



PERFIL DA MORBIMORTALIDADE POR DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA NO BRASIL ENTRE 2011 E 2021

Guilherme Ribeiro Ferreira, Gabriela Leite Pizzo, Hector Hugo Queiroz Franca, Jailton de Jesus Rocha Junior, João Lucas de Moraes Dias, Mariana Ozores Perez Brambilla, Silas Bezerra da Silva

Universidade do Oeste Paulista – UNOESTE, Presidente Prudente, SP. E-mail: guisharkboy@gmail.com

RESUMO

O objetivo do presente estudo foi investigar o perfil da morbidade hospitalar e mortalidade por DPOC no Brasil entre os anos de 2011 e 2021, para compreender a evolução dos indicadores em saúde relacionados e identificar a necessidade de aprimoramento em políticas públicas de prevenção e estratégias de tratamento para a doença. A partir das informações processadas, foi evidenciada diminuição importante da prevalência de internações hospitalares por DPOC. As faixas etárias que representaram os maiores números de hospitalizações foram “50 anos ou mais” e “menores de 5 anos”. A mortalidade proporcional diminuiu, enquanto a mortalidade específica por DPOC não sofreu alterações estatisticamente significativas ao longo de toda a década. A mortalidade apresentou padrão crescente de acordo com a faixa etária, com mais de 40% dos óbitos ocorrendo em indivíduos com 80 anos ou mais. Os maiores números de hospitalizações e óbitos ocorreram nas regiões Sudeste, Sul e Nordeste, com predomínio em indivíduos do sexo masculino. A DPOC é um problema que exige maior atenção dos serviços de saúde, porque apesar de as hospitalizações por exacerbações diminuírem, formas graves da doença ainda são frequentes, o que evidencia fragilidades na prevenção primária e secundária da doença. Dessa forma, novos estudos que investiguem extensivamente os fatores que determinam o comportamento epidemiológico da doença são fundamentais, porque somente assim estratégias e intervenções podem ser elaboradas para melhorar as tendências de hospitalização e mortalidade por DPOC no Brasil.

Palavras-chave: doença pulmonar obstrutiva crônica, exacerbação de sintomas, internação hospitalar, estatísticas de mortalidade, perfil epidemiológico.

PROFILE OF MORBIDITY AND MORTALITY DUE TO CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE IN BRAZIL BETWEEN 2011 AND 2021.

ABSTRACT

The aim of the present study was to investigate the profile of hospital morbidity and mortality due to COPD in Brazil between 2011 and 2021, in order to understand the evolution of related health indicators and identify the need for improvement in public policies for prevention and treatment strategies. for the disease. From the processed information, a significant decrease in the prevalence of hospitalizations for COPD was evidenced. The age groups that represented the highest numbers of hospitalizations were “50 years or older” and “under 5 years”. Proportional mortality declined, while COPD-specific mortality did not change statistically significantly over the entire decade. Mortality showed an increasing pattern according to age group, with more than 40% of deaths occurring in individuals aged 80 years or older. The highest numbers of hospitalizations and deaths occurred in the Southeast, South and Northeast regions, with a predominance of males. COPD is a problem that requires greater attention from health services, because despite the decrease in hospitalizations due to exacerbations, severe forms of the disease are still frequent, which highlights weaknesses in the primary and secondary prevention of the disease. Thus, new studies that extensively investigate the factors that determine the epidemiological behavior of the disease are fundamental, because only in this way can strategies and interventions be developed to improve trends in hospitalization and mortality due to COPD in Brazil.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, exacerbation of symptoms, hospitalization, mortality statistics, epidemiological profile.

INTRODUÇÃO

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é uma doença comum e evitável, caracterizada por limitação do fluxo aéreo e sintomas respiratórios persistentes e progressivos, devido a inflamação das vias aéreas provocada por exposição importante a substâncias nocivas. Compreende dois grandes fenótipos, o enfisema pulmonar provocado pela destruição do parênquima e a bronquite crônica que envolve inflamação, hipersecreção de muco e fibrose pulmonar. A DPOC difere da asma porque, apesar da hiper-responsividade brônquica ser comum em ambas, a limitação do fluxo aéreo é parcialmente reversível na DPOC¹.

Fatores de risco

Na ausência de comorbidades, a capacidade funcional dos pulmões atinge um platô entre 20 e 25 anos de idade, que perdura por 10 anos e depois passa a diminuir progressivamente. O principal fator de risco para a DPOC é o tabagismo passivo durante a gestação, infância e adolescência, assim como o tabagismo ativo ao longo de qualquer período da vida^{2,3}. Outros fatores que contribuem para a deterioração da função pulmonar e patogênese multifatorial da DPOC são: parto prematuro, baixo peso ao nascer, displasia broncopulmonar, infecções e atopias na infância, asma grave, desequilíbrios nutricionais, história de asma ou tabagismo parental, envelhecimento, tosse e expectoração em pacientes idosos^{4,5}.

