

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

SUELLEN MENDES

DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA NO BRASIL: ANÁLISE DE
CUSTO DA DOENÇA

CURITIBA

2021

SUELLEN MENDES

DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA NO BRASIL: ANÁLISE DE
CUSTO DA DOENÇA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Assistência Farmacêutica, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná (UFPR), como requisito parcial de obtenção do título de Mestre em Assistência Farmacêutica.

Orientadora: Profa. Dra. Ana Carolina Melchioris

Coorientadora: Profa. Dra. Helena Hiemisch Lobo Borba

CURITIBA

2021

Mendes, Suellen
Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica no Brasil [recurso eletrônico]:
análise de custo da doença / Suellen Mendes – Curitiba, 2021.

Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Assistência
Farmacêutica. Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná,
2021.

Orientadora: Profa. Dra. Ana Carolina Melchior
Coorientadora: Profa. Dra. Helena Hiemisch Lobo Borba

1. Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. 2. Custo da doença. 3. Sistema Único de
Saúde. I. Melchior, Ana Carolina. II. Borba, Helena Hiemisch Lobo.
III. Universidade Federal do Paraná. IV. Título.

CDD 616.24 Maria da Conceição Kury da Silva CRB 9/1275



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO ASSISTÊNCIA
FARMACÊUTICA - 42001013102P6

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da dissertação de Mestrado de **SUELLEN MENDES** intitulada: **DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA NO BRASIL: ANÁLISE DE CUSTO DA DOENÇA**, sob orientação da Profa. Dra. ANA CAROLINA MELCHORS, que após terem inquirido a aluna e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de mestra está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 27 de Agosto de 2021.

Assinatura Eletrônica
27/09/2021 15:04:05.0
ANA CAROLINA MELCHORS
Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica
21/09/2021 09:39:10.0
ALINE DE FÁTIMA BONETTI
Avaliador Externo (55001149)

Assinatura Eletrônica
20/09/2021 18:01:50.0
ASTRID WIENS SOUZA
Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica
20/09/2021 18:33:26.0
YANNA DANTAS RATTMANN
Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

AGRADECIMENTOS

A Deus, em sua infinita bondade, que nos mostra que sempre há um caminho de luz mesmo em tempos de escuridão.

Aos meus pais, Maria Iris e Jorge, pelo amor incondicional e incentivo em todas as etapas vividas até aqui.

Ao meu avô Jorge, por me ensinar desde a infância a importância do estudo e do trabalho no mérito desejado.

À minha avó Shirley (*in memoriam*), por todo carinho e por me mostrar que o amor vai além da vida.

A todos os meus amigos, pelos sorrisos que tornam os dias mais leves.

Aos colegas de pós-graduação, por toda a ajuda diante das mesmas dúvidas e anseios.

Às minhas orientadoras, Profa. Dra. Ana Carolina Melchioris e Profa. Dra. Helena Hiemisch Lobo Borba, pela oportunidade de ingressar no mestrado e pelo direcionamento durante a construção do estudo.

Aos médicos pneumologistas Dra. Caroline Souza Sokoloski, Dr. Vitor Loureiro Dias e Dra. Rafaela Portioli, pela colaboração com sua experiência clínica no desenvolvimento da análise.

A toda equipe da Farmácia do Paraná, por partilhar os desafios da intensa rotina da assistência farmacêutica.

A todos os pacientes atendidos, que sempre me lembram a importância de ter coragem e ser gentil em cada momento.

*Tudo tem seu tempo determinado, e há tempo para todo propósito debaixo do céu.
(Eclesiastes 3:1)*

RESUMO

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC), quadro caracterizado pela limitação progressiva do fluxo respiratório, consiste em uma patologia de importante impacto socioeconômico no cenário mundial. Neste contexto, os estudos de Custo da Doença, análises que englobam diversos aspectos sobre a carga econômica de determinadas patologias segundo diferentes perspectivas, podem auxiliar na elaboração e priorização de políticas públicas e intervenções em saúde, além de contribuir para alocação dos recursos de forma mais eficiente. **Objetivo:** Mensurar o custo da DPOC no Brasil, segundo a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS), visando apresentar um panorama atualizado do impacto econômico desta doença no país. **Materiais e Métodos:** O estudo, de caráter descritivo e retrospectivo, foi realizado através das técnicas de macro e microcusteio, com abordagem *top-down*, a partir das informações disponíveis nas bases de dados do Ministério da Saúde, diretrizes nacionais e internacionais de manejo clínico da DPOC e opinião de especialistas da área da pneumologia. O horizonte temporal adotado incluiu o período de janeiro a dezembro de 2019, sendo considerados os custos médicos diretos vinculados à assistência à saúde. **Resultados:** A análise demonstrou que o manejo hospitalar dos quadros de bronquite, enfisema e outras doenças pulmonares obstrutivas crônicas totalizou R\$ 107.867.664,40 no período estudado, valor que representa cerca de 8,2% dos custos totais com o cuidado relacionado ao grupo de doenças respiratórias no país. Além disso, foi evidenciado que há um incremento substancial do custo relacionado ao manejo da fase estável da doença de acordo com a severidade do quadro, variando de R\$ 418,50 para o Estágio I até R\$ 4.257,53 para o Estágio IV, com destaque para a carga do tratamento farmacológico sobre a composição dos custos, o qual correspondeu, em média, a 71% dos valores totais. **Conclusão:** Considerando as estimativas de prevalência identificadas para a DPOC no Brasil e o panorama de custos apresentado, salienta-se a importância da promoção e implementação de estratégias e políticas públicas efetivas na redução dos fatores de risco associados à doença, diagnóstico precoce e controle da progressão do quadro, visando mitigar o elevado impacto econômico desta patologia sobre o sistema de saúde.

Palavras-chave: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; Custo da Doença; Sistema Único de Saúde.

ABSTRACT

Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD), a condition characterized by a progressive limitation of respiratory flow, is a pathology with important socioeconomic impact on the world. In this context, Cost of Illness studies, analyzes that encompass several aspects of the economic burden of certain pathologies from different perspectives, can help for development and prioritization of public policies and health interventions, contributing to allocation of resources more efficiently. **Objective:** Measure the cost of COPD in Brazil, from the perspective of the Unified Health System, in order to present an updated overview of the economic impact of this disease in the country. **Materials and methods:** A descriptive and retrospective study was carried out using macro and micro costing techniques, with a top-down approach, based on information available in the databases of the Brazilian Ministry of Health, national and international guidelines on the clinical management of COPD and the opinion of specialists in the field of pulmonology. The time horizon adopted included the period from January to December 2019, considering the direct medical costs of health care. **Results:** The analysis showed that the hospital management of bronchitis, emphysema and other chronic obstructive pulmonary diseases totaled R\$ 107,867,664.40 during the study period, a value that represents about 8.2% of the total costs of related care to the group of respiratory diseases in the country. In addition, it was evidenced that there is a substantial increase in the cost related to the management of the stable phase of the disease according to the severity of the condition, ranging from R\$ 418.50 for Stage I to R\$ 4,257.53 for the Stage IV, with emphasis on the burden of pharmacological treatment on the composition of costs, which corresponded, on average, to 71% of the total values. **Conclusion:** Considering the prevalence estimates identified for COPD in Brazil and the cost scenario presented, the importance of promoting and implementing effective public strategies and policies to reduce risk factors associated with the disease, early diagnosis and control of the condition progression is highlighted, aiming to mitigate the high economic impact of this pathology on the health system.

Key-words: Chronic Obstructive Pulmonary Disease; Cost of Illness; Unified Health System.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1 - VISITAS À EMERGÊNCIA E HOSPITALIZAÇÕES DECORRENTES DA DPOC NOS ÚLTIMOS 12 MESES, CALCULADAS COM BASE NAS RESPOSTAS ÀS QUESTÕES “ <i>Nos últimos 12 meses, algum desses episódios (agravamento dos seus problemas respiratórios) exigiu uma visita à sala de emergência?</i> ” e “ <i>Nos últimos 12 meses, algum desses episódios (agravamento dos seus problemas respiratórios) exigiu hospitalização?</i> ”.....	24
QUADRO 1- CLASSIFICAÇÃO DA DPOC SEGUNDO A LIMITAÇÃO DO FLUXO AÉREO.....	33
FIGURA 2 - <i>RANKING</i> DAS PRINCIPAIS CAUSAS DE MORTE NO BRASIL ESTIMADAS ATÉ O ANO DE 2017, A CADA 100.000 ÓBITOS, CONSIDERANDO AMBOS OS SEXOS E TODAS AS FAIXAS ETÁRIAS.....	26
QUADRO 2 - ESCALA MODIFICADA DO <i>MEDICAL RESEARCH COUNCIL</i> (mMRC) PARA AVALIAÇÃO DA DISPNEIA.....	33
FIGURA 3 - REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DA ANATOMIA PULMONAR SAUDÁVEL <i>VERSUS</i> ANATOMIA PULMONAR COM DPOC.....	28
QUADRO 3 - PROCEDIMENTOS RELACIONADOS AO TRATAMENTO E ACOMPANHAMENTO DA DPOC, SEGUNDO AS CONDUTAS PRECONIZADAS PELO RESPECTIVO PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE (PORTARIA Nº 609, DE 6 DE JUNHO DE 2013).....	65
FIGURA 4 - REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DA FERRAMENTA ABCD REFINADA, ATUALIZADA PELA <i>GLOBAL INITIATIVE FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE</i> (GOLD) EM 2017 E MANTIDA NA EDIÇÃO DE 2020.....	35

QUADRO 4 - MEDICAMENTOS PADRONIZADOS PARA O TRATAMENTO DA DPOC, SEGUNDO PROTOCOLO CLÍNICO BRASILEIRO, SUAS APRESENTAÇÕES DISPONÍVEIS E RESPECTIVOS COMPONENTES DA ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA RESPONSÁVEIS PELO FORNECIMENTO..... 69

FIGURA 5 - RECOMENDAÇÃO DA GOLD PARA O TRATAMENTO FARMACOLÓGICO INICIAL DA DPOC, BASEADO NA CLASSIFICAÇÃO ABCD.....42

LISTA DE GRÁFICOS

- GRÁFICO 1 - NÚMERO DE ÓBITOS POR RESIDÊNCIA, VINCULADOS À CATEGORIA CID-10: J44 *Outras doenças pulmonares obstrutivas crônicas*, EM CADA REGIÃO DO BRASIL, PROCESSADO PELO SISTEMA DE INFORMAÇÕES SOBRE MORTALIDADE (SIM), NO ANO DE 2019.....60
- GRÁFICO 2 - NÚMERO DE INTERNAÇÕES RELACIONADAS AO CAP. CID-10 X – DOENÇAS DO APARELHO RESPIRATÓRIO, LISTA MORBIDADE CID-10: *Bronquite, enfisema e outras doenças pulmonares obstrutivas crônicas*, EM CADA REGIÃO DO BRASIL, PROCESSADAS PELO SIH/SUS NO PERÍODO DE JANEIRO A DEZEMBRO DE 2019.....62
- GRÁFICO 3 - MÉDIA DE PERMANÊNCIA HOSPITALAR, EM DIAS, VINCULADA AO CAP. CID-10 X – DOENÇAS DO APARELHO RESPIRATÓRIO, LISTA MORBIDADE CID-10: *Bronquite, enfisema e outras doenças pulmonares obstrutivas crônicas*, PROCESSADAS PELO SIH/SUS NO PERÍODO DE JANEIRO A DEZEMBRO DE 2019.....63
- GRÁFICO 4 - TAXA DE MORTALIDADE HOSPITALAR RELACIONADA AO CAP. CID-10 X – DOENÇAS DO APARELHO RESPIRATÓRIO, LISTA MORBIDADE CID-10: *Bronquite, enfisema e outras doenças pulmonares obstrutivas crônicas*, EM CADA REGIÃO DO BRASIL, PROCESSADA PELO SIH/SUS NO PERÍODO DE JANEIRO A DEZEMBRO DE 2019.....64
- GRÁFICO 5 - VALOR TOTAL REFERENTE ÀS AUTORIZAÇÕES DE INTERNAÇÃO HOSPITALAR (AIH) APROVADAS, CONSIDERANDO A UTILIZAÇÃO DOS SERVIÇOS HOSPITALARES VINCULADOS AO CAP. CID-10 X – DOENÇAS DO APARELHO RESPIRATÓRIO, LISTA MORBIDADE CID-10: *Bronquite, enfisema e outras doenças pulmonares obstrutivas crônicas*, PROCESSADO PELO SIH/SUS, NO PERÍODO DE JANEIRO A DEZEMBRO DE 2019.....64

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - TAXA DE MORTALIDADE POR DPOC, ESTIMADA A PARTIR DA POPULAÇÃO RESIDENTE NO BRASIL E UNIDADES DE FEDERAÇÃO (COM DATA DE REFERÊNCIA EM 01 DE JULHO DE 2019) REGISTRADA PELO INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE) EM 2019.....	61
TABELA 2 - VALORES MÉDIOS DE INTERNAÇÃO, SEGUNDO REGIÃO BRASILEIRA, VINCULADOS AO CAP. CID-10 X – DOENÇAS DO APARELHO RESPIRATÓRIO, LISTA MORBIDADE CID-10 175: BRONQUITE, ENFISEMA E OUTRAS DOENÇAS PULMONARES OBSTRUTIVAS CRÔNICAS, PROCESSADOS PELO SIH/SUS, NO PERÍODO DE JANEIRO A DEZEMBRO DE 2019.....	65
TABELA 3 - FREQUÊNCIAS MÉDIAS ANUAIS, POR ESTÁGIO, DE CADA PROCEDIMENTO CLÍNICO REALIZADO A NÍVEL AMBULATORIAL DURANTE O ACOMPANHAMENTO DE PACIENTES COM DPOC NA FASE ESTÁVEL, OBTIDAS ATRAVÉS DE QUESTIONÁRIO ENVIADO AOS ESPECIALISTAS DA ÁREA DA PNEUMOLOGIA	66
TABELA 4 - CUSTO MÉDIO ANUAL, EM REAIS, DO ACOMPANHAMENTO CLÍNICO REALIZADO A NÍVEL AMBULATORIAL DE PACIENTES COM DPOC NA FASE ESTÁVEL, RELACIONADO ATRAVÉS DAS FREQUÊNCIAS MÉDIAS DE CADA PROCEDIMENTO E VALORES DA TABELA SIGTAP CORRESPONDENTES.....	67
TABELA 5 - MÉDIAS PONDERADAS DOS VALORES DOS MEDICAMENTOS DISPONÍVEIS PARA O TRATAMENTO DA DPOC, OBTIDAS NA PLATAFORMA DO BANCO DE PREÇOS EM SAÚDE (BPS) E ESTIMATIVAS DOS CUSTOS DIÁRIOS E ANUAIS NAS DOSES MÍNIMAS E MÁXIMAS PRECONIZADAS.....	70

TABELA 6 - CUSTOS DO TRATAMENTO FARMACOLÓGICO PARA CADA ESTÁGIO DA DPOC, NAS ESTIMATIVAS ANUAIS DAS DOSES MÍNIMA E MÁXIMA, CONSIDERANDO AS INDICAÇÕES PRECONIZADAS PELO PCDT DO MINISTÉRIO DA SAÚDE.....73

TABELA 7 - CUSTOS TOTAIS, POR ESTÁGIO, DO TRATAMENTO E ACOMPANHAMENTO DE PACIENTES COM DPOC NA FASE ESTÁVEL, CONSIDERANDO OS VALORES MÉDIOS ANUAIS POR PACIENTE.....74

LISTA DE SIGLAS

AAT -	Alfa-1 Antitripsina
BPS -	Banco de Preços em Saúde
CAT -	COPD <i>Assesment Test</i>
CID -	Classificação Internacional Diagnóstica
CMED -	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
COI -	<i>Cost of illness</i>
CONITEC -	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde
CVF -	Capacidade Vital Forçada
DPOC -	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
DATASUS -	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde
GOLD -	<i>Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease</i>
ICS -	<i>Inhaled Corticosteroids</i>
LABA -	<i>Long-acting β2 Agonists</i>
LAMA -	<i>Long-acting Antimuscarinic Agonists</i>
mMRC -	<i>Modified MRC Dyspnea Scale</i>
OMS -	Organização Mundial da Saúde
OR -	<i>Odds ratio</i>
PaO ₂ -	Pressão parcial de oxigênio
PCDT -	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PDH4 -	Fosfodiesterase-4
PNCT -	Programa Nacional de Controle do Tabagismo
RR -	Risco relativo
SABA -	<i>Short-acting β2 agonists</i>
SAMA -	<i>Short-acting antimuscarinic</i>
SGRQ -	<i>St. George's Respiratory Questionnaire</i>
SIGTAP-	Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Órteses, Próteses, Materiais e Medicamentos do SUS
SIH/SUS -	Sistema de Informações Hospitalares
SpO ₂ -	Saturação periférica de oxigênio
SUS -	Sistema Único de Saúde
TRN -	Terapia de Reposição de Nicotina
VEF1 -	Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	18
1.1	CONTEXTUALIZAÇÃO E PROBLEMA	18
1.2	OBJETIVOS	20
1.3	JUSTIFICATIVA.....	21
2	REVISÃO DE LITERATURA	22
2.1	DEFINIÇÃO.....	22
2.2	EPIDEMIOLOGIA.....	23
2.3	FISIOPATOLOGIA E FATORES DE RISCO.....	25
2.4	MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS.....	30
2.5	DIAGNÓSTICO.....	32
2.6	TRATAMENTO.....	36
2.6.1	Redução dos fatores de risco.....	36
2.6.2	Terapia farmacológica.....	38
2.6.3	Medidas não-farmacológicas.....	43
2.7	AVALIAÇÕES ECONÔMICAS EM SAÚDE.....	48
2.7.1	Classificação das avaliações econômicas.....	48
2.7.2	Estudos de Custo da Doença (COI).....	49
2.7.2.1	Perspectiva da análise.....	50
2.7.2.2	Tipos de custos.....	51
2.7.2.3	Abordagem epidemiológica.....	52
2.7.2.4	Metodologia de custeio.....	52
2.7.3	Custo da DPOC sobre os sistemas de saúde.....	53
3	MATERIAIS E MÉTODOS	55
3.1	IDENTIFICAÇÃO DO PERFIL DE MORBIMORTALIDADE DA DOENÇA.....	55
3.1.1	Mortalidade.....	55
3.1.2	Morbidade.....	55
3.2	MENSURAÇÃO DOS CUSTOS RELACIONADOS À DPOC NO BRASIL.....	56
3.2.1	Elaboração da Pergunta.....	57
3.2.2	Perspectiva e Horizonte temporal.....	56

3.2.3	Abordagem e Tipos de Custos analisados.....	57
3.2.3.1	Custos relativos às hospitalizações.....	57
3.2.3.2	Custos relativos à fase estável da doença.....	57
3.2.4	Cálculo do custo da doença final.....	59
3.3	ASPECTOS ÉTICOS.....	59
4	RESULTADOS	60
4.1	IDENTIFICAÇÃO DO PERFIL DE MORBIMORTALIDADE DA DOENÇA.....	60
4.1.1	Mortalidade, morbidade e perfil regional da DPOC no Brasil.....	60
4.2	MENSURAÇÃO DOS CUSTOS RELACIONADOS À DPOC NO SUS.....	64
4.2.1	Custos relacionados ao manejo clínico da doença – hospitalizações.....	64
4.2.2	Custos relacionados ao manejo clínico da doença – fase estável.....	65
4.2.2.1	Procedimentos clínicos.....	65
4.2.2.2	Reabilitação pulmonar.....	67
4.2.2.3	Vacinação.....	68
4.2.2.4	Oxigenoterapia.....	68
4.2.3	Tratamento farmacológico.....	69
5	DISCUSSÃO	75
5.1	LIMITAÇÕES	86
6	CONCLUSÃO	87
	REFERÊNCIAS	88

APÊNDICE I – QUESTIONÁRIO ENCAMINHADO AOS PROFISSIONAIS MÉDICOS DA ÁREA DA PNEUMOLOGIA, VISANDO O ESTABELECIMENTO DAS FREQUÊNCIAS MÉDIAS DE CADA PROCEDIMENTO CLÍNICO REALIZADO DURANTE O ACOMPANHAMENTO DE PACIENTES COM DPOC.....	102
ANEXO I - PROCEDIMENTOS PASSÍVEIS DE REALIZAÇÃO DURANTE O ACOMPANHAMENTO AMBULATORIAL E HOSPITALAR DE PACIENTES PORTADORES DE DPOC, RELACIONADOS PELA TABELA SIGTAP DO MINISTÉRIO DA SAÚDE.....	106

1 INTRODUÇÃO

1.1 CONTEXTUALIZAÇÃO E PROBLEMA

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC), quadro caracterizado por sintomas respiratórios persistentes e limitação do fluxo aéreo, consiste em uma patologia de alta mortalidade, morbidade e impacto econômico no cenário mundial (COPD GLOBAL INITIATIVE, 2020; DUFFY; CRINER, 2019; GÓMEZ SÁENZ *et al.*, 2014; RABE; WATZ, 2017). Estudos baseados em estimativas da Organização Mundial da Saúde (OMS) demonstram que tal doença é projetada como a quarta causa de morte e sétima causa de incapacidade até 2030, com aumento substancial de suas taxas ao longo das décadas devido à exposição aos fatores de risco e ao envelhecimento da população (MATHERS; LONCAR, 2006).

O principal fator de risco para o desenvolvimento da DPOC é o tabagismo, sendo apontado que cerca de 15% dos fumantes apresentam quadros clinicamente significativos da doença (MOSENFAR, 2019, WHEATON *et al.*, 2019). Outros fatores desencadeantes envolvem a exposição ocupacional, agentes químicos poluentes, infecções, sedentarismo, asma, hiper-responsividade das vias aéreas e fatores genéticos, como a deficiência hereditária de alfa-1 antitripsina (AAT). Tais condições, quando somadas, podem levar à progressão acelerada da doença e ao aumento da incidência de suas comorbidades, como doenças cardiovasculares, osteoporose, fraqueza muscular, quadros de ansiedade e depressão, e neoplasias pulmonares (DUFFY; CRINER, 2019; SEGAL; MARTINEZ, 2020).

Estimativas globais indicam que a prevalência da doença varia de acordo com as diferentes regiões geográficas e hábitos de vida da população. Varmaghani e colaboradores (2019), em revisão sistemática que sintetizou os dados mundiais de prevalência e severidade da DPOC por região geográfica, faixas etárias e hábitos de tabagismo, encontraram valores de prevalência global de 12,16% (IC 95%, 10,91-13,40%), sendo mais comum a apresentação clínica nos primeiros estágios da doença. Tal estudo destaca, ainda, que os valores de prevalência para indivíduos que já fumaram foram mais de duas vezes maiores em relação aos que nunca fumaram (VARMAGHANI *et al.*, 2019).

Em termos de custos, evidencia-se que a DPOC é uma patologia de alta carga socioeconômica. Ford *et al.* (2015) estimaram um custo médico direto total de U\$

32,1 bilhões em 2010 nos Estados Unidos, com projeção de aumento para U\$ 49 bilhões em 2020, ajustando-se os valores segundo dos dados demográficos e condições de saúde relacionadas (FORD *et al.*, 2015). Chen *et al.* (2016), em estudo transversal realizado entre 678 pacientes com DPOC em quatro cidades da China em 2011, calcularam um custo médico direto anual de US\$ 30,3 bilhões, relacionando a alta carga econômica à idade, exacerbações agudas e gravidade da doença em pacientes com DPOC (CHEN *et al.*, 2016).

Diante dos expressivos valores encontrados em avaliações anteriores, é possível inferir que a DPOC é uma patologia que impõe alta demanda do uso dos recursos de saúde. Neste aspecto, os estudos de Custo da Doença (*cost of illness-COI*) podem auxiliar na avaliação das demandas prioritárias, visto que englobam diversos aspectos sobre o impacto das doenças e resultados de saúde de determinado país, região ou comunidade. Estas avaliações podem adotar abordagens baseadas na incidência ou prevalência de determinada patologia, refletindo seus efeitos na mortalidade, morbidade e qualidade de vida associados. Tais conhecimentos colaboram para formulação e priorização de políticas públicas, assim como de intervenções em saúde, além de contribuir para alocação dos recursos de forma mais eficiente (JO, 2014).

Neste contexto, o presente estudo teve como objetivo mensurar o custo da DPOC no Brasil, sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS), através da obtenção dos custos médicos diretos associados ao cuidado em saúde, visando apresentar um cenário atualizado do impacto econômico desta patologia no país.

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 OBJETIVO GERAL

Estimar os custos médicos diretos atribuídos à DPOC no Brasil, considerando a perspectiva do SUS.

1.2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Delinear o perfil de morbimortalidade da DPOC em cada região do país;
- Analisar as taxas de mortalidade e morbidade relacionadas à doença no território brasileiro;
- Mensurar os custos médicos totais da DPOC ao SUS, relacionados tanto à fase estável da doença quanto aos períodos de exacerbação, entre janeiro e dezembro de 2019.

1.3 JUSTIFICATIVA

Considerando-se que a DPOC é uma patologia que exige tratamento contínuo, existe uma considerável alocação de recursos de saúde necessária ao acompanhamento dos pacientes afetados. Além disso, os quadros de exacerbação dos sintomas podem aumentar ainda mais a carga socioeconômica da doença, dados os períodos de absenteísmo ao trabalho e hospitalizações associadas. A mensuração do custo da DPOC no Brasil pode trazer um cenário atualizado do aporte econômico vinculado à esta doença no âmbito do SUS, revelando à esfera gestora as áreas sobre as quais recaem as principais despesas e que exigem prioridade de investigação, possibilitando o direcionamento das intervenções necessárias e apoiando, assim, a melhoria da eficiência do sistema de saúde.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 DEFINIÇÃO

A DPOC, patologia de caráter comum, prevenível e tratável, consiste em um quadro caracterizado por sintomas respiratórios persistentes e limitação do fluxo aéreo, causado por anormalidades das vias aéreas ou alveolares decorrentes da exposição significativa às partículas ou gases nocivos (COPD GLOBAL INITIATIVE, 2020).

A principal etiologia associada à doença é o tabagismo, apontado pela OMS como a causa primária do desenvolvimento da DPOC, incluindo a exposição passiva (WHO, 2021). Fatores como exposição ocupacional, contato com agentes químicos poluentes, infecções e predisposição genética também têm sido descritos como responsáveis pela ocorrência do quadro clínico (LÓPEZ-CAMPOS; TAN; SORIANO, 2016).

A inflamação crônica, marcante nos quadros de DPOC, leva às alterações patológicas características, como o estreitamento das pequenas vias aéreas e a destruição do parênquima pulmonar, também denominada, em definições anteriores, como enfisema. Tais alterações podem causar a diminuição do recuo elástico do órgão, reduzindo a habilidade das vias aéreas em se manterem abertas durante a expiração e resultando na limitação do fluxo aéreo usualmente demonstrada durante a avaliação diagnóstica (COPD GLOBAL INITIATIVE, 2020).

Apesar da variabilidade individual e sazonal dos sintomas da DPOC, as manifestações clínicas mais frequentes incluem quadros de dispneia crônica, tosse produtiva, chiado e congestão, comprometendo progressivamente a rotina e qualidade de vida dos indivíduos afetados (MIRAVITLLES; RIBERA, 2017).

O diagnóstico da doença é tradicionalmente realizado na presença de sinais e sintomas respiratórios crônicos, associados aos fatores de risco para a doença e a um distúrbio ventilatório irreversível do tipo obstrutivo aos testes de função pulmonar, como a espirometria, na qual uma razão entre o Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo (VEF1) e a Capacidade Vital Forçada (CVF) após a administração de um broncodilatador inferior à 0,70 é geralmente considerada indicativa para DPOC (BRASIL, 2013).

