais foram classificados como sintomáticos. A classificação espirométrica de gravidade da DPOC seguiu os critérios GOLD 2011,⁽¹³⁾ de acordo com os quais, $50 \leq VEF_1 < 80\%$ foi considerada como DPOC moderada (GOLD II); $30 \leq VEF_1 < 50\%$, como grave (GOLD III); e $VEF_1 < 30\%$, como muito grave (GOLD IV). Os pacientes foram classificados de acordo com as recomendações da GOLD 2011 em ABCD.⁽¹³⁾ A espirometria (modelo Koko Pneumotach; PDS Instrumentation Inc., Louisville, CO, EUA) foi realizada de acordo com as recomendações da American Thoracic Society/European Respiratory Society.⁽¹⁵⁾ As variáveis espirométricas foram expressas em porcentagem do previsto, com base nos valores de referência da população brasileira.⁽¹⁶⁾

Os medicamentos indicados como resposta à pergunta sobre o "uso de algum medicamento para tratamento da DPOC" foram categorizados como: broncodilatadores de curta duração [Antagonistas Muscarínicos de Curta Duração (SAMA), Beta2-Agonistas de Curta Duração (SABA) e suas combinações]; broncodilatadores de longa duração [Antagonistas Muscarínicos de Longa Duração (LAMA) e Beta2-Agonistas de Longa Duração (LABA), isolados ou em combinação com CIs]; CIs; e metilxantinas.

No momento do atendimento, os farmacêuticos dispensavam os medicamentos e orientavam os participantes quanto à adesão, efetividade e segurança do tratamento, conforme prescrição médica, e manejo correto dos dispositivos inalatórios. A dispensação ocorria mensalmente, quando eram registradas as datas de comparecimento dos pacientes e a quantidade de medicamentos dispensados.

Aspectos éticos

O protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria de Saúde do Estado da Bahia (n.º de protocolo CAAE: 17268313.8.0000.5030). Todos os pacientes assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Cálculo do tamanho da amostra

O tamanho da amostra foi calculado com base no número total de pacientes com DPOC moderada a grave no estado da Bahia, que corresponde a 45.900 pacientes, segundo os dados do estudo PLATINO⁽¹⁷⁾, e considerados

os seguintes aspectos: margem de erro relativa de 5%; intervalo de confiança de 95%; prevalência de adesão estimada de 80%, considerando a gravidade da doença e o fornecimento gratuito de medicamentos a todos os pacientes tratados pelo PGD; 20% de perda no seguimento. A partir desse raciocínio, uma amostra mínima de 294 indivíduos deveria ser acompanhada no estudo de coorte para que a amostra fosse representativa dessa população.

Análise estatística

A taxa de adesão foi calculada de acordo com a seguinte fórmula: $(ND \div NT) \times 100$, em que ND = número real de doses dispensadas e NT = número de doses que deveriam ter sido dispensadas durante o período. Indivíduos que receberam pelo menos 90% das doses prescritas durante os 12 meses, a contar da admissão no programa, foram considerados como aderentes ao tratamento. O motivo de ter sido considerada essa taxa de 90%, que é superior às descritas em literatura (80%)^(5,7,18,19), deve-se ao fato de a amostra da coorte apresentar maior gravidade da doença e ter acesso gratuito aos medicamentos para DPOC fornecidos pelo PGD.^(5,7,18,19)

O pacote estatístico da IBM SPSS (Statistical Product and Service Solutions – IBM Corporation, Armonk, NY,

EUA) versão 18.0 foi utilizado para análise dos dados. Para a descrição dos dados foi calculada a frequência das variáveis categóricas e nominais; média e desvio-padrão para as variáveis contínuas, ou mediana e intervalo interquartil, quando as variáveis não apresentaram distribuição normal. O teste qui-quadrado foi empregado para verificar possíveis associações entre variáveis categóricas. Para as variáveis contínuas, o teste t de Student e o teste U de Mann-Whitney foram aplicados para investigar a associação entre variáveis independentes e a adesão ao tratamento. Variáveis com $p \leq 0,10$ foram incluídas em um modelo de regressão de Cox ajustado para avaliar a sua influência sobre a mortalidade. No modelo de regressão de Cox, a variável tempo de duração da DPOC foi transformada em uma escala logarítmica ($t\text{-DPOC}_g$) para se obter uma distribuição aproximadamente normal. O hazard ratio (HR, razão de risco) foi calculado com intervalos de confiança (IC) de 95% (IC 95%).