A DPOC e a menor função pulmonar, mensurada através da espirometria pela razão entre os valores de volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) e capacidade vital forçada (CVF), podem ser determinadas antes mesmo do nascimento em alguns casos⁶. A DPOC apresenta agregação familiar independente, estando a história familiar de DPOC presente em quase 20% dos casos, aumentando a gravidade, frequência de exacerbações e deterioração da qualidade de vida. A predisposição genética está associada a anormalidades no desenvolvimento pulmonar, diminuindo diretamente a função pulmonar e aumentando a suscetibilidade à DPOC na infância, idade adulta ou senil⁷.

Existem incontáveis fatores extrínsecos que aumentam o risco de DPOC em diferentes

etapas do desenvolvimento pulmonar, desde a vida intrauterina. O oligodrâmio favorece a hipoplasia pulmonar fetal e a prematuridade predispõe a displasia broncopulmar, fatores de risco para o declínio irreversível da função pulmonar ainda na infância^{8,9}. A exposição fetal ao tabagismo materna é um dos contribuintes mais graves para anormalidades no desenvolvimento pulmonar fetal, graças à alteração epigenética proporcionada pela metilação global do DNA fetal¹⁰. Até mesmo o modo do parto contribui para o desenvolvimento de doenças respiratórias, como rinite alérgica, asma e DPOC. Isso acontece porque no parto vaginal, a criança é exposta a uma microbiota mais apropriada para o trato respiratório¹¹.

A asma tem correlação positiva com a DPOC na fase adulta, por isso a triagem de função pulmonar na infância pode selecionar grupos de alto risco para DPOC¹². A exposição precoce ao tabagismo durante a infância, especialmente pelo tabagismo ativo dos responsáveis, facilmente diminui a capacidade pulmonar, predispõe ao tabagismo ativo e aumenta a suscetibilidade a DPOC de início precoce. De modo semelhante, o tabagismo ativo na fase adulta aumenta em até 400% o risco de DPOC¹³. A exposição à fumaça do tabaco leva à reprogramação epigenética do epitélio pulmonar, desencadeando metaplasia escamosa, hipersecreção de muco e criação de um ambiente inflamatório nocivo e favorável a infecções¹⁴. Ocorre acúmulo de mucina e água no líquido superficial das vias aéreas, prejudicando a interface responsável pela depuração efetiva do muco, prevenção da obliteração das vias aéreas e infecções¹⁵.

Diagnóstico

O diagnóstico da DPOC deve sempre levar em consideração o quadro clínico, história pessoal e familiar, fatores de risco e valores da espirometria. A diminuição da retração elástica dos pulmões e aumento da resistência das vias aéreas promovem limitação do fluxo expiratório, favorecendo a hiperinsuflação. A hiperinsuflação aumenta o esforço dos músculos respiratórios e diminui a força diafragmática, o que contribui para fadiga muscular respiratória, especialmente dos músculos escalenos e esternocleidomastoídeos. Outros sintomas

comuns são a dispneia progressiva, tosse crônica, expectoração, edema periférico, estase venosa jugular e até embotamento cardíaco prejudicado¹⁶.

A DPOC é conhecida pelo seu heterogêneo grupo de endótipos e fenótipos que exigem abordagens específicas para o tratamento eficaz. O diagnóstico é feito a partir da demonstração de limitação persistente ao fluxo aéreo na espirometria, diante de $VEF1/CVF < 70\%$ após o uso de broncodilatador inalatório, diante de sintomas sugestivos e fatores de risco¹⁷. O valor de referência fixo diminui a acurácia desse parâmetro diagnóstico porque a capacidade pulmonar varia de acordo com a faixa etária, favorecendo diagnósticos errôneos de idosos apenas com limitação da função pulmonar inerente à senilidade¹⁸. A *Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD) estabelece uma classificação espirométrica da gravidade da DPOC em pacientes com $VEF1/CVF < 70\%$, estratificando os pacientes em quatro grupos: leve, moderada, grave e muito grave¹⁹.

A tomografia computadorizada (TC) é amplamente usada durante a investigação de pacientes com suspeita de DPOC. O pulmão com enfisema apresenta dilatação anormal e irreversível dos espaços aéreos distais, o que diminui a atenuação ou densidade do parênquima pulmonar. A TC também evidencia espessamento da parede das vias aéreas associado à diminuição do lúmen bronquiolar²⁰. O processo inflamatório crônico favorece a destruição das pequenas vias aéreas, e a diminuição do número de bronquíolos terminais tem forte correlação com a gravidade da DPOC. Apesar de não serem considerados para o diagnóstico, os exames de imagem são importantes para descartar outras causas para os sintomas respiratórios e outras doenças pulmonares que frequentemente se sobrepõem com a DPOC, como bronquiectasias e asma²¹.