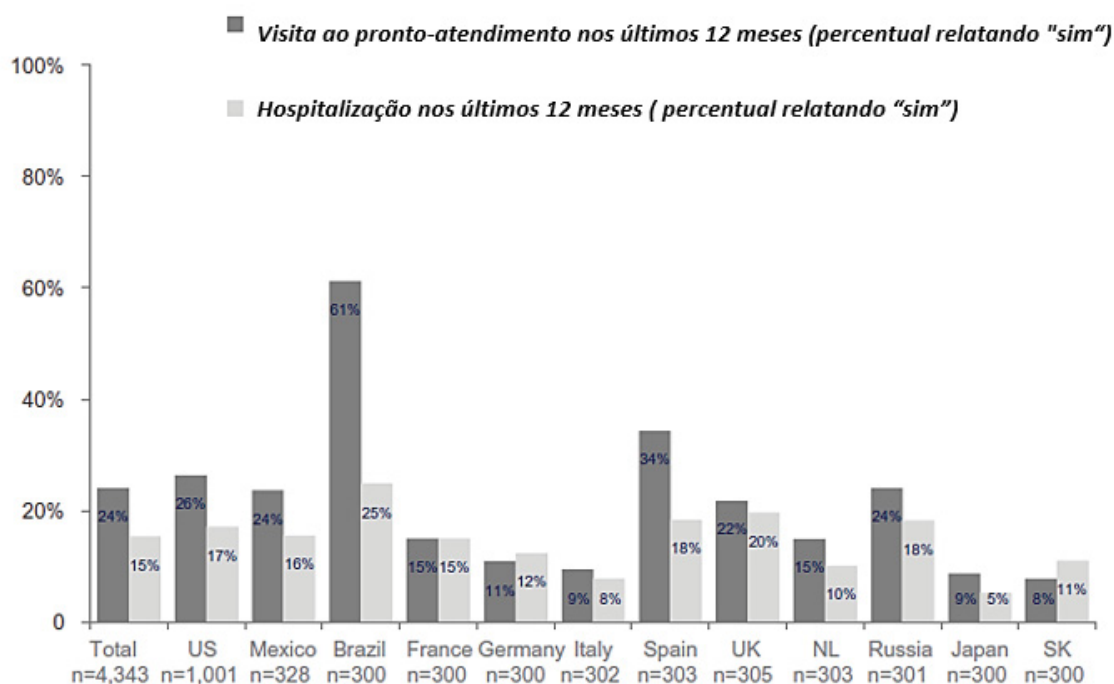
2.2 EPIDEMIOLOGIA

A DPOC é associada a importantes índices de mortalidade e morbidade ao redor do mundo, induzindo um impacto socioeconômico substancial e crescente. Dados relativos à prevalência, assim como os resultados de saúde vinculados à doença variam de acordo com os diferentes países e grupos de indivíduos, sendo resultado da interação entre a exposição às partículas nocivas, hábitos de vida e fatores endógenos (COPD GLOBAL INITIATIVE, 2020).

A prevalência da DPOC também pode variar de acordo com os diferentes métodos de pesquisa e critérios diagnósticos. Seus valores estão ligados, com frequência, aos índices de tabagismo de cada região, embora em alguns países a exposição ocupacional e a poluição do ar, resultante da queima de madeira e combustíveis fósseis, se configurem como os fatores centrais desencadeantes da doença (EISNER *et al.*, 2010). Adeloje e colaboradores (2015), através de revisão sistemática que avaliou a prevalência global da DPOC baseada na espirometria em âmbito mundial, em 123 estudos incluídos na síntese quantitativa, estimaram uma prevalência global de 10,7% (IC 95%, 7,3% - 14,0%) entre adultos com idade igual ou superior a 30 anos no ano de 1990, passando a 11,7% (IC 95%, 8,4%-15%) em 2010, com 384 milhões de casos. Nas regiões da OMS, a maior prevalência foi estimada nas Américas (13,3% em 1990 e 15,2% em 2010) e a mais baixa no Sudeste Asiático (7,9% em 1990 e 9,7% em 2010) (ADELOYE *et al.*, 2015). Tal tendência também foi demonstrada por Blanco *et al.* (2018), em estudo que teve por objetivo representar cartograficamente as taxas de prevalência da DPOC em indivíduos de 40 anos ou mais com diagnóstico confirmado por espirometria, por meio do qual foram obtidos mapas com valores de alta prevalência no Canadá, Estados Unidos, regiões costeiras do sul e sudeste do Brasil, Uruguai e pampas argentinos (BLANCO *et al.*, 2018). Landis *et al.* (2014), através da pesquisa populacional *Continuing to Confront COPD International Patient Survey*, realizada em 12 países entre novembro de 2012 e maio de 2013, estimaram uma prevalência da DPOC entre 7% e 9% na maioria dos países avaliados, com exceção do Brasil, onde foram encontrados valores de 12%. Além disso, o mesmo estudo apontou que os pacientes brasileiros apresentaram uma taxa de 61% de procura por

atendimento de emergência decorrente das exacerbações da doença (FIGURA 1), o valor mais alto entre os países incluídos na avaliação (LANDIS *et al.*, 2014).

FIGURA 1. Visitas à emergência e hospitalizações decorrentes da DPOC nos últimos 12 meses, calculadas com base nas respostas às questões “Nos últimos 12 meses, algum desses episódios (agravamento dos seus problemas respiratórios) exigiu uma visita à sala de emergência?” e “Nos últimos 12 meses, algum desses episódios (agravamento dos seus problemas respiratórios) exigiu hospitalização?”.



FONTE: Adaptado e traduzido de LANDIS *et al.*, 2014.

NOTA: Entre os países avaliados, o Brasil apresentou a maior taxa de procura por atendimento em emergência decorrente das exacerbações da DPOC, estimada em 61%. No estudo, os autores destacaram a possível associação destes valores à amostragem amplamente urbana utilizada no país durante a condução da pesquisa, o que pode ter resultado em uma população com maior exposição ambiental.

As exacerbações constituem a principal causa de internamento da DPOC, refletindo na morbidade associada à doença. Müllernova *et al.* (2015), em ensaio clínico desenvolvido a partir da coorte observacional *Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints* (ECLIPSE), buscaram investigar a incidência, recorrência, fatores de risco e mortalidade de pacientes com exacerbações da DPOC que necessitavam de internação hospitalar em comparação com aqueles sem internação hospitalar durante os três anos de seguimento. Dos 2.138 pacientes avaliados, 670 (31%) relataram

um total de 1.452 exacerbações da DPOC que necessitavam de internação hospitalar durante o período do estudo; e 313 pacientes (15%) relataram múltiplos eventos (MÜLLEROVA *et al.*, 2015).

Além disso, a morbidade relacionada à DPOC também está ligada às doenças associadas ao quadro clínico. As comorbidades podem estar presentes em qualquer estágio da doença, com estudos apontando que a maioria dos pacientes relata pelo menos um quadro clínico decorrente da doença de base, levando a implicações importantes no prognóstico e consequências econômicas consideráveis (NEGEWO; GIBSON; MCDONALD, 2015). Wang *et al.* (2014), em estudo retrospectivo que buscou identificar os fatores preditivos no tempo de permanência hospitalar de pacientes após quadros de exacerbação aguda da DPOC, identificaram que comorbidades como insuficiência cardíaca, diabetes e infarto do miocárdio foram associados ao prolongamento do tempo de hospitalização (WANG *et al.*, 2014). Terzano *et al.* (2017), em estudo de coorte utilizando um banco de dados administrativo da Unidade Local de Saúde Roma-A (LHU RM-A), encontraram dados semelhantes, referindo que a presença e o número de comorbidades estavam associados aos acréscimos no tempo e custos de internação, ressaltando a contribuição dos quadros de diabetes *mellitus* e doenças cardiovasculares (TERZANO *et al.*, 2017). O incremento dos custos associados às comorbidades também foi estimado por Deniz *et al.* (2016), em estudo descritivo de série de casos incluindo pacientes maiores de 40 anos hospitalizados com diagnóstico de exacerbação da DPOC no ano de 2014, em todos os hospitais estaduais da província de Aydin, cidade da Turquia. Neste, os custos relacionados à exacerbação em pacientes com ao menos uma comorbidade foram estimados em \$ 2.273 Dólares, contra \$ 523 Dólares para pacientes sem comorbidades, demonstrando o reflexo significativo das doenças secundárias ao quadro principal nos custos totais (DENIZ *et al.*, 2016).

Em relação à mortalidade, dados do Observatório Global em Saúde da OMS demonstram que tal patologia vem ocupando o terceiro lugar entre as principais causas de morte ao redor do mundo (WHO, 2021). No Brasil, até o ano de 2017, a DPOC já se configurava como a quinta causa nacional de morte, apresentando uma taxa de 30,4 óbitos a cada 100.000 habitantes (FIGURA 2) (SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE, 2021).

FIGURA 2. Ranking das principais causas de morte no Brasil estimadas até o ano de 2017, a cada 100.000 óbitos.



FONTE: Adaptado de MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021.

NOTA: Considerando todas as faixas etárias e ambos os sexos.

Alguns fatores têm sido associados ao aumento da mortalidade em âmbito global. Prudente et al. (2018), em delineamento que objetivou determinar os preditores da mortalidade decorrente da DPOC em pacientes brasileiros durante nove anos de seguimento, identificaram que fatores como o índice de massa corporal, a frequência de exacerbações nos primeiros três anos e as comorbidades apresentaram alta associação com o risco de morte nos pacientes avaliados (PRUDENTE *et al.*, 2018). Diferenças entre os índices de mortalidade também foram relacionadas ao fenótipo da doença por Golpe et al. (2018), em estudo retrospectivo conduzido em ambulatório de DPOC de um Hospital Universitário da Espanha, com uma população de 891 pacientes, no qual foi observado que pacientes com evidências radiológicas de enfisema apresentaram uma maior taxa de mortalidade relacionada diretamente à doença (GOLPE *et al.*, 2018).

Tais achados alinham-se à tendência global do aumento da mortalidade relacionada às doenças crônicas. Soriano e colaboradores (2020), em *overview* que buscou estimar a prevalência, morbidade e mortalidade atribuíveis às doenças respiratórias crônicas a partir de dados do estudo *Global Burden of Diseases*,

Injuries, and Risk Factors Study (GBD), demonstraram um aumento de 18% na taxa de mortalidade de 1990 a 2017, totalizando 3.914.196 mortes em 2017 (IC 95%, 3.790.578 – 4.044.819), representando 7% (IC 95%, 6,8-7,2) do total de todas as mortes neste ano, atrás apenas das doenças cardiovasculares e neoplasias. A análise apontou ainda que a DPOC foi a causa mais comum das mortes atribuíveis às doenças respiratórias crônicas, com 41,9 mortes a cada 100.000 indivíduos (SORIANO *et al.*, 2020)

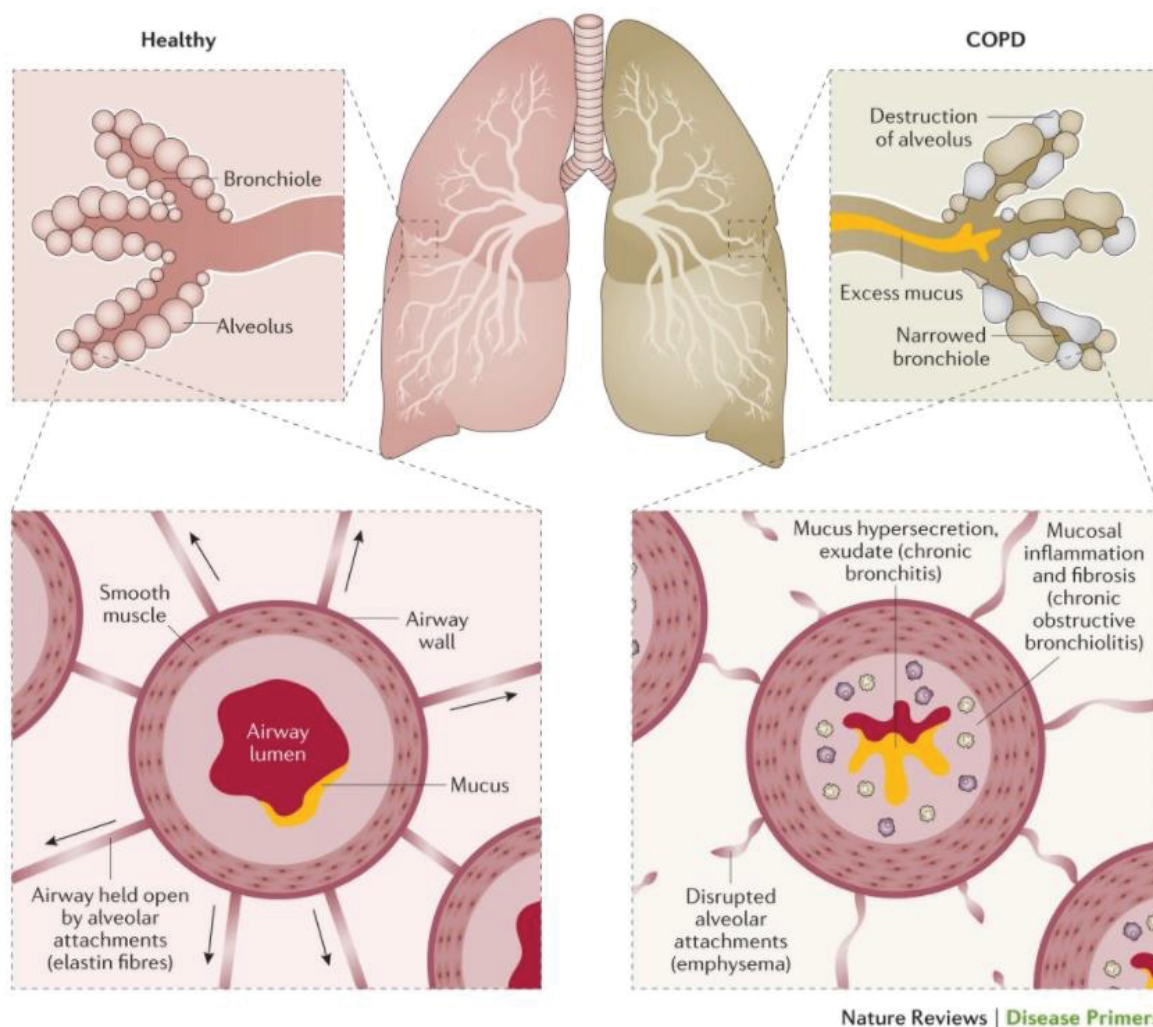
2.3 FISIOPATOLOGIA E FATORES DE RISCO

A patogênese da DPOC é baseada na resposta inflamatória crônica à inalação de gases e partículas tóxicas. A imunidade inata fornece a proteção inicial contra os insultos contínuos, incluindo o aparato de depuração mucociliar, a barreira epitelial e o sistema de macrófagos, que absorve os materiais depositados na superfície brônquica e alveolar. A estimulação crônica desse sistema resulta em um aumento da produção e diminuição da depuração do muco do lúmen das vias aéreas, causando também o rompimento das junções estreitas que formam a barreira epitelial e a infiltração do tecido danificado por neutrófilos polimorfonucleares e fagócitos mononucleares, bem como células *natural killer* (NK). No processo contínuo, as células dendríticas ligam a resposta imune inata com a adaptativa, apresentando o antígeno aos linfócitos localizados nas regiões das células T e B dos folículos linfóides dos centros germinais (HOGG; TIMENS, 2009). Mecanismos de estresse oxidativo e desequilíbrio entre proteinases são descritos como responsáveis pela amplificação do processo inflamatório (DOMEJ; OETTL; RENNER, 2014; STOCKLEY, 1999).

A característica da resposta inflamatória crônica e contínua pode induzir a remodelação do compartimento das pequenas vias aéreas e a perda do recuo elástico por destruição enfisematosa do parênquima, resultando em um declínio progressivo do volume expiratório forçado (VEF1), esvaziamento pulmonar inadequado na expiração e subsequente hiperinsuflação estática e dinâmica (DUFFY; CRINER, 2019; RABE; WATZ, 2017). Estes fatores contribuem para o comprometimento das propriedades contráteis intrínsecas dos músculos

respiratórios, sendo a hiperinflação precoce o principal mecanismo envolvido na dispneia ao esforço (ELBEHAIRY *et al.*, 2015).

FIGURA 3. Representação esquemática da anatomia pulmonar saudável *versus* anatomia pulmonar com DPOC.



FONTE: BARNES, 2015.

NOTA: Na anatomia pulmonar saudável, nota-se que as pequenas vias aéreas permanecem abertas, sustentadas através de fibras de elastina. Já no quadro da DPOC, em resposta ao mecanismo inflamatório, ocorre o estreitamento das pequenas vias aéreas, acompanhado da hipersecreção de muco (bronquite crônica) e da destruição alveolar (enfisema).

LEGENDA: *healthy* (saudável); *COPD* (DPOC); *bronchiole* (bronquíolo); *alveolus* (alvéolo); *destruction of alveolus* (destruição alveolar); *excesso mucus* (excesso de muco); *narrowed bronchiole* (estreitamento do bronquíolo); *smooth muscle* (músculo liso); *airway wall* (parede das vias aéreas); *airway lumen* (lúmen das vias aéreas); *airway held open by alveolar attachments (elastin fibres)* (vias aéreas sustentadas por anexos alveolares); *elastin fibres* (fibras de elastina); *mucus hypersecretion exudate* (hipersecreção de muco); *mucosal inflammation and fibrosis (chronic obstructive bronchiolitis)* (inflamação da mucosa e fibrose); *disrupted alveolar attachments (emphysema)* (destruição de anexos alveolares); *chronic bronchitis* (bronquite crônica); *chronic obstructive bronchiolitis* (bronquiolite obstrutiva crônica); *emphysema* (enfisema).

Os fatores de risco associados ao desenvolvimento da DPOC podem ser influenciados por interações complexas entre mecanismos genéticos e ambientais. O fator genético mais bem documentado se refere à deficiência hereditária da alfa-1 antitripsina (AAT), condição autossômica dominante na qual há deficiência da enzima responsável pela inibição das serino proteases, aumentando o risco de lesão de natureza proteolítica ao tecido pulmonar (CRAIG; HENAO, 2018). Russo e colaboradores (2016), em estudo transversal envolvendo 926 pacientes com DPOC de cinco estados brasileiros, com objetivo de determinar a prevalência da deficiência AAT em pacientes com DPOC no Brasil, obtiveram valores de 2,8%, semelhantes aos encontrados na maioria dos países, com variações regionais sendo associadas às diferentes origens da imigração histórica, considerando a ampla diversidade de etnias dentro do país (RUSSO *et al.*, 2016). Estudos mais recentes também têm apontado genes isolados que podem ser relacionados à função pulmonar e consequente suscetibilidade à DPOC, além de suas manifestações fenotípicas (SILVERMAN, 2020).

Fatores como idade e sexo também têm sido associados aos mecanismos de progressão da doença. O envelhecimento, acompanhado da senescência celular e das alterações estruturais decorrentes da idade, podem contribuir para o desenvolvimento ou agravamento de alguns fenótipos da DPOC (BRANDSMA *et al.*, 2017). O sexo também pode influenciar as manifestações clínicas e prognóstico, com estudos prévios apontando que mulheres apresentam uma maior suscetibilidade à exposição ao cigarro, podendo desenvolver quadros de DPOC mais severos ainda jovens. Além disso, são descritas diferenças entre as apresentações clínicas da doença e comorbidades de acordo com o gênero. Enquanto homens apresentam tipicamente o quadro clínico de fenótipo enfisematoso, nas mulheres é mais frequente a manifestação na forma de bronquite crônica. Em relação às comorbidades, pacientes do sexo masculino são mais afetados por doenças do sistema cardiovascular, e mulheres são mais propensas ao desenvolvimento de depressão, ansiedade e osteoporose, além de apresentarem índices de qualidade de vida menores (ARYAL; DIAZ-GUZMAN; MANNINO, 2014).

Quanto aos fatores ambientais, o tabagismo representa a condição primária associada ao desenvolvimento da DPOC (WHO, 2019). Fumantes normalmente apresentam maior prevalência de sintomas respiratórios, além de uma taxa progressiva de declínio do VEF1 (LEE; FRY, 2010; LIU *et al.*, 2015). Løkke *et al.*

(2006), em estudo que incluiu 8.045 indivíduos participantes do *Copenhagen City Heart Study* com idades entre 30-60 anos e função pulmonar normal no início do estudo, com objetivo de determinar o risco absoluto do desenvolvimento da DPOC na população geral e sua relação com as mudanças no padrão de consumo do tabaco, estimaram que ao longo do período de observação, de 25 anos, o risco absoluto de desenvolver quadros clinicamente significantes da doença entre fumantes contínuos foi de pelo menos 25% (LØKKE *et al.*, 2006). Além disso a exposição indireta ao cigarro também pode acarretar consequências relevantes, com estudos apontando que fumantes passivos apresentam risco similar para o desenvolvimento da DPOC (ZUBAIR *et al.*, 2018).

Além do tabaco, outros componentes exógenos, como a poluição atmosférica e o contato ocupacional com combustíveis fósseis e vapores tóxicos, podem apresentar relevância para o incremento do risco de desenvolvimento da DPOC ou de exacerbações da doença. Raju e colaboradores (2019), em avaliação de uma amostra populacional representativa da *National Health Interview Survey 2012–2015*, com objetivo de compreender a relação entre a prevalência da DPOC e as diferentes zonas de moradia urbana e rurais nos Estados Unidos, estimaram uma taxa de 15,4% em zonas rurais e economicamente mais pobres, contra 8,4% da população geral. Também foi descrito que, entre os pacientes que nunca fumaram, fatores como a residência em área rural, assim como o uso de carvão para aquecimento, apresentaram associação com o desenvolvimento da doença. (RAJU *et al.*, 2019). Paulin *et al.* (2015), em estudo que determinou o impacto de exposição ocupacional na morbidade relacionada à DPOC, avaliaram que a ocupação representa um incremento no risco do desenvolvimento da doença, além de influenciar a carga do quadro sintomático, risco de exacerbações e qualidade de vida (PAULIN *et al.*, 2015).

2.4 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os principais achados associados ao quadro clínico da DPOC incluem a tosse crônica, sintoma inicial, que geralmente é considerada pelo paciente uma consequência do tabagismo ou da exposição ambiental; dispneia, manifestação que é frequentemente ligada à incapacidade associada a doença; produção de escarro, característica do quadro de bronquite crônica, chiado e congestão pulmonar; além

de, em quadros mais severos, estarem presentes manifestações como fadiga, perda de peso e anorexia (COPD GLOBAL INITIATIVE, 2020).

A carga sintomática é altamente variável, podendo apresentar variabilidade sazonal, semanal ou diária. O período inicial da manhã se caracteriza, com frequência, como o mais problemático, sendo a tosse e produção de escarro mais constantes (MIRAVITLLES; RIBERA, 2017). Miravittles et al. (2017), em estudo observacional multicêntrico conduzido na Espanha com 2669 pacientes com quadro de DPOC estável, que teve por objetivo descrever o número e intensidade dos sintomas respiratórios matinais e noturnos e sua variabilidade, demonstraram que 48% dos indivíduos reportaram sintomas noturnos, enquanto para 71% a predominância foi de sintomas matinais. Quadros de dispneia mais grave, maior número de exacerbações, fenótipos mistos de asma - DPOC e ansiedade foram associados à maior variabilidade no número ou intensidade dos sintomas (MIRAVITLLES *et al.*, 2017).

Johnson et al. (2018), em estudo prospectivo utilizando dados da *Canadian Cohort of Obstructive Lung Disease (CanCOLD)*, acompanharam por três anos uma amostra da população geral com idade ≥ 40 anos apresentando limitação persistente do fluxo aéreo, com objetivo de avaliar a carga sintomática respiratória autorrelatada para caracterizar a variação na ocorrência dos sintomas e determinar sua relação com a função pulmonar. Os autores reportaram uma heterogeneidade substancial nas probabilidades individuais específicas para a ocorrência de sintomas, sendo essa mais marcante para sintomas como sibilo e dispneia. No estudo, também foi evidenciado que a função pulmonar é o fator principal para a ocorrência de qualquer sintoma característico da DPOC, sendo importante para a ocorrência de dispneia, mas que não é diretamente associado à variação individual para a ocorrência de catarro, tosse e chiado, destacando a importância da avaliação além do VEF1 para classificação da gravidade da doença e risco de exacerbações (JOHNSON *et al.*, 2018).

As manifestações clínicas são frequentemente ligadas aos índices de qualidade de vida reportados pelos pacientes com DPOC. Dados do *Global Burden of Disease Study* apontam que mesmo os sintomas mais comuns podem ter um impacto importante na rotina dos pacientes afetados. Deslee et al. (2016), em estudo transversal multicêntrico incluindo 18 hospitais universitários na França, com objetivo de examinar a relação entre a tosse e produção de escarro na qualidade de vida de

pacientes com DPOC, utilizando questionário específico *Cough and Sputum Assessment Questionnaire* (CASA-Q), forneceram evidências de que o sintoma da tosse, quando presente, configura-se como um importante determinante do comprometimento da qualidade de vida relacionada à saúde em pacientes estáveis com DPOC (DESLEE *et al.*, 2016).

Além dos sintomas propriamente ditos, outro aspecto que pode ter influência negativa sobre os índices de qualidade de vida dos indivíduos são as comorbidades decorrentes da doença de base. Huber e colaboradores (2015), em revisão sistemática com intuito de avaliar a influência das comorbidades da DPOC nos índices de qualidade de vida relacionada à saúde (*health-related quality of life - HRQoL*), mensurados através de instrumentos genéricos, demonstraram que a presença de comorbidades foi significativamente associada a piores valores de HRQoL entre todos os instrumentos utilizados, e que a maioria das evidências foi gerada para quadros de doenças cardiovasculares, depressão, ansiedade e diabetes (HUBER *et al.*, 2015).

2.5 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da DPOC deve ser considerado em qualquer paciente que apresente um quadro sintomático de dispneia, tosse crônica ou produtiva e/ou exposição aos fatores de risco da doença. Os objetivos da avaliação são determinar os níveis de limitação do fluxo aéreo, o impacto no estado de saúde do paciente e o risco de eventos futuros, como uma forma de guiar a terapia e acompanhamento (COPD GLOBAL INITIATIVE, 2020).

A espirometria é o método diagnóstico inicial recomendado, sendo um teste que apresenta sensibilidade e reprodutibilidade adequadas, além de fácil acesso. A estratégia *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD), documento internacional de referência para manejo da DPOC, classifica a doença em quatro estágios, segundo a severidade da limitação do fluxo aéreo (baseado nos valores de VEF1 pós-broncodilatador):

QUADRO 1. Classificação da DPOC segundo a limitação do fluxo aéreo.

CLASSIFICAÇÃO DA SEVERIDADE DE LIMITAÇÃO DO FLUXO AÉREO (BASEADA NOS VALORES DE VEF1 PÓS-BRONCODILATADOR)		
ESTÁGIO	CLASSIFICAÇÃO	VEF1
GOLD 1	Leve	VEF1 > 80% do previsto
GOLD 2	Moderado	50% < VEF1 < 80% do previsto
GOLD 3	Severo	30% < VEF1 < 50% do previsto
GOLD 4	Muito severo	VEF1 < 30% do previsto

FONTE: COPD GLOBAL INITIATIVE, 2020.

LEGENDA: VEF1 (volume expiratório forçado no primeiro segundo).

Embora os valores de VEF1 sejam úteis para o diagnóstico da DPOC, nem sempre estes estão diretamente relacionados aos sintomas e prejuízos ao estado de saúde do paciente. Diante disso, também é referida a necessidade da avaliação direta do quadro sintomático, usualmente realizada pela *Modified MRC Dyspnea Scale (mMRC)*, utilizada principalmente para avaliação do grau de dispneia associada à doença; ou de outras ferramentas mais completas, como o *St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)*, ou o *COPD Assesment Test (CAT)*, mais simples de ser utilizado na prática clínica (COPD GLOBAL INITIATIVE, 2020).

QUADRO 2. Escala modificada do *Medical Research Council (mMrc)* para avaliação da dispneia.