RESULTADOS

Um total de 441 pacientes foram convidados a participar do estudo. Destes, 333 foram incluídos na coorte para avaliar a adesão ao tratamento e 257 na análise pareada (Figura 1).

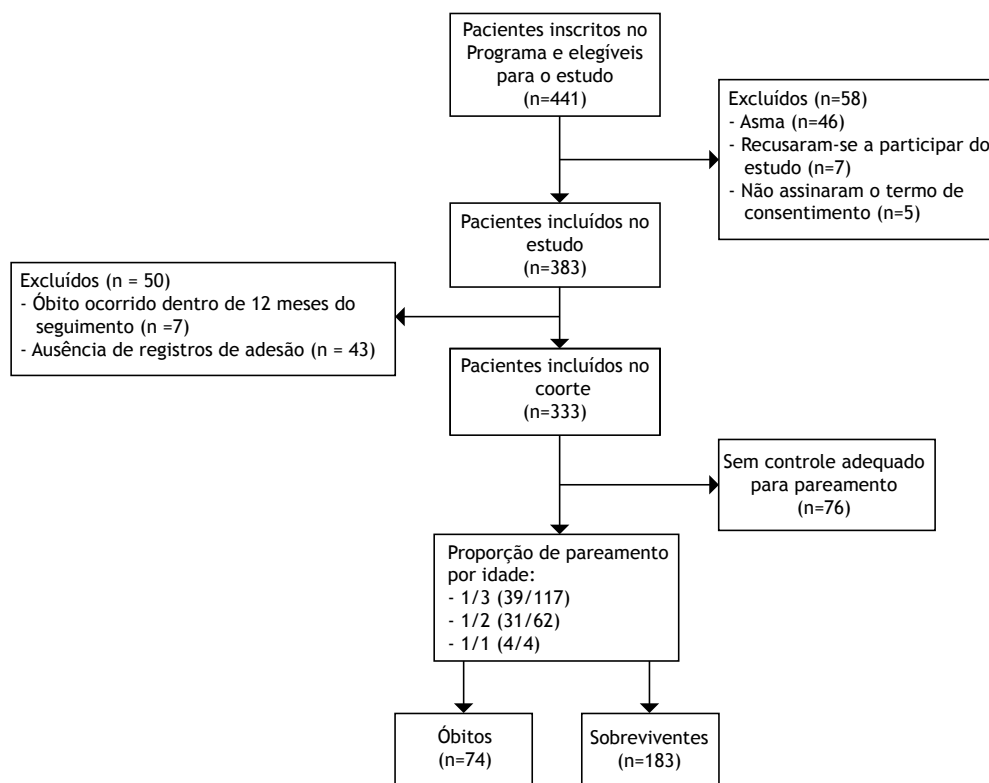


Figura 1. Fluxograma dos participantes do estudo.

Na coorte, a maioria dos participantes era do sexo masculino (67,9%), idosos (52,8%, ≥ 65 anos) e com renda familiar igual ou inferior a um salário mínimo (81,7%). Cerca de metade dos indivíduos (44,7%) pertencia ao grupo GOLD D. As características gerais dos pacientes de acordo com os grupos não aderente e aderente ao tratamento são apresentadas na Tabela 1.

A taxa de adesão ao tratamento foi de 87,2%. No total, 224 (67,3%) pacientes da coorte aderiram ao tratamento. A adesão foi associada ao grau de dispneia mMRC ($p = 0,02$) e ao uso prévio de algum medicamento para tratamento da DPOC ($p = 0,03$).

Os pacientes aderentes ao tratamento morreram menos que os não aderentes (20,1% versus 29,4%, $p = 0,04$). A idade no início da coorte foi fortemente associada à mortalidade (média de idade: grupo óbito: 70,3 ($\pm 11,7$) anos; grupo sobreviventes: 64,6 ($\pm 11,2$) anos, $p < 0,0001$). Diante deste resultado, a

fim de reduzir o efeito da idade sobre a mortalidade, realizou-se o pareamento por idade. Os indivíduos mais sintomáticos (mMRC ≥ 2) ($p = 0,03$) e que foram hospitalizados ($p = 0,02$) foram a óbito em maior proporção após um ano de seguimento no estudo (Tabela 2). Os participantes que apresentavam a doença há mais tempo ($p = 0,01$) permaneceram vivos até o final do período de seguimento.

Após o ajuste, a probabilidade de ir a óbito no final do seguimento da coorte foi quase duas vezes maior para os indivíduos que não aderiram ao tratamento nos primeiros 12 meses (HR ajustado 1,86; IC 1,16-2,98, $p = 0,01$) (Tabela 3). Depois do primeiro ano de seguimento, o tempo médio de sobrevida, em anos, foi maior entre os pacientes que aderiram ao tratamento (7,0 versus 6,4 anos, $p = 0,02$). A Figura 2 mostra as curvas de sobrevida comparando a mortalidade entre os grupos de aderentes e não aderentes ao tratamento.