Exacerbações

As exacerbações da DPOC são quadros de piora dos sintomas de dispneia, expectoração, obstrução nasal, tosse, sibilância, fadiga e febre, com repercussões importantes, que podem ser desencadeadas por infecções respiratórias e exposição a substâncias nocivas. Elas promovem declínio mais acelerado da função pulmonar, deterioração da qualidade de vida e aumento da mortalidade²². As exacerbações são responsáveis pela maioria das internações hospitalares na DPOC, por mais de 50% dos custos totais da

doença e também por agravamento irreversível dos sintomas em alguns casos. A frequência e gravidade dos quadros agudos tem associação direta com o estágio espirométrico da DPOC, por isso 80% das exacerbações ocorrem em indivíduos com DPOC grave ou muito grave²³.

Importância epidemiológica

A DPOC foi considerada a terceira principal causa de mortes em todo o mundo pela Organização Mundial da Saúde (OMS), responsável por 3,23 milhões de óbitos em 2019. Apesar dos avanços nas estratégias de prevenção e intervenção, permanece sendo um dos maiores determinantes da Carga Global de Doenças. A incidência aumentou substancialmente nas últimas três décadas, atingindo 200,49 novos casos de DPOC em cada 100.000 pessoas. Países com menor índice de desenvolvimento humano apresentam incidência ainda maior, especialmente entre adultos jovens. O número de óbitos em 2019 foi mais de 30% maior que em 1990, semelhante aos anos vividos com incapacidade (DALYs) que aumentaram em 25,64% ao longo das três décadas²⁴.

Considerando a importância clínica e epidemiológica, compreender as tendências de hospitalizações e mortalidade por DPOC é fundamental para identificar falhas no manejo desses pacientes e criar substrato científico para elaboração de políticas públicas. Apesar de ser uma doença crônica progressiva, a DPOC pode ser prevenida, tratada e controlada, o que torna ainda mais necessária a avaliação do perfil epidemiológico da doença para que intervenções precoces sejam implementadas. Com isso, o objetivo do presente estudo foi investigar o perfil da morbidade hospitalar e mortalidade por DPOC no Brasil entre os anos de 2011 e 2021, para compreender a evolução dos indicadores em saúde relacionados e identificar a necessidade de aprimoramento em políticas públicas de prevenção e estratégias de tratamento para a doença.

MÉTODOS

Para realização deste estudo ecológico, foram coletadas informações disponíveis no Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM), Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS) e Coordenação-Geral de Informações e Análises Epidemiológicas (CGIAE) alocados no DataSUS. Os dados resgatados foram: número de óbitos por residência e ano segundo a categoria do CID-10, internações por ano de atendimento

segundo a lista de morbidades do CID-10 e estimativa da população residente segundo ano. Como critérios de elegibilidade, considerou-se o CID-10 J44 (doença pulmonar obstrutiva crônica), todo o território nacional e os anos de 2011 a 2021. Informações ignoradas foram desconsideradas para evitar subestimar os resultados.

Com os números absolutos, foram calculadas as taxas de prevalência de internações hospitalares, de mortalidade proporcional e de mortalidade específica por DPOC, além das variações de acordo com sexo, região do país e faixa etária. A prevalência de internações hospitalares foi representada pela razão entre o número de internações por DPOC e a população residente segundo o ano, na base 100.000. A mortalidade proporcional foi calculada a partir da razão entre o número de óbitos por DPOC e o

número total de óbitos por todas as causas. Por fim, a mortalidade específica foi obtida a partir da razão entre o número de óbitos por DPOC e a população residente segundo o ano, na base 100.000. Para avaliação e discussão dos resultados, foi realizada a representação gráfica de todos os valores a cada ano e investigação das justificativas prováveis para as tendências observadas.

RESULTADOS

Hospitalizações

A prevalência de internações hospitalares diminuiu significativamente ao longo dos anos, como representa a figura 1. Enquanto 71,78 em cada 100 mil pessoas eram hospitalizadas por DPOC no Brasil em 2011, 28,07 em cada 100 mil pessoas foram hospitalizadas por DPOC em 2021^{25,26}.