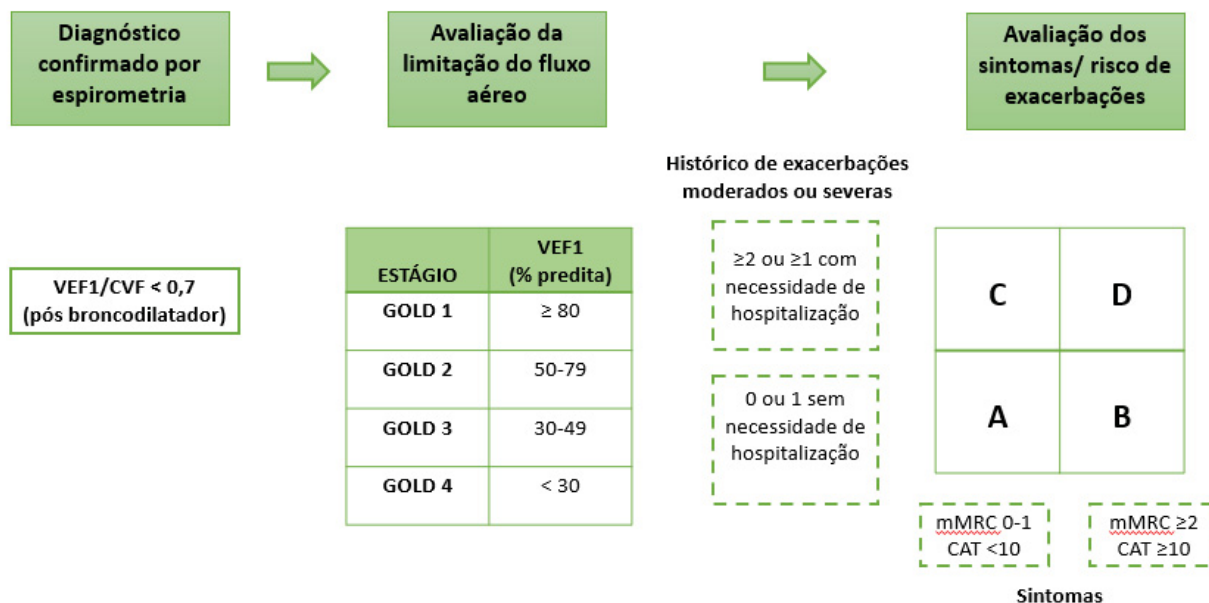
ESCALA MODIFICADA DO <i>Medical Research Council (mMRC)</i> PARA AVALIAÇÃO DA DISPNEIA	
mMRC grau 0	Sinto falta de ar somente com exercícios intensos
mMRC grau 1	Sinto falta de ar ao correr no plano ou subir uma ladeira leve
mMRC grau 2	Caminho mais lentamente que as pessoas da minha idade no plano devido à falta de ar, ou tenho que parar para tomar fôlego quando caminho no meu próprio ritmo, no plano
mMRC grau 3	Paro para tomar fôlego após caminhar cerca de 100 metros ou após alguns minutos, no plano
mMRC grau 4	Sinto muita falta de ar para sair de casa, ou ao me vestir ou despir

FONTE: Adaptado e traduzido de COPD GLOBAL INITIATIVE, 2020.

Nas edições mais recentes, a estratégia GOLD refere um refinamento para a avaliação da doença, sendo elaborada a divisão em grupos “ABCD”, baseada na sintomatologia do paciente e histórico de exacerbações (FIGURA 4). Ressalta-se que a classificação ABCD é direcionada para recomendações terapêuticas, em especial no que se refere a tratamentos farmacológicos, enquanto os valores espirométricos, em conjunto à história médica progressiva e quadro clínico apresentado pelo paciente, permanecem essenciais para o diagnóstico, prognóstico, e considerações de outras abordagens de tratamento, como medidas não-farmacológicas (COPD GLOBAL INITIATIVE, 2020; VOGELMEIER *et al.*, 2017).

Cardoso *et al.* (2018), em estudo retrospectivo que avaliou 98 pacientes em acompanhamento no ambulatório de clínica pulmonar do Hospital de Santa Marta, em Lisboa, com objetivo de analisar quais os parâmetros clínicos que melhor predizem o risco cumulativo de exacerbações, hospitalizações e morte em 5 anos em pacientes com DPOC estável, verificaram que a história prévia de exacerbações e a razão entre a capacidade respiratória e a capacidade pulmonar total foram os melhores preditores das admissões hospitalares e mortalidade por DPOC, independentemente da severidade da doença (CARDOSO *et al.*, 2018). Calverley e colaboradores (2017), em análise *post-hoc* a partir do estudo TIOSPIR com objetivo de avaliar os fatores de risco de exacerbações em pacientes com DPOC, demonstraram que, apesar da importância do histórico de exacerbações constituir um fator importante para a previsão de novos episódios, o mesmo não é um preditor preciso, devendo ser levados em consideração também outros fatores além daqueles comumente avaliados, como a terapia anterior e atual (CALVERLEY *et al.*, 2017).

FIGURA 4. Representação esquemática da ferramenta ABCD refinada, atualizada pela *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD) em 2017 e mantida na edição de 2020.



FONTE: Adaptado e traduzido de COPD GLOBAL INITIATIVE, 2020.

LEGENDA: VEF1 (volume expiratório forçado no primeiro segundo); CVF (capacidade vital forçada); mMRC (*Modified British Medical Research Council*); CAT (*COPD Assessment Test*).

No Brasil, a Portaria SAS/MS nº 609, de 06 de junho de 2013, retificada em 14 de junho de 2013, aprovou o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da DPOC, documento de referência para diagnóstico, tratamento e acompanhamento da doença. O PCDT refere a avaliação diagnóstica com base no distúrbio ventilatório obstrutivo, fatores de risco e sintomas respiratórios crônicos, incluindo avaliação diagnóstica complementar através de radiografia de tórax, para verificação de sinais radiológicos de bronquite ou enfisema; hemograma, para avaliação do estado nutricional, anemia e policitemia; oximetria, para avaliação da oxigenação arterial, eletrocardiograma em repouso e ecocardiografia, nos casos em que há suspeita de hipertensão pulmonar e *cor pulmonale* (obstrução moderada a grave ao fluxo aéreo, hipoxemia crônica e sinais clínicos de disfunção ventricular direita); e dosagem de alfa-1 antitripsina, indicada para casos de enfisema pulmonar de início precoce (idade inferior a 45 anos), especialmente em não fumantes, e de enfisema com predominância em bases pulmonares ou associado a doença hepática inexplicada ou a história familiar positiva para a deficiência (BRASIL, 2013). O protocolo brasileiro ainda não aborda a classificação com base no critério ABCD,

devido ao ano de publicação, porém cabe ressaltar que este encontra-se em atualização no *site* da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde (CONITEC) (Acesso em 30 set. 2021).

2.6 TRATAMENTO

O tratamento da DPOC pode ser dividido entre o manejo de quadros estáveis e das exacerbações. Para pacientes com doença estável, os objetivos do tratamento consistem no alívio dos sintomas, melhora da tolerância ao exercício e do estado de saúde geral, além da redução do risco de exacerbações e da progressão da doença (COPD GLOBAL INITIATIVE, 2020).

2.6.1 Redução dos fatores de risco

A abordagem terapêutica é constituída inicialmente pela redução da exposição aos fatores de risco. Dentre eles, a cessação do tabagismo representa a medida de impacto mais significativo na melhora dos sintomas e prognóstico da doença (COPD GLOBAL INITIATIVE, 2020). Bai et al. (2017), em estudo que avaliou um grupo de 204 indivíduos diagnosticados com DPOC durante um período de cinco anos, visando explorar a correlação entre os fatores relacionados ao tabagismo e o prognóstico da doença, demonstraram que parar de fumar pode retardar o declínio da função pulmonar, reduzir a sintomatologia associada à doença e prolongar a sobrevida dos pacientes. (BAI *et al.*, 2017).

A terapia antitabágica geralmente apresenta-se como uma combinação entre as medidas farmacológicas e o aconselhamento comportamental, com protocolos específicos podendo variar de acordo com a região ou instituição. van Eerd e colaboradores (2016), em revisão sistemática incluindo 16 estudos e envolvendo 13.123 participantes, com objetivo de avaliar a efetividade das intervenções comportamentais e farmacológicas para cessação do tabagismo em pacientes com DPOC, encontraram, em metanálise incluindo 1.540 participantes, alto nível de evidência de que pacientes que recebem aconselhamento comportamental intenso, somado à farmacoterapia adequada, tem chances de parar de fumar mais de duas vezes maiores do que em relação à pacientes que recebem unicamente orientação comportamental (VAN EERD *et al.*, 2016).

No que tange diretamente à terapia medicamentosa, pode ser utilizada a Terapia de Reposição de Nicotina (TRN), em suas diferentes apresentações farmacêuticas, que apresenta evidências de alta qualidade na cessação tabágica, com estudos apontando taxas de abandono entre 50 a 60%, independente do ambiente (HARTMANN-BOYCE *et al.*, 2018); e medicamentos antidepressivos, como tricíclicos, inibidores da monoaminoxidase (IMAOs), inibidores da recaptação de serotonina, antidepressivos atípicos, além de drogas vegetais, como o *hipericum perforatum*, os quais podem atuar influenciando os neurotransmissores e receptores envolvidos na dependência da nicotina. Hughes et al. (2014), em revisão sistemática que avaliou a eficácia e segurança de antidepressivos na cessação do tabagismo em longo prazo, encontraram evidências de alta qualidade de que a bupropiona, em farmacoterapia isolada, aumentou significativamente as taxas de cessação tabágica (RR 1,62, IC 95%: 1,49 a 1,76), e que, baseado em uma quantidade limitada de dados de comparações diretas, bupropiona e nortriptilina parecem ser igualmente eficazes e de eficácia semelhante à TRN (3 ensaios de bupropiona *versus* nortriptilina , N = 417, RR 1,30, IC 95%: 0,93-1,82; 8 ensaios de bupropiona *versus* TRN , N = 4096, RR 0,96, IC 95%: 0,85 a 1,09; nenhuma comparação direta entre nortriptilina e TRN) (HUGHES, 2014).

No Brasil, desde o final da década de 1980, medidas de controle e prevenção são articuladas pelo Ministério da Saúde através do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), que abrange um conjunto de ações nacionais que compõem o Programa Nacional de Controle do Tabagismo (PNCT), o qual visa a redução da prevalência de fumantes e, conseqüentemente, da morbimortalidade relacionada ao seu consumo. Considerando a melhoria do acesso ao diagnóstico, tratamento e acompanhamento para cessação tabágica, a Portaria Conjunta nº 10, de 16 de abril de 2020, aprovou o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Tabagismo, que fornece subsídio para a padronização do tratamento. Neste, são reforçadas a importância da atenção primária no atendimento ao paciente e do aconselhamento terapêutico estruturado, ou abordagem intensiva, acompanhados pelo tratamento medicamentoso. Com relação à farmacoterapia, o protocolo inclui o tratamento com Terapia de Reposição de Nicotina (TRN), que pode combinar a forma lenta (adesivos) e rápida (gomas ou pastilhas) de liberação de nicotina, sendo o tratamento preferencial por sua maior eficácia; e o medicamento cloridrato de bupropiona (INCA, 2021; BRASIL, 2020).

Além do tabagismo, a redução da exposição aos fatores ambientais desencadeantes também representa uma das medidas necessárias à melhora do prognóstico dos pacientes com DPOC, visto que diversas pesquisas recentes apontam que poluentes ambientais como dióxido de enxofre, óxidos de nitrogênio, monóxido de carbono, além de material particulado (partículas totais em suspensão com diâmetro aerodinâmico inferior a 10 µm e 2,5 µm), apresentam influência direta nas exacerbações e consequentes admissões hospitalares pela doença (PAULA *et al.*, 2021)

A vacinação tem sido indicada a todos os pacientes portadores de DPOC. Bekkat-Berkani *et al.* (2017), em revisão sistemática que avaliou a imunogenicidade, segurança, eficácia e efetividade da vacinação sazonal contra *Influenza* em pacientes com DPOC, concluíram que, apesar da necessidade de estudos adicionais, as evidências suportam uma razão de risco-benefício positiva para a vacinação dessa população, considerando a redução no número de exacerbações, redução de hospitalizações e diminuição das causas de mortalidade respiratória (BEKKAT-BERKANI *et al.*, 2017). Walters e colaboradores (2017), em revisão sistemática com objetivo de determinar a eficácia da vacinação contra pneumonia pneumocócica em indivíduos com DPOC, encontraram evidência de qualidade moderada (GRADE) sobre a redução da probabilidade de desenvolvimento de pneumonia adquirida na comunidade na população vacinada (*odds ratio* (OR) 0,59; IC 95%: 0,41 a 0,85), sem diferença específica para o tipo de pneumonia pneumocócica; além de demonstrarem que a vacinação reduziu significativamente a probabilidade de exacerbações da DPOC (WALTERS *et al.*, 2018).

2.6.2 Terapia farmacológica

O tratamento farmacológico visa principalmente o alívio dos sintomas e a redução do risco de exacerbações, além da melhora da tolerância ao exercício e do estado de saúde geral. O mesmo deve ser individualizado, de acordo com o perfil de cada paciente, visando a aderência à farmacoterapia e a minimização do risco de eventos adversos potenciais. As principais classes de medicamentos utilizados na prática clínica incluem broncodilatadores de curta e longa duração, antimuscarínicos e corticóides inalatórios. Dependendo da resposta, ou em caso de exacerbações, pode ser incluída a antibioticoterapia (FERNANDES, 2017; COPD GLOBAL INITIATIVE, 2020; BMJ, 2021).

Broncodilatadores exercem seus mecanismos de ação através da alteração do tônus do músculo liso, promovendo a melhora do recuo elástico do pulmão. As principais classes de broncodilatadores utilizados são os β 2-agonistas e os antimuscarínicos. A principal ação dos β 2-agonistas é o relaxamento do músculo liso pela estimulação dos receptores β 2-adrenérgicos, com aumento do AMP cíclico e antagonismo ao processo de broncoconstrição. De acordo com o tempo até o início de ação, os β 2-agonistas podem ser classificados em dois grupos: *short-acting β 2 agonists* (SABA, β 2-agonistas de curta duração) e *long-acting β 2 agonists* (LABA, β 2-agonistas de longa duração). Os SABA, também chamados de broncodilatadores de resgate, tem início de ação em poucos minutos, sendo que quando administrados por aerossol, levam à broncodilatação de início rápido, com seu efeito terapêutico se prolongando por 2 a 4 horas. São geralmente empregados em esquema de uso não fixo (conforme a necessidade), para alívio imediato de sintomas agudos e como primeira opção broncodilatadora durante as exacerbações (CAMPOS, CAMARGOS, 2012; BRASIL, 2013). Já os LABA apresentam efeito broncodilatador prolongado, durando aproximadamente 12 horas, sendo recomendados como tratamento de manutenção ambulatorial de pacientes a partir do estágio II da doença. Recentemente, foram lançados no mercado broncodilatadores de ultra longa-duração, como o indacaterol, vilanterol e olodaterol, os quais apresentam ação durante 24 horas, sendo apresentações de interesse ao paciente considerando sua conveniência e possibilidade de terapia combinada (BURKES; PANOS, 2020).

Como outra opção de mecanismo broncodilatador, também são utilizados os medicamentos antimuscarínicos, ou anticolinérgicos, que agem no sistema parassimpático através da inibição dos receptores M1 e M3, bloqueando sua ação broncoconstritora. Estes podem ser subdivididos em antimuscarínicos de curta ação, os chamados *short-acting antimuscarinic* (SAMA), com ação entre 3 a 6 horas, como o brometo de ipratrópio, e *long-acting antimuscarinic* (LAMA), com efeito geralmente superior a 12 horas, tendo como seu exemplar mais antigo o tiotrópio, com outros medicamentos lançados mais recentemente, como glicopirrônio, umeclidínio, aclidínio e revefenacina (CAMPOS; CAMARGOS, 2012; COPD GLOBAL INITIATIVE, 2020).

Outra classe de medicamentos com ação broncodilatadora são as metilxantinas, fármacos utilizados tradicionalmente para quadros respiratórios, porém com emprego reduzido a partir do desenvolvimento de novos

broncodilatadores mais potentes e seguros. Os mecanismos desta classe ligados à broncodilatação podem ser múltiplos, incluindo a inibição de fosfodiesterases, antagonismo do receptor de adenosina, estímulo da liberação de catecolaminas e elevação dos níveis intracelulares de cálcio. A principal dificuldade envolvida na utilização das metilxantinas se refere à sua margem terapêutica estreita, com estudos indicando que a broncodilatação costuma ocorrer em concentrações séricas de teofilina de 5-20 µg/mL, de modo dose-dependente e que os efeitos tóxicos podem ocorrer já nas concentrações mais elevadas da faixa terapêutica (CAMPOS; CAMARGOS, 2012; COPD GLOBAL INITIATIVE, 2020).

Além dos broncodilatadores, o tratamento da DPOC inclui também a utilização de agentes anti-inflamatórios, sendo amplamente utilizados os corticóides inalatórios - *inhaled corticosteroids* (ICS). Seu mecanismo de ação está relacionado à indução ou supressão de diversos genes ligados à produção de citocinas, moléculas de adesão e receptores relevantes no processo de inflamação, com forte evidência para indicação de uso à pacientes com histórico de hospitalização por exacerbações, duas ou mais exacerbações por ano, contagem de eosinófilos sanguíneos superior à 300 células/ microlitro e histórico de asma concomitante. A GOLD recomenda a associação do ICS com LABA ou LAMA para pacientes sintomáticos ou em fases avançadas da doença, visando a melhora da função pulmonar, melhora do estado de saúde geral e redução das exacerbações (COPD GLOBAL INITIATIVE, 2020), porém os ICS devem ser utilizados com cautela, considerando o aumento do risco de pneumonia associada a tais medicamentos. Suissa et al. (2013), em estudo que avaliou o risco de pneumonia em uma coorte de pacientes com DPOC, utilizando uma base de dados do sistema de saúde em Québec, no Canadá, demonstraram que a utilização de ICS foi associada a um aumento de 69% nos índices de pneumonia grave (RR 1.69; IC 95%, 1,63 a 1,75) (SUISSA *et al.*, 2013).

Outras classes de medicamentos utilizados no tratamento da DPOC são os inibidores da fosfodiesterase-4 (PDH4), como o roflumilaste, que reduzem a inflamação por meio da redução do AMP cíclico intracelular, sendo considerados em pacientes com VEF1 < 50% e bronquite crônica, com histórico de pelo menos uma hospitalização no último ano; antimicrobianos, como a azitromicina, prescrita a pacientes em uso de LABA/LAMA ou LABA/LAMA/ICS com exacerbações persistentes e contagem de eosinófilos ≤ 100 células/µL, e agentes mucolíticos,

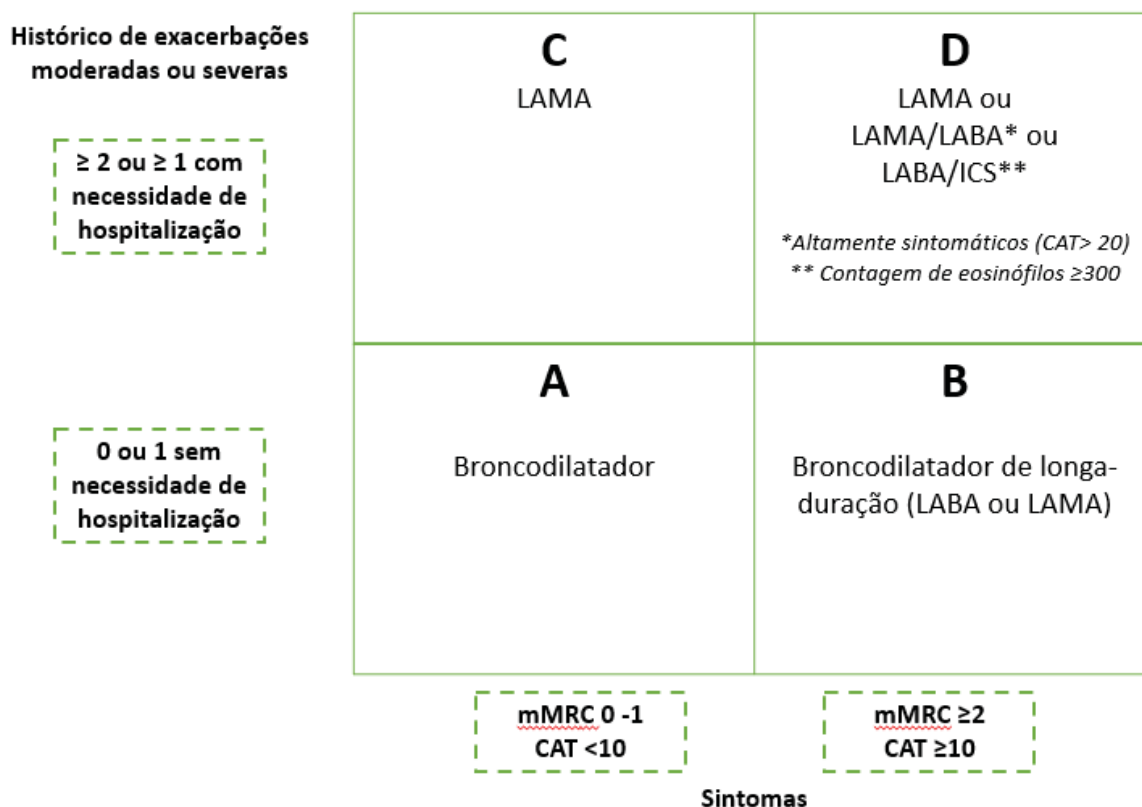
como a n-acetil-cisteína, utilizados em casos de pacientes com fenótipo de bronquite crônica com produção de escarro, visando a redução de quadros agudos e consequente incapacidade relacionada à doença (BMJ, 2021).

Na prática clínica, a farmacoterapia da DPOC exige a combinação entre diferentes classes de medicamentos, de acordo com o perfil do paciente e frequência das exacerbações. Rogliani e colaboradores (2018), em revisão sistemática com objetivo de avaliar a evidência atual das combinações entre LABA e LAMA em doses fixas no tratamento da DPOC, encontraram que as combinações entre LABA/LAMA promoveram uma melhora significativa na função pulmonar (VEF1) em 12 semanas em comparação com a monoterapia com LAMA ou LAMA ou a combinação LABA/ICS, e que estes efeitos foram mantidos ao longo do tempo. Também houve redução na utilização de medicamentos sintomáticos na população tratada com LAMA/LABA (ROGLIANI *et al.*, 2018). Oba *et al.* (2018), em metanálise em rede que comparou a eficácia e segurança das formulações inalatórias disponíveis e combinações entre LABA/LAMA, LABA/ICS, assim como as formulações isoladas de LABA e LAMA em pacientes com quadros de DPOC moderada a severa encontraram, em 99 estudos incluindo 101.311 participantes, que a combinação entre LABA/LAMA foi a mais eficiente na redução das exacerbações, comparado com a combinação entre LABA/ICS, ou às formulações de LAMA e LABA isoladas (*network hazard ratios* (HRs) 0,86 (IC 95%, 0,76 a 0,99), 0,87 (IC 95%, 0,78 a 0,99) e 0,70 (IC 95%, 0,61 a 0,8), respectivamente). Além disso, foi verificada uma tendência geral de melhora da sintomatologia e qualidade de vida para terapias combinadas em relação às monoterapias (OBA *et al.*, 2018).

A GOLD, em sua edição mais recente, propõe a escolha do tratamento conforme a classificação “ABCD”, visando uma abordagem individualizada dos sintomas e risco de exacerbação. Pacientes do “Grupo A” devem ser tratados com um broncodilatador, seja ele de curta ou longa duração, baseando-se em seu efeito sobre a dispneia apresentada; para pacientes do “Grupo B”, a terapia inicial consiste em um broncodilatador de longa duração, independente da classe, de acordo com a percepção de alívio dos sintomas pelo paciente, sendo que quando houver dispneia persistente, a associação entre dois broncodilatadores pode ser considerada; quanto ao “Grupo C”, recomenda-se o início da terapia com um broncodilatador, preferencialmente LAMA, considerando a redução das exacerbações; e para o “Grupo D”, sugere-se a terapia inicial com a associação entre LAMA/LABA ou

LABA/ICS, de acordo com a sintomatologia e contagem de eosinófilos sanguíneos (FIGURA 5) (COPD GLOBAL INITIATIVE, 2020).

FIGURA 5. Recomendação da GOLD para o tratamento farmacológico inicial da DPOC, baseado na classificação ABCD.



FONTE: Adaptado e traduzido de COPD GLOBAL INITIATIVE, 2020.

No caso do Brasil, conforme já referido, o PCDT vigente para o manejo da DPOC é anterior à classificação ABCD proposta pela GOLD, de forma que o tratamento não é diretamente relacionado à sintomatologia. Neste, é proposta ainda a abordagem relacionada ao grau de obstrução do fluxo aéreo, sendo indicados broncodilatadores de curta-ação, conforme necessidade, para todos os estágios; broncodilatadores de longa-ação, em dose de manutenção de 1-2 vezes ao dia para os estágios II, III e IV; e associação de corticoides inalatórios em caso de 2 ou mais exacerbações moderadas a graves para os pacientes em estágio III e IV. Dentre os fármacos elencados pelos PCDT, incluem-se: *beclometasona*, *budesonida*, *formoterol+budesonida*, *fenoterol*, *formoterol*, *salbutamol*, *salmeterol*, *prednisona*, *prednisolona*, *hidrocortisona* e *brometo de ipratrópio* (BRASIL, 2013). Cabe destacar que, no momento, não há nenhum LAMA padronizado para tratamento dentro do

SUS, mas que houve avaliação recente pela CONITEC, através do *Relatório de Recomendação nº 585/2020 - Broncodilatadores Antagonistas Muscarínicos de Longa Ação (LAMA) + Agonistas Beta2-Adrenérgicos de Longa Ação (LABA) para o tratamento de pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica*. Tal documento propôs, após consulta pública referente, a incorporação da associação entre brometo de umeclidínio + trifenatato de vilanterol e brometo de tiotrópio monoidratado + cloridrato de olodaterol para o tratamento de pacientes com DPOC grave e muito grave (estágios III e IV), com alto risco (C e D) e demais critérios definidos no PCDT correspondente. Tal decisão foi publicada pela Portaria SCTIE/MS nº 66, de 28 de dezembro de 2020, e, conforme determina o art. 25 do Decreto nº 7.646/2011, o prazo máximo para efetivar a oferta ao SUS é de 180 dias.

2.6.3 Medidas não-farmacológicas

a) Reabilitação pulmonar

A reabilitação pulmonar compreende uma série de intervenções, como exercícios aeróbicos, treinamento de força e educação em saúde. A GOLD recomenda esta prática para pacientes dos grupos B a D da doença, visando a melhora da sintomatologia e a redução do risco de hospitalização, além do benefício nos índices de qualidade de vida reportados (COPD GLOBAL INITIATIVE, 2020). McCarthy e colaboradores (2015), em revisão sistemática que comparou o impacto da reabilitação pulmonar *versus* cuidado usual na qualidade de vida relatada por pacientes com DPOC, incluindo 65 estudos com 3822 participantes, encontraram diferença estatisticamente significativa em relação ao alívio da dispneia (*mean differences* (MD) 0,79; IC 95%: 0,56 a 1,03), fadiga (MD 0,68; IC 95%: 0,45 to 0,92), função emocional (MD 0,56; IC 95%: 0,34 a 0,78) e melhora do e autocontrole (MD 0,71, IC 95%: 0,47 a 0,95) dos pacientes submetidos à reabilitação, conforme demonstrado pelos *scores* do *Chronic Respiratory Questionnaire* (CRQ) e do *St. George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ) (melhora maior de 4 unidades no *score* total, MD -6,89, IC 95%, -9,26 a -4,52) (MCCARTHY *et al.*, 2015).

Ryrsø e colaboradores (2018), em metanálise que avaliou o efeito de um programa de reabilitação pulmonar precoce sobre a mortalidade, readmissões hospitalares, qualidade de vida, capacidade física e atividades rotineiras de

pacientes com DPOC, incluindo 13 ensaios clínicos com 801 participantes, demonstraram uma redução clinicamente relevante na mortalidade, com o programa apresentando resultados tanto a curto quanto a longo prazo. A reabilitação pulmonar precoce também apresentou redução no tempo de permanência hospitalar em 4,27 dias (1 ensaio, 180 pacientes, IC 95%: -6,85 a -1,69) e readmissões (6 ensaios, 319 pacientes; RR= 0,47 (IC 95%: 0,29 a 0,75) (RYRSØ, C. K. *et al.*,2018).