Tabela 1. Comparação das características gerais de pacientes aderentes ($\geq 90\%$) e não aderentes ($< 90\%$) ao tratamento no coorte (n = 333).

Característica	Não aderentes (n = 109)	Aderentes (n = 224)	Valor p*
Masculino	67 (61.5%)	159 (71.0%)	0.05
Idade ≥ 65 anos	60 (55.0%)	116 (53.8%)	0.33
Idade no início da coorte ^a	66.2 (11.1)	65.8 (11.8)	0.76
Menos de nove anos de escolaridade	92 (84.4%)	180 (80.4%)	0.23
Renda familiar <i>per capita</i> \leq a um SMN	88 (80.7%)	184 (82.1%)	0.43
Carga tabágica em maços-ano ^b	30.0 (15.0-54.0)	30.0 (15.0-50.5)	0.90
Situação do tabagismo			
Nunca fumou	91 (83.5%)	199 (88.8%)	0.06
Ex-fumante	14 (12.8%)	11 (4.9%)	
Fumante	2 (1.8%)	9 (4.0%)	
Duração da DPOC em anos ^b	6.0 (3.0-14.0)	7.0 (3.0-10.0)	0.76
Cinco ou mais comorbidades	5 (4.6%)	17 (7.6%)	0.22
VEF1 pré-broncodilatador (% do previsto) ^a	39.21 (± 14.47)	36.56 (± 12.90)	0.14
VEF1 pós-broncodilatador (% do previsto) ^a	42.41 (± 15.66)	39.46 (± 13.42)	0.15
Grau de dispneia mMRC ≥ 2	79 (72.5%)	186 (83%)	0.02
Mortalidade	32 (29.4%)	45 (20.1%)	0.04
Gravidade espirométrica			0.21
Moderada	34 (31.2%)	51 (22.8%)	
Grave	46 (42.2%)	113 (50.4%)	
Muito grave	29 (26.6%)	60 (26.8%)	
Grupo GOLD			
A	9 (8.3%)	10 (4.5%)	0.16
B	8 (7.3%)	19 (8.5%)	
C	21 (19.3%)	28 (12.5%)	
D	71 (65.1%)	167 (74.6%)	
Visita a serviço de emergência	60 (55.0%)	116 (51.8%)	0.36
Hospitalização	25 (22.9%)	56 (25%)	0.39
Uso de algum medicamento prévio para tratar DPOC	71 (65.1%)	170 (75.9%)	0.03

Abreviações - DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; VEF1: volume expiratório forçado no primeiro segundo; GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; mMRC: modified Medical Research Council; SMN: Salário Mínimo Nacional. Análise estatística: teste qui-quadrado. ^aTeste t de Student: média (desvio padrão); ^bTeste de Mann-Whitney: mediana (intervalo interquartil); *Um valor $p < 0,05$ foi definido como estatisticamente significativo.

Tabela 2. Características demográficas, socioeconômicas e clínicas de indivíduos que foram a óbito e sobreviveram até 31 de janeiro de 2019.

Característica	Óbitos (n = 74)	Sobreviventes (n = 183)	Valor p*
Masculino	51 (68.9%)	123 (67.2%)	0.46
Idade ≥ 65 anos	53 (71.6%)	117 (63.9%)	0.15
Idade no início da coorte ^a	69.4 (11.0)	67.4 (11.2)	0.19
Menos de nove anos de escolaridade	66 (89.2%)	146 (79.8%)	0.05
Renda familiar <i>per capita</i> ≤ a um SMN	61 (82.4%)	148 (80.9%)	0.46
Carga tabágica em maços/ano ^b	27.8 (9.5-59.3)	30 (15.00-51.5)	0.73
Situação do tabagismo			
Nunca fumou	4 (5.4%)	6 (3.2%)	0.73
Ex-fumante	63 (85.1%)	162 (88.5%)	
Fumante	7 (9.5%)	14 (7.6%)	
Duração da DPOC em anos ^b	5.0 (2.0-10.0)	8.0 (3.0-14.0)	0.01
Cinco ou mais comorbidades	5 (6.8%)	12 (6.6%)	0.57
VEF1 pré-broncodilatador (% do previsto) ^a	35.6 (±14.9)	38.2 (±13.1)	0.18
VEF1 pós-broncodilatador (% do previsto) ^a	38.0 (15.1)	41.1 (±13.8)	0.11
Grau de dispneia mMRC ≥ 2	65 (87.8%)	141 (77.0%)	0.03
Adesão ao tratamento	43 (58.1%)	127 (69.4%)	0.06
Gravidade espirométrica			0.31
Moderado	17 (23.0%)	51 (27.9%)	
Grave	31 (41.9%)	85 (46.4%)	
Muito grave	26 (35.1%)	47 (25.7%)	
Grupo GOLD			
A	2 (2.7%)	12 (6.6%)	0.24
B	6 (8.1%)	16 (8.7%)	
C	7 (9.5%)	30 (16.4%)	
D	59 (79.7%)	125 (68.3%)	
Visita a serviço de emergência	45 (60.8%)	92 (50.3%)	0.08
Hospitalização	27 (36.5%)	42 (23.0%)	0.02
Uso de algum medicamento prévio para tratar DPOC	51 (68.9%)	130 (71.0%)	0.42