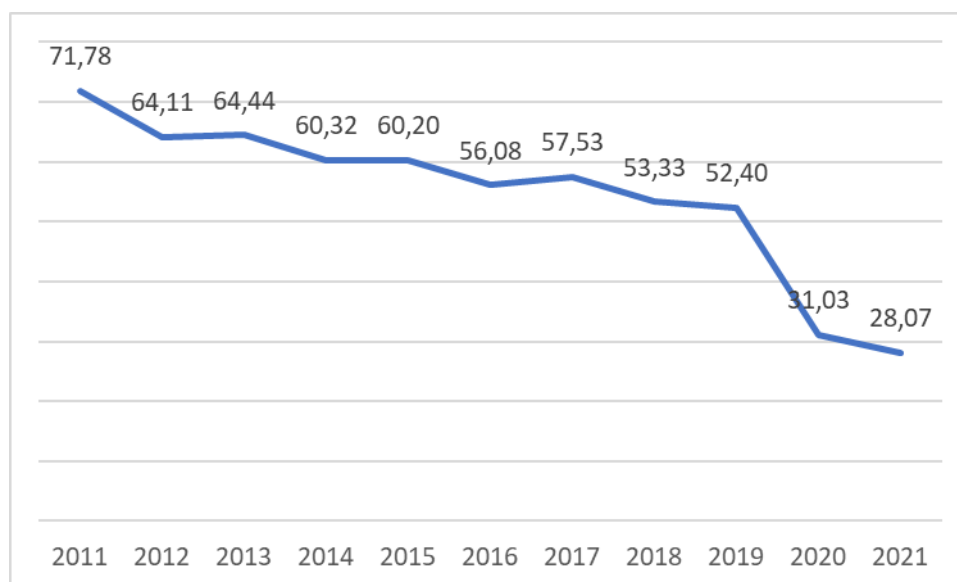


Figura 1. Prevalência de hospitalizações por DPOC a cada 100.000 habitantes no Brasil^{25,26}.

Ocorreu um predomínio discreto de hospitalizações no sexo masculino (52,58%) e as regiões do país com os maiores registros de internações por DPOC entre 2011 e 2021 foram a região Sudeste (34,81%), Sul (32,14%) e Nordeste

(32,14%), enquanto o Norte e Centro-Oeste juntos representaram 14,21% do total de registros, como é possível observar na figura 2²⁵.

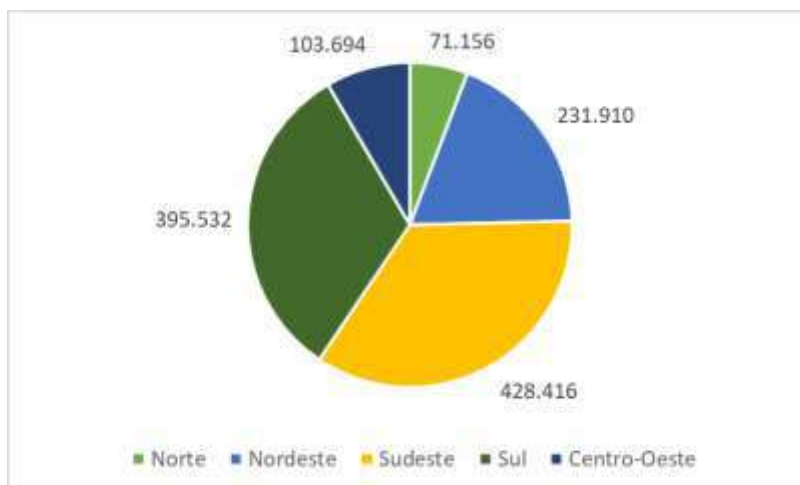


Figura 2. Total de hospitalizações por DPOC entre 2011 e 2021 segundo a região do Brasil²⁵.

Quanto a faixa etária, um predomínio significativo de hospitalizações é observado em maiores de 50 anos (79,73%), como evidencia a figura 3. Números consideráveis também são identificados em menores de 5 anos (8,98%), que

representaram uma proporção maior das hospitalizações quando comparados com aqueles de idade entre 5 e 39 anos (6,80%)²⁵.

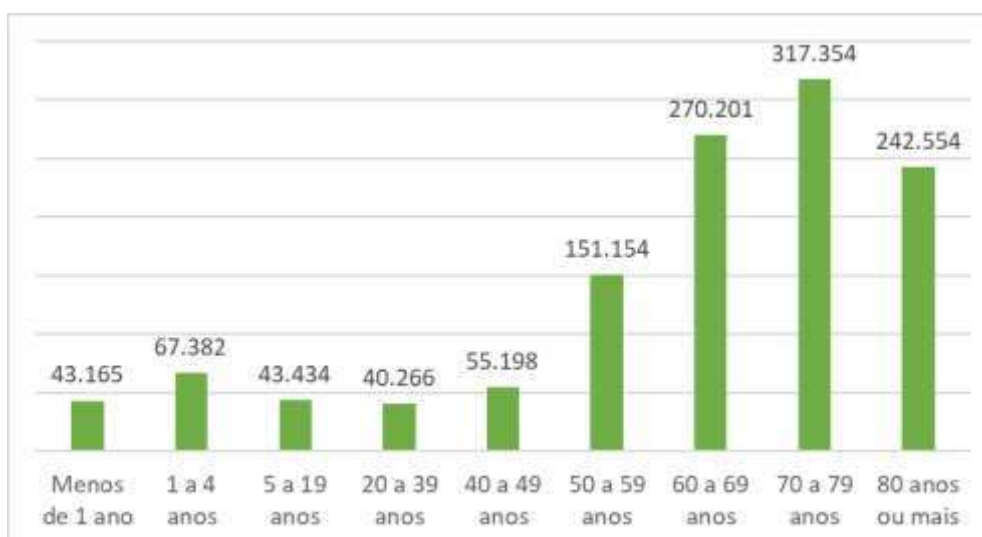


Figura 3. Total de hospitalizações por DPOC entre 2011 e 2021 segundo a faixa etária²⁵.