Puhan *et al.* (2016), visando comparar o impacto da reabilitação pulmonar pós exacerbação nas readmissões hospitalares, mortalidade, qualidade de vida e condicionamento físico de pacientes com DPOC, verificaram, em 11 estudos incluindo um total de 1477 participantes, evidência de qualidade moderada para as readmissões hospitalares (OR 0,44, IC 95%, 0,21-0,91), porém com resultados heterogêneos. A análise demonstrou, ainda, alta qualidade de evidência para a melhora nos índices de qualidade de vida, com 8 estudos utilizando o *St. George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ), nos quais foi reportado um efeito estatisticamente significativo na pontuação total do SGRQ, acima da diferença mínima importante (MID) de quatro pontos (diferença média (MD) -7,80, IC 95%, 12,12 a -3,47) (PUHAN *et al.*,2016).

b) Oxigenoterapia domiciliar

A oxigenoterapia consiste na administração de oxigênio acima dos níveis ambientais normais, visando corrigir estados de hipoxemia e, conseqüentemente, reduzir a carga de trabalho cardiopulmonar. São critérios para indicação de oxigenoterapia: Pressão parcial de oxigênio no sangue arterial (PaO₂) inferior a 55 mmHg; Saturação periférica de oxigênio (SpO₂) inferior à 88%; PaO₂ entre 55 e 59 mmHg ou SpO₂ inferior ou igual a 89%, na presença de sinais de hipertensão pulmonar ou *cor pulmonale* (COPD GLOBAL INITIATIVE, 2020). Em relação à mortalidade, estudos anteriores demonstraram que a oxigenoterapia de longo prazo apresenta maior influência na sobrevivência de pacientes com DPOC e hipoxemia grave, não apresentando grande relevância em casos leves a moderados, ou em casos de dessaturação arterial noturna (CRANSTON *et al.*, 2005). Mesquita (2018), em estudo brasileiro que determinou o impacto da adesão à oxigenoterapia de longa duração (OLD) na qualidade de vida, dispnéia e capacidade de exercício em pacientes com DPOC e hipoxemia decorrente do esforço, verificaram, após análise

final com 39 pacientes, que apenas 18 (46,1%) apresentaram adesão à OLD, sendo que estes também apresentaram melhor pontuação no questionário SGRQ, maior SpO₂ e menor PaCO₂, sugerindo um benefício sobre a qualidade de vida e sintomatologia associada à doença (MESQUITA *et al.*, 2018). O protocolo clínico brasileiro recomenda prescrição de oxigênio suplementar a pacientes em estágios avançados da doença (GOLD III e IV) (BRASIL, 2013).

c) Suporte nutricional

O perfil nutricional tem sido indicado como um dos fatores que influenciam o prognóstico de pacientes com DPOC, sendo que o acompanhamento e suplementação personalizados podem favorecer os resultados do tratamento. van de Bool *et al.* (2017), em ensaio clínico randomizado que mensurou o impacto da suplementação nutricional associada ao exercício em pacientes com DPOC, durante a avaliação de um grupo de 81 pacientes com DPOC de baixa massa muscular internados para reabilitação pulmonar ambulatorial, que receberam aleatoriamente suplementação nutricional oral como adjuvante ao treinamento de alta intensidade *versus* grupo placebo, demonstraram que a intervenção apresentou impactos positivos sobre a força muscular inspiratória e desempenho das atividades físicas em relação ao controle (VAN DE BOOL *et al.*, 2017)

Mete *et al.* (2018), em estudo transversal que avaliou uma coorte de 105 pacientes com DPOC, com objetivo de determinar seu *status* nutricional e valores antropométricos, examinando sua relação com a severidade da doença, identificaram que os parâmetros espirométricos foram significativamente menores em indivíduos com baixo índice de massa muscular e má nutrição, ressaltando a importância da avaliação individualizada da ingestão nutricional para este grupo de pacientes (METE *et al.*, 2018).

Nguyen *et al.* (2019), em estudo transversal incluindo pacientes com DPOC em atendimento ambulatorial em um hospital do Vietnã, com objetivo de explorar os padrões de dieta e *status* nutricional e sua relação com a qualidade de vida relatada pelos indivíduos, identificaram que dos 168 pacientes incluídos, 74,4% foram diagnosticados como desnutridos e 81,5% relataram perda de peso não intencional. Além disso, o *status* de má nutrição foi significativamente associado à severidade da DPOC ($p=0,039$), e os índices de qualidade de vida relatada foram menores para todos os níveis de má nutrição. Os autores concluíram, ainda, que o

aconselhamento nutricional, com aumento do número de refeições ao dia e foco na ingestão de alimentos energéticos e proteicos pode contribuir com a melhora do estado nutricional e qualidade de vida relatada pelos pacientes (NGUYEN *et al.*, 2019).

d) Manejo da ansiedade e depressão

Diversos estudos têm associado a DPOC a distúrbios cognitivos e psiquiátricos, com fatores como inflamação sistêmica, hipoxemia, alterações vasculares, tabagismo, distúrbios de sono e alterações psicossociais, apresentando importante influência sobre o desenvolvimento destes quadros (OUELLETTE, LAVOIE, 2017).

Xiao *et al.* (2018), em estudo transversal que avaliou a prevalência e fatores associados aos quadros de ansiedade e depressão em pacientes com DPOC leve (GOLD I) em Shangai, na China, identificaram, durante a avaliação de 275 pacientes no período de junho a agosto de 2016, uma prevalência de 7,6% para ansiedade e 13,1% para depressão, sendo que o sexo feminino, histórico de tabagismo e pior estado de saúde foram associados ao risco aumentado da ocorrência dos sintomas (XIAO *et al.*, 2018). Yao HM *et al.* (2020), em estudo retrospectivo realizado com 293 pacientes diagnosticados com DPOC no Hospital Universitário de Nanchang, na China, no período de janeiro de 2017 a dezembro de 2018, com objetivo de identificar os fatores potenciais para desenvolvimento de depressão neste grupo, identificaram que do total de pacientes elegíveis ao estudo, 65 indivíduos (22,18%) foram diagnosticados com depressão. Os resultados revelaram que a duração dos sintomas respiratórios, número de exacerbações ao ano, índice de massa corporal (IMC), VEF1 e valores dos índices mMRC e CAT foram associados como fatores independentes para o desenvolvimento do quadro depressivo em pacientes com DPOC (XIAO *et al.*, 2018).

Em relação ao tratamento destas condições, a abordagem se mostra multifatorial, com indicações de tratamento farmacológico e psicoterapia. Pollok e colaboradores (2019), em revisão sistemática que avaliou a eficácia da psicoterapia para o tratamento da depressão em pacientes com DPOC, encontraram que as terapias de abordagem cognitivo-comportamental podem ser eficazes no tratamento desta comorbidade, mas que as evidências ainda são limitadas devido à

heterogeneidade dos estudos e risco de viés, necessitando de mais estudos para confirmar os efeitos benéficos da intervenção (POLLOK *et al.*, 2019).

Pelgrim *et al.* (2021), em estudo de coorte retrospectiva a partir dos registros de um banco de dados de dispensação de 800 farmácias em diferentes regiões da Holanda, com objetivo de comparar a utilização de antidepressivos e ansiolíticos entre os pacientes com DPOC e indivíduos com outros quadros crônicos/ grupo controle, no período de janeiro de 2013 a janeiro de 2019, identificaram que entre os pacientes tratados, 15,2% dos pacientes diagnosticados com DPOC utilizavam concomitantemente medicamentos para depressão e/ou ansiedade. Ainda, os autores encontraram que o risco relativo (RR) da utilização crônica de antidepressivos ou ansiolíticos pelos pacientes com DPOC foi de 5,8 (IC 99%: 5,67-5,92), em relação ao grupo controle, demonstrando um risco aumentado do desenvolvimento de tais quadros por estes pacientes (PELGRIM *et al.*, 2021)

e) Tratamento cirúrgico

As intervenções cirúrgicas constituem a última etapa do manejo da DPOC, sendo indicadas em casos graves da doença. Dependendo do quadro clínico, estes procedimentos podem ser utilizados com objetivo de melhorar a dinâmica pulmonar e a qualidade de vida dos pacientes afetados (BRASIL, 2013).

Em estágios mais avançados, pacientes com DPOC podem apresentar bolhas enfisematosas, geralmente circundadas por uma parede externa fibrosa e com interior repleto de ar, surgindo forma única ou múltipla no tecido pulmonar. Nestes casos, pode ser indicado o tratamento cirúrgico pelas técnicas de bulectomia, as quais têm como principal intuito a restauração da função respiratória, através da remoção das lesões aéreas não funcionantes, com máxima preservação do tecido pulmonar não bolhoso (BOTTER *et al.*, 2007).

Pacientes com limitação severa do fluxo aéreo, principalmente aqueles com doença localizada no lobo superior e capacidade física abaixo do normal, podem se beneficiar com a cirurgia de ressecção pulmonar. A técnica consiste na ressecção de 25 a 30% das áreas mais afetadas pelo enfisema, sendo que a ressecção bilateral é aconselhável devido aos maiores benefícios e taxas de complicações semelhantes. No caso de pacientes com doença avançada, ou não responsiva à terapia medicamentosa e com contraindicação ou falha de outras abordagens cirúrgicas, pode haver indicação de transplante pulmonar, de acordo com a

elegibilidade do indivíduo. Apesar dos possíveis benefícios sobre a qualidade de vida e capacidade funcional do paciente, tal indicação deve ser aconselhada criteriosamente, considerando as complicações pré e pós-operatórias e os cuidados decorrentes da imunossupressão necessária (FRANCO; LEAL; KISSMANN, 2009, BMJ, 2021).

2.7 AVALIAÇÕES ECONÔMICAS EM SAÚDE

As avaliações econômicas em saúde consistem em técnicas analíticas formais que têm por objetivo comparar diferentes alternativas de ação ou tratamento analisando seus respectivos custos e consequências para a saúde. Diante da grande quantidade de tecnologias disponíveis no mercado e da escassez de recursos dos sistemas de saúde, os gestores podem ter dificuldade na seleção da melhor opção de tratamento ou intervenção, além de muitas vezes não notarem quais áreas exigem maiores investimentos. Neste contexto, os estudos de análise econômica podem fornecer subsídio para a melhor visualização dos cenários presentes nos sistemas e suas respectivas prioridades, além de permitirem uma avaliação objetiva e sistematizada dos benefícios potenciais de cada ação e/ou alternativa (BRASIL, 2014).

2.7.1 Classificação das avaliações econômicas

As análises econômicas podem apresentar diferentes classificações, sendo categorizadas em análises parciais ou completas. Nas análises econômicas parciais, há a descrição dos custos e/ou desempenho de determinada tecnologia, sem comparação entre possíveis alternativas ou sem causalidade temporal. Dentre estas análises, podem ser citados os estudos de:

I. custo-consequência, que trazem informações de custos e desfechos em saúde das intervenções em investigação (BRASIL, 2014);

II. custo da doença, que permitem avaliar os custos diretos e indiretos atribuíveis a uma patologia em determinado cenário clínico (OLIVEIRA, 2014).

As análises econômicas completas envolvem a comparação dos custos e desfechos em saúde de ao menos duas alternativas concorrentes. Tais estudos podem ser classificados em avaliações de:

a) custo-efetividade, nas quais as consequências em saúde são mensuradas em unidades naturais de benefício clínico, como anos de vida ganhos, casos ou mortes evitadas, redução de hospitalizações, número de pacientes que respondem ao tratamento, entre outras (SILVA, 2003) (NUNES, 2014);

b) custo-minimização, em que a efetividade das alternativas comparadas é considerada equivalente, sendo avaliado qual delas implica em menores custos (BRASIL, 2014).

c) custo-utilidade, que consistem em medidas combinadas em tempo de vida e qualidade de vida, sendo seus resultados medidos em anos de vida ajustados para a qualidade (AVAQ) ou *quality adjusted life Years* (QALY) (GUIMARÃES; BARBOSA; LARANJEIRA, 2007; PINHO; VEIGA, 2009);

d) custo-benefício, através das quais os benefícios em saúde são medidos em unidades monetárias (VANNI *et al.*, 2009).

2.7.2 Estudos de Custo da Doença (COI)

Dentre as avaliações econômicas parciais, os estudos de custo da doença (*cost of illness* - COI), também conhecidos como carga da doença (*burden of disease*), englobam diversos aspectos sobre o impacto de determinadas patologias em cada país, região ou comunidade. O conhecimento sobre a totalidade dos custos relacionados à determinada doença colabora para a destinação de recursos de acordo com as restrições orçamentárias de cada instituição ou sistema, aumentando a eficiência das políticas envolvidas (JO, 2014). Além disso, os estudos de COI podem servir como base inicial para a realização de avaliações econômicas completas (OLIVEIRA, 2014).

Para a construção dos estudos de COI, devem ser definidos os parâmetros sobre os quais a análise será realizada, de acordo com o alvo da investigação. É necessária a determinação da perspectiva da análise, tipos de custos a serem incluídos, abordagem e metodologia de custeio (QUADRO 3).

QUADRO 3. Parâmetros necessários para a realização dos estudos de COI.

ESTUDOS DE COI	DEFINIÇÕES
	<i>Perspectiva da análise</i>
	<i>Tipos de custos incluídos</i>
	<i>Abordagem epidemiológica</i>
	<i>Metodologia de custeio</i>

FONTE: Adaptado de OLIVEIRA, 2014.

2.7.2.1 Perspectiva da análise

Em relação à perspectiva, as múltiplas visões a respeito de uma mesma patologia podem incluir itens de custo diferentes, levando eventualmente a resultados amplos para o mesmo caso, de acordo com os interesses de cada grupo. Pode ser adotado o ponto de vista da sociedade, dos sistemas de saúde, de serviços terceirizados, de setores empresariais, ou mesmo um foco sob as percepções do paciente ou cuidadores. A perspectiva da sociedade geralmente é mais abrangente, considerando todos os custos médicos e não-médicos que recaem sobre determinada comunidade, sendo muitas vezes recomendada como análise inicial em avaliações econômicas completas (JO, 2014). Já a perspectiva dos sistemas de saúde é recomendada para a identificação das principais despesas envolvidas no tratamento e acompanhamento da doença em questão, identificando quais componentes do custo impõem maior sobrecarga ao sistema. Tomando o SUS como referência, apenas os insumos padronizados e disponibilizados no âmbito deste sistema são incluídos na análise, bem como suas respectivas quantidades e valores praticados. Selecionando-se entre cada uma das diferentes perspectivas, o escopo da determinação dos custos é restringido ao que efetivamente é de responsabilidade financeira do pagador, facilitando a contextualização necessária à criação de um modelo de tomada de decisão (BRASIL, 2014; SILVA, SILVA, PEREIRA, 2016).

2.7.2.2 Tipos de custos

A análise dos custos envolve a identificação, quantificação e valoração dos recursos utilizados no processo de cuidado em saúde (SAÚDE, 2019). Os custos são geralmente estratificados em três categorias:

a) Custos diretos: São aqueles incorridos sobre o sistema de saúde, indivíduo, família ou sociedade, e podem ser divididos em custos diretos sanitários (médicos) e não sanitários (não médicos). Os primeiros envolvem os gastos intrinsecamente relacionados aos cuidados com a saúde, como a assistência médica para diagnóstico, tratamento e reabilitação, enquanto os custos diretos não sanitários referem-se ao consumo de recursos que não estão intimamente relacionados à saúde, mas apresentam impacto sobre as despesas, como transporte, adaptações domiciliares em função de uma patologia, cuidados necessários com alimentação e vestimentas, entre outros. Usualmente, as estimativas dos custos diretos relacionados às doenças crônicas são maiores em relação a quadros agudos ou doenças transmissíveis, desde que métodos de prevenção e tratamentos eficazes sejam adotados (SAÚDE, 2019)

b) Custos indiretos: Envolvem as perdas de capacidade de trabalho ou lazer devido à morbidade ou mortalidade precoces causadas por uma doença, que refletem em absenteísmo e perda de produtividade do indivíduo. Estes custos podem ser estimados por diferentes metodologias, incluindo o Método do Capital Humano (*“human cost method”*), através do qual as perdas de produtividade associadas à mortalidade e morbidade constituem o “valor de mercado” da contribuição futura deste indivíduo para a produção em sociedade, caso tivesse continuado a trabalhar em plena saúde; Método do Atrito de Fricção (*“friction cost method”*), que estima o valor do capital humano quando outro trabalhador, antes desempregado, substitui o valor presente dos ganhos futuros de um trabalhador doente, até que o mesmo retorne ou então, seja substituído; e o Método Disposição para Pagar (*“willingness to pay”*), que tem por objetivo determinar a disposição do indivíduo a pagar pela obtenção de um estado de saúde, redução da probabilidade da doença ou redução da mortalidade, considerando salários extras ou demanda por produtos que levam a maiores níveis de segurança (JO, 2014).

c) Custos intangíveis: Representam os impactos sobre a qualidade de vida e as consequências da doença em si ou do seu tratamento, considerando aspectos como a dor e sofrimento e englobando percepções físicas, sociais e emocionais.

Diante da dificuldade de mensuração e necessidade de desenvolvimento de metodologia própria para valoração desta categoria de custos, a utilização dos mesmos gera controvérsias, não sendo considerada na maioria das análises (OLIVEIRA, 2014).

2.7.2.3 Abordagem epidemiológica

Os estudos de COI podem adotar diferentes abordagens, de acordo com a questão envolvida no estudo. Metodologicamente, a análise pode ser baseada na prevalência, através da qual se investigam todos os custos associados a um determinado problema de saúde em um período específico, frequentemente estimados dentro de um ano; ou na incidência, em que se calculam os custos incorridos com doenças, diagnosticadas em determinado ano, ao longo do ciclo da vida. Os estudos baseados na prevalência são mais comuns na literatura, devido a sua viabilidade, uma vez que a abordagem baseada na incidência necessita de um quantitativo maior de dados, envolvendo o cálculo dos custos ao longo de toda a vida de todos os casos novos diagnosticados em determinado período (BRASIL, 2014).

2.7.2.4 Metodologia de custeio

Em relação aos métodos de identificação, os custos podem ser estimados através do método de macrocusteio ou custeio bruto (*gross-costing*) ou de microcusteio (*microcosting*). Quanto à avaliação de cada componente, a análise pode ser realizada em uma abordagem de cima para baixo (*top-down*) ou de baixo para cima (*bottom-up*) (SAÚDE, 2019; TAN, 2009). As definições e fontes de dados de cada metodologia são descritas no QUADRO 4.

QUADRO 4. Diferenças entre as metodologias de custeio.

MÉTODO	DEFINIÇÃO	FONTES DE DADOS	ABORDAGEM <i>top-down</i>	ABORDAGEM <i>bottom -up</i>
Macrocusteio <i>(gross-costing)</i>	<i>Trabalham com dados dos componentes de custos em nível agregado, identificando somente os componentes de custo que terão impacto na análise requerida</i>	Bancos de dados administrativos	Custos agregados por componente médios por paciente	Custos agregados por componente individuais por paciente
Microcusteio <i>(microcosting)</i>	<i>Todos os componentes de custo são definidos no nível mais detalhado, a partir de dados individuais do tratamento</i>	Questionários Entrevistas Prontuários médicos Diretrizes Terapêuticas	Custos unitários médios por paciente	Custos unitários específicos de pacientes

FONTE: Adaptado de BRASIL, 2019 e TAN, 2009.

A avaliação dos custos unitários vinculados ao processo de cuidado em saúde (microcusteio) permite reconhecer se as diferenças de custo entre as opções terapêuticas são decorrentes da variação de custos ou da intensidade da utilização dos recursos, além de auxiliar no entendimento da distribuição e impacto de cada componente. Tal metodologia apresenta um nível de precisão desejável na estruturação das análises econômicas, porém pode apresentar algumas dificuldades de realização de acordo com o cenário, como a falta de padronização dos métodos de coleta dos custos, tempo necessário para realização do estudo ou especificidades institucionais que dificultam a acessibilidade e comparação dos resultados obtidos. Neste contexto, é usualmente aceito que os estudos apresentem abordagem mista, de acordo com o impacto do componente a ser avaliado (SAÚDE, 2019).

2.7.3 Custo da DPOC sobre os sistemas de saúde

Sendo uma patologia de ampla prevalência em diversas regiões mundiais, e considerando o caráter crônico da doença e suas manifestações de acordo com o estilo de vida de cada população, a DPOC é um quadro que pode causar um impacto substancial aos sistemas de saúde, levando-se em conta os custos com o tratamento e hospitalizações decorrentes das exacerbações apresentadas.

Criner e Han (2018), em revisão narrativa que evidenciou as barreiras do cuidado com pacientes com DPOC, incluindo o subdiagnóstico, disparidades socioeconômicas e falta de adesão ao tratamento, destacaram o impacto econômico desta patologia sobre os sistemas de saúde, estimado em \$ 36 bilhões no Estados Unidos em 2010, com as exacerbações correspondendo a 75% dos custos diretos com a doença (CRINER; HAN, 2018). Iheanacho e colaboradores (2020), em revisão sistemática que avaliou a carga econômica associada à DPOC grave e muito grave, ressaltaram que a severidade do quadro clínico, frequência de exacerbações e sintomatologia foram significativamente associadas ao aumento da utilização dos recursos de saúde, além de destacarem como preditores da carga econômica relacionada à DPOC o número de exacerbações anteriores e a presença de comorbidades, evidenciando como a compreensão dos componentes dos custos é essencial para o manejo e terapia adequados da doença (IHEANACHO *et al.*, 2020).

No Brasil, dados atualizados sobre os custos da DPOC ao SUS ainda são escassos. Pinto M. e colaboradores (2017), em estudo coordenado pelo *Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria* (IECS) e Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), que buscou estudar a carga de doença atribuível ao uso do tabaco no Brasil, estimaram através de um modelo um custo total de 22,47 bilhões para DPOC em 2015, sendo que 71% do valor foi atribuído ao tabagismo (PINTO *et al.* 2017).

Neste contexto, é possível notar que a DPOC, apesar de um quadro prevenível e tratável, ainda impõe um importante impacto econômico sobre diversos países e comunidades, exigindo atenção acerca do seu manejo clínico, ambulatorial e hospitalar, como uma forma de aumentar a eficiência dos sistemas de saúde envolvidos no cuidado com a doença.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 IDENTIFICAÇÃO DO PERFIL DE MORBIMORTALIDADE DA DOENÇA

O Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), base de dados criada e gerenciada pelo Ministério da Saúde, disponibiliza informações que podem contribuir para a realização de análises objetivas da situação sanitária, tomadas de decisão baseadas em evidências e elaboração de programas de ações de saúde (DATASUS, 2021).

Para identificação das informações relevantes acerca da mortalidade e morbidade da DPOC no Brasil no período selecionado, foram utilizados os dados secundários disponíveis na base do DATASUS, através da ferramenta TABNET, tabulador genérico de domínio público que permite a pesquisa de dados em fontes oficiais a partir de todos os sistemas de informações disponíveis no SUS.

3.1.1 Mortalidade

O DATASUS permite a obtenção de dados consolidados sobre a mortalidade no Brasil a partir do Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM). Para extração das informações relacionadas aos óbitos vinculados à DPOC no território brasileiro, foi utilizada a ferramenta TABNET (*link*: <https://datasus.saude.gov.br/informacoes-de-saude-tabnet/>), através dos filtros > Estatísticas Vitais > Mortalidade – desde 1996 pela CID-10> Mortalidade geral. A partir desta seleção, foi estimado o número de óbitos por residência em cada região do Brasil no ano de 2019, considerando todas as doenças relacionadas ao Capítulo CID-10 X – Doenças do Aparelho Respiratório, e à categoria CID-10 J44 - Outras doenças pulmonares obstrutivas crônicas.

A taxa de mortalidade relativa pela doença foi calculada a partir da população residente estimada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) para o ano de 2019, de acordo com as variações regionais.

3.1.2 Morbidade

Em relação à morbidade, o DATASUS permite a consulta através dos dados repassados ao Sistema de Informações Hospitalares (SIH/SUS), desenvolvido com objetivo de registrar e processar todos os atendimentos provenientes de internações hospitalares financiados pelo SUS. No Brasil, as unidades hospitalares participantes

do SUS, sejam elas públicas ou particulares conveniadas, enviam informações referentes às internações efetuadas através da Autorização de Internação Hospitalar (AIH), instrumento de registro que permite a construção de relatórios pelos gestores acerca dos serviços prestados. Tais informações são recebidas pelo SIH/SUS e processadas pelo DATASUS, gerando uma base de dados que permite estimar os custos hospitalares inerentes a determinados quadros clínicos no âmbito do sistema de saúde público.

Para delimitação do perfil de utilização dos serviços hospitalares relacionados à DPOC no Brasil, foi utilizada a ferramenta TABNET ([link: https://datasus.saude.gov.br/informacoes-de-saude-tabnet/](https://datasus.saude.gov.br/informacoes-de-saude-tabnet/)), através dos filtros Epidemiológicas e Morbidade > Morbidade Hospitalar do SUS (SIH/SUS) > Geral, por local de residência - a partir de 2008. O Capítulo CID-10 X – Doenças do Aparelho Respiratório foi selecionado, incluindo a Lista de Tabulação para Morbidade CID-10 código 175, a qual descreve os quadros “Bronquite, enfisema e outras doenças pulmonares obstrutivas crônicas”, abrangendo os códigos CID-10 de J40 a J44. Foram estimadas as internações, de acordo com o sexo; média de permanência e taxa de mortalidade hospitalar pela doença em cada região do Brasil.

As informações obtidas foram tabuladas utilizando o *Microsoft Excel 365*, com objetivo de facilitar a visualização dos dados.

3.2 MENSURAÇÃO DOS CUSTOS RELACIONADOS À DPOC NO BRASIL

A análise, de caráter descritivo e retrospectivo, seguiu as recomendações propostas na literatura referente aos estudos de Custo da Doença através das técnicas de macro e microcusteio (OLIVEIRA, 2014; BRASIL, 2019; TAN, 2009) e diretrizes internacionais para o reporte de avaliações econômicas (*Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards - CHEERS*).

3.2.1 Elaboração da Pergunta

Quais os custos médicos diretos associados à DPOC para o SUS, em seu componente federal, no período de janeiro a dezembro de 2019?

3.2.2 Perspectiva e horizonte temporal

A análise foi conduzida através da perspectiva do SUS, sistema de saúde público que, segundo a Pesquisa Nacional em Saúde (PNS) de 2019, é a única

forma de acesso ao cuidado para mais de 70% da população brasileira. O horizonte temporal adotado incluiu o período de janeiro a dezembro de 2019, considerando a disponibilidade de informações consolidadas nas bases de acesso.

3.2.3 Abordagem e tipos de custos analisados

O delineamento do estudo foi baseado na prevalência da DPOC no território brasileiro, através da combinação entre as técnicas de macro e microcusteio, com abordagem *top-down*, de acordo com o tipo e disponibilidade de informação consolidada.

3.2.3.1 Custos relativos às hospitalizações: Os dados relacionados às hospitalizações vinculadas aos quadros de DPOC foram obtidos de maneira agrupada, utilizando-se a técnica de macrocusteio, com abordagem *top-down*, a partir dos dados disponíveis no DATASUS. A plataforma permite a valoração dos custos hospitalares totais, considerando todas as AIHs pagas no período. Para visualização destes valores, foi utilizada a ferramenta TABNET (*link*: <https://datasus.saude.gov.br/informacoes-de-saude-tabnet/>), através dos mesmos filtros selecionados para obtenção do perfil de morbidade. O valor total referente ao manejo dos quadros clínicos relacionados dentro da classificação CID-10 J40 a J44 foi estimado no período de janeiro a dezembro de 2019.

