

Artigo de Revisão

Avaliação econômica da doença pulmonar obstrutiva crônica e de suas agudizações. Aplicação na América Latina

Economic evaluation of the impact of chronic obstructive pulmonary disease and its acute exacerbations on Latin America

MARC MIRAVITLES

A doença pulmonar obstrutiva crônica tem elevada prevalência em todo o mundo. Estima-se que entre 7% e 10% da população adulta seja afetada. No Brasil, a bronquite crônica tem uma prevalência de 12,7% na população de mais de 40 anos. Os estudos econômicos têm grande relevância em doenças de alta prevalência. A maioria dos estudos relacionados aos custos da doença pulmonar obstrutiva crônica provém de bases de dados nacionais de saúde. Poucos estudos avaliaram os custos sanitários diretos da doença. A partir destes, conclui-se que um paciente portador de doença pulmonar obstrutiva crônica gera um custo direto anual de 1.200 a 1.800 dólares. O custo correlaciona-se com a gravidade da doença: os pacientes graves geram um custo duas vezes maior que os menos graves, e por isso é vital o diagnóstico precoce. A estratégia mais custo-efetiva é a detecção precoce da doença, associada a campanhas contra o tabagismo. Em estágios avançados da doença, a hospitalização é responsável pelos custos mais elevados. Neste caso, o tratamento correto das agudizações é crucial como estratégia custo-efetiva. O custo médio de uma internação no Brasil é de 2.761 reais, o que representa quase o valor do tratamento ambulatorial por um ano. A antibioticoterapia é responsável por pequena parte do custo total da agudização. O uso de antibióticos mais eficazes pode ser uma estratégia custo-efetiva por reduzir a taxa de fracasso de tratamento. A análise econômica deve permitir a identificação e aplicação de estratégias custo-efetivas para o tratamento da doença.

Chronic obstructive pulmonary disease is highly prevalent the world over. An estimated 7% to 10% of the global adult population is affected. In Brazil, the incidence of chronic bronchitis is 12.7% among individuals over the age of 40. Economic studies have great relevance in devising policies for dealing with diseases of such high prevalence. The majority of data related to the costs of chronic obstructive pulmonary disease is culled from national health databases. There have been only a few studies evaluating the direct public health costs of the disease. In analyzing those studies, one can conclude that a chronic obstructive pulmonary disease patient generates a direct annual expenditure of 1200 to 1800 USD. However, the cost is correlated with the severity of the disease. Patients suffering from the more severe forms can require as much as double that expenditure, and early diagnosis is therefore vital. The most cost-effective strategy is early detection of the disease, in concert with anti-smoking campaigns. In the most advanced stages of the disease, the greatest costs are incurred due to hospitalization. In such cases, correct treatment of the acute exacerbations of the disease is crucial to minimizing costs. The average cost of a hospital stay in Brazil is 2761 Brazilian reais, which is equal to that of one full year of outpatient treatment. Antibiotic therapy accounts for only a small fraction of the total cost of treating such acute exacerbations. The use of more efficacious antibiotics may represent a more cost-effective strategy for reducing the rate of treatment failure. Economic analysis should allow for the identification and implementation of the most cost-effective strategies for treating this disease.

J Bras Pneumol 2004; 30(3) 274-285

Descritores: Tabagismo/efeitos adversos. Abandono do uso de tabaco/métodos. Gravidez.

Key words: Smoking/adverse effects. Tobacco use cessation/methods. Pregnancy.

Trabalho realizado no Serviço de Pneumologia. Instituto Clínico de Pneumologia e Cirurgia Torácica (IDIBAPS), Hospital das Clínicas de Barcelona, Espanha

Endereço para correspondência: Instituto Clínico de Pneumologia e Cirurgia Torácica. Hospital das Clínicas de Villarroel 170, 08036 - Barcelona - Espanha. Tel (93) 227.5549. E.mail marcm@clinic.ub.es

Recebido para publicação, em 18/9/03. Aprovado, após revisão, em 28/1/4.

INTRODUÇÃO

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) constitui um problema médico e social de primeira magnitude. Sua prevalência na Espanha é de 9% em adultos entre 40 e 70 anos de idade^(1,2), embora se estime que somente 22% dos casos sejam diagnosticados². Além disso, em estudos realizados em outros países desenvolvidos, observa-se que o número de indivíduos afetados tem aumentado durante a última década⁽³⁾. Um estudo populacional realizado no Brasil mostrou uma prevalência de bronquite crônica de 12,7% em pacientes com mais de 40 anos⁽⁴⁾.

O tabagismo é o principal fator etiológico para o aparecimento da DPOC. Num estudo espanhol de base populacional, 25% dos indivíduos entre 40 e 70 anos eram tabagistas e 25% eram ex-tabagistas⁽⁵⁾. Aproximadamente 15% a 20% dos tabagistas desenvolvem DPOC. Os tabagistas portadores de DPOC caracterizam-se por um consumo maior de tabaco, maior dependência da nicotina e mais de um terço deles nunca tentaram parar de fumar. É importante ressaltar que a situação na Espanha é pior do que em outros países. Um estudo recente, realizado em treze países europeus e três não europeus, demonstrou que a Espanha é o país com a maior prevalência de tabagistas em indivíduos de ambos sexos entre 20 e 40 anos (56%) e, paralelamente, é também o país que apresenta a maior prevalência de bronquite crônica nessa faixa etária (9%)⁽⁶⁾. Num estudo realizado nos Países Baixos, estimou-se que o total de anos de vida perdidos por causa da DPOC crescerá 60%, os anos de vida acometidos por incapacidade crescerão 70%, e os custos sanitários por DPOC aumentarão 90% até o ano 2015. Os tabagistas serão os causadores de 90% desses gastos⁽⁷⁾. Essas percentagens indicam que o problema da DPOC continuará aumentando num futuro próximo no mundo todo.

O curso progressivo e crônico da doença é agravado por períodos de aumento dos sintomas, particularmente da tosse, da dispnéia e da quantidade e purulência do escarro. Os episódios de aumento dos sintomas são conhecidos por agudizações. Quando o tratamento ambulatorial das agudizações fracassa, pode-se precisar de internação hospitalar, o que é o maior determinante do custo da DPOC.

Neste trabalho analisaremos os tipos de estudos

fármaco-econômicos, o custo da doença, o custo atribuído às agudizações, os dados disponíveis de alguns países da América Latina e a eficiência na distribuição dos custos para a atenção aos pacientes com DPOC.