Mortalidade

A mortalidade proporcional por DPOC diminuiu de 3,07% em 2011 para 1,81% em 2021. Em contraste com os indicadores de internações hospitalares e mortalidade proporcional, os índices de mortalidade específica não sofreram variações significativas ao longo da década, se elevando de 17,60 em 2011 para 19,94 óbitos por

DPOC em cada 100.000 habitantes no ano de 2019. Nos anos seguintes ocorreu uma diminuição discreta, atingindo 15,07 óbitos por DPOC para cada 100.000 pessoas em 2021, como representa a figura 4^{26,27}.

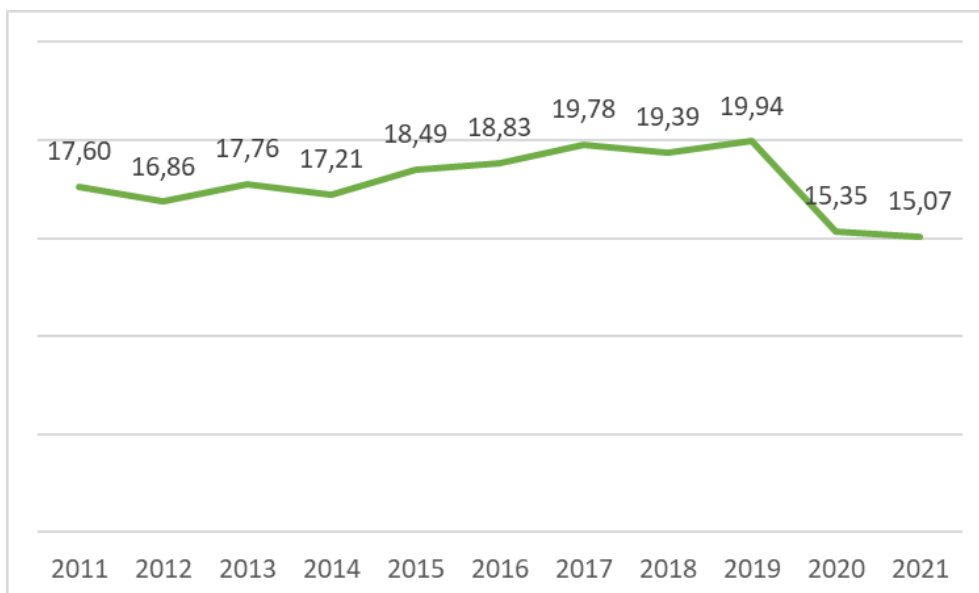


Figura 4. Mortalidade específica por DPOC para cada 100.000 habitantes no Brasil^{26,27}.

De maneira semelhante às hospitalizações, os óbitos por DPOC foram mais frequentes no sexo masculino (55,53%) e nas regiões Sudeste (44,80%), Sul (22,97%) e Nordeste (18,48%) do Brasil, enquanto o Norte e

Centro-Oeste juntos registraram 13,75% do total de óbitos por DPOC, como observa-se na figura 5²⁷.

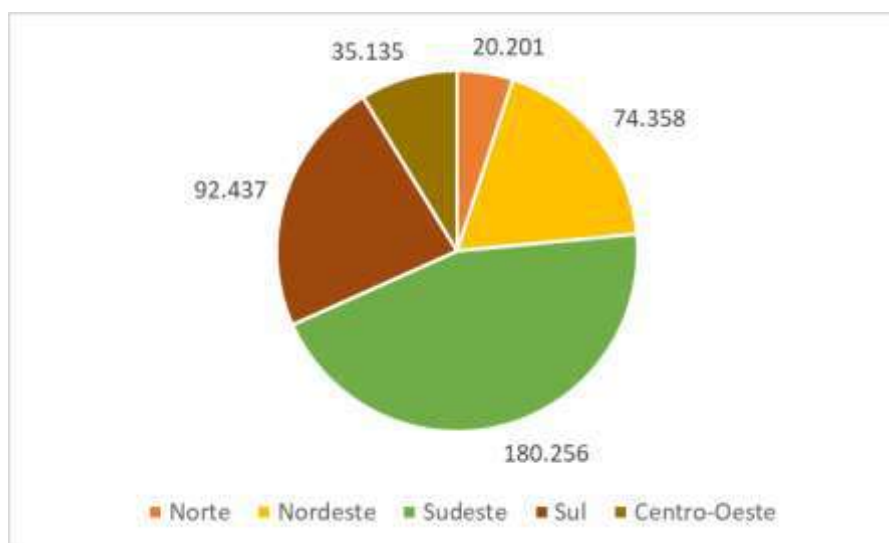


Figura 5. Total de óbitos por DPOC entre 2011 e 2021 segundo a região do Brasil²⁷.