3.2.3.2 Custos relativos à fase estável da doença: Os custos médicos diretos relacionados à assistência na fase estável da doença foram obtidos por microcusteio, estimando-se o custo médio do acompanhamento de acordo com o estágio da doença segundo o grau de obstrução do fluxo aéreo (GOLD I, II, III IV).

a) Acompanhamento clínico: Os procedimentos realizados durante o atendimento de pacientes com DPOC foram elencados de acordo com as condutas preconizadas no respectivo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (Portaria SAS/MS nº 609, de 06 de junho de 2013) e Diretriz internacional da Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), além de informações complementares obtidas na literatura prévia (GRAÇA, 2015; SOULIOTIS et al., 2017). Os valores individuais relacionados às consultas médicas e exames clínicos e laboratoriais foram extraídos do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, OPM e Medicamentos do SUS

(SIGTAP). Diante da necessidade do estabelecimento das respectivas frequências de cada procedimento clínico realizado, optou-se pela utilização de um painel de especialistas da área da pneumologia, partindo-se da técnica de Delphi modificada (REWORÊDO et al., 2015). Para isso, foi elaborado um questionário simplificado, baseado na literatura prévia (APÊNDICE I), visando refletir a prática clínica no manejo da doença. Foram consultados três profissionais médicos pneumologistas, a partir do envio do respectivo questionário via *email*. Como não houveram discordâncias expressivas entre as respostas, o painel foi montado em apenas uma rodada, estimando-se a frequência média de realização de cada procedimento ao ano. Tais valores foram multiplicados aos custos individuais de cada procedimento, de modo a obter o valor anual do acompanhamento clínico de acordo com o estágio da doença.

b) Reabilitação pulmonar e oxigenoterapia domiciliar: Os custos relativos ao suporte fisioterapêutico e oxigenoterapia domiciliar indicados no tratamento da doença foram estimados com base nas recomendações da literatura, extraindo-se seus respectivos valores individuais da Tabela SIGTAP.

c) Vacinação: Os custos associados à redução da exposição aos fatores de risco para exacerbações, através da vacinação, foram avaliados contra *Influenza* e pneumonia pneumocócica, através das informações disponibilizadas por materiais informativos do Ministério da Saúde (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019).

d) Tratamento farmacológico: Para obtenção dos valores individuais de cada medicamento e apresentação, foram utilizadas as médias ponderadas presentes nos relatórios do Banco de Preços em Saúde (BPS). Na impossibilidade de obtenção dos valores a partir do BPS, devido a possíveis erros de registro no banco, foram utilizados os preços estipulados pela Tabela da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) de 2019, considerando os valores de ICMS a 0% e o Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG). Os dados obtidos foram relacionados à posologia preconizada pelo PCDT (Portaria SAS/MS nº 609, de 06 de junho de 2013), estimando-se o custo por dose, custo anual da dose mínima e custo anual da dose máxima.

3.2.4 Cálculo do custo da doença final

Após a obtenção dos valores individuais de cada componente dos custos relacionados ao manejo da fase estável da DPOC, estes foram somados de acordo com o estágio da doença, apresentando-se os valores anuais estimados para o tratamento e acompanhamento de um paciente ao ano, segundo o grau de limitação do fluxo aéreo.

3.3 ASPECTOS ÉTICOS

Devido à utilização de dados secundários, obtidos a partir de bases de dados de acesso público, esta análise não exigiu a apreciação pelo Comitê de Ética em Pesquisa (RESOLUÇÃO Nº 466, DE 12 DE DEZEMBRO DE 2012).

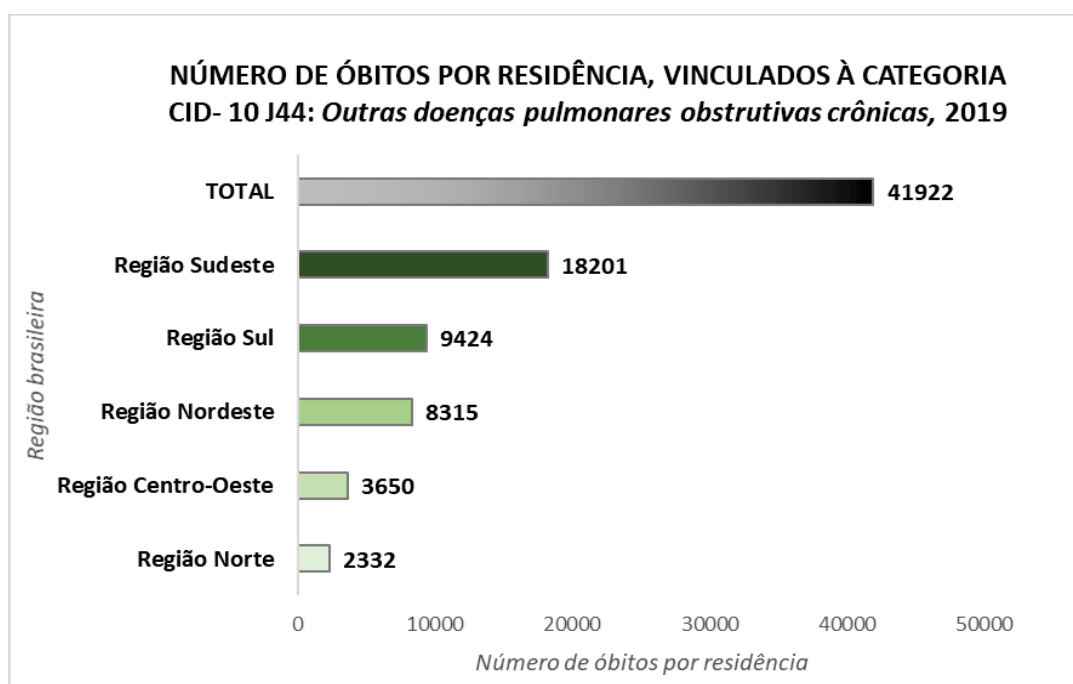
4 RESULTADOS

4.1 IDENTIFICAÇÃO DO PERFIL DE MORBIMORTALIDADE DA DOENÇA

4.1.1 Mortalidade, morbidade e perfil regional da DPOC no Brasil

Os resultados da busca apontaram que, no ano de 2019, as doenças relacionadas ao Capítulo CID-10 X – Doenças do Aparelho Respiratório, foram responsáveis por 162.005 mortes. Destas, 41.922 (cerca de 25,88%) foram associadas à DPOC, com diferenças entre cada região do Brasil. A região sudeste apresentou o maior número absoluto de óbitos vinculados à doença, representando mais de 43% do total de mortes por DPOC no país no período (GRÁFICO 1). Porém, estimando-se a taxa de mortalidade a partir da população residente, a região sul destaca-se como a mais afetada pelo quadro, com um valor de 31,44 óbitos a cada 100.000 habitantes (TABELA 1).

GRÁFICO 1. Número de óbitos por residência, vinculados à Categoria CID-10: J44 *Outras doenças pulmonares obstrutivas crônicas*, em cada região do Brasil, processado pelo Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM), no ano de 2019.



FONTE: DATASUS, 2020.

TABELA 1. Taxa de mortalidade por DPOC, estimada a partir da população residente no Brasil e Unidades de Federação (com data de referência em 01 de julho de 2019) registrada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) em 2019.

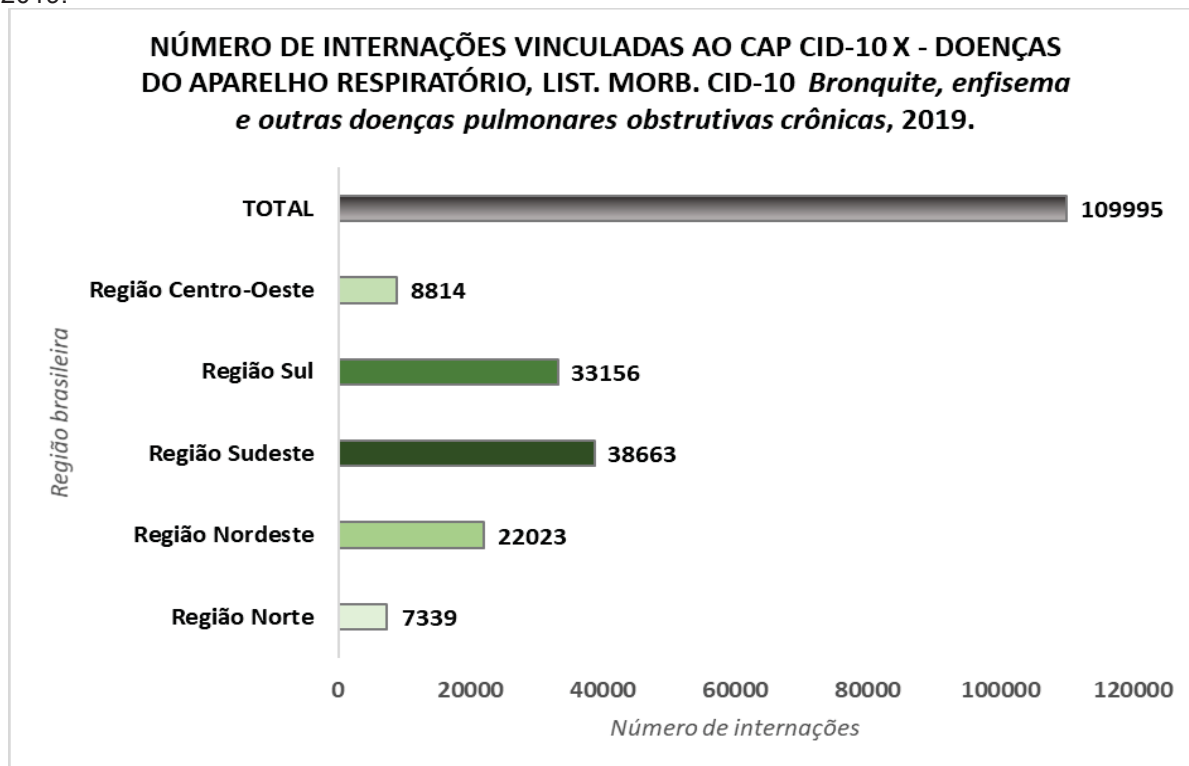
REGIÃO	ESTIMATIVAS DA POPULAÇÃO RESIDENTE NO PERÍODO (Data de referência em 1º de julho de 2019)	TAXA DE MORTALIDADE (a cada 100.000 habitantes)
BRASIL	210.147.125	19,95
Sudeste	88.371.433	20,60
Sul	29.975.984	31,44
Nordeste	57.071.654	14,57
Norte	18.430.980	12,65
Centro-Oeste	16.297.074	22,40

FONTE: IBGE, 2021.

Em relação ao sexo, não houve grandes diferenças em relação ao número de óbitos ligados à DPOC, com 22.416 mortes em pacientes do sexo masculino, e 19.505 em pacientes do sexo feminino. Fatores como raça/cor, escolaridade e estado civil não foram incluídos na análise, devido à grande quantidade de dados ignorados presentes no sistema.

Referente à morbidade da doença no Brasil, os dados do SIH/SUS demonstraram uma demanda considerável da utilização dos serviços hospitalares no período selecionado, com 109.995 internações vinculadas ao Capítulo CID-10 X- *Doenças do Aparelho Respiratório, Lista Morbidade CID-10 175* (CID J40-J44) (GRÁFICO 2). Deste total, é possível notar que as regiões sul e sudeste concentraram 65,29% das internações no período, destacando as diferenças regionais do perfil de utilização dos serviços hospitalares no país. Em relação ao sexo, os resultados se dividiram de maneira semelhante, com o sexo masculino concentrando 51,33% do total de internações, e o sexo feminino, 48,67%.

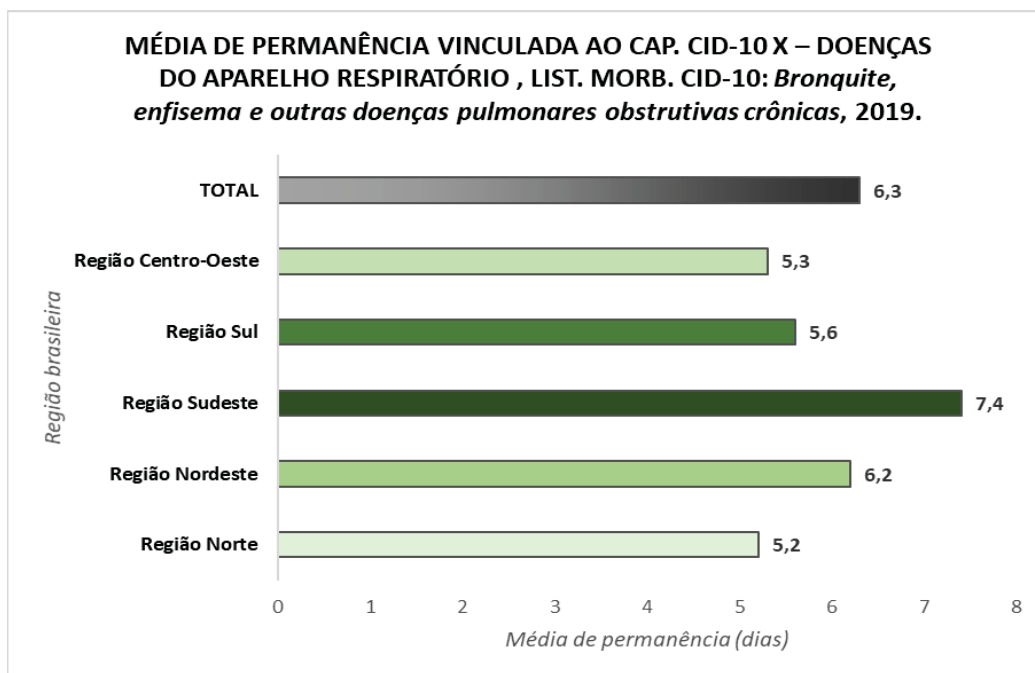
GRÁFICO 2. Número de internações relacionadas ao Capítulo CID-10 X – Doenças do aparelho respiratório, Lista Morbidade CID-10: *Bronquite, enfisema e outras doenças pulmonares obstrutivas crônicas*, em cada região do Brasil, processadas pelo SIH/SUS no período de janeiro a dezembro de 2019.



FONTE: DATASUS, 2020.

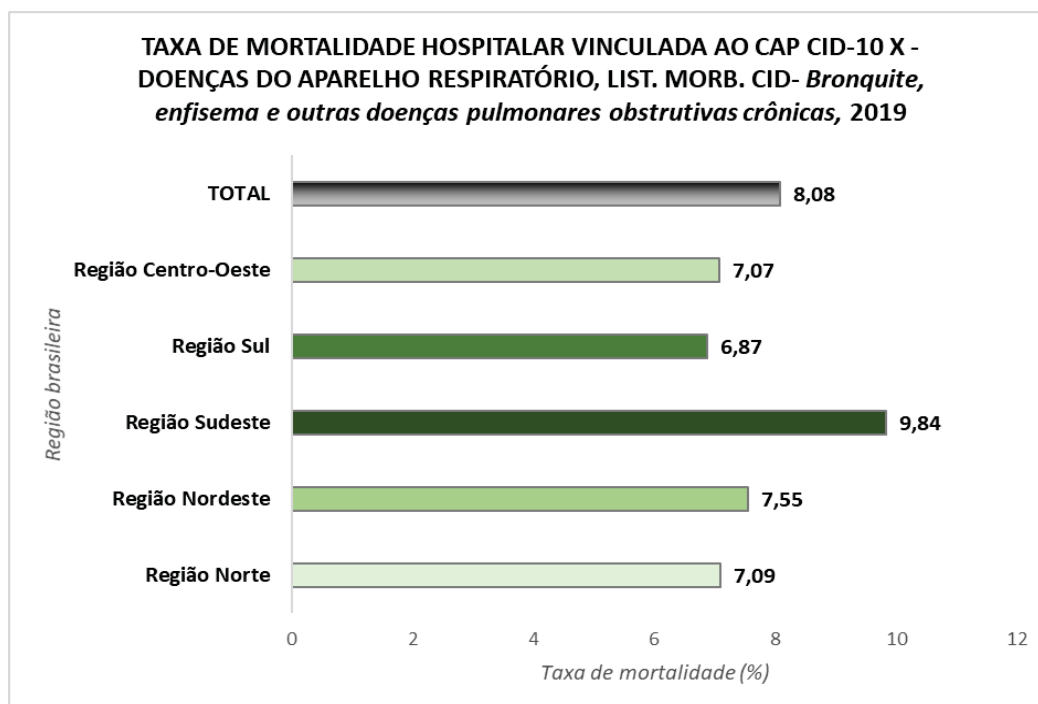
A média de permanência representa o tempo médio que os pacientes permanecem hospitalizados, considerando as AIH processadas no período. Neste item, a busca retornou uma média nacional de 6,3 dias, com resultados semelhantes entre as diferentes regiões brasileiras, um possível reflexo da homogeneidade do cuidado hospitalar direcionado aos pacientes de DPOC (GRÁFICO 3). Em relação às taxas de mortalidade hospitalar vinculadas aos quadros incluídos na busca, também não houve diferenças consideráveis entre cada região brasileira, ficando a média nacional em 8,08% (GRÁFICO 4).

GRÁFICO 3. Média de permanência hospitalar, em dias, vinculada ao Cap. CID-10 X – Doenças do aparelho respiratório, Lista Morbidade CID-10: *Bronquite, enfisema e outras doenças pulmonares obstrutivas crônicas*, processadas pelo SIH/SUS no período de janeiro a dezembro de 2019.



FONTE: DATASUS, 2020.

GRÁFICO 4. Taxa de mortalidade hospitalar relacionada ao Cap. CID-10 X – Doenças do aparelho respiratório, Lista Morbidade CID-10: *Bronquite, enfisema e outras doenças pulmonares obstrutivas crônicas*, em cada região do Brasil, processada pelo SIH/SUS no período de janeiro a dezembro de 2019.



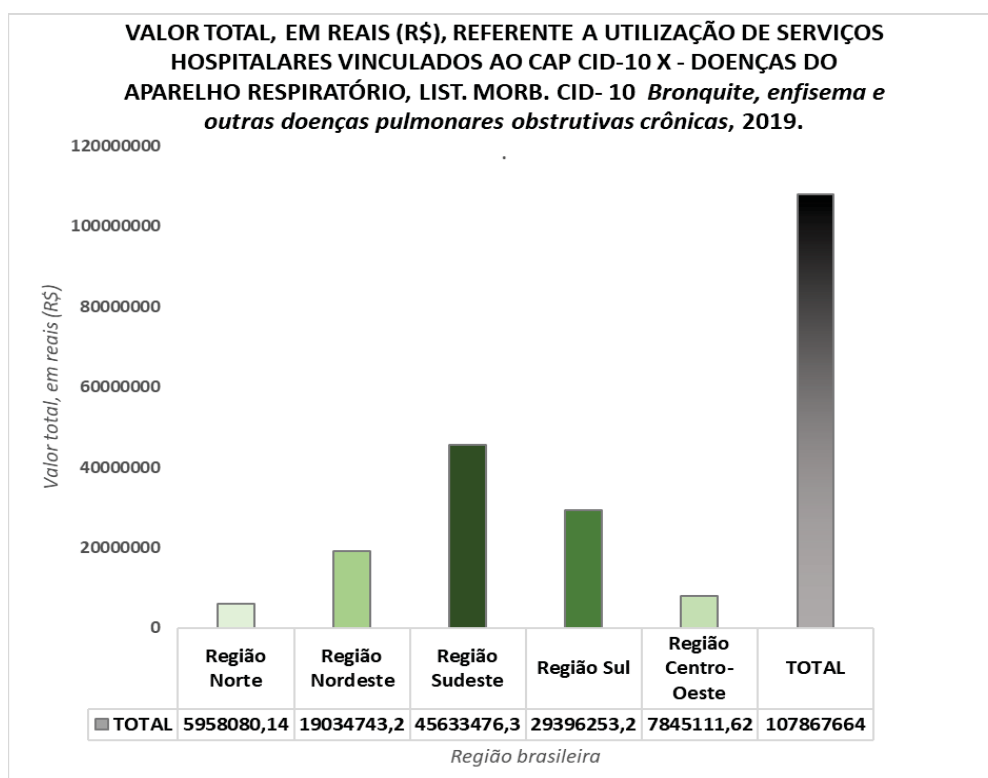
FONTE: DATASUS, 2020.

4.2 MENSURAÇÃO DOS CUSTOS RELACIONADOS À DPOC NO SUS

4.2.1 Custos relacionados ao manejo clínico da doença – hospitalizações

Considerando todas as AIH vinculadas ao tratamento hospitalar dos quadros contemplados pela classificação CID-10 J40-44 em 2019, os resultados da busca na plataforma do DATASUS apontaram um valor total de R\$ 107.867.664,40 (GRÁFICO 5), com as regiões sudeste e sul concentrando cerca de 69,56% dos custos.

GRÁFICO 5. Valor total referente às Autorizações de Internação Hospitalar (AIH) aprovadas, considerando a utilização dos serviços hospitalares vinculados ao Cap. CID-10 X – Doenças do aparelho respiratório, Lista Morbidade CID-10: *Bronquite, enfisema e outras doenças pulmonares obstrutivas crônicas*, processado pelo SIH/SUS, no período de janeiro a dezembro de 2019.



FONTE: DATASUS, 2020.

No que se refere ao valor médio por internação, as regiões brasileiras se aproximaram da média nacional, estimada em R\$ 980,66, sendo que apenas a região sudeste apresentou valores cerca de 20% mais elevados (TABELA 2).

TABELA 2. Valores médios de internação, em Reais, segundo região brasileira, vinculados ao Cap. CID-10 X – Doenças do aparelho respiratório, Lista Morbidade CID-10 175: *Bronquite, enfisema e outras doenças pulmonares obstrutivas crônicas*, processados pelo SIH/SUS, no período de janeiro a dezembro de 2019.

REGIÃO BRASILEIRA	VALOR MÉDIO DE INTERNAÇÃO (R\$)
Norte	811,84
Nordeste	864,31
Sudeste	1180,29
Sul	886,6
Centro-Oeste	890,07
MÉDIA	980,66

FONTE: DATASUS, 2020.

4.2.2 Custos relacionados ao manejo clínico da doença – fase estável

4.2.2.1 Procedimentos clínicos

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da DPOC apenas descreve, de maneira geral, as medidas indicadas em cada estágio da doença, não abordando especificamente quais procedimentos são necessários ou facultativos, ou sua frequência de realização (QUADRO 3).

QUADRO 3. Procedimentos relacionados ao tratamento e acompanhamento da DPOC, segundo as condutas preconizadas pelo respectivo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde (PORTARIA Nº 609, DE 6 DE JUNHO DE 2013).

PROCEDIMENTO	ESTÁGIO DPOC			
	I (Leve)	II (Moderado)	III (Grave)	IV (Muito Grave)
Aconselhamento	X	X	X	X
antitabagismo				
Terapia antitabagismo	X	X	X	X
Esquema vacinal	X	X	X	X
Reabilitação pulmonar		X	X	X
Gasometria arterial			X	X
Função pulmonar completa			X	X
Tratamento cirúrgico				X
Transplante pulmonar				X

FONTE: Adaptado de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (PORTARIA Nº 609, DE 6 DE JUNHO DE 2013).

Diante dessa falta de detalhamento, foi necessária uma busca das condutas tipicamente adotadas durante o acompanhamento clínico de pacientes com DPOC na literatura prévia (COPD GLOBAL INITIATIVE, 2020; GRAÇA, 2015; SOULIOTIS *et al.*, 2017). A partir desta definição, os procedimentos clínicos passíveis de financiamento pelo SUS (de acordo com as classificações CID-10 relacionadas aos quadros de DPOC) foram extraídos da Tabela SIGTAP, assim como seus respectivos valores individuais (ANEXO I).

A frequência anual de realização de cada procedimento clínico foi estabelecida a partir do retorno dos questionários enviados aos especialistas, de acordo com as classificações GOLD segundo grau de obstrução do fluxo aéreo (Estágios I, II, III, IV) e sintomatologia (ABCD). Como foram verificadas diferenças mínimas entre ambas as classificações, e levando-se em conta a ausência da abordagem da classificação ABCD no PCDT brasileiro, optou-se pela mensuração das frequências médias segundo estágios (TABELA 3).

TABELA 3. Frequências médias anuais, por estágio, de cada procedimento clínico realizado a nível ambulatorial durante o acompanhamento de pacientes com DPOC na fase estável, obtidas através de questionário enviado aos especialistas da área da pneumologia.

PROCEDIMENTO	FREQUÊNCIA MÉDIA DE REALIZAÇÃO			
	ESTÁGIO I	ESTÁGIO II	ESTÁGIO III	ESTÁGIO IV
Consulta de acompanhamento	1	2	3	4
Espirometria	1	1	1	2
Hemograma completo	1	1	1	2
Velocidade de hemossedimentação (VHS)	1	1	1	1
Proteína C-reativa (PCR)	1	1	1	1
Gasometria arterial	0	0	1	1
Gasometria venosa	0	0	0	0
Perfil bioquímico*	1	1	1	2
Cultura de escarro	0	0	1	1
Radiografia de tórax	1	1	1	1
Eletrocardiograma	1	1	1	1
Tomografia de pulmão	1	1	1	1

*Perfil bioquímico: ureia, creatinina, sódio (Na), potássio (K), cálcio sérico (Ca), transaminase oxalacética/ aspartato aminotransferase (TGO/AST), transaminase pirúvica/ alanina aminotransferase (TGP/ALT), lactato desidrogenase (LDH).

FONTE: A Autora, 2021.

A estimativa das frequências foi associada aos valores correspondentes à cada procedimento identificado na Tabela SIGTAP, permitindo a determinação do custo médio anual ao SUS do acompanhamento clínico de pacientes com DPOC, segundo os valores repassados pelo Ministério da Saúde (TABELA 4).

TABELA 4. Custo médio anual, em Reais, do acompanhamento clínico realizado a nível ambulatorial de pacientes com DPOC na fase estável, relacionado através das frequências médias de cada procedimento e valores da Tabela SIGTAP correspondentes.

ESTÁGIO DPOC	CUSTO MÉDIO ANUAL (R\$) COM PROCEDIMENTOS CLÍNICOS (PACIENTE/ANO)
I	194,04
II	204,04
III	221,97
IV	259,39

FONTE: A Autora, 2021.

4.2.2.2 Reabilitação pulmonar

A técnica de reabilitação pulmonar é indicada tanto pelo Protocolo Clínico nacional de manejo da DPOC, a partir do estágio II da doença, quanto pela iniciativa GOLD, a partir da classificação B, como um procedimento custo-efetivo na melhoria dos índices de qualidade de vida. A indicação deste tipo de acompanhamento pode ser realizada tanto no diagnóstico do paciente quanto após hospitalizações decorrentes de exacerbações ou da piora progressiva dos sintomas (COPD GLOBAL INITIATIVE, 2020) (BRASIL, 2013). A duração dos programas de reabilitação pulmonar tem sido heterogênea entre os estudos, variando em torno de oito a 12 semanas, com duas a cinco sessões semanais (SPRUIT *et al.*, 2013) (JENKINS *et al.*, 2018) sendo que as evidências disponíveis não encontraram benefícios consideráveis em programas de duração superior ou contínua.

Para a estimativa dos valores deste procedimento no âmbito do SUS, foi considerado um programa de reabilitação de 36 sessões, pressupondo uma frequência média de três sessões por semana, durante 12 semanas, de acordo com a literatura referente. A partir do procedimento identificado através da tabela SIGTAP pelo código 03.02.04.002-1 ATENDIMENTO FISIOTERAPÊUTICO EM PACIENTE

COM TRANSTORNO RESPIRATÓRIO SEM COMPLICAÇÕES SISTÊMICAS, com valor unitário de R\$ 4,67, foi estimado um valor médio de R\$ 168,12.

4.2.2.3 Vacinação

No Brasil, a estratégia de vacinação contra Influenza encontra-se incorporada ao Programa Nacional de Imunizações desde 1999, almejando a redução de hospitalizações e óbitos decorrentes desta doença no país. A DPOC configura uma das condições incluídas dentro do grupo de doenças respiratórias crônicas, integrando os grupos prioritários da vacinação. Segundo informe técnico da 21ª Campanha Nacional de Vacinação contra a Influenza, publicado pelo Ministério da Saúde em abril de 2019, foram adquiridas para a campanha anual 64 milhões de doses, ao valor unitário de R\$ 15,14 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019). Visto que a vacinação ocorre em dose única, este dado foi considerado como a respectiva dose anual a ser contabilizada no cálculo final da análise, em uma estimativa mais realística do valor praticado.

Em relação à vacina pneumocócica, está indicada aos portadores de DPOC, incluídos dentro do grupo de pneumopatias crônicas, a vacina pneumocócica 23-valente (polissacarídica – Pneumo 23), sendo que esta passou a ser disponibilizada nos Centros de Referência Imunobiológicos Especiais (CRIE) a partir do segundo semestre de 2019. A indicação da vacinação contra a pneumonia pneumocócica se dá em dose única, com a revacinação a ser indicada uma única vez, devendo ser realizada cinco anos após a dose inicial (BRASIL, 2019). Portanto, considerando a perspectiva e horizonte temporal adotado no estudo, os valores unitários deste imunobiológico não foram incluídos.