Abreviações - DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; VEF1: volume expiratório forçado no primeiro segundo; GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; mMRC: modified Medical Research Council; SMN: Salário Mínimo Nacional. Análise estatística: Teste qui-quadrado. ^aTeste t de Student: média (± desvio padrão); ^bTeste de Mann-Whitney: mediana (Q1-Q3); *Um valor $p < 0,05$ foi definido como estatisticamente significativo.

DISCUSSÃO

A taxa de adesão ao tratamento da coorte (87,2%) foi mais alta que as observadas em estudos de vida real anteriores, nos quais os valores variaram entre 16,0% e 67,0%.^(3,5,6,20,21) Esses resultados podem estar relacionados ao fato de a amostra ter sido composta principalmente de pacientes graves e sintomáticos e que participaram de um PGD baseado em cuidado farmacêutico, cujas intervenções envolveram o monitoramento e a otimização da adesão ao tratamento. Evidências recentes demonstraram os benefícios da prática do cuidado farmacêutico sobre desfechos significativos em DPOC, incluindo a melhoria da adesão ao tratamento.⁽²²⁻²⁹⁾

Geralmente, taxas de adesão próximas a 80% são observadas em ensaios clínicos,⁽¹⁹⁾ nos quais as condições de estudo são mais controladas em comparação a estudos de vida real. Frequência maior de sintomas

(mMRC ≥ 2) e gravidade maior da doença podem estar associadas à adesão ao tratamento inalatório.⁽³⁰⁻³³⁾

Este estudo observou associação entre adesão e mMRC ≥ 2 ($p = 0,02$), assim como Boland e col., em um ensaio clínico randomizado de dois anos,⁽¹⁹⁾ demonstrando que pacientes mais sintomáticos aderiam mais ao tratamento que os menos sintomáticos durante o segundo ano de ensaio. Este achado fortalece a hipótese de que indivíduos mais sintomáticos sentem mais necessidade de utilizar medicamentos e, com isso, são mais propensos a aderir ao tratamento.

Os dados revelaram associação entre adesão e uso prévio de algum medicamento para tratamento da DPOC (75,9%, $p = 0,03$), demonstrando que os pacientes que vinham em uso de terapia inalatória, ainda que subtratados,⁽¹¹⁾ tinham maior probabilidade de manter a terapia após admissão no PGD. Os resultados das análises estão de acordo com achados de outras coortes que confirmam a adesão prévia como um

Tabela 3. Análise multivariada ajustada pela regressão de Cox das variáveis preditoras de mortalidade.

Variável	Valor de p^*	Hazard Ratio ajustada	IC 95%	
			Inferior	Superior
Não adesão ao tratamento	0.01	1.86	1.16	2.98
Menos de nove anos de escolaridade	0.09	1.92	0.92	4.04
VEF1 pós-broncodilatador (% do previsto)	0.24	0.99	0.97	1.01
Grau de dispneia mMRC ≥ 2	0.06	2.00	0.98	4.11
t-DPOC _{log}	0.01	0.54	0.34	0.84
Visita a serviço de emergência	0.79	1.07	0.66	1.75
Hospitalização	0.03	1.72	1.06	2.82

Abreviações - DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; mMRC: modified Medical Research Council; t-DPOC_{log}: log do tempo de duração da DPOC; VEF1: volume expiratório forçado no primeiro segundo.

*Um valor $p < 0,05$ foi definido como estatisticamente significativo.