No período avaliado, 78,41% dos óbitos ocorreram em ambiente hospitalar, 14,72% em ambiente domiciliar e o restante em outros estabelecimentos de saúde, via pública ou outros locais. Por fim, observa-se valores crescentes de acordo com a faixa etária considerada, sendo 41,60% dos óbitos em indivíduos com 80 anos ou

mais, 30,92% com 70 a 79 anos, 18,45% com 60 a 69 anos e 7,00% com 50 a 59 anos, como representado na figura 6. Apenas 2,03% dos óbitos por DPOC ocorreram em indivíduos com menos de 50 anos²⁷.

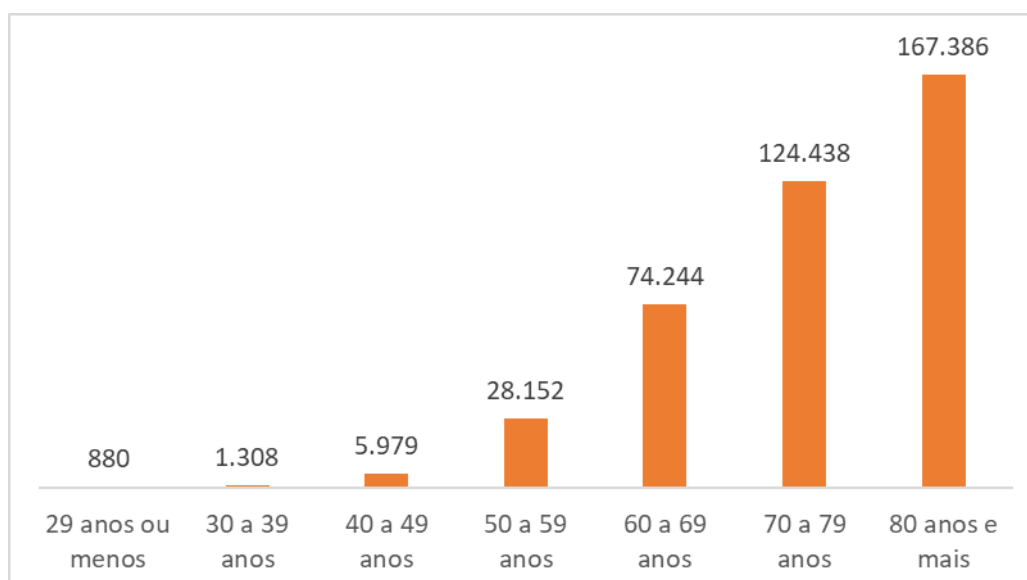


Figura 6. Total de óbitos por DPOC entre 2011 e 2021 segundo a faixa etária²⁷.

DISCUSSÃO

O objetivo do presente estudo foi investigar o perfil da morbidade hospitalar e mortalidade por DPOC no Brasil entre os anos de 2011 e 2021. A partir das informações coletadas e processadas, foi evidenciada diminuição importante da prevalência de internações hospitalares por DPOC. As faixas etárias que representaram os maiores números de hospitalizações por DPOC foram “50 anos ou mais” e “menores de 5 anos”. A mortalidade proporcional diminuiu, enquanto a mortalidade específica por DPOC não sofreu alterações estatisticamente significativas ao longo de toda a década. A mortalidade apresentou padrão crescente de acordo com a faixa etária, com mais de 40% dos óbitos ocorrendo em indivíduos com 80 anos ou mais. A maioria dos óbitos aconteceram em ambiente hospitalar e domiciliar, com números pouco expressivos em outros locais. Os maiores números de hospitalizações e óbitos ocorreram nas regiões Sudeste, Sul e Nordeste, com predomínio em indivíduos do sexo masculino.

O presente estudo ecológico teve como pontos fortes o processamento de dados atualizados sobre as variáveis de interesse relacionadas à DPOC, possibilitando uma avaliação da dinâmica temporal da doença ao longo de uma década e demonstrando de maneira indireta a eficácia das estratégias de prevenção primária e secundária, tratamento ambulatorial e manejo de exacerbações da DPOC na rede pública de saúde. Apesar disso, teve como limitações o delineamento observacional, a possibilidade de registros perdidos ou incorretos

e a escassez de detalhes acerca da história da DPOC individual, como tempo de doença, número de hospitalizações e comorbidades associadas.