4.2.2.4 Oxigenoterapia

A indicação de oxigenoterapia domiciliar é direcionada a pacientes hipoxêmicos crônicos, os quais usualmente encontram-se em estágios mais severos da doença. Para análise, foram considerados os valores dos procedimentos 03.01.05.006-6 -INSTALAÇÃO/MANUTENÇÃO DE VENTILAÇÃO MECÂNICA NÃO-INVASIVA DOMICILIAR (R\$ 27,50) e 03.01.05.00-15 - ACOMPANHAMENTO E AVALIAÇÃO DOMICILIAR DE PACIENTE SUBMETIDO À VENTILAÇÃO MECÂNICA NÃO-INVASIVA - PACIENTE/MÊS (R\$ 55,00). O valor total, R\$ 687,50, foi incluído para o acompanhamento de pacientes no estágio IV da doença.

4.2.2.5 Tratamento farmacológico

Os medicamentos utilizados no tratamento da fase estável da DPOC são padronizados pelo Protocolo Clínico brasileiro (PORTARIA Nº 609, DE 6 DE JUNHO DE 2013), sendo o seu fornecimento dividido entre os diferentes níveis de atenção em saúde. A análise foi conduzida considerando-se os fármacos e apresentações relacionadas no QUADRO 4.

QUADRO 4. Medicamentos padronizados para o tratamento da DPOC, segundo Protocolo Clínico brasileiro, suas apresentações disponíveis e respectivos Componentes da Assistência Farmacêutica responsáveis pelo fornecimento.

FÁRMACO	APRESENTAÇÃO	FORNECIMENTO
Beclometasona	- Cápsula inalante ou pó inalante de 200 e 400mcg - Aerossol de 200 mcg e 250mcg	CBAF
Budesonida	- Cápsula inalante de 200 mcg e 400 mcg - Pó inalante e aerossol oral de 200 mcg	CEAF
Formoterol + budesonida	- Cápsula inalante ou pó inalante de 6mcg + 200 mcg ou de 12 mcg + 400 mcg	CEAF
Fenoterol	- Aerossol de 100 mcg	CEAF
Formoterol	- Cápsula ou pó inalante de 12 mcg	CEAF
Salbutamol	- Aerossol de 100 mcg - Solução inalante de 5 mg/ml	CBAF
Salmeterol	- Aerossol oral ou pó inalante de 50 mcg	CEAF
Prednisona	- Comprimidos de 5mg e 20 mg	CBAF e CESAF
Prednisolona	- Solução oral de fosfato sódico de prednisolona 4,02 mg/ml (equivalente a 3,0 mg de prednisolona/ml)	CBAF
Hidrocortisona	- Pó para solução injetável de 100 mg e 500 mg	CBAF
Brometo de ipratrópio	- Solução inalante de 0,25 mg/ml - Aerossol oral de 0,02 mg/dose	CBAF

Legendas: **CBAF** (Componente Básico da Assistência Farmacêutica), **CEAF** (Componente Especializado da Assistência Farmacêutica), **CESAF** (Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica).

FONTE: Adaptado de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (PORTARIA Nº 609, DE 6 DE JUNHO DE 2013) e Relação de Medicamentos essenciais (RENAME) 2020.

As médias ponderadas para cada apresentação, em Reais, foram obtidas nos relatórios do BPS, relacionando-se o custo por dose, custo anual da dose mínima e custo anual da dose máxima, segundo as respectivas posologias. Diante da incongruência de dados presente no banco, devido a possíveis erros de registro, os valores da Tabela CMED foram utilizados para as apresentações formoterol 6 mcg+ budesonida 200 mcg (pó inalante) e beclometasona 400 mcg (cápsula inalante), considerando-se os valores de ICMS a 0% e o Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) (TABELA 5).

TABELA 5. Médias ponderadas dos valores dos medicamentos disponíveis para o tratamento da DPOC, obtidas na plataforma do Banco de Preços em Saúde (BPS) e estimativas dos custos anuais nas doses mínimas e máximas preconizadas.

INDICAÇÃO	MEDICAMENTO	APRESENTAÇÃO	MÉDIA PONDERADA (BPS) (R\$)	QUANTIDADE UNITÁRIA	POSOLOGIA	CUSTO/DOSE (R\$)	CUSTO ANUAL (DOSE MÍNIMA) (R\$)	CUSTO ANUAL (DOSE MÁXIMA) (R\$)
<i>Sintomático, conforme necessidade</i>	brometo de ipratrópio	solução inalante de 0,25 mg/mL	0,35	frasco 20 ml	0,25-0,5mg/1 a 2ml da solução para nebulização) a cada 4-6 horas	0,07	25,55	76,65
		aerossol oral de 0,02 mg/dose	21,54	frasco 200 doses	40-80 mcg; aerossol dosimétrico 3 a 4 vezes dia	0,107	235,79	628,17
			18,21	frasco 10 ml	40-80 mcg; aerossol dosimétrico 3 a 4 vezes dia	0,091	199,29	531,44
	salbutamol	aerossol de 100 mcg	6,91	frasco 200 doses	200-400 mcg a cada 4-6 horas	0,034	100,74	297,84
		solução inalante de 5 mg/mL	10,61	frasco 10 ml	200-400 mcg a cada 4-6 horas	0,212	193,63	387,27
	fenoterol	aerossol de 100 mcg	19,28	frasco 200 doses	200-400 mcg a cada 4-6 Horas	0,096	281,49	843,15

continua

<i>Dispneia moderada ou intensa persistente (índice do mMRC superior ou igual à 2)</i>	formoterol	capítulo de 12 mcg	0,52	capítulo	12-24 mcg, 2 vezes/dia	0,52	379,60	1518,40
		pó inalante de 12 mcg	64,83	frasco 60 doses	12-24 mcg, 2 vezes/dia	1,069	780,37	1560,74
	formoterol + budesonida	capítulo de 12 +400 mcg	1,60	capítulo	12-24 mcg, 2 vezes/dia	1,6	1.168,00	2336,00
		pó inalante de 12 +400 mcg	60,46	frasco 60 doses	12-24 mcg, 2 vezes/dia	1,007	735,48	1470,22
		capítulo de 6 +200 mcg	2,78	capítulo	12-24 mcg, 2 vezes/dia	2,78	4058,80	8117,60
		pó inalante de 6 +200 mcg	67,26	frasco 60 doses	12-24 mcg, 2 vezes/dia	1,121	1636,66	3273,32

<i>Associar corticosteroide inalatório se 2 ou mais exacerbações moderadas ou graves no ano anterior que exigam tratamento com antibiótico e corticosteroide</i>	budesonida	cápsula inalante de 200 mcg	0,38	cápsula	800-1.500 mcg/dia	0,38	554,80	1.109,60
		cápsula inalante de 400 mcg	0,53	cápsula	800-1.500 mcg/dia	0,53	386,90	773,80
		aerossol oral de 200 mcg	84,00	frasco 100 doses	800-1.500 mcg/dia	0,84	1.226,40	2.452,80
	beclometasona	cápsula inalante de 200 mcg	0,36	cápsula	800-1.500 mcg/dia	0,36	525,60	1051,20
		pó inalante de 200 mcg	85,81	frasco 100 doses	800-1.500 mcg/dia	0,858	1.252,68	2.505,36
		cápsula inalante de 400 mcg	44,23	frasco 200 doses	800-1.500 mcg/dia	0,221	322,66	645,32
		pó inalante de 400 mcg	0,40	cápsula	800-1.500 mcg/dia	0,40	297,11	594,22
		aerossol de 250mcg.	55,31	frasco 100 doses	800-1.500 mcg/dia	0,553	403,76	807,53
	aerossol de 200 mcg	49,55	frasco 200 doses	800-1.500 mcg/dia	0,247	271,23	542,46	
	aerossol de 200 mcg	46,19	frasco 200 doses	800-1.500 mcg/dia	0,230	335,80	671,60	

Nota: Os medicamentos salmeterol (aerossol oral de 50 mcg, pó inalante de 50 mcg) e budesonida (pó inalante de 200 mcg) não apresentaram registros de compra no período, não sendo incluídos na análise.

FONTE: BPS, 2021.

A partir da estimativa dos custos anuais para cada medicamento e suas diferentes apresentações, e considerando a complexidade das associações possíveis dentro da terapia farmacológica da DPOC, foram estabelecidos cenários para cada estágio da doença, segundo as doses mínimas e máximas padronizadas e indicações de associação entre terapias recomendadas pelas diretrizes clínicas (TABELA 6).

TABELA 6. Custos do tratamento farmacológico para cada estágio da DPOC, nas estimativas anuais das doses mínima e máxima, considerando as indicações de associação de terapias preconizadas pelo PCDT do Ministério da Saúde.

ESTÁGIO DPOC	TERAPIA FARMACOLÓGICA			CUSTO TOTAL ANUAL (R\$)		CUSTO MÉDIO ANUAL POR ESTÁGIO (R\$)	
	SABA	LABA	ICS	DOSE MÍN	DOSE MÁX	DOSE MÍN	DOSE MÁX
I	brometo de ipratrópio			199,29	531,44	209,32	572,38
	salbutamol			147,19	342,55		
	fenoterol			281,49	843,15		
II	brometo de ipratrópio	formoterol		779,28	2071,01	789,31	2111,95
	salbutamol	formoterol		727,17	1882,12		
	fenoterol	formoterol		861,48	2382,72		
III e IV	brometo de ipratrópio	formoterol	beclometasona	1115,08	2742,61	1360,29	3127,38
	salbutamol	formoterol	beclometasona	1062,97	2553,72		
	fenoterol	formoterol	beclometasona	1197,28	3054,32		
	brometo de ipratrópio	formoterol + budesonida		1601,62	3336,10		
	salbutamol	formoterol + budesonida		1549,52	3147,21		
	fenoterol	formoterol + budesonida		1683,82	3647,81		

Legendas: **SABA** (*short-acting β_2 agonists* - β_2 -agonistas de curta duração), **LABA** (*long-acting β_2 agonists* - β_2 -agonistas de longa duração), **ICS** (*inhaled corticosteroids* – corticóides inalatórios), **MÍN** (mínimo), **MÁX** (máximo).

FONTE: A Autora, 2021.

Após a definição dos custos médios relacionados ao acompanhamento clínico e terapia farmacológica de manutenção na fase estável da DPOC, foi possível realizar uma estimativa dos custos totais anuais, por paciente, vinculados ao manejo ambulatorial de cada estágio da doença (TABELA 7). Nos valores totais, foi verificado o impacto do tratamento farmacológico da DPOC, sendo o componente de maior representatividade no aumento dos custos de acordo com a severidade do quadro.

TABELA 7. Custos totais, por estágio, do tratamento e acompanhamento clínico de pacientes com DPOC na fase estável, considerando os valores médios anuais por paciente.

CUSTO MÉDIO ANUAL POR PACIENTE									
	ESTÁGIO I		ESTÁGIO II		ESTÁGIO III		ESTÁGIO IV		
Procedimentos clínicos	194,04		204,04		221,97		259,39		
Reabilitação pulmonar			168,12		168,12		168,12		
Vacinação	15,14		15,14		15,14		15,14		
Oxigenoterapia							687,50		
Terapia farmacológica (Dose mínima/ Dose máxima)	<i>DOSE MÍN</i>	<i>DOSE MÁX</i>	<i>DOSE MÍN</i>	<i>DOSE MÁX</i>	<i>DOSE MÍN</i>	<i>DOSE MÁX</i>	<i>DOSE MÍN</i>	<i>DOSE MÁX</i>	
	209,32	572,38	789,31	2.111,95	1.360,29	3.127,38	1.360,29	3.127,38	
TOTAL	418,50	781,56	1.176,61	2.499,25	1.765,52	3.532,61	2.490,44	4.257,53	

Legendas: **DOSE MÍN** (dose mínima), **DOSE MÁX** (dose máxima).

FONTE: A Autora, 2021.

5 DISCUSSÃO

Apesar de ser considerada uma doença evitável, a DPOC continua apresentando influência considerável sobre os índices de mortalidade e morbidade no Brasil. No que se refere à mortalidade por doenças respiratórias, nossos resultados apontaram que a DPOC representa mais de 25% do número total de óbitos, demonstrando que tal patologia ainda ocupa um percentual importante sobre a totalidade de mortes vinculadas aos quadros pulmonares no país.

Para as taxas de mortalidade geral, estimou-se uma razão de 19,95 óbitos a cada 100.000 habitantes, valor que se encontra em consonância com as tendências de redução apresentadas por Gonçalves-Macedo et al. (2019), em estudo exploratório que examinou as tendências de mortalidade e morbidade por DPOC no Brasil e suas macrorregiões entre 2000 e 2016, identificando uma tendência temporal decrescente destes índices. Neste mesmo estudo, os autores demonstraram diferentes padrões em cada região brasileira, sendo que, ao estratificar a análise por idade e sexo, as regiões sul, sudeste e centro-oeste apresentaram as maiores tendências de redução das taxas de mortalidade, resultado associado aos índices de desenvolvimento socioeconômico mais elevados (GONÇALVES-MACEDO *et al.*, 2019). Em nosso estudo, os achados demonstraram a situação inversa, com as mesmas regiões apresentando as maiores taxas de mortalidade vinculadas à DPOC no ano de 2019, com destaque para a região sul, onde foi estimada uma taxa de 31,44 óbitos a cada 100.000 habitantes. Como a DPOC apresenta estreita relação ao consumo do tabaco, estes valores podem ser associados às maiores prevalências do tabagismo nessas regiões. Segundo a Pesquisa Nacional em Saúde (PNS) realizada em 2019, a qual consiste em um inquérito de base domiciliar de âmbito nacional que apresenta enfoque em doenças crônicas não transmissíveis, estilos de vida e acesso ao atendimento médico, o Brasil apresenta uma prevalência geral de adultos fumantes de 18 anos ou mais de 12,6%, sendo que na região sul foram encontrados valores de 14,7%, superiores à média nacional (INCA, 2021). Estimativas globais anteriores já demonstraram a carga do tabagismo sobre a DPOC, sendo o tabaco responsável por mais de 75% dos casos da doença, além de ser atribuído a cerca de 49% das mortes por DPOC em homens adultos (U.S. NATIONAL CANCER INSTITUTE AND WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016).

No que se refere à morbidade, foram contabilizadas 109.995 internações vinculadas ao Capítulo CID-10 X- *Doenças do Aparelho Respiratório, Lista Morbidade CID-10 175 - Bronquite, enfisema e outras doenças pulmonares obstrutivas crônicas* na base do SIH/SUS. Considerando o total de internações registradas no país dentro do período estudado, estimado em 12.181.726, é possível calcular que este conjunto de situações clínicas selecionadas foi responsável por 0,9% de todas as hospitalizações no país. Destaca-se que tal classificação abrange os códigos CID-10 J40-J44, limitando uma desagregação maior dos dados, o que impossibilita distinguir exclusivamente a utilização dos serviços relacionada aos quadros de DPOC. É importante ressaltar ainda, que a DPOC, sendo uma doença de base para diversas comorbidades, nem sempre irá se configurar como a causa das hospitalizações, as quais podem ocorrer vinculadas a quadros cardiovasculares, psiquiátricos, osteomusculares e neoplásicos.

Quanto ao tempo de permanência e taxas de mortalidade hospitalar, foram encontrados valores médios nacionais de 6,3 dias e 8,08%, respectivamente, com variações discretas entre as regiões. A região sudeste apresentou os maiores índices, com média de 7,4 dias de internação e taxa de mortalidade de 9,84%, sendo que a associação direta entre o aumento das médias de permanência hospitalar e mortalidade relacionada já foi verificada em estudos prévios (JUNQUEIRA; DUARTE, 2013; SILVA *et al.*, 2014). Tal achado demonstra médias de mortalidade intra-hospitalar superiores a outros países. Montagnani *et al.* (2020), em estudo de base populacional que avaliou as hospitalizações e mortalidade decorrentes de exacerbações agudas da DPOC na Itália, obtiveram, a partir dos registros de uma base de dados de alta hospitalar, que durante o período de observação (de 2013 a 2014), 170.684 pacientes com DPOC foram hospitalizados, sendo que a média do tempo de permanência foi de 9,95 dias, e da taxa de mortalidade hospitalar, de 5,3%. Os autores apontaram que os valores encontrados corresponderam a 4,1% de todas as hospitalizações registradas no país dentro do período estudado, e que fatores como idade avançada, sexo masculino, histórico de exacerbações anteriores e presença de comorbidades foram significativamente associados com o aumento das taxas de mortalidade hospitalar (MONTAGNANI *et al.*, 2020).

A porcentagem sobre o total de internações foi semelhante entre os sexos masculino (51,33%) e feminino (48,67%). Em uma análise temporal de dez anos,

considerando os dados das internações registradas no SIH/SUS, houve uma redução no número total de internações, estimado em 147.238 em 2009, porém com ligeiro aumento da porcentagem de hospitalização por DPOC em mulheres, que antes configurava cerca de 45,86% do total (DATASUS, 2021). A mesma tendência foi destacada por Orozco-Beltrán e colaboradores (2021), em estudo de longa duração realizado na Espanha, visando avaliar a evolução das internações hospitalares por DPOC de acordo com o sexo no período de 1998 a 2018. Neste estudo, os autores identificaram que em 2018 foram registradas 77.134 internações por DPOC no país, sendo 60.944 de homens e 16.190 de mulheres, ressaltando que apesar da predominância de internações de pacientes do sexo masculino, houve um aumento de hospitalizações entre o sexo feminino, principalmente na faixa de 45-64 anos, resultado associado ao aumento da prevalência do tabagismo entre as mulheres, maior incidência de sintomas relacionados à ansiedade e depressão, maior impacto da dispneia associada à doença neste grupo, e considerável incidência de hipovitaminose D na população feminina do país (OROZCO-BELTRÁN *et al.*, 2021). As diferenças de fenótipo da DPOC entre os sexos têm sido destacadas por diversos estudos (GUT-GOBERT *et al.*, [s. d.]; TRIGUEROS; RIESCO; PÉREZ, 2019), demonstrando a necessidade de uma abordagem personalizada do tratamento na prevenção das exacerbações.

Em relação ao panorama dos custos, a partir da valoração das AIHs processadas pelo SIH/SUS no período, foi possível estimar um valor de R\$ 107.867.664,40 destinados ao manejo hospitalar de quadros de bronquite, enfisema e outras doenças pulmonares obstrutivas crônicas. Tal valor representa cerca de 8,2% dos custos totais com o cuidado relacionado ao grupo de doenças respiratórias no país, demonstrando que as exacerbações vinculadas a estes quadros, apesar de tratáveis, ainda imprimem um impacto econômico substancial sobre os recursos em saúde. Tais resultados são semelhantes ao descrito por Souliotis *et al.* (2017), em estudo com objetivo de explorar os custos diretos e indiretos da DPOC na Grécia e identificar quais os componentes de maior impacto econômico relacionados ao manejo da doença. Neste, os autores encontraram um custo total de €4.730 Euros, com os custos diretos e indiretos representando 62,5% e 37,5% do total, respectivamente. Foi identificado, ainda, que os custos preponderantes em relação à carga econômica foram as hospitalizações (€830) e admissões em unidades de terapia intensiva (UTI) (€ 454), e que os custos anuais de manutenção na fase

estável da doença foram estimados em € 835 Euros, concluindo que a DPOC é associada ao uso intensivo dos recursos de saúde e significativo impacto econômico (SOULIOTIS *et al.*, 2017). Resultados similares também foram apontados por Dal Negro (2019), em revisão que discutiu o custo da DPOC durante as últimas duas décadas na Itália, apresentando dados de estudos conduzidos em 2002, 2008 e 2015, nos quais os custos médios por paciente foram de € 1.801, € 2.723,7 e € 3.291 Euros, respectivamente, demonstrando uma tendência crescente do impacto econômico da doença, mesmo com as taxas do tabagismo em declínio na população geral do país. Ainda, em todos os estudos da revisão, os custos diretos representaram o maior componente dos custos totais, com as hospitalizações decorrentes das exacerbações correspondendo a 59,9% dos valores (DAL NEGRO, 2019).

Os valores médios de internação foram estimados em R\$ 980,66, com a maioria das regiões brasileiras apresentando resultados semelhantes aos nacionais. A região sudeste apresentou valores mais elevados, dado que pode ser atribuído às possíveis diferenças de manejo hospitalar da doença, incluindo especificidades do tratamento farmacológico e frequência da realização de procedimentos clínicos. Estudos prévios indicam a antibioticoterapia, média de permanência hospitalar e presença de comorbidades nos pacientes internados como fatores relacionados ao aumento do peso econômico das hospitalizações (LI *et al.*, 2018).

Os custos de manutenção da fase estável, conforme esperado, variaram de acordo com o estágio da doença, ficando em torno de R\$ 418,50 para o Estágio I, considerando a terapia farmacológica nas doses mínimas, até R\$ 4.257,53 para o Estágio IV, considerando a terapia nas doses máximas. Quanto à composição dos custos, é notável a carga do tratamento farmacológico, o qual correspondeu, em média, a 71% dos valores totais. É importante ressaltar também, que o custo relacionado ao tratamento e acompanhamento ambulatorial de um paciente no estágio I é cerca de 5 a 10 vezes menor em relação ao manejo do estágio IV, destacando a importância do diagnóstico precoce e controle da progressão da doença. Os valores encontrados alinham-se a dados internacionais que demonstram o aumento dos custos vinculados à severidade da doença. Stafyla *et al.* (2017), em estudo transversal realizado com 189 pacientes atendidos pelo departamento de pneumologia do Hospital Universitário de Larissa, na Grécia, com objetivo de avaliar o custo do tratamento de manutenção da DPOC e o impacto da crise financeira do

país sobre estes pacientes, estimaram um custo anual variando de € 615,44 Euros para pacientes no estágio I da doença até € 1.302,03 Euros, para pacientes no estágio IV. Os custos do tratamento farmacológico também foram estimados considerando a classificação ABCD, variando entre € 715,01 Euros para os pacientes classificados no grupo A, até € 1.101,05 Euros, para os pacientes do grupo D. Os autores ressaltaram que os custos com o tratamento medicamentoso da DPOC foram significativamente maiores para pacientes nos estágios mais severos da doença (estágios III e IV) e com alto risco de exacerbação (grupos C-D) (STAFYLA *et al.*, 2017). O impacto econômico da progressão da DPOC também foi descrito por Lisspers *et al.* (2018), em estudo retrospectivo que avaliou os custos diretos e indiretos associados à DPOC em uma coorte de pacientes da Suécia. Estes autores encontraram, durante 2013, custos diretos consideravelmente mais elevados entre os pacientes com DPOC (€ 13.179) em relação à população de referência elencada dentro dos serviços de atenção primária (€ 2.716), com os custos aumentando de acordo com a severidade da doença e idade (LISSPERS *et al.*, 2018).

Diante do contexto apresentado, é possível perceber o impacto econômico da DPOC, tanto a nível hospitalar quanto ambulatorial, na utilização dos recursos de saúde no Brasil. Apesar da plataforma do SIH/SUS não permitir uma desagregação maior dos dados acerca do valor das internações processadas pelo sistema de saúde, configura-se como notável a carga da DPOC sobre a utilização dos serviços hospitalares, sugerindo que há uma grande parcela de pacientes que necessita de atendimento. Mesmo com diretrizes clínicas definidas e disponibilidade de acesso aos medicamentos padronizados para o tratamento, existem fatores que podem impactar negativamente sobre o manejo da doença, levando o paciente a quadros frequentes de exacerbações. Um deles, o qual configura uma das chaves do tratamento de condições crônicas, é a falta de adesão. Na DPOC, o tratamento de manutenção é uma das estratégias fundamentais para o controle da doença, mas ainda se verifica uma baixa adesão pelos pacientes quando não há sintomatologia importante presente. Humenberger *et al.* (2018), em análise retrospectiva com 357 pacientes em um hospital terciário na Áustria, com objetivo de avaliar a associação entre a adesão à terapia medicamentosa e os respectivos estágios da DPOC, além da relação entre a adesão e as exacerbações da doença, demonstraram, entre os pacientes incluídos no estudo, que somente 33,6% apresentaram completa adesão

(>80%) ao tratamento, sendo que a adesão foi notavelmente maior entre pacientes em estágios mais avançados do quadro (GOLD III e IV), resultado associado à maior sintomatologia presente. Em relação às exacerbações, os autores encontraram resultados apontando que a baixa adesão foi associada a um menor risco de exacerbação, ressaltando, diante deste achado contraditório, que os pacientes com baixa adesão pertenciam predominantemente aos estágios GOLD I e II, apresentando, conseqüentemente, menor prejuízo da função pulmonar e menos sintomas (HUMENBERGER *et al.*, 2018). Chen et al (2020), em estudo retrospectivo conduzido a partir de uma base de dados na China, no período de janeiro de 2014 a dezembro de 2016, com objetivo de avaliar a associação entre a adesão à terapia de manutenção e exacerbações agudas em pacientes com DPOC, além dos custos relacionados, obtiveram que dos 11.708 pacientes incluídos no estudo, apenas 1.261 (10,8%) foram altamente aderentes ao tratamento. Os resultados da análise demonstram ainda que, dentre as terapias avaliadas, os pacientes tratados com a associação de LABA/ICS e alta adesão apresentaram uma redução de 34,8% de chance de hospitalização por exacerbações agudas (OR: 0,65; IC 95%: 0,54-0,79; $p < 0,001$) em relação ao grupo com baixa adesão, e uma redução de 24,4% das taxas de hospitalização (RR: 0,76; IC 95%: 0,65-0,87; $p < 0,001$). Os autores destacaram também que os custos relacionados às exacerbações foram reduzidos em 37,8% para pacientes altamente aderentes ao tratamento com LABA/ICS (CHEN *et al.*, 2020).

Estratégias para a melhoria da adesão à terapia medicamentosa entre os pacientes com DPOC já foram discutidas por López-Campos, Gallego e Hernández (2019), destacando como intervenções a educação em saúde do paciente, estímulos motivacionais, lembretes para tomada do medicamento e suporte do farmacêutico clínico no manejo da doença (LÓPEZ-CAMPOS; GALLEGO; HERNÁNDEZ, 2019). O papel do farmacêutico no acompanhamento dos quadros de DPOC tem sido descrito por diversos estudos, os quais ressaltam a importância deste profissional na racionalização do uso de medicamentos e prevenção das exacerbações, com consequente redução de hospitalizações (HESSO; GEBARA; KAYYALI, 2016). Dados mais recentes foram demonstrados por Abdulsalim e colaboradores (2020), em ensaio clínico randomizado realizado em um hospital terciário na Índia, com objetivo de avaliar o impacto de uma intervenção farmacêutica nos custos diretos sobre os medicamentos em pacientes com DPOC. Os autores estimaram que a

intervenção reduziu os custos associados à terapia em até 30,6% para pacientes em estágio IV da doença, demonstrando o potencial do acompanhamento estruturado destes profissionais sobre a carga econômica vinculada à DPOC no país (ABDULSALIM *et al.*, 2020)

Outro fator que pode impactar negativamente o tratamento e prevenção de exacerbações da DPOC são as falhas na indicação e dificuldades de acesso aos programas de reabilitação pulmonar. A iniciativa GOLD recomenda que os pacientes sejam acompanhados a partir do estágio II, porém estudos demonstram que na prática clínica ainda existem barreiras que afetam o suporte fisioterapêutico no manejo da doença. Oates *et al.* (2019), em análise exploratória qualitativa que identificou os facilitadores e barreiras da adesão aos programas de reabilitação pulmonar entre pacientes com DPOC, destacaram as limitações de saúde, falta de motivação, suporte social, dificuldades de transporte e encargos financeiros como os principais fatores de impacto negativo sobre a adesão aos programas (OATES *et al.*, 2019).