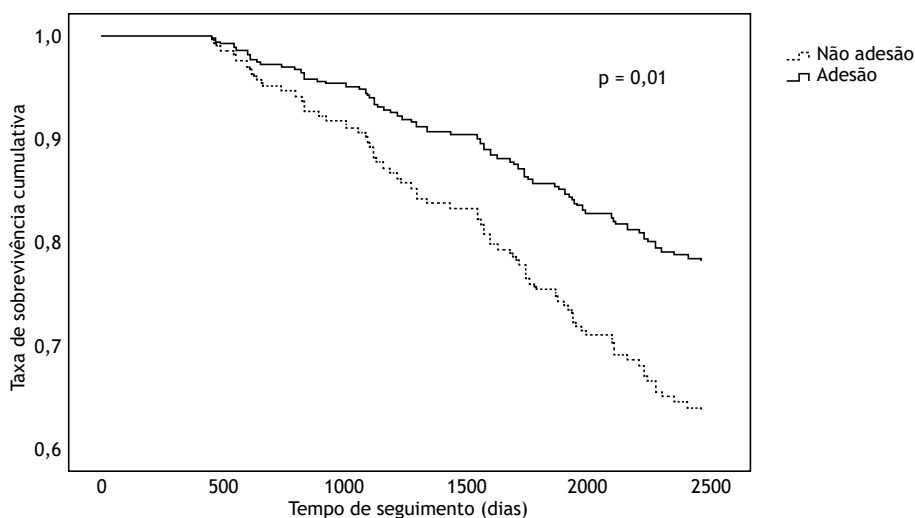


Figura 2. Curvas de sobrevivência comparando a mortalidade entre pacientes aderentes e não aderentes ao tratamento obtidas por análise de regressão multivariada de Cox.

fator preditor importante de adesão futura.^(5,34) Em um desses estudos, Ingebrigtsen e col,⁽⁵⁾ empregando um método indireto para estimar a adesão, constataram que o histórico de adesão (adesão a CI/LABA, LAMA e LABA durante o primeiro ano) estava associado à maior adesão em pacientes com DPOC.

A associação entre não adesão ao tratamento e aumento da mortalidade evidenciada na análise multivariada (HR ajustada 1,86; 95% CI 1,16-2,98, $p = 0,01$) ajustada para escolaridade, grau de dispneia mMRC, hospitalização, VEF₁ % pós-broncodilatador e log de duração da DPOC é consistente com estudos anteriores.^(3,19,20) Por meio de uma análise da *Cohort of Mortality and Inflammation in COPD (COMIC)*, realizado na Holanda, identificou-se aumento do risco de mortalidade entre pacientes com DPOC que subutilizaram CI e tiotrópio, quando comparados aos que relataram o uso da dose ideal, com HR igual a 5,3 (IC 95% 3,3-8,5) versus 6,4 (IC 95% 3,8-10,8), respectivamente.⁽³⁾ Um estudo italiano de base

populacional,⁽²⁰⁾ que envolveu 12.224 pacientes com DPOC de moderada a grave, avaliou o impacto da adesão à terapia inalatória sobre a sobrevivência em cinco anos. A pesquisa relatou que indivíduos em uso de LABA regularmente apresentaram taxas de sobrevivência mais altas do que os que usaram ocasionalmente uma combinação de CI/LABA (HR = 0,89, IC 95% 0,79-0,99). Além disso, uma segunda análise do ensaio clínico randomizado *Towards a Revolution in COPD Health (TORCH)*, envolvendo 6.112 pacientes com DPOC de moderada a grave e duração de 3 anos, evidenciou uma associação entre adesão e mortalidade (HR = 0,40, IC 95% 0,35-0,46, $p < 0,001$). Apesar da diferença metodológica entre os referidos estudos, esses achados mostraram um impacto significativo da adesão ao tratamento sobre a mortalidade e reforçam a importância de uma avaliação adequada da adesão ao tratamento na prática clínica de rotina desses pacientes, a fim de alcançar o manejo adequado da doença.

Apesar da elevada taxa de adesão observada nesta coorte, ficou constatado que os pacientes com DPOC, cuja taxa de adesão foi baixa no primeiro ano do PGD, foram os que apresentaram maior risco de morte após esse período. Assim, esse achado reforça a necessidade de implementar medidas que promovam mudanças no comportamento desses pacientes, incentivando a sua adesão ao tratamento prescrito, a fim de obter desfechos positivos de saúde. Nesse sentido, são indispensáveis intervenções baseadas no cuidado farmacêutico, como: (i) incentivo à conscientização sobre a condição de saúde do paciente, incluindo a identificação de sinais e sintomas de controle da doença; (ii) treinamento sobre a técnica inalatória correta; (iii) bem como identificação, tratamento, prevenção e monitoramento de problemas relacionados a medicamentos. Essas são as ações recomendadas que já demonstraram resultados promissores em todo o mundo.⁽²⁶⁻²⁹⁾