CUSTO DA DOENÇA

Os estudos sobre o custo econômico de determinada doença tentam quantificar monetariamente alguns dos efeitos que a patologia exerce sobre as pessoas que dela padecem e sobre a sociedade no seu conjunto. Eles têm sido amplamente utilizados durante os últimos anos. Entretanto, para analisar e compreender um estudo fármaco-econômico, é necessário observar alguns aspectos essenciais⁽⁸⁾: se o estudo é baseado na prevalência ou na incidência da doença; se para a obtenção dos dados necessários se utiliza uma abordagem de cima para baixo (*top down*), ou de baixo para cima (*bottom up*); e como são definidos, calculados e considerados os custos diretos e indiretos.

Abordagem da prevalência ou incidência

O custo da doença em relação à sua prevalência considera todos os casos existentes durante um período de tempo determinado, em geral um ano, assim como os recursos utilizados para sua prevenção, tratamento e reabilitação. Habitualmente também se incluem na análise os efeitos provocados em consequência da morbidade e mortalidade durante o ano considerado. Trata-se de uma abordagem que se poderia qualificar de contável e macroeconômica ou setorial. Por outro lado, o custo da doença baseado na incidência concentra-se nos casos novos da doença que foram detectados em um determinado ano, e no consumo de recursos que eles implicam, a partir de seu diagnóstico até a superação da doença, seja por cura ou falecimento. Essa abordagem requer uma análise detalhada do curso da doença e pode-se qualificá-la de microeconômica e epidemiológica.

Análises *top down* e *bottom up*

A primeira das abordagens para calcular o custo de uma doença (*top down*) dá-se a partir das cifras totais em nível nacional para o conjunto de todas as doenças e, a seguir, por meio de um processo de desagregação, chega-se até o nível em que se

encontra a patologia que está sendo estudada. A segunda abordagem (*Bottom up*) inicia-se, geralmente, tomando como base para o cálculo um conjunto de sujeitos com a doença que se analisa, e nela se estuda o consumo de recursos durante o período de tempo considerado. Uma vez obtidos os custos para esse grupo da população, pode-se realizar a extrapolação para se obter o valor referente ao seu total.

Custos diretos e indiretos

Consideram-se custos diretos os que estão relacionados com a detecção, tratamento, prevenção e reabilitação da doença em estudo. A maioria desses estudos está concentrada na análise dos custos relacionados à atenção hospitalar, ambulatorial e farmacológica da doença. Outros custos diretos à margem do sistema de atenção sanitária, como por exemplo os serviços sociais, não são incluídos por falta de informações precisas.

Os custos indiretos são os que se referem à morbidade e à mortalidade provocadas pela doença. O que se tenta medir é o impacto que pode ter a doença sobre o aparato produtivo nacional. O método mais utilizado para o cálculo é o que está baseado na abordagem do capital humano, pelo qual os dias de ausência ao trabalho, seja por doença ou por falecimento, se transformam em unidades monetárias por meio da aplicação de remunerações médias. Esse método tem sido amplamente criticado, entre outros motivos, porque não inclui a população que não está integrada ao mercado de trabalho: crianças, idosos, donas de casa, etc.

Na Espanha existem estudos macroeconômicos (*top down*) estimativos sobre os custos gerados pela DPOC, realizados a partir de dados estatísticos e epidemiológicos. Esses trabalhos divulgaram cifras de custos que oscilaram entre 750 e 850 milhões de euros anuais em 1994, em todo o território espanhol^(9,10). Essas cifras incluem os custos diretos e indiretos. Se observarmos somente os recursos assistenciais (custos sanitários diretos) dirigidos a esses doentes, encontramos um valor, obtido a partir de uma abordagem de prevalência, de 260 milhões de euros anuais para toda a Espanha (cerca de 40 milhões de habitantes)⁽¹⁰⁾. Se utilizarmos uma abordagem de incidência, em que a fonte de informação é o custo real de uma

coorte de pacientes, obteremos que o custo assistencial médio de um paciente desde que é diagnosticado até a morte é de cerca de 27.500 euros⁽¹¹⁾. Ao desagregar os valores do custo e da sobrevida em função do grau de obstrução ao fluxo aéreo que apresentavam os pacientes no momento do diagnóstico, observa-se que quanto menos avançada a doença no momento do diagnóstico, a sobrevida é maior e o custo por paciente é menor. Os pacientes com obstrução leve a moderada têm, em média, uma sobrevida de 13,9 anos e um custo de 9.730 euros. Por outro lado, os diagnosticados já com obstrução grave apresentam uma sobrevida média de 10 anos e um custo médio de 43.785 euros⁽¹¹⁾.

Em um estudo microeconômico realizado em 1.510 pacientes com DPOC acompanhados de forma ambulatorial, por um ano (*bottom up*), observou-se que o custo anual médio por paciente foi de 1.876 dólares americanos⁽¹²⁾. A partir desse trabalho, pode-se calcular de forma aproximada o custo anual direto gerado pela DPOC na Espanha desde o ponto de vista da prevalência. Se tomarmos em conta os dados obtidos no estudo epidemiológico *Iberpoc*, que é um estudo de base populacional realizado em sete áreas, geográfica e socio-economicamente distintas⁽¹⁾, obteremos uma prevalência da DPOC de 9% no grupo com idade entre 40 e 69 anos⁽²⁾. Segundo dados do censo espanhol de 1997, a população entre 40 e 70 anos corresponde a 13.645.000 pessoas. Se aceitarmos para esse grupo uma prevalência de 9%, obteremos um total de 1.228.000 doentes. Além disso, assumindo de forma conservadora que essa prevalência se mantém no grupo com idade maior que 70 anos, o resultado é que existe um total de 1,7 milhões de pessoas com DPOC na Espanha. Do ponto de vista fármaco-econômico é de grande interesse conhecer qual a proporção de pacientes responsável pelo custo da doença. Nesse sentido, o mesmo estudo *Iberpoc* demonstrou que somente 22% dos pacientes identificados haviam sido diagnosticados previamente e eram os responsáveis pelos gastos sanitários diretos⁽²⁾. Desta maneira, 270 mil é o total de pacientes com DPOC diagnosticados e tratados. Multiplicando pela média anual de gastos obtém-se um total de 506,52 milhões de dólares anuais em gastos sanitários diretos gerados pela DPOC. Essa cifra é superior à obtida pela abordagem anterior, o que

pode ser devido às diferenças metodológicas e também, em parte, às diferenças no manejo da doença surgidas entre 1994 e 1998.