No que se refere ao tratamento medicamentoso, destaca-se a ausência de medicamentos classificados como LAMA padronizados dentro do Protocolo Clínico de manejo da DPOC no Brasil no período estudado. A última atualização da GOLD preconiza, para estágios avançados da doença e pacientes com maior sintomatologia (grupos B a D) a utilização de LAMA como agente broncodilatador, reservando a utilização da associação de LABA+ICS a pacientes sintomáticos com contagem de eosinófilos superior a 300 células/ μ l. Estudos prévios têm demonstrado a superioridade de broncodilatadores da classe LAMA em relação ao controle das exacerbações e melhora nos índices de qualidade de vida. Horita e colaboradores (2017), em revisão sistemática que comparou os benefícios e danos das associações entre LABA+LAMA *versus* LABA+ICS, encontraram, em 11 estudos incluindo 9839 participantes, superioridade da associação LABA+LAMA nos desfechos relacionados às taxas de exacerbação (OR 0.82 (IC 95%: 0.70 à 0.96, P = 0.01, I² = 17%), melhora no VEF1 (MD 0,08 L (IC 95%: 0,06 à 0,09 L, P < 0.0001, I² = 50%), redução do risco de pneumonia (OR 0.57 (IC 95% : 0.42 a 0.79, P = 0.0006, I² = 0%) e melhora nos resultados do *St. George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ) (MD -1.22 (IC 95%: -2.52 a 0.07, P = 0.06, I² = 71%). Tais dados foram acompanhados de evidência baixa a moderada, devido à inclusão substancial de pacientes em estágios avançados de DPOC e ao grau de

heterogeneidade de estudos verificado durante a análise. Também foi ressaltado pelos autores que 10 dos 11 estudos foram financiados por indústrias farmacêuticas, possível fonte de viés descrita durante a revisão, mas que durante a análise de sensibilidade houve a confirmação da robustez dos resultados agrupados (HORITA *et al.*, 2017)

A dificuldade de acesso relacionada à classe dos LAMA também vem sendo reportada. Tavakoli e colaboradores (2019), em estudo retrospectivo com uma coorte de 176.338 pacientes, com objetivo de avaliar as tendências de prescrições e custos das classes de medicamentos inalatórios mais utilizadas no Canadá, verificaram que ao final do período, em 2015, a classe de medicamentos mais prescrita foram os ICS (45,7% dos pacientes), seguidos pelos LABA (36,5% dos pacientes). A classe dos LAMA foi a menos utilizada, dado associado às dificuldades administrativas de acesso a estes medicamentos no país. Em relação ao panorama de custos, os autores demonstraram uma média anual de \$ 280 Dólares por paciente em 1997, aumentando para \$ 570,8 Dólares em 2015, sendo que neste último ano, os dispositivos inalatórios únicos combinados de ICS/LABA compreenderam 53,7% dos custos (TAVAKOLI *et al.*, 2019).

A falta de acessibilidade aos medicamentos classificados como LAMA pode desencadear ainda outros encargos sobre os sistemas de saúde, como processos de judicialização. Vargas-Pelaez e colaboradores (2019), em análise comparativa das causas e consequências da judicialização no acesso aos medicamentos em países da América Latina, sob a ótica de medicamentos como necessidades em saúde, encontraram, a partir de entrevistas estruturadas com profissionais envolvidos na Argentina, Brasil e Colômbia, a descrição dos efeitos negativos da judicialização, ressaltando-se a necessidade da criação de recursos administrativos adicionais para atender estas demandas, além do aumento dos custos operacionais e da complexidade da gestão do sistema de saúde (VARGAS-PELAEZ *et al.*, 2019). Szpak *et al.* (2019), em estudo exploratório brasileiro que teve por objetivo realizar um levantamento dos tipos de ações ajuizadas para o medicamento brometo de tiotrópio e investigar os locais com maiores demandas de solicitação no estado do Paraná, além de confrontar os resultados com os protocolos clínicos de referência do Ministério da Saúde e da GLOBAL, encontraram que entre 2010 e 2016 o brometo de tiotrópio apresentou um aumento de mais de 61% no número de unidades dispensadas, sendo o medicamento com o maior número de demandas

judiciais no estado, observando que um possível custo de aquisição do medicamento em questão seria menor do que o praticado pelo setor de demandas judiciais, o que representaria uma potencial economia de recursos públicos (SZPAK *et al.*, 2019).

A atualização de diretrizes clínicas é uma prática que colabora com a melhoria dos resultados de saúde em diferentes países, a medida que novas tecnologias são avaliadas com base nas melhores evidências disponíveis (MURAD, 2017). A iniciativa GOLD, como documento de referência internacional para o tratamento e acompanhamento da DPOC, apresenta atualizações constantes, como uma forma de guiar o manejo da doença em acordo com informações robustas e confiáveis, levando também a implicações econômicas favoráveis. Brožek *et al.* (2019), em estudo transversal que determinou as implicações econômicas das atualizações das diretrizes GOLD, considerando as edições de 2007, 2011 e 2017, estimaram, a partir de um grupo de 2597 pacientes atendidos na Polônia, que a atualização dos guias reduziu potencialmente os custos associados à terapia, resultado que foi associado à possível inclusão de novos medicamentos, como os inibidores da fosfodiesterase -4, e limitação da utilização de outras drogas, como os corticoides inalatórios (BROŽEK *et al.*, 2019). Por outro lado, as dificuldades na contextualização e implementação de diretrizes nacionais pode representar um obstáculo à terapia, como demonstrado por Tabyshova e colaboradores (2021), em revisão de escopo que avaliou sistematicamente as diretrizes nacionais de manejo da DPOC, com foco na identificação de potenciais lacunas no que se refere ao seu desenvolvimento, conteúdo, contexto e qualidade. Os autores avaliaram que as diretrizes desenvolvidas em países de índices socioeconômicos menores necessitam de ampliação de sua disponibilidade, além de um desenvolvimento e atualização de forma transparente, adaptando-se à realidade de cada comunidade (TABYSHOVA *et al.*, 2021).

No Brasil, a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), criada pela Lei 12.401, de 28 de abril de 2011, busca assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração de novas tecnologias em saúde, além de atuar na elaboração, revisão e atualização dos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, como uma forma de guiar os gestores no direcionamento de políticas e investimentos. A atualização do Protocolo Clínico da DPOC, além de trazer benefícios clínicos ao tratamento dos pacientes, também

pode representar uma forma de reduzir os custos associados à doença no país, visto que pode favorecer a redução nos episódios de exacerbações e hospitalizações associadas. A Portaria nº 66, de 29 de dezembro de 2020, incorporou os medicamentos em associação brometo de umeclidínio + trifenateato de vilanterol e brometo de tiotrópio monoidratado + cloridrato de olodaterol para o tratamento de pacientes com DPOC grave e muito grave (estágios 3 e 4), alto risco (grupos C e D) e demais critérios definidos no respectivo PCDT do Ministério da Saúde. Os efeitos da disponibilização desses medicamentos sobre o custo da doença no Brasil poderão ser avaliados em estudos futuros, mas o alinhamento do tratamento com o disposto pelas diretrizes internacionais se mostra promissor para a redução do impacto econômico da doença no país.

Quanto à fase estável da DPOC, é necessário, ainda, destacar o custo atual do manejo da doença considerando a sua prevalência na população brasileira. Cruz e Pereira (2020), em revisão sistemática que sumarizou a prevalência da DPOC no Brasil, encontraram, em 12 estudos incluídos na meta-análise, valores de 17% (IC 95%: 13-22%) entre adultos maiores de 40 anos (CRUZ; PEREIRA, 2020). Embora os dados epidemiológicos não relacionem a prevalência de acordo com a severidade da doença, é possível estimar, partindo-se das medidas de tendência central dos custos por estágio obtidos nesta análise, um valor de R\$ 29.036.988.226,85 destinados ao manejo da doença. Apesar de tal valor refletir apenas uma estimativa, podendo ser superestimado devido à falta de dados concisos sobre a proporção de indivíduos afetados em cada grau de severidade da doença, é visível a repercussão da DPOC sobre a demanda da utilização dos recursos de saúde no país. Sendo um quadro evitável, evidencia-se ainda mais a necessidade de incentivo à elaboração de estratégias que possam prevenir o surgimento da doença na população. A OMS preconiza como intervenções para a redução do impacto global da DPOC a cessação do tabagismo, estímulo à prática de atividade física, vacinação, uso adequado dos dispositivos inalatórios e acesso aos programas de reabilitação pulmonar. Além disso, a DPOC é uma das patologias inclusas no *Global Action Plan for the Prevention and Control of Noncommunicable Diseases (NCDs) 2013-2030*, estratégia global que visa reduzir a carga evitável de morbidade, mortalidade e incapacidade relacionada a doenças não transmissíveis, por meio da cooperação multissetorial entre os diferentes níveis de atenção à saúde. Tais ações configuram-se como peças-chaves na redução da ocorrência e agravamento da doença,

levando conseqüentemente à redução da carga econômica associada ao seu manejo clínico. A formulação de políticas para implantação destas estratégias é essencial para a melhoria do panorama DPOC no contexto global, uma vez que existe urgência em evitar que tal quadro se torne uma barreira à qualidade de vida e desenvolvimento socioeconômico da população.

5.1 LIMITAÇÕES

Nosso estudo apresenta algumas limitações. Apesar da grande disponibilidade de informações presentes na base de dados do DATASUS, a análise não contemplou as características demográficas dos pacientes, as quais podem apresentar reflexo sobre o desenvolvimento e agravamento do quadro clínico. Além disso, a plataforma utilizada possibilita apenas a análise pela técnica de macrocusteio, de menor precisão, devido à impossibilidade de desagregação dos dados pela classificação CID-10.

No que se refere às hospitalizações pela doença, é necessário destacar que os valores de internação contemplam apenas as diárias, não sendo contabilizados os custos com materiais, estrutura física e medicamentos. A falta de informações acerca da prevalência da DPOC por estágio da doença também impossibilitou a correlação das hospitalizações com a severidade do quadro, dado que poderia ser incluído ao custo total por paciente ao ano.

Quanto ao tratamento farmacológico, cabe citar que além dos custos explorados nesta análise, existem os encargos vinculados ao acesso de medicamentos pela saúde suplementar e via judicial, os quais podem imprimir um impacto importante sobre os valores totais.

Ainda, é importante mencionar que seria relevante a estimativa do risco relativo das comorbidades potencialmente vinculadas à DPOC, assim como seus respectivos custos ao sistema, de modo a fornecer um cálculo mais realístico do impacto da patologia sobre os recursos de saúde.

6 CONCLUSÃO

Apesar de ser considerada evitável, a DPOC ainda se configura como uma doença de importante mortalidade e morbidade no país. Mesmo com tendências de redução nos últimos anos, tal quadro ainda foi associado a 25% das mortes vinculadas a doenças respiratórias no país no período analisado, com as regiões sul e sudeste apresentando as maiores taxas, dado relacionado à prevalência do tabagismo nessas regiões.

Em relação à morbidade, foram verificadas 109.995 internações no período, demonstrando que ainda há uma parcela considerável de pacientes que necessitam de atendimento hospitalar decorrente de exacerbações da doença. A falta de adesão às terapias de manutenção, dificuldades no acesso à programas de reabilitação pulmonar e ausência de broncodilatadores da classe dos LAMA padronizados no período do estudo podem representar fatores de impacto negativo no controle da doença.

No que se refere ao panorama de custos, os valores relativos à utilização dos serviços hospitalares, obtidos por macrocusteio, foram estimados em de R\$ 107.867.664,40 Reais, representando cerca de 8,2% dos custos totais com o cuidado relacionado ao grupo de doenças respiratórias no país. Quanto aos valores alusivos ao manejo da fase estável da doença, a análise demonstrou que o custo do tratamento e acompanhamento ambulatorial de um paciente com DPOC pode variar de R\$ 418,50 até R\$ 4.257,53 Reais, destacando a severidade do quadro como o principal fator associado ao aumento dos custos por paciente. Ainda neste contexto, salientou-se a carga do tratamento farmacológico sobre a composição dos custos, o qual correspondeu, em média, a 71% dos valores totais referentes ao manejo da doença.

Considerando-se as estimativas atuais de prevalência da DPOC no Brasil, é salientada a necessidade da promoção e implementação de estratégias e políticas públicas efetivas, baseadas em evidências, na redução dos fatores de risco associados à doença, diagnóstico precoce e controle da progressão do quadro, além do incentivo à educação em saúde dos pacientes, visando, desta forma, mitigar o elevado impacto desta patologia sobre a utilização dos recursos de saúde, e reduzindo, conseqüente, a carga econômica apresentada.

REFERÊNCIAS

ABDULSALIM, S. et al. Impact of a Clinical Pharmacist Intervention on Medicine Costs in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease in India.

PharmacoEconomics - Open, [S. l.], v. 4, n. 2, p. 331–342, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s41669-019-0172-x>

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

Disponível em: <https://doi.org/10.7189/jogh.05.020415>

ARYAL, S.; DIAZ-GUZMAN, E.; MANNINO, D. M. Influence of sex on chronic obstructive pulmonary disease risk and treatment outcomes. **International Journal of COPD**, [S. l.], v. 9, p. 1145–1154, 2014. Disponível em:

<https://doi.org/10.2147/COPD.S54476>

BAI, J. W. et al. Smoking cessation affects the natural history of COPD.

International Journal of COPD, [S. l.], v. 12, p. 3323–3328, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.2147/COPD.S150243>

BARNES, P. J. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. **The Journal of allergy and clinical immunology**, v. 138(1), p. 16–27, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.05.011>

BEKKAT-BERKANI, R. et al. Seasonal influenza vaccination in patients with COPD: A systematic literature review. **BMC Pulmonary Medicine**, [S. l.], v. 17, n. 1, p. 1–15, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12890-017-0420-8>

BLANCO, I. et al. Geographical Distribution of COPD Prevalence in the Americas. **COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease**, [S. l.], v. 15, n. 4, p. 317–325, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/15412555.2018.1481936>

BMJ Best Practice. **Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)**. Disponível em: <<https://bestpractice.bmj.com/topics/pt-br/7/pdf/7/Doen%C3%A7a%20pulmonar%20obstrutiva%20cr%C3%B4nica%20%28DPOC%29.pdf>>. Acesso em 21 mai. 2021.

BOTTER, M. et al. Tratamento operatório das bolhas pulmonares gigantes. **Rev. Assoc. Med. Bras**, v.53 (3), p. 217-222, 2007. Disponível em:

<https://doi.org/10.1590/S0104-42302007000300018>

BRANDSMA, C. A. et al. Lung ageing and COPD: Is there a role for ageing in abnormal tissue repair? **European Respiratory Review**, [S. l.], v. 26, n. 146, p. 1–15, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1183/16000617.0073-2017>

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Portaria nº 609, de 6 de junho de 2013, retificada em 14 de junho de 2013. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. **Diário Oficial da União**, Brasília, 07 jun. 2013. Disponível em:

<<https://antigo.saude.gov.br/images/pdf/2014/junho/13/Portaria-609-de-2013.pdf>>. Acesso em 16 jun. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica – 2. ed. Brasília: **Ministério da Saúde**, 2014. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_diretriz_avaliacao_economica.pdf> Acesso em 23 abr. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais : Rename 2020 [recurso eletrônico]. Brasília : **Ministério da Saúde**, 2020. Disponível em:< <http://conitec.gov.br/images/Rename-2020.pdf>> Acesso em 03 ago. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. DIRETRIZ METODOLÓGICA: ESTUDOS DE MICROCUSTEIO APLICADOS A AVALIAÇÕES ECONÔMICAS EM SAÚDE. Brasília : **Ministério da Saúde**, 2019. Disponível em: <https://rebrats.saude.gov.br/images/Documentos/Diretriz_Metodologica_Estudos_d_e_Microcusteio_Aplicados_a_Avaliacoes_Economicas_em_Saude.pdf> Acesso em 03 ago. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Portaria Conjunta nº 66, de 29 de dezembro de 2020. Torna pública a decisão de incorporar o brometo de umeclidínio + trifenatato de vilanterol, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde, e recomendar a incorporação do brometo de tiotrópio monoidratado + cloridrato de olodaterol para o tratamento de pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica graves e muito graves (estágio 3 e 4), com alto risco (C e D) e demais critérios definidos no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. **Diário Oficial da União**, Brasília, 28 dez. 2020. Disponível em: <http://www.conitec.gov.br/images/Relatorios/Portaria/2020/20201229_Portaria_SCTIE_66.pdf> Acesso em 06 out.2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis. Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações. Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais [recurso eletrônico] – 5. ed. – Brasília: **Ministério da Saúde**, 2019. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_centros_imunobiologicos_especiais_5ed.pdf> Acesso em 04 ago. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Portaria Conjunta nº 10, de 16 de abril de 2020. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Tabagismo. **Diário Oficial da União**, Brasília, 24 abr.

2020. Disponível em:

<http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT_Tabagismo.pdf> Acesso em 18 mai. 2021.

BROŹEK, G. M. et al. Costs of pharmacotherapy of chronic obstructive pulmonary disease in relation to changing Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease guidelines (2007, 2011, and 2017 updates). **Polish Archives of Internal Medicine**, [S. l.], v. 129, n. 5, p. 308–315, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.20452/pamw.4487>

BURKES, R. M.; PANOS, R. J. Ultra Long-Acting β -Agonists in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. **Journal of experimental pharmacology**, v. 12, p. 589–602, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.2147/JEP.S259328>

CALVERLEY, P. M. A. et al. Determinants of exacerbation risk in patients with COPD in the TIOSPIR study. **International Journal of COPD**, [S. l.], v. 12, p. 3391–3405, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.2147/COPD.S145814>

CAMPOS, H. S.; CAMARGOS, P. A. M. Broncodilatadores. **Pulmão RJ**, [S. l.], v. 21, n. 2, p. 60–64, 2012. Disponível em: <http://www.sopterj.com.br/wp-content/themes/_sopterj_redesign_2017/_revista/2012/n_02/10.pdf> Acesso em 05 ago. 2021.

CARDOSO, J. et al. Prediction of severe exacerbations and mortality in COPD The role of exacerbation history and inspiratory capacity/total lung capacity ratio. **International Journal of COPD**, [S. l.], v. 13, p. 1105–1113, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.2147/COPD.S155848>

CHEN, R. et al. Association between adherence to maintenance medication in patients with COPD and acute exacerbation occurrence and cost in china: A retrospective cohort database study. **International Journal of COPD**, [S. l.], v. 15, p. 963–971, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.2147/COPD.S234349>

CHEN, X. et al. Costs of chronic obstructive pulmonary disease in urban areas of China: A cross-sectional study in four cities. **International Journal of COPD**, [S. l.], v. 11, n. 1, p. 2625–2632, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.2147/COPD.S118523>

COPD GLOBAL INITIATIVE. **Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD) - 2020 Report**. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, [S. l.], 2020. Disponível em: <<https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/11/GOLD-2020-REPORT-ver1.0wms.pdf>>. Acesso em 19 mai. 2020.

CRAIG, T. J.; HENAO, M. P. Advances in managing COPD related to α 1-antitrypsin deficiency: An under-recognized genetic disorder. **Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology**, [S. l.], v. 73, n. 11, p. 2110–2121, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/all.13558>

CRANSTON, J. M. et al. Domiciliary oxygen for chronic obstructive pulmonary disease. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, [S. l.], v.4, CD001744, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd001744.pub2>

CRINER, R. N.; HAN, M. K. Copd care in the 21st century: A public health priority. **Respiratory Care**, [S. l.], v. 63, n. 5, p. 591–600, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.4187/respcare.06276>

CRUZ, M. M.; PEREIRA, M. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease in Brazil: A systematic review and meta-analysis. **Ciência e Saúde Coletiva**, [S. l.], v. 25, n. 11, p. 4547–4557, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1413-812320202511.00222019>

DAL NEGRO, R. COPD: The Annual Cost-Of-Illness during the Last Two Decades in Italy, and Its Mortality Predictivity Power. **Healthcare**, [S. l.], v. 7, n. 1, p. 35, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/healthcare7010035>

DENIZ, S. et al. Clinical factors and comorbidities affecting the cost of hospital-treated COPD. **International Journal of COPD**, [S. l.], v. 11, n. 1, p. 3023–3030, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.2147/COPD.S120637>

DEPARTAMENTO DE INFORMÁTICA DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE (DATASUS). **Tabnet**. Disponível em: <<https://datasus.saude.gov.br/informacoes-de-saude-tabnet/>> Acesso em 04 ago. 2021.

DESLEE, G. et al. Impact of current cough on health-related quality of life in patients with COPD. **International Journal of COPD**, [S. l.], v. 11, n. 1, p. 2091–2097, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.2147/COPD.S106883>

DOMEJ, W.; OETTL, K.; RENNER, W. Oxidative stress and free radicals in COPD-implications and relevance for treatment. **International Journal of COPD**, [S. l.], v. 9, p. 1207–1224, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.2147/COPD.S51226>

DUFFY, S. P.; CRINER, G. J. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Evaluation and Management. **Medical Clinics of North America**, [S. l.], v. 103, n. 3, p. 453–461, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2018.12.005>

EISNER, M. D. et al. An official American Thoracic Society public policy statement: Novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, [S. l.], v. 182, n. 5, p. 693–718, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1164/rccm.200811-1757ST>

ELBEHAIRY, A. F. et al. Pulmonary gas exchange abnormalities in mild chronic obstructive pulmonary disease: Implications for dyspnea and exercise intolerance. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 191(12), p. 1384–1394. Disponível em: <https://doi.org/10.1164/rccm.201501-0157OC>

FERNANDES, F. L. A. et al. Recomendações para o tratamento farmacológico da DPOC: perguntas e respostas. **J Bras Pneumol**, v.43, n.4, p. 290-301, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1806-37562017000000153>

FORD, E. S. et al. 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**, [S. l.], v. 147, n. 1, p. 31–45, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1378/chest.14-0972>

FRANCO, C. A. B, LEAL, R., KISSMANN, G. DPOC - o tratamento do paciente grave. **Pulmão RJ**, v.1(1), p. 54-61, 2009. Disponível em: http://www.sopterj.com.br/wp-content/themes/_sopterj_redesign_2017/_revista/atualizacao_tematica/08.pdf. Acesso em 02 ago. 2021.

GOLPE, R. et al. Mortality in COPD patients according to clinical phenotypes. **International Journal of COPD**, [S. l.], v.13, p. 1433–1439, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.2147/copd.s159834>

GÓMEZ SÁENZ, J. T. et al. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica: Morbimortalidad e impacto sanitario. **Semergen**, [S. l.], v. 40, n. 4, p. 198–204, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.semerng.2013.12.009>

GONÇALVES-MACEDO, L. et al. Tendências da morbidade e mortalidade da DPOC no Brasil, de 2000 a 2016. **J Bras Pneumol**, [S. l.], v. 45, n. 6, p. 1–8, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1806-3713/e20180402>

GRAÇA, N. DPOC na Terapia Intensiva - O que há de novo?. **Pulmão RJ**, v. 24(3), p. 15-19, 2015. Disponível em: http://www.sopterj.com.br/wp-content/themes/_sopterj_redesign_2017/_revista/2015/n_03/06.pdf Acesso em 05 ago. 2021.

GUIMARÃES, P.; BARBOSA, M.; LARANJEIRA, N. Estudos de farmacoeconomia e análises econômicas : conceitos básicos. **Rev Bras Hipertens**, [S. l.], v. 14, n. 4, p. 265–268, 2007. Disponível em: <http://departamentos.cardiol.br/dha/revista/14-4/11-farmacoeconomia.pdf> Acesso em 03 ago. 2021.

GUT-GOBERT, C. et al. Women and COPD: do we need more evidence?. **European Respiratory review**, v. 28(151), 180055. Disponível em: <https://doi.org/10.1183/16000617.0055-2018>

HARTMANN-BOYCE, J. et al. Nicotine replacement therapy versus control for smoking cessation. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, [S. l.], v.5 (5), CD000146, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000146.pub5>

HESSO, I.; GEBARA, S. N.; KAYYALI, R. Impact of community pharmacists in COPD management: Inhalation technique and medication adherence. **Respiratory Medicine**, [S. l.], v. 118, p. 22–30, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2016.07.010>

HOGG, J. C.; TIMENS, W. The Pathology of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. **Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease**, [S. l.], v. 4, n. 1, p. 435–459, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1146/annurev.pathol.4.110807.092145>

HORITA, N. et al. Long-acting muscarinic antagonist (LAMA) plus long-acting beta-agonist (LABA) versus LABA plus inhaled corticosteroid (ICS) for stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Cochrane Database of Systematic Reviews**, [S. l.], v.2 (2), CD012066, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012066.pub2>

HUBER, M. B. et al. Comorbid influences on generic health-related quality of life in COPD: A systematic review. **PLoS ONE**, [S. l.], v. 10, n. 7, p. 1–18, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0132670>

HUGHES, J. R. et al. Antidepressants for smoking cessation. **The Cochrane database of systematic reviews**, 2014(1), CD000031, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000031.pub4>

HUMENBERGER, M. et al. Adherence to inhaled therapy and its impact on chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **BMC Pulmonary Medicine**, [S. l.], v. 18, n. 1, p. 1–6, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12890-018-0724-3>

HUSEREAU D. et al. Consolidated health economic evaluation reporting standards (CHEERS) - Explanation and elaboration: A report of the ISPOR health economic evaluations publication guidelines good reporting practices task force. *Value Health*, v. 16, n.2, p. 231-250, 2013. Disponível em: [10.1016/j.jval.2013.02.002](https://doi.org/10.1016/j.jval.2013.02.002).

IHEANACHO, I. et al. Economic burden of chronic obstructive pulmonary disease (COPD): A systematic literature review. **International Journal of COPD**, [S. l.], v. 15, p. 439–460, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.2147/COPD.S234942>

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Estimativas da população residente no Brasil e Unidades de Federação com data de referência em 1º de julho de 2019**. Disponível em: https://ftp.ibge.gov.br/Estimativas_de_Populacao/Estimativas_2019/estimativa_dou_2019.pdf Acesso em 23 jun. 2021.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Pesquisa Nacional de Saúde 2013: Indicadores de saúde e mercado de trabalho**. Disponível em: <https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv97329.pdf> Acesso em 23 jun. 2021.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Pesquisa Nacional de Saúde 2019: Informações sobre domicílios, acesso e utilização dos serviços de saúde: Brasil, Grandes Regiões e Unidades da Federação**. Disponível em: <https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv101748.pdf> Acesso em 23 jun. 2021.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (INCA). **Programa Nacional de Controle do Tabagismo**. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/programa-nacional-de-controle-do-tabagismo>. Acesso em 18 mai. 2021.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (INCA). **Dados e números da prevalência do tabagismo**. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/es/node/1415>> Acesso em 04 ago. 2021.

JENKINS, A. R. et al. Efficacy of supervised maintenance exercise following pulmonary rehabilitation on health care use: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of COPD*, v.13, p. 257–273, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.2147/COPD.S150650>

JO, C. Cost-of-illness studies: concepts, scopes, and methods. **Clinical and molecular hepatology**, [S. l.], v. 20, n. 4, p. 327–337, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.3350/cmh.2014.20.4.327>

JOHNSON, K. M. et al. Heterogeneity in the respiratory symptoms of patients with mild-moderate COPD. **International Journal of COPD** [S. l.], v. 13, p.3983–3995, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.2147/COPD.S184424>

JUNQUEIRA, R. M. P.; DUARTE, E. C. Fatores associados à chance para a mortalidade hospitalar no Distrito Federal. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, [S. l.], v. 22, n. 1, p. 29–39, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.5123/s1679-49742013000100003>

LANDIS, S. H. et al. Continuing to confront COPD international patient survey: Methods, COPD prevalence, and disease burden in 2012-2013. **International Journal of COPD**, [S. l.], v. 9, p. 597–607, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.2147/COPD.S61854>

LEE, P. N.; FRY, J. S. Systematic review of the evidence relating FEV1 decline to giving up smoking. **BMC Medicine**, [S. l.], v. 8, n. 1, p. 84, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/1741-7015-8-84>

LI, Meng et al. Factors contributing to hospitalization costs for patients with COPD in China: A retrospective analysis of medical record data. **International Journal of COPD**, [S. l.], v. 13, p. 3349–3357, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.2147/COPD.S175143>

LISSPERS, K. et al. Economic burden of COPD in a Swedish cohort: The ARCTIC study. **International Journal of COPD**, [S. l.], v. 13, p. 275–285, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.2147/COPD.S149633>

LIU, Y. et al. Smoking duration, respiratory symptoms, and COPD in adults aged ≥45 years with a smoking history. **International Journal of COPD**, v.10, p.1409–1416, 2015. <https://doi.org/10.2147/COPD.S82259>

LÓPEZ-CAMPOS, J. L.; GALLEGO, E. Q.; HERNÁNDEZ, L. C. Status of and strategies for improving adherence to COPD treatment. **International Journal of COPD**, [S. l.], v. 14, p.1503–1515, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.2147/COPD.S170848>

LÓPEZ-CAMPOS, J. L.; TAN, W.; SORIANO, J. B. Global burden of COPD. **Respirology**, [S. l.], v. 21, n. 1, p. 14–23, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/resp.12660>

LØKKE, A. et al. Developing COPD: A 25 year follow up study of the general population. **Thorax**, [S. l.], v. 61, n. 11, p. 935–939, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/thx.2006.062802>

MATHERS, C. D.; LONCAR, D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. **PLoS Medicine**, [S. l.], v. 3, n. 11, p. 2011–2030, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0030442>

MCCARTHY, B. et al. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, [S. l.], n.2, CD003793, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003793.pub3>

MESQUITA, C. B. et al. Impact of adherence to long-term oxygen therapy on patients with COPD and exertional hypoxemia followed for one year. **J Bras Pneumol**, v.44(5), p.390-397, 2018. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbpneu/a/8Tr3VyjnSQSxNPgjCGFwmNH/?format=pdf&lang=en> Acesso em 03 ago. 2021.