Este estudo apresenta algumas limitações. A primeira é inerente à aplicação do método indireto de avaliação da adesão, uma vez que a dispensação por si não garante a adesão à farmacoterapia prescrita e o uso adequado do medicamento dispensado.⁽³⁵⁾ Existem trabalhos que demonstram alta consistência entre dispensação e utilização de medicamentos pelos pacientes.⁽³⁶⁻³⁸⁾ Outra limitação foi a escolha de um método apenas para avaliar a adesão, quando, no mínimo, dois são recomendados.⁽³⁹⁾ Algumas pesquisas demonstraram que adesão obtida por meio de registros de dispensação era compatível com a constatada a partir de métodos diretos, como medidas eletrônicas.⁽⁴⁰⁾

Em vista de não ter sido identificada pesquisa semelhante, este é o primeiro estudo em grande escala realizado na população brasileira, no âmbito do SUS, avaliando a adesão ao tratamento de pacientes com DPOC e sua associação com mortalidade. Estudos prospectivos, com aplicação de outros métodos para mensuração da adesão, devem ser considerados com o intuito de identificar fatores preditores da adesão, bem como a relação entre adesão, morbidade e mortalidade relacionadas à doença.

Em conclusão, pacientes com DPOC acompanhados em um PGD de um sistema de saúde público, com dispensação gratuita de medicamentos, apresentaram elevada taxa de adesão ao tratamento. Os indivíduos não aderentes no primeiro ano de tratamento tiveram quase duas vezes mais probabilidade de ir a óbito, em comparação aos aderentes, com uma média de 7 a 6,4 anos de seguimento, respectivamente. Estratégias de monitoramento e otimização da adesão devem ser implementadas a fim de reduzir a morbidade e a mortalidade relacionadas à DPOC.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

CRP, ACML, LAC e GSS contribuíram para o delineamento e conceito do estudo. CRP e ATAM fizeram a coleta de dados. EMN e CRP realizaram a análise estatística e interpretação dos dados. ATAM e CRP escreveram o manuscrito. EMN, CRP e ACML verificaram o manuscrito final e a revisão crítica. Todos os autores leram e aprovaram o manuscrito final.

REFERÊNCIAS

- GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD report [Internet]. Bethesda: GOLD; 2020 [cited 2019 July 19]. Available from: <https://goldcopd.org>
- Brasil. Ministério da Saúde. DATASUS. Informações de Saúde (TABNET) [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2019 [cited 2019 Oct 15]. Available from: <http://www.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0205&id=6937>
- Koehorst-Ter Huurne K, Groothuis-Oudshoorn CG, vanderValk PD, Movig KL, van der Palen J, Brusse-Keizer M. Association between poor therapy adherence to inhaled corticosteroids and tiotropium and morbidity and mortality in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:1683-90. <http://dx.doi.org/10.2147/COPD.S161374>. PMID:29872286.
- Napolitano F, Napolitano P, Angelillo IF. Medication adherence among patients with chronic conditions in Italy. *Eur J Public Health*. 2016;26(1):48. <http://dx.doi.org/10.1093/eurpub/ckv147>. PMID:26268628.
- Ingebrigtsen TS, Marott JL, Nordestgaard BG, Lange P, Hallas J, Dahl M, et al. Low use and adherence to maintenance medication in chronic obstructive pulmonary disease in the general population. *J Gen Intern Med*. 2015;30(1):51-9. <http://dx.doi.org/10.1007/s11606-014-3029-0>. PMID:25245885.
- Wiśniewski D, Porzezinska M, Gruchala-Niedoszytko M, Niedoszytko M, Slominski JM, Jassem E. Factors influencing adherence to treatment in COPD patients and its relationship with disease exacerbations. *Pneumonol Alergol Pol*. 2014;82(2):96-104. <http://dx.doi.org/10.5603/PiAP.2014.0015>. PMID:24615193.
- Humenberger M, Horner A, Labek A, Kaiser B, Frechinger R, Brock C, et al. Adherence to inhaled therapy and its impact on chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *BMC Pulm Med*. 2018;18(1):163. <http://dx.doi.org/10.1186/s12890-018-0724-3>. PMID:30340565.
- Donner CF, Amaducci S, Bacci E, Baldacci S, Bartoli ML, Beghi GM, et al. Inhalation therapy in the next decade: determinants of adherence to treatment in asthma and COPD. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2018;88(1):886. <http://dx.doi.org/10.4081/monaldi.2018.886>. PMID:29557582.
- Bourbeau J, Bartlett SJ. Patient adherence in COPD. *Thorax*. 2008;63(9):831-8. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2007.086041>. PMID:18728206.
- Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas doença pulmonar obstrutiva crônica [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2013 [cited 2019 Oct 15]. Available from: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/02/pcdt-doenca-pulmonar-obs-cronica-livro-2013.pdf>
- Pinto CR, Lemos ACM, Assunção-Costa L, Alcântara AT, Yamamura LLL, Souza GS, et al. Gerenciamento da DPOC no Sistema Único de Saúde do estado da Bahia: uma análise do padrão de utilização de medicamentos na vida real. *J Bras Pneumol*. 2019;45(1):e20170194. <http://dx.doi.org/10.1590/1806-3713/e20170194>.
- Julian G, Pinto CR, Izelli A, Lemos ACM, Costa LA, Ferraz AFB, et al. Prs67 real world treatment patterns of COPD in the Public Brazilian Healthcare System: a trend analysis from 2010-2017. *Value Health*. 2019;22:S362. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2019.04.1771>.
- GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD: revised 2010 [Internet]. Bethesda: GOLD; 2010 [cited 2019 Oct 15]. Available from: <http://www.goldcopd.org>
- Brasil. Ministério da Saúde. DATASUS. Tabelas da CID-10 [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2008 [cited 2019 Dec 17]. Available from: <http://www.datasus.gov.br/cid10/V2008/cid10.htm>
- Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26(2):319-38. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.05.00034805>. PMID:16055882.
- Freitas CG, Pereira CA, Viegas CA. Inspiratory capacity, exercise limitation, markers of severity, and prognostic factors in chronic