É interessante comparar a distribuição do custo estimado em ambos os modelos. Assim, na abordagem *top-down* os gastos hospitalares constituíram 36,3%, o gasto atribuído a fármacos 42,2% e as visitas e exames diagnósticos 22,5% do total⁽¹⁰⁾. No estudo que utilizou a abordagem *bottom-up* os gastos hospitalares corresponderam a 43% do total, os fármacos a 40% e as visitas e exames complementares a 17%⁽¹²⁾. Neste caso podemos ver que apesar das diferenças observadas nos valores absolutos entre os dois tipos de estudo, a distribuição dos custos é muito similar entre ambos. Se dividirmos o custo direto total da DPOC entre o total da população do país, veremos que a cada cidadão a atenção à DPOC custa cerca de 13,32 dólares anuais. Um estudo realizado nos Países Baixos obteve um custo associado à asma e à DPOC de 23 dólares *per capita*⁽¹³⁾. As diferenças podem ser devidas à inclusão da asma no último estudo e ao menor índice de infradiagnóstico nos Países Baixos, entre outras causas.

Outro aspecto importante é o incremento nos custos associado ao aumento da gravidade da doença. Se estratificarmos os pacientes em distintos níveis de gravidade, poderemos observar que os pacientes graves originam um custo anual de 2.911 dólares, os moderados 2.047 dólares e os leves 1.484 dólares⁽¹²⁾.

É interessante comparar esses custos com os obtidos em estudos realizados em outros países. Em um estudo recente realizado nos EUA, que seguiu uma abordagem *bottom up*, em uma coorte de 413 pacientes com DPOC, obtiveram-se custos sanitários diretos que oscilavam entre 1.681 dólares para pacientes em estágio I da *American Thoracic Society* (ATS), 5.037 dólares para pacientes em estágio II e 10.812 dólares para pacientes em estágio III⁽¹⁴⁾. Esses custos são bastante mais elevados que os observados na Espanha, o que se explica por uma variedade de fatores: os honorários médicos na Espanha são dos mais baixos dos países ocidentais, os preços dos fármacos são também menores e os custos hospitalares também são inferiores. Um fator decisivo a se considerar é o fato de que, no estudo norte-americano, os pacientes foram selecionados a partir de uma população de pacientes com DPOC registrada num

hospital, enquanto que o estudo espanhol foi realizado a partir de pacientes que recebiam atenção primária. É de se supor que este fato confere uma maior gravidade e complexidade aos pacientes incluídos no estudo realizado nos EUA. Outros trabalhos realizados sobre o custo da DPOC em diferentes países são mostrados na Tabela 1.

Outra forma de analisar o custo da DPOC é comparando-o com o custo da asma. Tradicionalmente, a asma tem recebido mais atenção dos investigadores que a DPOC. No entanto, esta tem maior prevalência na população adulta e sua carga assistencial deve ser também superior. Em um estudo também realizado na Espanha, Serra-Batlles *et al.*⁽¹⁵⁾ obtiveram os custos diretos da asma em uma população de 385 pacientes adultos. Seus resultados mostraram que os custos da asma representavam aproximadamente a metade do valor dos custos da DPOC: custo médio de 885 dólares por paciente, oscilando entre 532 dólares na asma leve, 1.044 dólares na asma moderada e 1.276 dólares na asma grave.

A DPOC também condiciona um incremento no custo sanitário geral, além do incremento no custo da própria doença pulmonar. Os pacientes com DPOC são ou foram tabagistas importantes e é freqüente que apresentem doenças associadas e que estejam recebendo múltiplas medicações. Isso determina a piora da qualidade de vida do paciente⁽¹⁶⁾ e também influencia o custo. No estudo realizado nos EUA, os pacientes com DPOC geraram o dobro de utilização dos recursos sanitários que um grupo controle ajustado por idade e sexo, e a maior parte do custo foi devida a doenças relacionadas ao tabaco⁽¹⁷⁾.

Incidência e evolução das agudizações

As agudizações são acontecimentos freqüentes na história natural dos pacientes com DPOC. Além disso, são os motivos mais freqüentes das visitas médicas, das internações e da morte desses pacientes⁽¹⁸⁾. A definição desses episódios é difícil e não existem critérios clínicos universalmente aceitos, embora a combinação de sintomas descrita por Anthonisen *et al.*⁽¹⁹⁾, a saber, o aumento da dispnéia e o aumento na produção e purulência do escarro, seja amplamente utilizada. Com base nessa definição, os pacientes incluídos nos ensaios clínicos têm mostrado que sofrem em média 1,9 a 2,1 agudizações por ano no grupo de pacientes

TABELA 1
Custos da DPOC em trabalhos publicados em diferentes países

Referência	País	Enfoque	Costes	Coste por paciente/año	Custo global/ano
Morera, 1992 ⁽⁹⁾	Espanha	<i>Top down</i>	Diretos e indiretos	959 €	Diretos: 319 milhões € Indiretos: 541 milhões €
Bernard Krief, 1995 ⁽¹⁰⁾	Espanha	<i>Top down</i>	Diretos e indiretos		Diretos: 260 milhões € Indiretos: 492 milhões €
Hilleman, 2000 ⁽¹⁴⁾	EUA	<i>Bottom up</i>	Diretos	Estádio I : US\$ 1.681 Estádio II: US\$ 5.037 Estádio III: US\$ 10.812	
Jacobson, 2000 ⁽⁴⁸⁾	Suécia	<i>Top down</i>	Diretos e indiretos		Diretos: 109 milhões € Indiretos: 171 milhões €
Wilson, 2000 ⁽²⁹⁾	EUA	<i>Top down</i>	Diretos	Enfisema: US\$ 1.341 Bronquite crônica: US\$ 816	US\$ 14.500 milhões
Rutten van Mólken, 2000 ⁽¹³⁾	Países Baixos	<i>Top down</i>	Diretos	US\$ 876	
Dal Negro, 2001 ⁽⁴⁹⁾	Itália	<i>Bottom up</i>	Diretos	Estádio I: 151 € Estádio II: 3.001 € Estádio III: 3.912 €	
Jansson, 2002 ⁽⁵⁰⁾	Suécia	<i>Bottom up</i>	Diretos e indiretos	US\$ 1.284	US\$ 871
Miravittles, 2003 ⁽¹²⁾	Espanha	<i>Bottom up</i>	Diretos	Estádio I: 1.185 € Estádio II: 640 € Estádio III: 2.335 €	427 milhões €

DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; € euros; US\$: dólares americanos.

com doença moderada (volume expiratório forçado no primeiro segundo – VEF₁ médio de 50% a 55% do predito)^(20,21). Num estudo observacional, os pacientes com doença mais avançada, demonstrada por VEF₁ médio de 47% do predito, apresentavam também em média dois episódios de agudização por ano. Os pacientes com VEF₁ < 40% apresentavam 2,3 agudizações por ano e aqueles com VEF₁ > 60% somente 1,6⁽²²⁾. É importante destacar que a tendência de sofrer agudizações repetidas é uma característica da DPOC. Em estudos de seguimento observa-se que os pacientes que sofrem um número elevado de agudizações durante um período determinado de tempo continuam com essa tendência no futuro⁽²³⁾. Dessa maneira, como se verá mais adiante, o número de agudizações sofridas no passado é um dos maiores preditores do risco de sofrer novas agudizações futuramente⁽²⁴⁾.