METE, B. et al. Prevalence of malnutrition in COPD and its relationship with the parameters related to disease severity. **International Journal of COPD**, [S.l.], v. 13, p. 3307–3312, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.2147/COPD.S179609>

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Informe Técnico - 21ª Campanha Nacional de Vacinação contra a Influenza, 2019**. Disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/fevereiro/28/Informe-Cp-Influenza-28-02-2019-final.pdf> Acesso em 04 ago. 2021.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Relatório de recomendação nº585 – Broncodilatadores Antagonistas Muscarínicos de Longa Ação (LAMA) + Agonistas Beta2-Adrenérgicos de Longa Ação (LABA) para o tratamento de pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. **Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias ao SUS (CONITEC)**, Brasília, dez. 2020. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2020/20201229_Relatorio_585_LAMA_LABA_DPOC.pdf Acesso em 02 ago. 2021.

MIRAVITLLES, M. et al. The variability of respiratory symptoms and associated factors in COPD. **Respiratory Medicine**, [S. l.], v. 129, p. 165–172, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2017.06.017>

MIRAVITLLES, M.; RIBERA, A. Understanding the impact of symptoms on the burden of COPD. **Respiratory Research**, [S. l.], v. 18, n. 1, p. 1–11, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12931-017-0548-3>

MONTAGNANI, A. et al. Hospitalization and mortality for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD): An Italian population-based study. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, [S. I.], v. 24, n. 12, p. 6899–6907, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.26355/eurrev_202006_21681

MÜLLEROVA, H. et al. Hospitalized exacerbations of COPD: Risk factors and outcomes in the ECLIPSE cohort. **Chest**, [S. I.], v. 147, n. 4, p. 999–1007, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1378/chest.14-0655>

MURAD, M. H. Clinical Practice Guidelines: A Primer on Development and Dissemination. **Mayo Clinic Proceedings**, [S. I.], v. 92, n. 3, p. 423–433, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2017.01.001>

NEGEWO, N. A.; GIBSON, P. G.; MCDONALD, V. M. COPD and its comorbidities: Impact, measurement and mechanisms. **Respirology**, [S.I.], v. 20, n. 8, p. 1160–1171, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/resp.12642>

NGUYEN, H. T. et al. Nutritional status, dietary intake, and health-related quality of life in outpatients with COPD. **International Journal of COPD**, [S. I.], v. 14, p. 215–226, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.2147/COPD.S18132>

NUNES, S. E. A. **Estimativa dos custos da doença pneumocócica e estudo de custo-efetividade da introdução universal da vacina anti-pneumocócica 10-valente no Brasil**. 179 f. Tese (Doutorado em Medicina Tropical e Saúde Pública) - Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2014. Disponível em: <<https://repositorio.bc.ufg.br/tede/bitstream/tede/7547/5/Tese%20-%20Sheila%20Elke%20Ara%C3%BAjo%20Nunes%20-%202014.pdf>>. Acesso em 25 jun. 2021.

OATES, G. R. et al. Adherence to Pulmonary Rehabilitation in COPD: A QUALITATIVE EXPLORATION of PATIENT PERSPECTIVES on BARRIERS and FACILITATORS. **Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention**, [S. I.], v. 39, n. 5, p. 344–349, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/HCR.0000000000000436>

OBA, Y. et al. Dual combination therapy versus long-acting bronchodilators alone for chronic obstructive pulmonary disease (COPD): A systematic review and network meta-analysis. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, [S.I.], n. 12, CD012620, v. 2018, n. 12, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012620.pub2>

OLIVEIRA, M. L. Bases metodológicas para estudos de Custo da Doença no Brasil. **Rev. Nutri.** [S. I.], v. 27, n. 5, p. 585–595, 2014. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/rn/a/TdWR4NCZ8V7dXSZ7xG6dRmQ/?format=pdf&lang=pt>> Acesso em 03 ago. 2021.

OROZCO-BELTRÁN, D. et al. Trends in Hospital Admissions for Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Men and Women in Spain, 1998 to 2018. **Journal of Clinical**

Medicine, [S. l.], v. 10, n. 7, p. 1529, 2021. Disponível em:
<https://doi.org/10.3390/jcm10071529>

OUELLETTE, D. R., LAVOIE, K. L. Recognition, diagnosis, and treatment of cognitive and psychiatric disorders in patients with COPD. **International Journal of COPD**, v.12, p. 639–650, 2017. Disponível em:
<https://doi.org/10.2147/COPD.S123994>

PAULA, U. et al. Poluição do ar ambiental : efeitos respiratórios. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, [S. l.], v. 47, n. 1, p. 1–13, 2021. Disponível em:
<<https://www.scielo.br/j/jbpneu/a/Y8XSDqxcnfs3jphjFV6FmLD/?format=pdf&lang=pt>>
Acesso 03 ago. 2021.

PAULIN, L. M. et al. Occupational exposures are associated with worse morbidity in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, [S. l.], v. 191, n. 5, p. 557–565, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1164/rccm.201408-1407OC>

PELGRIM, C. E. et al. Higher prescription of antidepressants and/or anxiolytics among Chronic Obstructive Pulmonary Disease patients. **Therapeutic Advances in Respiratory Disease**, [S. l.], v. 15, p. 1–9, 2021. Disponível em:
<https://doi.org/10.1177/1753466620961696>

PINHO, M. M.; VEIGA, P. A. C. V. Cost-utility analysis as a mechanism for allocation of health care resources: A review of the debate. **Cadernos de Saúde Pública**, [S. l.], v. 25, n. 2, p. 239–250, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s0102-311x2009000200002>

PINTO, M. et al. Carga de doença atribuível ao uso do tabaco no Brasil e potencial impacto do aumento de preços por meio de impostos. Documento técnico IECS N° 21. **Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria**, Buenos Aires, 2017. Disponível em: < <https://actbr.org.br/uploads/arquivos/Reporte-completo.pdf> > Acesso em 02 ago. 2021.

POLLOK, J. et al. Psychological therapies for the treatment of depression in chronic obstructive pulmonary disease. **The Cochrane database of systematic reviews**, v. 3(3), CD012347, 2019. Disponível em:
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD012347.pub2>

PRUDENTE, R. et al. Predictors of mortality in patients with COPD after 9 years. **International Journal of COPD**, [S. l.], v. 13, p. 3389–3398, 2018. Disponível em:
<https://doi.org/10.2147/COPD.S174665>

PUHAN, M. A. et al. Pulmonary rehabilitation following exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. **The Cochrane database of systematic reviews**, v.12(12), CD005305, 2016. Disponível em:
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD005305.pub4>

- RABE, K. F., WATZ, H. Chronic obstructive pulmonary disease. **Lancet**, v. 389, n.10082, p.1931-1940, 2017. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31222-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31222-9)
- RAJU, S. et al. Rural residence and poverty are independent risk factors for chronic obstructive pulmonary disease in the United States. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, [S. l.], v. 199, n. 8, p. 961–969, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1164/rccm.201807-1374OC>
- REVORÊDO, L. S. et al. O uso da técnica delphi em saúde. **Arq. Ciênc. Saúde**, [S. l.], v. 22, n. 2, p. 16–21, 2015. Disponível em: <https://www.cienciasdasaude.famerp.br/index.php/racs/article/view/136/61> Acesso em 04 ago. 2021.
- ROGLIANI, P. et al. LABA/LAMA fixed-dose combinations in patients with COPD: a systematic review. **International Journal of COPD**, [S. l.], v. 13, p. 3115- 3130, 2018. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.2147/COPD.S170606>
- RUSSO, R. et al. Prevalence of alpha-1 antitrypsin deficiency and allele frequency in patients with COPD in Brazil. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, [S. l.], v. 42, n. 5, p. 311–316, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1806-37562015000000180>
- RYRSØ, C. K. et al. Lower mortality after early supervised pulmonary rehabilitation following COPD-exacerbations: a systematic review and meta-analysis. **BMC pulmonary medicine**, v. 18(1), p. 154, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12890-018-0718-1>
- SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças Não-Transmissíveis. **Principais causas de morte**. Disponível em: <http://svs.aids.gov.br/dantps/centrais-de-conteudos/paineis-de-monitoramento/mortalidade/gbd-brasil/principais-causas/>. Acesso em 13 jan.2021.
- SEGAL, L. N.; MARTINEZ, F. J. Chronic obstructive pulmonary disease subpopulations and phenotyping. **The Journal of allergy and clinical immunology**, [S. l.], v. 141(6), p. 1961–1971, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.02.035>
- SILVA, A. M. N. et al. Factors that contribute to prolonged length of stay in the hospital environment. **Revista de Pesquisa Cuidado é Fundamental Online**, [S. l.], v. 6, n. 4, p. 1590–1600, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.9789/2175-5361.2014.v6i4.1590-1600>
- SILVA, L. K. Avaliação tecnológica e análise custo-efetividade em saúde: a incorporação de tecnologias e a produção de diretrizes clínicas para o SUS. **Ciência & Saúde Coletiva**, [S. l.], v. 8, n. 2, p. 501–520, 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s1413-81232003000200014>
- SILVA, E. N.; SILVA, M. T.; PEREIRA, M. G. Estudos de avaliação econômica em saúde: definição e aplicabilidade aos sistemas e serviços de saúde. **Epidemiol.**

- Serv. Saúde**, v. 25, n. 1, p. 205-207, 2016. Disponível em: <http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-49742016000100023&lng=pt&nrm=iso> Acesso em 02 ago. 2021.
- SILVERMAN, E. K. Genetics of COPD. **Annual review of physiology**, v. 82, p. 413–431, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021317-121224>
- SORIANO, J. B. et al. Prevalence and attributable health burden of chronic respiratory diseases, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. **The Lancet Respiratory Medicine**, [S. l.], v. 8, n. 6, p. 585–596, 2020. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30105-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30105-3)
- SOULIOTIS, K. et al. The direct and indirect costs of managing Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Greece. **International Journal of COPD**, [S.l.], v. 12, p. 1395–1400, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.2147/COPD.S132825>
- SPRUIT, M. A. et al. An official American thoracic society/European respiratory society statement: Key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, [S. l.], v. 188, n. 8, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1164/rccm.201309-1634ST>
- STAFYLA, E. et al. The pharmacological cost of COPD during greek economic crisis. **International Journal of COPD**, [S. l.], v. 12, p. 461–466, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.2147/COPD.S123095>
- STOCKLEY, R. A. Neutrophils and Protease/Antiprotease Imbalance. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v.160 (5 Pt 2), f.49–52, 1999. Disponível em: https://doi.org/10.1164/ajrccm.160.supplement_1.13
- SUISSA, S. et al. Inhaled corticosteroids in COPD and the risk of serious pneumonia. **Thorax**, [S. l.], v. 68, n. 11, p. 1029–1036, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2012-202872>
- SZPAK, R. et al. Legal demands of the tiotropium bromide for treatment of chronic obstructive pulmonary disease and their financial impact for the State of Paraná, Brazil. **Einstein** (São Paulo), v. 18, p. 1–7, 2019. Disponível em: https://doi.org/10.31744/einstein_journal/2020GS4442
- TABYSHOVA, A. et al. Gaps in COPD Guidelines of Low- and Middle-Income Countries: A Systematic Scoping Review. **Chest**, [S. l.], v. 159, n. 2, p. 575–584, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.09.260>
- TAN, S. S. **Microcosting in economic evaluations: Issues of accuracy, feasibility, consistency and generalisability**. Disponível em: <<https://core.ac.uk/download/pdf/18510449.pdf>> Acesso em 03 ago. 2021.
- TAVAKOLI, H. et al. Trends in prescriptions and costs of inhaled medications in chronic obstructive pulmonary disease: A 19-year population-based study from Canada. **International Journal of COPD**, [S. l.], v. 14, p. 2003–2013, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.2147/COPD.S210897>

TERZANO, C. et al. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) exacerbation: Impact of comorbidities on length and costs during hospitalization. **European review for medical and pharmacological sciences**, [S. l.], v. 21, n. 16, p. 3680–3689, 2017. Disponível em: https://doi.org/10.26355/eurrev_201708_13285

TRIGUEROS, J. A.; RIESCO, J. A.; PÉREZ, J. Clinical Features Of Women With COPD : Sex Differences In A Cross-Sectional Study In Spain (“The ESPIRAL-ES Study”). **International Journal of COPD**, v.14, p. 2469–2478, 2019. Disponível em: doi: 10.2147/COPD.S217921

U.S. NATIONAL CANCER INSTITUTE AND WORLD HEALTH ORGANIZATION. **The Economics of Tobacco and Tobacco Control. National Cancer Institute Tobacco Control Monograph 21**. NIH Publication n. 16-CA-8029A. Bethesda, MD: U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute, and Geneva, CH: World Health Organization; 2016. Disponível em: <https://cancercontrol.cancer.gov/sites/default/files/2020-08/m21_complete.pdf> Acesso em 04 ago. 2021.

VAN EERD, E. A. M. et al. Smoking cessation for people with chronic obstructive pulmonary disease. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, [S. l.], v. 2016, n. 8, CD010744, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010744.pub2>

VANNI, T. et al. Avaliação Econômica em Saúde: Aplicações em Doenças Infecciosas. **Cadernos de Saúde Pública**, [S. l.], v. 25, n. 12, p. 2543–2552, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s0102-311x2009001200002>

VARGAS-PELAEZ, C. M. et al. Judicialization of access to medicines in four Latin American countries: A comparative qualitative analysis. **International Journal for Equity in Health**, [S. l.], v. 18, n. 1, p. 1–14, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12939-019-0960-z>

VARMAGHANI, M. et al. Global prevalence of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Systematic review and meta-analysis. **Eastern Mediterranean Health Journal**, [S. l.], v. 25, n. 1, p. 47–57, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.26719/emhj.18.014>

VOGELMEIER, C. F. et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 report. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, [S. l.], v. 195, n. 5, p. 557–582, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1164/rccm.201701-0218PP>

WALTERS J.A. et al. Pneumococcal vaccines for preventing pneumonia in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. **The Cochrane database of systematic reviews**, v. 1(1), CD001390, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001390.pub4>

WANG, Y. et al. Factors associated with a prolonged length of stay after acute exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (AECOPD). **International**

Journal of COPD, [S. l.], v. 9, p. 99–105, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.2147/COPD.S51467>

WHEATON, A. G. et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Smoking Status — United States, 2017. **MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report**, [S. l.], v. 68, n. 24, p. 533–538, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6824a1>

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Chronic obstructive pulmonary disease (COPD)**. Disponível em: <[https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd))>. Acesso em 02 ago. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO highlights huge scale of tobacco-related lung disease deaths (2019)**. Disponível em: <<https://www.who.int/news/item/29-05-2019-who-highlights-huge-scale-of-tobacco-related-lung-disease-deaths>>. Acesso em 02 ago. 2021.

XIAO, T. et al. Prevalence of anxiety and depression symptoms and their associated factors in mild COPD patients from community settings, Shanghai, China: A cross-sectional study. **BMC Psychiatry**, [S. l.], v. 18, n. 1, p. 1–7, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12888-018-1671-5>

ZUBAIR, T. et al. Role of passive smoking in non-smoking related chronic obstructive pulmonary disease. **Journal of the Pakistan Medical Association**, [S. l.], v. 68, n. 9, p. 1310–1315, 2018. Disponível em: <<https://jpma.org.pk/PdfDownload/8843>> Acesso em 03 ago. 2021.

APÊNDICE I – QUESTIONÁRIO ENCAMINHADO AOS PROFISSIONAIS MÉDICOS DA ÁREA DA PNEUMOLOGIA, VISANDO O ESTABELECIMENTO DAS FREQUÊNCIAS MÉDIAS DE CADA PROCEDIMENTO CLÍNICO REALIZADO DURANTE O ACOMPANHAMENTO DE PACIENTES COM DPOC.

PAINEL DE ESPECIALISTAS - PNEUMOLOGIA

Prezado Dr.(a), considerando sua prática clínica de atendimento a pacientes com **Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC)**, preencha o quadro abaixo com a frequência média estimada de cada procedimento realizado a nível ambulatorial e hospitalar, de acordo com as classificações segundo grau de obstrução do fluxo aéreo (Estágios GOLD I, II, III, IV) e sintomatologia (Classificação GOLD ABCD).

Legenda:

- (5) Muito frequente - 5 vezes ou mais
- (4) Frequente - 4 vezes
- (3) Periódico - 3 vezes
- (2) Ocasional - 2 vezes
- (1) Raro- 1 vez

Abaixo segue um exemplo. Em caso de dúvidas, por favor sinta-se à vontade para entrar em contato com a nossa equipe.

Suellen Mendes – Farmacêutica SESA /PR, Mestranda em Assistência Farmacêutica PPGASFAR/UFPR. Tel: (41) 99953-0107 email: suellenmdes@gmail.com

Procedimento	Estágio DPOC	Classificação ABCD
<i>Consulta de acompanhamento</i>	<i>GOLD I: 2 GOLD II:2 GOLD III:4 GOLD IV:4</i>	<i>GOLD A: 1 GOLD B: 3 GOLD C: 2 GOLD D:4</i>

**Atendimento ambulatorial (fase estável) –
Estimativa da frequência média de cada procedimento AO ANO**

Procedimento	Estágio DPOC	Classificação ABCD
Consulta de acompanhamento	GOLD I: GOLD II: GOLD III: GOLD IV:	GOLD A: GOLD B: GOLD C: GOLD D:
Espirometria	GOLD I: GOLD II: GOLD III: GOLD IV:	GOLD A: GOLD B: GOLD C: GOLD D:
Hemograma completo	GOLD I: GOLD II: GOLD III: GOLD IV:	GOLD A: GOLD B: GOLD C: GOLD D:

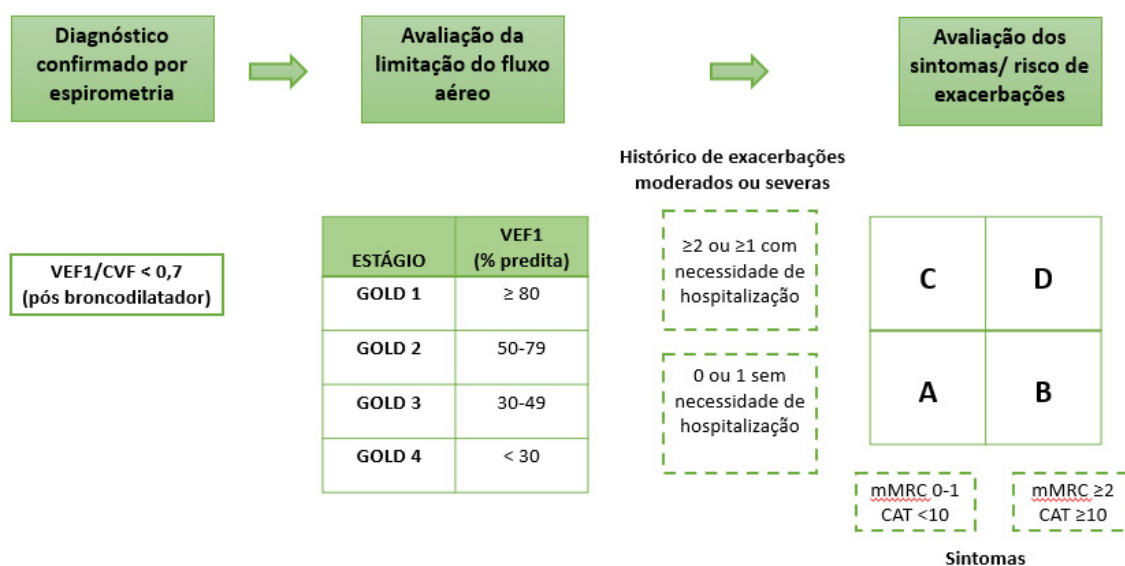
Velocidade de hemossedimentação (VHS)	GOLD I: GOLD II: GOLD III: GOLD IV:	GOLD A: GOLD B: GOLD C: GOLD D:
Proteína C- reativa (PCR)	GOLD I: GOLD II: GOLD III: GOLD IV:	GOLD A: GOLD B: GOLD C: GOLD D:
Gasometria arterial	GOLD I: GOLD II: GOLD III: GOLD IV:	GOLD A: GOLD B: GOLD C: GOLD D:
Gasometria venosa	GOLD I: GOLD II: GOLD III: GOLD IV:	GOLD A: GOLD B: GOLD C: GOLD D:
Perfil bioquímico ureia, creatinina, sódio (Na), potássio (K), cálcio sérico (Ca), transaminase oxalacética/ aspartato amino transferase (TGO/AST), transaminase pirúvica/ alanina aminotransferase (TGP/ALT), lactato desidrogenase (LDH)	GOLD I: GOLD II: GOLD III: GOLD IV:	GOLD A: GOLD B: GOLD C: GOLD D:
Cultura de escarro	GOLD I: GOLD II: GOLD III: GOLD IV:	GOLD A: GOLD B: GOLD C: GOLD D:
Radiografia de tórax	GOLD I: GOLD II: GOLD III: GOLD IV:	GOLD A: GOLD B: GOLD C: GOLD D:
Eletrocardiograma	GOLD I: GOLD II: GOLD III: GOLD IV:	GOLD A: GOLD B: GOLD C: GOLD D:
Tomografia de pulmão	GOLD I: GOLD II: GOLD III: GOLD IV:	GOLD A: GOLD B: GOLD C: GOLD D:
*Outros procedimentos realizados com frequência em sua prática clínica (Caso seja importante relatar)		

Atendimento hospitalar (exacerbação)- - <u>Frequência média de cada procedimento POR INTERNAÇÃO</u>	
Procedimento	Frequência
Hemograma completo	
Velocidade de hemossedimentação (VHS)	
Proteína C- reativa (PCR)	
Gasometria arterial	
Gasometria venosa	
Perfil bioquímico ureia, creatinina, sódio (Na), potássio (K), cálcio sérico (Ca), transaminase oxalacética/ aspartato amino transferase (TGO/AST), transaminase pirúvica/ alanina aminotransferase (TGP/ALT), lactato desidrogenase (LDH)	
Enzimas cardíacas enzima creatina quinase total e cardíaca (CK e CK-MB), troponina I (Tnl) e troponina T (TnT)	
Cultura de escarro	
Radiografia de tórax	
Eletrocardiograma	
Tomografia de pulmão	
Terapia medicamentosa padrão (medicamento/posologia)	

OBSERVAÇÕES

Caso julgue necessário incluir alguma observação acerca dos procedimentos realizados, insira neste campo.

REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DOS CRITÉRIOS *GLOBAL INITIATIVE FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE (GOLD)* PARA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DE PACIENTES PORTADORES DE DPOC



FONTE: Adaptado e traduzido de COPD GLOBAL INITIATIVE, 2020.

ANEXO I - PROCEDIMENTOS PASSÍVEIS DE REALIZAÇÃO DURANTE O ACOMPANHAMENTO AMBULATORIAL E HOSPITALAR DE PACIENTES PORTADORES DE DPOC, RELACIONADOS PELA TABELA SIGTAP DO MINISTÉRIO DA SAÚDE.

CÓDIGO SIGTAP	PROCEDIMENTO	SERVIÇO	VALOR (R\$)
03.01.01.007-2	CONSULTA MÉDICA EM ATENÇÃO ESPECIALIZADA	Ambulatorial	10
02.11.08.005-5	ESPIROMETRIA OU PROVA DE FUNÇÃO PULMONAR COMPLETA COM BRONCODILATADOR	Ambulatorial	6,36
03.01.05.006-6	INSTALACAO / MANUTENÇÃO DE VENTILAÇÃO MECÂNICA NÃO INVASIVA DOMICILIAR	Ambulatorial Hospitalar	27,50
03.01.05.00-15	ACOMPANHAMENTO E AVALIACAO DOMICILIAR DE PACIENTE SUBMETIDO À VENTILAÇÃO MECANICA NÃO INVASIVA - PACIENTE/MÊS	Ambulatorial	55,00
03.02.04.002-1	ATENDIMENTO FISIOTERAPÊUTICO EM PACIENTE COM TRANSTORNO RESPIRATÓRIO SEM COMPLICAÇÕES SISTÊMICAS	Ambulatorial Hospitalar Hospital Dia Atenção Domiciliar	4,67
03.01.05.007-4	INTERNAÇÃO DOMICILIAR	Atenção Domiciliar	24,13
02.11.02.003-6	ELETROCARDIOGRAMA	Ambulatorial	5,15
02.04.03.015-3	RADIOGRAFIA DE TÓRAX (PA E PERFIL)	Ambulatorial	9,5
02.06.02.003-1	TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE TORAX	Ambulatorial	136,41
02.02.02.038-0	HEMOGRAMA COMPLETO	Ambulatorial	4,11
02.02.02.015-0	DETERMINAÇÃO DE VELOCIDADE DE HEMOSSEDIMENTAÇÃO (VHS)	Ambulatorial	2,73
02.02.03.020-2	DOSAGEM DE PROTEÍNA C REATIVA	Ambulatorial	2,83
02.02.03.008-3	DETERMINAÇÃO QUANTITATIVA DE PROTEINA C REATIVA	Ambulatorial	9,25
02.11.08.002-0	GASOMETRIA	Ambulatorial	2,78
02.02.01.069-4	DOSAGEM DE UREIA	Ambulatorial	1,85
02.02.01.031-7	DOSAGEM DE CREATININA	Ambulatorial	1,85
02.02.01.063-5	DOSAGEM DE SÓDIO	Ambulatorial	1,85
02.02.01.060-0	DOSAGEM DE POTÁSSIO	Ambulatorial	1,85
02.02.01.021-0	DOSAGEM DE CÁLCIO	Ambulatorial	1,85
02.02.01.064-3	DOSAGEM DE TRANSAMINASE GLUTÂMICO-OXALACÉTICA (TGO)	Ambulatorial	2,01
02.02.01.065-1	DOSAGEM DE TRANSAMINASE GLUTÂMICO-PIRÚVICA (TGP)	Ambulatorial	2,01

02.02.01.036-8	DOSAGEM DE DESIDROGENASE LÁTICA	Ambulatorial	3,68
02.02.08.008-0	CULTURA DE BACTÉRIAS P/ IDENTIFICAÇÃO	Ambulatorial	5,62
02.02.08.013-7	CULTURA PARA IDENTIFICAÇÃO DE FUNGOS	Ambulatorial	4,19
02.02.08.011-0	CULTURA PARA BAAR	Ambulatorial	5,63
02.06.02.004-0	TOMOGRAFIA DE HEMITÓRAX, PULMÃO OU DO MEDIASTINO	Hospitalar	136,41
03.03.13.003-2	ATENDIMENTO À PACIENTE SOB CUIDADOS PROLONGADOS POR ENFERMIDADES PNEUMOLÓGICAS	Hospitalar	73,72
03.03.14.004-6	TRATAMENTO DAS DOENÇAS CRÔNICAS DAS VIAS AÉREAS INFERIORES	Hospitalar	479,19
04.12.02.007-6	TRAQUEOSTOMIA MEDIASTINAL	Hospitalar	733,68
04.12.05.011-0	RESSECÇÃO PULMONAR ASSOCIADA À BRONCOPLASTIA/ ARTERIOPLASTIA	Hospitalar	1.887,08
04.12.05.013-7	CIRURGIA REDUTORA DO VOLUME PULMONAR (QUALQUER MÉTODO)	Hospitalar	1.260,27
05.05.02.008-4	TRANSPLANTE DE PULMÃO UNILATERAL	Hospitalar	44.485,10
05.05.02.012-2	TRANSPLANTE DE PULMÃO BILATERAL	Hospitalar	64.434,67