- obstructive pulmonary disease. *J Bras Pneumol.* 2007;33(4):389-96. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132007000400007>. PMID:17982530.
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. *Lancet.* 2005;366(9500):1875-81. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67632-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67632-5). PMID:16310554.
 18. Boland MR, van Boven JF, Kruis AL, Chavannes NH, van der Molen T, Goossens LMA, et al. Investigating the association between medication adherence and health-related quality of life in COPD: methodological challenges when using a proxy measure of adherence. *Respir Med.* 2016;110:34-45. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2015.11.008>. PMID:26639189.
 19. Vestbo J, Anderson JA, Calverley PM, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, et al. Adherence to inhaled therapy, mortality and hospital admission in COPD. *Thorax.* 2009;64(11):939-43. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2009.113662>. PMID:19703830.
 20. Belleudi V, Di Martino M, Cascini S, Kirchmayer U, Pistelli R, Formoso G, et al. The impact of adherence to inhaled drugs on 5-year survival in COPD patients: a time dependent approach. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2016;25(11):1295-304. <http://dx.doi.org/10.1002/pds.4059>. PMID:27396695.
 21. Wallace AE, Kaila S, Bayer V, Shaikh A, Shinde MU, Willey VJ, et al. Health care resource utilization and exacerbation rates in patients with COPD *Stratified by disease severity in a commercially insured population.* *J Manag Care Spec Pharm.* 2019;25(2):205-17. <http://dx.doi.org/10.18553/jmcp.2019.25.2.205>. PMID:30698096.
 22. Barefield KL, DeBellis HF. A review of health-related outcomes from community pharmacist interventions in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of The American College of Clinical Pharmacy.* 2019;2(4):433-43. <http://dx.doi.org/10.1002/jac5.1151>.
 23. Nguyen TS, Nguyen TLH, Pham TTV, Hua S, Ngo QC, Li SC. Impact of pharmaceutical care in the improvement of medication adherence and quality of life for COPD patients in Vietnam. *Respir Med.* 2019;153:31-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2019.05.006>. PMID:31136931.
 24. Jarab AS, Alqudah SG, Khdour M, Shamssain M, Mukattash TL. Impact of pharmaceutical care on health outcomes in patients with COPD. *Int J Clin Pharm.* 2012;34(1):53-62. <http://dx.doi.org/10.1007/s11096-011-9585-z>. PMID:22101426.
 25. Xin C, Xia Z, Jiang C, Lin M, Li G. The impact of pharmacist-managed clinic on medication adherence and health-related quality of life in patients with COPD: a randomized controlled study. *Patient Prefer Adherence.* 2016;10:1197-203. <http://dx.doi.org/10.2147/PPA.S110167>. PMID:27468229.
 26. Wei L, Yang X, Li J, Liu L, Luo H, Zheng Z, et al. Effect of pharmaceutical care on medication adherence and hospital admission in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a randomized controlled study. *J Thorac Dis.* 2014;6(6):656-62. <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2014.06.20>. PMID:24976987.
 27. Xin C, Xia Z, Jiang C, Lin M, Li G. The impact of pharmacist-managed clinic on medication adherence and health-related quality of life in patients with COPD: a randomized controlled study. *Patient Prefer Adherence.* 2016;10:1197-203. <http://dx.doi.org/10.2147/PPA.S110167>. PMID:27468229.