Numerosos estudos demonstram de forma consistente uma taxa de fracasso no tratamento ambulatorial das agudizações entre 15% e 26%⁽²⁵⁻²⁷⁾. A piora após o tratamento inicial da agudização pode ocasionar incapacidade prolongada, novo

curso de antibioticoterapia, visita ao pronto-socorro ou até mesmo internação hospitalar. Portanto, é de suma importância identificar os pacientes com maior risco de piora.

A identificação dos fatores de risco de fracasso no tratamento ambulatorial permitiria instaurar tratamentos mais agressivos assim como o acompanhamento mais estrito dos pacientes. Os fatores de risco de recaída e de internação hospitalar reconhecidos em estudos publicados são apresentados na Tabela 2⁽²⁸⁾.

O CUSTO DAS AGUDIZAÇÕES DA DPOC

As agudizações e sobretudo as hospitalizações constituem o fator mais importante do custo sanitário direto associado à DPOC. O impacto econômico da DPOC em 1993 foi estimado em mais de 15,5 bilhões de dólares nos EUA, dos quais 6,1 bilhões corresponderam às internações hospitalares⁽¹⁴⁾. Alguns estudos determinaram que o custo das internações representa entre 40% e 57% dos custos diretos totais gerados pelos pacientes com DPOC^(8,14,29), e chega a 63% nos pacientes graves⁽¹⁴⁾. O custo médio das internações

por DPOC em uma coorte de pacientes graves é estimado em 7.100 dólares nos EUA⁽³⁰⁾. Num trabalho realizado na Espanha, em que se avaliou uma ampla coorte de pacientes com DPOC em atenção primária, foi estimado que um paciente gera um custo médio anual de 1.876 dólares, e o custo derivado da atenção hospitalar e das agudizações representa 43,8% do valor total⁽¹²⁾. Como as agudizações são a principal causa de internação entre os pacientes com DPOC^(18,30), pode-se concluir que o custo econômico associado à agudização é considerável.

Entretanto, embora os pacientes com DPOC sofram em média duas agudizações por ano, só uma pequena proporção necessita de internação⁽²²⁾. Um estudo observacional realizado em atenção primária relatou que só 22% dos pacientes com DPOC foram internados no período de um ano⁽²⁴⁾. Em outro trabalho, de todas as agudizações tratadas de forma ambulatorial, só 3,4% levaram à internação do paciente⁽²⁷⁾. A inadequação do tratamento farmacológico das agudizações, fundamentalmente devida à incorreta prescrição de antibióticos, representa apenas 4,3% dos custos

associados a práticas inadequadas no manejo da DPOC⁽³¹⁾. Entretanto, suas possíveis conseqüências, sob a forma de internação, representam o custo mais importante relacionado à atenção desses pacientes. Num estudo fármaco-econômico com 2.414 episódios de agudização tratados de maneira ambulatorial, concluiu-se que o custo direto médio de uma agudização foi de 159 dólares⁽³²⁾, enquanto que o custo do fracasso terapêutico foi de 477,5 dólares. Assim, do custo total associado ao manejo da agudização, 63% era relacionado ao custo do fracasso terapêutico. Na hipotética situação de se conseguir reduzir o fracasso a zero, o custo médio do tratamento da agudização passaria de 159 a apenas 58,7 dólares (Figura 1)⁽³²⁾. Da mesma forma, num estudo sobre infecções respiratórias em clínica geral, Davey⁽³³⁾ observou que uma consulta repetida devido a um fracasso determinaria um custo de 28,45 libras esterlinas, incluindo-se os custos indiretos. Deve-se destacar que esse valor é muito inferior ao do estudo precedente, devido ao fato de que sua população incluía pacientes de todas as idades, com uma grande variedade de infecções respiratórias.

TABELA 2
Fatores de risco de fracasso terapêutico e de internação hospitalar em pacientes com DPOC identificados em estudos de seguimento *

1. Fatores de risco de fracasso terapêutico:
 - Número elevado de visitas médicas ocasionadas por sintomas respiratórios (mais de três por ano)
 - Número elevado de agudizações prévias
 - Dispnéia basal moderada a grave
 - Alteração importante da função pulmonar (VEF₁ < 35%)
 - Tratamento antibiótico inadequado
 - Utilização de oxigenoterapia domiciliar

2. Fatores de risco de internação hospitalar:
 - Alteração importante da função pulmonar (VEF₁ < 35%)
 - Co-morbidade significativa: *diabetes mellitus* dependente de insulina, insuficiência cardíaca; cardiopatia isquêmica
 - Idade avançada (mais de 70 anos)
 - Alta freqüência de internações em agudizações prévias

* dados obtidos da referência 28; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica.

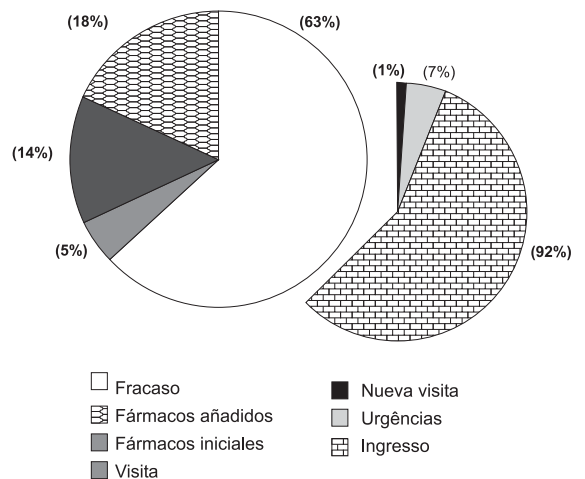


Figura 1. Distribuição percentual dos custos associados ao tratamento das agudizações da DPOC. O diagrama da esquerda mostra a distribuição dos custos das agudizações e o da direita a distribuição dos custos dos fracassos terapêuticos. Adaptado da referência 32.