Em um estudo de base populacional realizado em 2019, a DPOC foi considerada a quarta principal causa de mortes no Brasil entre 2000 e 2006, a quinta causa de mortes de 2007 a 2014 e novamente a quarta principal causa de óbitos entre 2015 e 2016. Ao longo dos 16 anos avaliados, observou-se aumento exponencial do número de óbitos com o avançar da idade, mas uma tendência importante de queda nas taxas de mortalidade ao longo dos anos, assim como nos registros de hospitalizações, tempo de permanência hospitalar e custos aos serviços de saúde²⁸. Em outro estudo ecológico, as taxas gerais de mortalidade aumentaram de 1989 a 2004, com tendência à diminuição até 2009. As maiores taxas de mortalidade foram apresentadas pelas regiões Sudeste e Sul, enquanto as demais apresentaram taxas menores com tendência crescente²⁹.

Nossa investigação demonstrou tendências similares às encontradas por outros pesquisadores em estudos anteriores. A prevalência de internações hospitalares por DPOC no Brasil diminuiu significativamente, de 71,78 em 2011 para 28,07 em 2021. As hospitalizações não seguiram os padrões previamente descritos, já que os grupos mais hospitalizados foram de pessoas com idade maior que 50 anos ou menor que 5 anos. A diminuição da taxa de mortalidade proporcional por DPOC seguiu a tendência prevista na literatura, enquanto a mortalidade específica não sofreu

alterações significativas, de 17,60 em 2011 para 15,07 em 2021. Para hospitalizações e óbitos, houve um predomínio no sexo masculino e nas regiões Sudeste, Sul e Nordeste do país. Por fim, a mortalidade segundo faixa etária permaneceu com as tendências descritas, de modo que mais de 40% dos óbitos ocorreram em pessoas com 80 anos ou mais.

As evidências do presente estudo demonstram que a DPOC é um problema que exige maior atenção dos serviços de saúde, porque mesmo com o tratamento gratuito, as taxas de mortalidade não sofreram diminuição significativa ao longo de toda a década avaliada. Apesar das hospitalizações por exacerbações diminuírem, formas graves da doença ainda são frequentes, o que evidencia fragilidades na prevenção primária e secundária da doença. Dessa forma, novos estudos que investiguem extensivamente os fatores que determinam o comportamento epidemiológico da doença são fundamentais, porque somente assim estratégias e intervenções podem ser elaboradas para melhorar as tendências de hospitalização e mortalidade por DPOC no Brasil.

CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram não haver qualquer potencial conflito de interesse que possa interferir na imparcialidade deste trabalho científico.

REFERÊNCIAS

- Berg K, Wright JL. The Pathology of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Progress in the 20th and 21st Centuries. *Arch Pathol Lab Med*. 2016 dec;140(12):1423-8. doi: <https://doi.org/10.5858/arpa.2015-0455-RS>
- Allinson JP, Hardy R, Donaldson GC, Shaheen SO, Kuh D, Wedzicha JA. Combined Impact of Smoking and Early-Life Exposures on Adult Lung Function Trajectories. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017 oct 15;196(8):1021-30. doi: <https://doi.org/10.1164/rccm.201703-0506OC>
- Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report. GOLD Executive Summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017 mar 1;195(5):557-82. doi: <https://doi.org/10.1164/rccm.201701-0218PP>
- Allinson JP, Hardy R, Donaldson GC, Shaheen SO, Kuh D, Wedzicha JA. The Presence of Chronic Mucus Hypersecretion across Adult Life in Relation to Chronic Obstructive Pulmonary Disease Development. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016 mar 15;193(6):662-72. doi: <https://doi.org/10.1164/rccm.201511-2210OC>
- van Abeelen AF, Elias SG, de Jong PA, Grobbee DE, Bossuyt PM, van der Schouw YT, et al. Famine in the young and risk of later hospitalization for COPD and asthma. *PLoS One*. 2013 dec 23;8(12):e82636. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0082636>
- Lu HH, Zeng HH, Chen Y. Early chronic obstructive pulmonary disease: A new perspective. *Chronic Dis Transl Med*. 2021 apr 5;7(2):79-87. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cdtm.2021.02.003>
- McGeachie MJ, Yates KP, Zhou X, Guo F, Sternberg AL, Van Natta ML, et al. Patterns of Growth and Decline in Lung Function in Persistent Childhood Asthma. *N Engl J Med*. 2016 may 12;374(19):1842-52. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1513737>
- Sonnenschein-van der Voort AM, Arends LR, de Jongste JC, Annesi-Maesano I, Arshad SH, Barros H, et al. Preterm birth, infant weight gain, and childhood asthma risk: a meta-analysis of 147,000 European children. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 may;133(5):1317-29. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.12.1082>
- Baraldi E, Filippone M. Chronic lung disease after premature birth. *N Engl J Med*. 2007 Nov 8;357(19):1946-55. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMra067279>
- Savran O, Ulrik CS. Early life insults as determinants of chronic obstructive pulmonary disease in adult life. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018 feb 26;13:683-93. doi: <https://doi.org/10.2147/COPD.S153555>
- Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Fierer N, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010 jun 29;107(26):11971-5. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1002601107>