 28. Tommelein E, Mehuys E, Van Hees T, Adriaens E, Van Bortel L, Christiaens T, et al. Effectiveness of pharmaceutical care for patients with chronic obstructive pulmonary disease (PHARMACOP): a randomized controlled trial. *Br J Clin Pharmacol.* 2014;77(5):756-66. <http://dx.doi.org/10.1111/bcp.12242>. PMID:24117908.
 29. Rogliani P, Ora J, Puxeddu E, Matera MG, Cazzola M. Adherence to COPD treatment Myth and reality. *Respir Med.* 2017;129:117-23. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2017.06.007>. PMID:28732818.
 30. Duarte-de-Araújo A, Teixeira P, Figueiredo M, Hespanhol V, Correia-de-Sousa J. Understanding patient adherence to inhaled medication: the social representations of COPD. *Rev Port Pneumol.* 2017;23(6):358-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rppnen.2017.07.008>. PMID:28993104.
 31. Duarte-de-Araújo A, Teixeira P, Almgren-Rachtan A, Correia-de-Sousa J. COPD: analysing factors associated with a successful treatment. *Pulmonology.* 2020;26(2):66-72. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pulmoe.2019.05.012>. PMID:31221593.
 32. Kokturk N, Polatli M, Oguzulgen IK, Saleemi S, Al Ghobain M, Khan J, et al. Adherence to COPD treatment in Turkey and Saudi Arabia: results of the ADCARE study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018;13:1377-88. <http://dx.doi.org/10.2147/COPD.S150411>. PMID:29731625.
 33. Olszanecka-Glinianowicz M, Almgren-Rachtan A. The adherence and illness perception of patients diagnosed with asthma or chronic obstructive pulmonary disease treated with polytherapy using new generation Cyclohaler. *Postepy Dermatol Alergol.* 2014;31(4):235-46. <http://dx.doi.org/10.5114/pdia.2014.45070>. PMID:25254009.
 34. Huetsch JC, Uman JE, Udriș EM, Au DH. Predictors of adherence to inhaled medications among veterans with COPD. *J Gen Intern Med.* 2012;27(11):1506-12. <http://dx.doi.org/10.1007/s11606-012-2130-5>. PMID:22782274.
 35. Lima-Dellamora EC, Osorio-de-Castro CGS, Madruga LGSL, Azeredo TB. Utilização de registros de dispensação de medicamentos na mensuração da adesão: revisão crítica da literatura. *Cad Saude Publica.* 2017;33(3):e00136216. <http://dx.doi.org/10.1590/0102-311x00136216>. PMID:28444026.
 36. Grymonpre R, Cheang M, Fraser M, Metge C, Sitar DS. Validity of a prescription claims database to estimate medication adherence in older persons. *Med Care.* 2006;44(5):471-7. <http://dx.doi.org/10.1097/01.mlr.0000207817.32496.cb>. PMID:16641666.
 37. Grymonpre RE, Didur CD, Montgomery PR, Sitar DS. Pill count, self-report, and pharmacy claims data to measure medication adherence in the elderly. *Ann Pharmacother.* 1998;32(7-8):749-54. <http://dx.doi.org/10.1345/aph.17423>. PMID:9681089.
 38. Mehta SJ, Asch DA, Troxel AB, Lim R, Lewey J, Wang W, et al. Comparison of pharmacy claims and electronic pill bottles for measurement of medication adherence among myocardial infarction patients. *Med Care.* 2019;57(2):e9-14. <http://dx.doi.org/10.1097/MLR.0000000000000950>. PMID:30045159.
 39. Cruz CCP. Associação entre dispensação mensal de medicamentos pela farmácia e adesão ao tratamento antirretroviral [dissertation]. Salvador: Universidade Federal da Bahia; 2017.
 40. Hansen RA, Kim MM, Song L, Tu W, Wu J, Murray MD. Comparison of methods to assess medication adherence and classify nonadherence. *Ann Pharmacother.* 2009;43(3):413-22. <http://dx.doi.org/10.1345/aph.1L496>. PMID:19261962.