Como conseqüência, conclui-se que a medida mais eficaz para poupar recursos é reduzir a taxa de internações. Como a taxa de hospitalização é um desfecho com magnitude reduzida, são necessários estudos com populações numerosas para demonstrar a vantagem econômica de um determinado tratamento. Constitui um grande desafio financiar um estudo com essas características para selecionar uma abordagem útil do ponto de vista clínico e econômico^(34,35).

Nesse sentido, novos estudos que comparam antibióticos para o tratamento das agudizações tentam demonstrar diferenças na velocidade de resolução dos sintomas, as quais se podem traduzir em custos diretos menores, mas especialmente indiretos, ao permitir a reintegração mais rápida dos pacientes a suas atividades pessoal e profissional⁽³⁶⁾. Também se demonstrou que antibióticos mais eficazes e mais caros podem ser custo efetivos em pacientes mais graves⁽³⁷⁾, provavelmente devido ao fato de que esses pacientes apresentam agudizações provocadas por microorganismos mais agressivos e resistentes aos antibióticos tradicionais⁽³⁸⁾. Algumas normas sobre o tratamento antibiótico das agudizações da DPOC consideram essas experiências e recomendam uma eleição antibiótica orientada pela gravidade da alteração da função pulmonar⁽³⁹⁾.

O CUSTO DAS AGUDIZAÇÕES DA DPOC NA AMÉRICA LATINA

Graças à colaboração de diversos profissionais de países de América Latina, tem se conseguido realizar uma estimativa do custo associado às agudizações da bronquite crônica e da DPOC na região⁽⁴⁰⁾. Os países que forneceram dados foram: Argentina, Brasil, Colômbia, Equador, México, Peru e Venezuela. A primeira observação que surgiu da análise foi uma importante variabilidade nos custos dos recursos sanitários, devida aos distintos sistemas de atenção sanitária, aos níveis de preços e desenvolvimento de cada país, e também às oscilações das taxas de câmbio em relação ao dólar. O custo mais elevado da consulta ambulatorial foi o do Peru com o valor de 124 dólares (25 dólares no Brasil), o da atenção de urgência foi o da Venezuela com o valor de 310,48 dólares (65,5 dólares no Brasil), e o maior custo de hospitalização foi o da Argentina com a cifra de 3.120 dólares (2.761,1 dólares no Brasil)(Tabela 3).

TABELA 3
Custo em dólares das diferentes atividades sanitárias nos países estudados

País	Visita ambulatorial	Visita de urgência	Internação
Argentina	40	97,6	3.120
Brasil	25	65,5	2.761,1
Colômbia	17,1	52,7	641,3
Equador	30	82	2.800
México	32	240	2.595
Peru	124	225	1.688
Venezuela	70,1	310,5	3.086
Espanha*	7,5	103,6	2.652,6

O custo da visita de urgência inclui um radiograma de tórax e um hemograma. O custo de internação é suposto em área de Pneumologia, por sete dias.

* dados obtidos da referência 40.

TABELA 4
Custos sanitários diretos estimados do fracasso terapêutico e da agudização, em dólares

País	Custo do fracasso	Custo da agudização	% do fracasso*
Argentina	118	329	35,8
Brasil	102	211	48,3
Colômbia	28	98	28,6
Equador	105	177	59,3
México	109	215	50,7
Peru	90	302	29,8
Venezuela	136	283	48,0
Espanha**	100	159	62,8

* porcentagem do custo total atribuída ao fracasso terapêutico. Adaptado da referência 40

** dados obtidos da referência 32

O consumo de recursos em dólares está apresentado na Tabela 4. O custo do fracasso oscilou entre 28 dólares na Colômbia, o que representava 28,6% do total do valor gasto com um paciente com agudização, até 136 dólares na Venezuela, onde correspondia a 48% do custo da agudização. No Brasil, o custo do fracasso foi de 102 dólares, o que representava 48,3% do valor total da agudização. A porcentagem mais elevada de custo atribuído ao fracasso foi observada no Equador, onde constituía 59,3% do total dispendido. Na Espanha o fracasso representa 62,8% do total do custo da agudização.

Discriminando os custos para o conjunto dos países da América Latina, pode-se observar que o fracasso terapêutico é responsável pela maior parte do custo total, com 51,9%, o tratamento antibiótico consome 19,7% dos recursos, o restante dos fármacos administrados 16,3%, e a visita médica inicial 11,9% (Figura 2).

Evidencia-se a desigual carga econômica derivada das atividades sanitárias nos diversos países. Destaca-se o baixo custo médio da hospitalização na Colômbia, o que faz com que o fracasso terapêutico represente somente 28,6% do custo total das agudizações. Por outro lado, na Argentina, a hospitalização alcança um custo médio superior. Essas diferenças podem ser devidas a múltiplos fatores, como o grau de utilização de tecnologia pelos hospitais, a política de compra de medicamentos, as diferenças salariais dos funcionários, e também de fatores dependentes das circunstâncias da economia de cada país, como a inflação e a taxa de câmbio em relação ao dólar. Diversas combinações desses fatores ou outros não identificados justificam as diferenças encontradas entre os países. Deve ser dito que se utilizaram preços médios de cada país e que as oscilações podem ser muito importantes, dependendo do tipo de centro (público ou privado). Portanto, esses resultados não podem ser aplicados a um

centro específico, mas devem ser vistos como uma aproximação.

Esses estudos marcam a importância do custo econômico gerado pelo manejo das agudizações da DPOC. A alternativa mais eficaz, do ponto de vista fármaco-econômico, seria aquela em que se conseguisse reduzir a taxa de fracassos, especialmente nos pacientes graves, os quais têm maior risco de necessitar de uma internação hospitalar se o tratamento inicial falhar.

CUSTO DAS PRÁTICAS NÃO RECOMENDADAS

Além dos custos da doença, deve-se avaliar se os recursos são utilizados da forma mais eficiente possível. Num trabalho recente, estimaram-se os custos que envolvem as práticas não recomendadas na abordagem assistencial da DPOC⁽³¹⁾. Para esse propósito, definiu-se o custo das práticas não recomendadas (CPNR) como a diferença entre o custo das práticas assistenciais que realmente se realizam ou práticas assistenciais atuais (CPAA) e o custo das práticas assistenciais segundo o recomendado (CPR)^(41,42).

Definiu-se o cenário da situação dos afetados pela DPOC, com base nos resultados de diferentes estudos realizados sobre o tratamento ambulatorial da doença^(16,22,43). Posteriormente, foram identificadas as práticas recomendadas a partir dos documentos de consensos de diversas sociedades científicas^(41,42). A partir de estudos descritivos foram identificadas e valoradas as práticas assistenciais atuais, e foram identificadas as práticas assistenciais não recomendadas, modificando-as para que fossem ajustadas às recomendações, de maneira que se criou para cada tipo de prática um cenário de abordagem ideal a partir do qual o custo foi estimado. Finalmente, o CPNR foi obtido subtraindo-se o CPAA do CPR e multiplicando-se o resultado pelo número de pacientes com DPOC afetados.