12. Hayden LP, Cho MH, Raby BA, Beaty TH, Silverman EK, Hersh CP, et al. Childhood asthma is associated with COPD and known asthma variants in COPDGene: a genome-wide association study. *Respir Res*. 2018 oct 29;19(1):209. doi: <https://doi.org/10.1186/s12931-018-0890-0>
13. Diver WR, Jacobs EJ, Gapstur SM. Secondhand Smoke Exposure in Childhood and Adulthood in Relation to Adult Mortality Among Never Smokers. *Am J Prev Med*. 2018 sep;55(3):345-52. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2018.05.005>
14. Heijink IH, Noordhoek JA, Timens W, van Oosterhout AJ, Postma DS. Abnormalities in airway epithelial junction formation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014 jun 1;189(11):1439-42. doi: <https://doi.org/10.1164/rccm.201311-1982LE>
15. Boucher RC. Muco-Obstructive Lung Diseases. *N Engl J Med*. 2019 may 16;380(20):1941-53. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1813799>
16. Sarkar M, Bhardwaz R, Madabhavi I, Modi M. Physical signs in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Lung India*. 2019 jan-feb;36(1):38-47. doi: https://doi.org/10.4103/lungindia.lungindia_145_18
17. Hogg JC, Paré PD, Hackett TL. The Contribution of Small Airway Obstruction to the Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Physiol Rev*. 2017 apr;97(2):529-52. doi: <https://doi.org/10.1152/physrev.00025.2015>
18. Cerveri I, Corsico AG, Accordini S, Niniano R, Ansaldo E, Antó JM, et al. Underestimation of airflow obstruction among young adults using FEV1/FVC <70% as a fixed cut-off: a longitudinal evaluation of clinical and functional outcomes. *Thorax*. 2008 dec;63(12):1040-5. doi: <https://doi.org/10.1136/thx.2008.095554>
19. Taffet GE, Donohue JF, Altman PR. Considerations for managing chronic obstructive pulmonary disease in the elderly. *Clin Interv Aging*. 2014;9:23-30. doi: <https://doi.org/10.2147/CIA.S52999>
20. Fernandes L, Fernandes Y, Mesquita AM. Quantitative computed tomography imaging in chronic obstructive pulmonary disease. *Lung India*. 2016 nov-dec;33(6):646-52. doi: <https://doi.org/10.4103/0970-2113.192880>
21. Pistenmaa CL, Washko GR. Computerized Chest Imaging in the Diagnosis and Assessment of the Patient with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Clin Chest Med*. 2020 sep;41(3):375-81. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2020.06.012>
22. Ritchie AI, Wedzicha JA. Definition, Causes, Pathogenesis, and Consequences of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations. *Clin Chest Med*. 2020 sep;41(3):421-38. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2020.06.007>
23. Qureshi H, Sharafkhaneh A, Hanania NA. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: latest evidence and clinical implications. *Ther Adv Chronic Dis*. 2014 sep;5(5):212-27. doi: <https://doi.org/10.1177/2040622314532862>
24. Perret JL, Dharmage SC. COPD-related incidence, mortality, and disability: An illustrative summary of the GBD study (1990-2019). *Respirology*. 2023 jan;28(1):11-12. doi: <https://doi.org/10.1111/resp.14369>
25. Ministério da Saúde (Brasil). Sistema de Informações Hospitalares do SUS. Brasília: Ministério da Saúde; 2023. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sih/cnv/niuf.def>
26. Ministério da Saúde (Brasil), Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente, Coordenação-Geral de Informações e Análises Epidemiológicas. Estudo de estimativas populacionais por município, idade e sexo nos anos 2000-2021. Brasília: Ministério da Saúde; 2023. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?ibge/cnv/popsvsbr.def>
27. Ministério da Saúde (Brasil). Sistema de Informações sobre Mortalidade. Brasília: Ministério da Saúde; 2023. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sim/cnv/obt10uf.def>
28. Gonçalves-Macedo L, Lacerda EM, Markman-Filho B, Lundgren FLC, Luna CF. Trends in morbidity and mortality from COPD in Brazil, 2000 to 2016. *J Bras Pneumol*. 2019 nov

25;45(6):e20180402. doi:
<https://doi.org/10.1590/1806-3713/e20180402>

29. Graudenz GS, Gazotto GP. Mortality trends due to chronic obstructive pulmonary disease in Brazil. Rev Assoc Med Bras (1992). 2014 may-jun;60(3):255-61. doi:
<https://doi.org/10.1590/1806-9282.60.03.015>