O CPAA é mostrado na Tabela 5. Destaca-se que 81% do total correspondente ao custo associado à não realização do diagnóstico da DPOC nas fases iniciais da doença. Esse custo seria, estritamente falando, inexistente durante o ano de referência do estudo, mas num estudo de custo da DPOC pela abordagem da incidência, evidenciou-se que os pacientes que eram diagnosticados em fases mais avançadas da doença

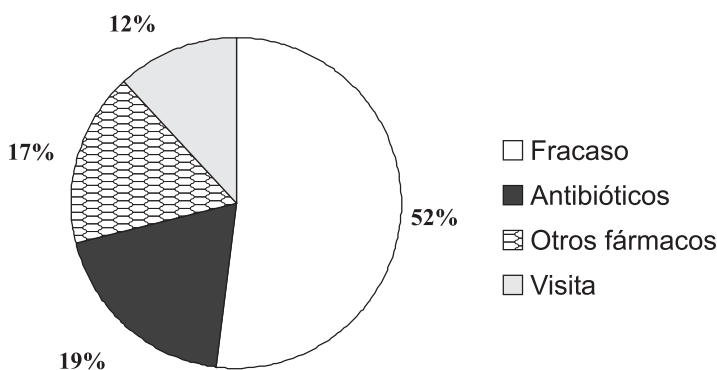


Figura 2. Distribuição dos custos sanitários diretos devidos à atenção a pacientes agudizados em diversos países da América Latina combinados

TABELA 5
Custo anual das práticas assistenciais
atuais (CPAA), em milhões de euros *

	CPAA	%
Diagnóstico da DPOC	882	81,1
Seguimento da DPOC	11	0,99
Tratamento farmacológico na fase estável	133	12,3
Tratamento farmacológico das agudizações	25	2,3
OCD	36	3,3
Custo total	1.087	100

DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; OCD: Oxigenoterapia crônica domiciliar. * Dados obtidos da referência 31

pressupunham um custo assistencial ao longo de sua vida superior ao dos diagnosticados em fase leve e, além disso, apresentavam menor sobrevida⁽¹¹⁾. Esses resultados devem-se ao fato de que os pacientes portadores de doença leve se beneficiavam mais precocemente do aconselhamento antitabaco (5% abandonavam o tabaco a cada ano) e, portanto, conseguiam diminuir a velocidade da progressão da doença.

Devido à importância do diagnóstico precoce em termos de menor morbidade e da economia de recursos sanitários, têm sido testados diversos programas para aumentar a taxa de diagnóstico, sobretudo em etapas precoces da doença, com resultados variados. Nos Países Baixos, o projeto *Dimca*, de base populacional, estudou 1.155 indivíduos entre 25 e 70 anos de idade e observou que 7,7% apresentavam redução na função pulmonar ou aumento na responsividade brônquica inespecífica, e que 12,5% adicionais mostravam queda rápida do VEF₁ (> 80 ml/ano) (44). O *Lung Health Study* observou que mais de 20% das pessoas tabagistas entre 35 e 59 anos tinham alterações espirométricas⁽⁴⁵⁾. Se levarmos em conta que na Espanha 78% dos pacientes com DPOC não estão diagnosticados⁽²⁾, torna-se evidente a importância que podem ter os programas de conscientização desta patologia dirigidos à população e aos médicos de atenção primária.

A baixa utilização de provas respiratórias funcionais (PRFs) no seguimento da DPOC é outro elemento responsável pela baixa eficiência no manejo da doença. Num estudo recente no âmbito

da atenção primária observou-se a diferença de utilização de recursos sanitários entre os pacientes com DPOC submetidos alguma vez a PRFs e os que nunca realizaram essas provas⁽⁴³⁾. Esses dados, adicionados ao valor de uma espirometria para o seguimento, foram utilizados para calcular os custos envolvidos no acompanhamento dos pacientes com DPOC. Os pacientes que nunca haviam sido submetidos a PRFs apresentavam um perfil de tratamento menos de acordo com as recomendações atuais. A explicação possível seria que a falta de PRFs poderia originar uma maior utilização de recursos assistenciais, devido a uma assistência de menor qualidade, ou poderia ser devido a que os médicos que pior prescrevem são os que menos obedecem às recomendações e menos recorrem à solicitação de PRFs. Nesse sentido, vale a pena ressaltar que num estudo norte-americano recente os pacientes com DPOC estádios II e III da ATS originavam custos sanitários diretos inferiores se eram acompanhados por pneumologistas em lugar de médicos de atenção primária. Os pacientes em estágio II acompanhados por pneumologistas geravam um custo direto anual de 4.439 dólares e os acompanhados por médicos de atenção primária de 5.270 dólares ($p < 0,01$), enquanto que os pacientes em estágio III acompanhados por pneumologistas geravam um custo de 10.226 dólares e os acompanhados por médicos de atenção primária 11.105 dólares ($p < 0,01$)⁽¹⁴⁾.

O tratamento farmacológico representa 14,6% do CPAA, 28% do CPR e 6,2% do CPNR e é, depois do diagnóstico, a intervenção à qual são dedicados mais recursos inadequados. O CPAA foi calculado a partir de estudos sobre a utilização de fármacos para a DPOC estável^(16,22,43). Para calcular o CPR foram consideradas as publicações normativas e adotou-se a resolução de se considerar inadequada a administração de teofilina em pacientes com FEV₁ > 50%, já que por sua eficiência, e por sua estreita margem de segurança, é o último degrau terapêutico do tratamento broncodilatador. Com relação aos corticóides inalatórios, considerou-se inadequado o uso em mais de 30% dos pacientes, por se considerar que seu benefício potencial não está relacionado com a diminuição na progressão da doença, mas sim com uma possível redução na frequência ou gravidade das agudizações em pacientes graves, ou com sua eficácia nos pacientes

onde haja a coexistência de componentes asmáticos^(20,21). Considerou-se prudente adotar os 30% apesar de que alguns autores sustentam que o benefício dos corticóides inalatórios não ultrapassa 10% dos pacientes⁽⁴⁷⁾.

O custo da abordagem assistencial segundo o recomendado pelas publicações normativas (CPR) é mostrado na Tabela 6. O CPR, que foi de 417 milhões de euros, foi muito inferior ao CPAA em quaisquer das categorias de abordagem estabelecidas. Portanto, para calcular o CPNR é suficiente subtrair o CPR do CPAA, o que resulta numa cifra de 670 milhões de euros (Tabela 7).

Em termos relativos, observa-se que o custo devido a não se diagnosticar a DPOC em sua fase leve continua a representar a maior porcentagem do total de recursos gastos inadequadamente, seguido do custo do tratamento farmacológico. O acompanhamento da DPOC e a oxigenioterapia são, em termos relativos, de menor relevância.

CONCLUSÕES

A DPOC é uma doença de elevada prevalência e que pressupõe uma grande carga assistencial. Um paciente com DPOC gera um custo sanitário direto que pode oscilar entre pouco mais de mil e dez mil dólares anuais, segundo a gravidade da doença e os preços de cada país. A atividade que mais poupa recursos é o diagnóstico precoce da doença em fase leve, fato pelo qual se deve estimular a implantação de programas de detecção de casos e de abandono do tabaco.

Entre os pacientes diagnosticados, a fatia do custo direto mais importante é a derivada das internações hospitalares, a maioria delas devida às agudizações. O custo médio de uma agudização é de cerca de 159 dólares, mas quando o tratamento inicial fracassa, passa para em média 477,5 dólares. Os fármacos capazes de prevenir as agudizações ou evitar o fracasso são alternativas de custo efetivo.

Os custos observados em diversos países da América Latina são muito variados em função de seus preços, organização sanitária, e taxa de câmbio em relação ao dólar. Mas em todos eles o fracasso terapêutico das agudizações é um fator decisivo no custo direto da DPOC.

A implementação de determinações normativas de diagnóstico, tratamento e acompanhamento da DPOC são insuficientes. Os profissionais que atendem esses doentes devem conhecer em profundidade as novas alternativas de diagnóstico e tratamento para reduzir a morbidade e mortalidade da doença e os custos associados a elas.

TABELA 6
Custo anual das práticas assistenciais recomendadas (CPR), em milhões de euros *

	CPR	%
Custo do diagnóstico da DPOC na fase leve	265	63,7
Custo do seguimento regular com espirometria	5,6	1,3
Custo do tratamento farmacológico recomendado na fase estável	99	23,7
Custo do tratamento farmacológico recomendado nas agudizações	18	4,3
Custo da OCD corretamente indicada	29	6,9
Custo total (CPR)	416,6	100

DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; OCD: Oxigenoterapia crônica domiciliar.

* dados obtidos da referência 31

TABELA 7
Custo anual das práticas não recomendadas (CPNR) na abordagem assistencial da DPOC (CPAA - CPR), em milhões de euros *

	CPNR	%
Custo de não se diagnosticar a DPOC em fase leve	616	91,9
Custo de não se fazer o seguimento com espirometria	5,2	0,8
Custo do tratamento farmacológico não recomendado na fase estável	35	5,2
Custo do tratamento farmacológico não recomendado nas agudizações	6,5	0,9
Custo da OCD incorretamente indicada	7,2	1,1
Custo total	669,9	100

DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; CPAA: custo das práticas assistenciais atuais; CPR: custo das práticas assistenciais recomendadas; OCD: Oxigenoterapia crônica domiciliar.

* dados obtidos da referência 31

REFERÊNCIAS

- Miravittles M, Sobradillo V, Villasante C, Gabriel R, Masa JF, Jiménez CA, et al. Estudio epidemiológico de la EPOC en España (IBERPOC): reclutamiento y trabajo de campo. *Arch Bronconeumol* 1999; 35: 152-158.
- Sobradillo V, Miravittles M, Gabriel R, Jiménez-Ruiz CA, Villasante C, Masa JF, et al. Geographical variations in prevalence and underdiagnosis of COPD. Results of the IBERPOC multicentre epidemiological study. *Chest* 2000; 118: 981-989.
- Mannino DM, Brown C, Giovino GA. Obstructive lung disease deaths in the United States from 1979 through 1993. An analysis using multiple-cause mortality data. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 814-818.
- Menezes AMB, Victoria CG, Rigatto M. Prevalence and risk factors for chronic bronchitis in Pelotas, RS, Brazil: a population-based study. *Thorax* 1994; 49: 1217-1221.
- Jiménez-Ruiz CA, Masa F, Miravittles M, Gabriel R, Viejo JL, Villasante C, et al. Smoking characteristics: attitudes and dependence. Differences between healthy smokers and smokers with COPD. *Chest* 2001; 119: 1365-1370.
- Cerveri I, Accordini S, Verlato G, Corsico A, Zoia MC, Casali L, et al. Variations in the prevalence across countries of chronic bronchitis and smoking habits in young adults. *Eur Respir J* 2001; 18: 85-92.
- Feenstra TL, van Genugten MLL, Hoogenveen RT, Wouters EF, Rutten van Mólken MPMH. The impact of aging and smoking on the future burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 590-596.
- Miravittles M. Evaluación económica en la EPOC. *Arch Bronconeumol* 2001; 37 (Supl 2): 38-42.
- Morera Prat J. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Magnitud del problema. En: *Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Conceptos Generales*. Vol. 1 Eds MCR. Barcelona 1992: 57-65.
- Comité de expertos de la SEPAR. Impacto social y económico de la EPOC en España. Estudio macroeconómico. Ed. Bernard Krief. Madrid 1995.
- Figueras M, Brosa M, Gisbert R. El coste de la bronquitis crónica en España. Enfoque incidencia. *Revista Española de Farmacoeconomía* 1999; 2: 33-43.
- Miravittles M, Murio C, Guerrero T, Gisbert R on behalf of the DAFNE study group. Costs of chronic bronchitis and COPD. A one year follow-up study. *Chest* 2003; 123: 784-791.
- Rutten van Mólken MPMH, Postma MJ, Joore MA, Van Genugten MLL, Leidl R, Jager JC. Current and future medical costs of asthma and chronic obstructive pulmonary disease in the Netherlands. *Respir Med* 2000; 93: 779-787.
- Hilleman DE, Dewan N, Malesker M, Friedman M. Pharmacoeconomic evaluation of COPD. *Chest* 2000; 118: 1278-1285.
- Serra-Batllés J, Plaza V, Morejón E, Comella A, Brugués J. Costs of asthma according to the degree of severity. *Eur Respir J* 1998; 12: 1322-1326.
- Miravittles M, Alvarez-Sala JL, Lamarca R, Ferrer M, Masa F, Vereá H, Zalacain R, Ros F, Vidal R for the IMPAC study group. Treatment and quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Qual Life Res* 2002; 11: 329-338.
- Mapel DW, Hurley JS, Frost FJ, Petersen HV, Picchi MA, Coultas DB. Health care utilization in chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2653-2658.
- Burrows B, Earle RH. Course and prognosis of chronic obstructive lung disease: a prospective study of 200 patients. *N Engl J Med* 1969; 280: 397-404.
- Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CPW, Hershfield ES, Harding GKM, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987; 106: 196-204.
- Burge PS, Calverley PMA, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ* 2000; 320: 1297-1303.
- Paggiaro PL, Dahle R, Bakran I, Frith L, Hollingworth K, Efthimiou J. Multicentre randomised placebo-controlled trial of inhaled fluticasone propionate in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1998; 351: 773-780.
- Miravittles M, Mayordomo C, Artés M, Sánchez-Agudo L, Nicolau F, Segú JL on Behalf of the EOLO Group. Treatment of chronic obstructive pulmonary disease and its exacerbations in general practice. *Respir Med* 1999; 93: 173-179.
- Gompertz S, Bayley DL, Hill SL, Stockley RA. Relationship between airway inflammation and the frequency of exacerbations in patients with smoking related COPD. *Thorax* 2001; 56: 36-41.
- Miravittles M, Guerrero T, Mayordomo C, Sánchez-Agudo L, Nicolau F, Segú JL on Behalf of the EOLO Group. Factors associated with increased risk of exacerbation and hospital admission in a cohort of ambulatory COPD patients: a multiple logistic regression analysis. *Respiration* 2000; 67: 495-501.
- Adams SG, Melo J, Luther M, Anzueto A. Antibiotics are associated with lower relapse rates in outpatients with acute exacerbations of COPD. *Chest* 2000; 117: 1345-1352.
- MacFarlane JT, Colville A, Guion A, MacFarlane RM, Rose DH. Prospective study of aetiology and outcome of adult lower respiratory tract infections in the community. *Lancet* 1993; 341: 511-514.
- Miravittles M, Murio C, Guerrero T on Behalf of the DAFNE Study Group. Factors associated with relapse after ambulatory treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. A prospective multicenter study in the community. *Eur Respir J* 2001; 17: 928-933.
- Miravittles M. El fracaso en el tratamiento de las agudizaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Factores de riesgo e importancia clínica. *Med Clin (Barc)* 2002; 119: 304-314.
- Wilson L, Devine EB, So K. Direct medical costs of chronic obstructive pulmonary disease: chronic bronchitis and emphysema. *Respir Med* 2000; 94: 204-213.
- Connors jr AF, Dawson NV, Thomas C, Harrel jr FE, Desbiens N, Fulkerson WJ, et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 959-967.

31. Miravittles M, Figueras M. El coste de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en España. Opciones para una optimización de recursos. *Arch Bronconeumol* 2001; 37: 388-393.
32. Miravittles M, Murio C, Guerrero T, Gisbert R on behalf of the DAFNE study group. Pharmacoeconomic evaluation of acute exacerbations of chronic bronchitis and COPD. *Chest* 2002; 121: 1449-1455.
33. Davey PG. Cost management in community-acquired lower respiratory tract infection. *Am J Med* 1995; 99 (Suppl 6B): 20S-23S.
34. Ruchlin HS, Dasbach EJ. An economic overview of chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacoeconomics* 2001; 19: 623-642.
35. Miravittles M. Designing future clinical trials for acute exacerbations of chronic bronchitis. In: Allegra L and Blasi F (Eds.) *Mechanisms and management of COPD exacerbations*. Springer-Verlag. Milano 2000: pp 88-99.
36. Miravittles M, Zalacain R, Murio C, Alvarez-Sala JL, Masa JF, Vereá H, et al, on Behalf of the IMPAC study group. Speed of recovery from acute exacerbations of COPD after treatment with moxifloxacin: results of a two-year study. *Clin Drug Invest* 2003; 23: 439-450.
37. Grossman R, Mukherjee J, Vaughan D, Eastwood C, Cook R, LaForge J, et al. A 1-year community-based health economic study of ciprofloxacin vs usual antibiotic treatment in acute exacerbations of chronic bronchitis. *Chest* 1998; 113: 131-141.
38. Miravittles M, Espinosa C, Fernández-Laso E, Martos JA, Maldonado JA, Gallego M and Study Group of Bacterial Infection in COPD. Relationship between bacterial flora in sputum and functional impairment in patients with acute exacerbations of COPD. *Chest* 1999; 116: 40-46.
39. Grupo de Trabajo de la Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT). Recomendaciones ALAT sobre exacerbación infecciosa de la EPOC. *Arch Bronconeumol* 2001; 37: 349-357.
40. Miravittles M, Jardim JR, Zitto T, Rodrigues JE, López H. Estudio farmacoeconómico del tratamiento antibiótico de las agudizaciones de la bronquitis crónica y la EPOC en Latinoamérica. *Arch Bronconeumol* 2004 (en prensa).
41. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: S77-S120.
42. Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB, Paoletti P, Gibson J, Howard P, Yernault JC, Decramer M, Higenbottam T, Postma DS, Rees J. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur Respir J* 1995; 8: 1398-1420.
43. Miravittles M, Murio C, Guerrero T, Segú, JL. Tratamiento de la bronquitis crónica y la EPOC en atención primaria. *Arch Bronconeumol* 1999; 35: 173-178.
44. Van den Boom G, Van Schayck CP, Rutten van Mölken MPMH, Tirimanna PRS, del Otter JJ, van Grunsven PM, et al. Active detection of chronic obstructive pulmonary disease and asthma in the general population. Results and economic consequences of the DIMCA program. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1730-1738.
45. Owens G for the principal investigators of the Lung Health Study. "Public screening for lung disease: experience with the NIH Lung Health Study". *Am J Med* 1991; 91 (suppl. 4A): 37S.
46. Miravittles M, Fernández I, Guerrero T, Murio C. Desarrollo y resultados de un programa de cribado de la EPOC en Atención Primaria. El proyecto PADO. *Arch Bronconeumol* 2000; 36: 500-505.
47. Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2000; 343: 269-280.
48. Jacobson L, Hertzman P, Löfdahl CG, et al. The economic impact of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Sweden in 1980 and 1991. *Respir Med* 2000; 94: 247-255.
49. Dal Negro R, Berto P, Tognella S, Quareni L, on behalf of GOLD study Group. Cost-of-illness of lung disease in the TriVeneto Region, Italy: the GOLD Study. *Monaldi Arch Chest Dis* 2002; 57: 3-9.
50. Jansson SA, Andersson F, Borg S, Ericsson A, Jönsson E, Lundbäck B. Costs of COPD in Sweden according to disease severity. *Chest* 2002;122:1994-2002.