



**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
CURSO DE FARMÁCIA**

SILVINO TAVARES CHAVES NETO

**IMPACTO DA COBERTURA VACINAL DE DOENÇAS RESPIRATÓRIAS SOBRE A
INTERNAÇÃO HOSPITALAR DE CRIANÇAS POR ASMA NO BRASIL.**

BRASÍLIA, 2018



**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
CURSO DE FARMÁCIA**

SILVINO TAVARES CHAVES NETO

**IMPACTO DA COBERTURA VACINAL DE DOENÇAS RESPIRATÓRIA SOBRE A
INTERNAÇÃO HOSPITALAR DE CRIANÇAS POR ASMA NO BRASIL.**

Monografia de Conclusão de Curso apresentada
como requisito parcial para obtenção do grau de
bacharel em farmácia, na Universidade de Brasília,
Faculdade de Ceilândia.

**Orientadora: Profa. Dra. Dayani Galato
Co-orientadora: Hellen Karoline Maniero MSc.**

BRASÍLIA, 2018

Ficha catalográfica elaborada automaticamente,
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

NN469i

Neto , Silvino

IMPACTO DA COBERTURA VACINAL DE DOENÇAS RESPIRATÓRIAS
SOBRE A INTERNAÇÃO HOSPITALAR DE CRIANÇAS POR ASMA NO
BRASIL. / Silvino Neto ; orientador Dayani Galato ; co
orientador Hellen Maniero . -- Brasília, 2018.

46 p.

Monografia (Graduação - Farmácia) -- Universidade de
Brasília, 2018.

1. Cobertura vacinal de doenças respiratórias, no Brasil,
sobre a internação hospitalar por asma na pediatria no
período entre 2008 a 2017. 2. Taxas de internação hospitalar
por asma de crianças de zero a quatro e cinco a nove anos .

3. Possível influencia da vacinação sobre a taxa de
internação

hospitalar por asma entre crianças . I. Galato , Dayani ,
orient. II. Maniero , Hellen , co-orient. III. Título.

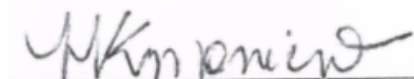
SILVINO TAVARES CHAVES NETO

**IMPACTO DA COBERTURA VACINAL DE DOENÇAS RESPIRATÓRIA SOBRE A
INTERNAÇÃO HOSPITALAR DE CRIANÇAS POR ASMA NO BRASIL**

BANCA EXAMINADORA



Orientadora: Profa. Dra. Dayani Galato
(Universidade de Brasília – Faculdade de Ceilândia)



Co-Orientadora: Hellen Karoline Maniero MSc.
(Hospital Materno-Infantil de Brasília – HMIB)

Lídia Ester Lopes da Silva MSc.
(Unidade de Assistência à Saúde do Ministério Público do Trabalho/ Ministério Público da
União)

Karla Calvette Costa
(Ministério da Saúde)

BRASÍLIA, 2018

Agradecimentos

Este trabalho é resultado de significativas contribuições que recebi durante minha trajetória acadêmica.

Agradeço a Deus, minha maior força e segurança. Por ter me dado a oportunidade de viver experiências incríveis e crescer com cada uma delas;

À minha orientadora, Dra. Dayani Galato, pela profissional exemplar e por ter sido apoio e ter me conduzido na idealização e construção deste trabalho;

Aos membros da banca, por aceitarem meu convite, e por me darem a oportunidade de aprender mais sobre este trabalho;

Agradeço aos meus tios Gilda e Márcio, meus primos por terem me acolhido tão bem em um momento inicial e importante;

A todos as pessoas que tive a oportunidade de conhecer durante esses anos na universidade, todas as contribuições indiretas, por tudo que vivi, sinto-me privilegiado

A todos os meus amigos, aqueles que estiveram mais próximos e compartilhando momentos; em especial ao Jaddson, Marcelo, Petter e Juliana;

À minha irmã Jéssyca, por partilhar e me completar da sua maneira;

Ao meu pai, pela oportunidade da vida;

Às minhas avós, Ivani e ao meu anjo Inês que sempre foram apoio e torcida por mim;

À minha mãe Silvana, meu maior incentivo e confiança. Pelo seu amor incondicional, por acreditar e nunca diminuir esforços para que esse dia chegasse;

Dedico à saúde de todas as crianças e aos pais e pessoas que lidam com o cuidado envolvendo crianças, que este trabalho contribua para informação e responsabilidade em saúde, em especial, envolvendo o uso das vacinas.

``E assim seguem os dias à prova de planejamento e contrariando nossas vontades, pois, por mais que tenhamos ensaiado nossa fala e estejamos preparados para a melhor cena, nos bastidores da vida alguém troca nosso papel de última hora, tornando surpreendente a nossa vida. Eu só deixei de sentir medo quando lembrei de quem eram as mãos que me sustentavam``

Resumo

Introdução: A asma é uma doença inflamatória do trato respiratório inferior, caracterizada por hiper-responsividade das vias aéreas, que pode ser desencadeada por diversos fatores, tanto genéticos, quanto ambientais. As vacinas, por sua vez, podem conferir proteção a determinados patógenos causadores de doenças respiratórias que por sua vez podem ter relação com a exarcebação da asma. **Objetivo:** Analisar o impacto da cobertura vacinal de doenças respiratórias, no Brasil, sobre a internação hospitalar por asma na pediatria. **Métodos:** Foi realizado em estudo ecológico adotando como fontes de dados o sistema de Internação hospitalar do DATASUS de crianças de zero a quatro anos e de cinco a nove anos. Quanto a cobertura vacinal os dados foram obtidos por meio de Programa Nacional de Imunização. Para reduzir os efeitos de confusão analisou-se ainda dados extraídos do atlas do IBGE como índice de desenvolvimento humano e Gini, além de dados de saúde como aqueles de cobertura de atenção primária e do programa mais médicos. Adotou-se a estatística descritiva e multivariada para a descrição dos resultados e identificação dos fatores associados a internação por asma no período. **Resultados:** Foi observada uma redução das internações nos últimos anos e um aumento da disponibilidade de vacinas para doenças respiratórias no sistema público, mesmo que as taxas de cobertura nos últimos anos tenham sido reduzidas. Quando avaliado os diferentes fatores que podem influenciar na taxa de internação por asma observa-se que o Programa Mais Médicos se mostra o principal fator de proteção, enquanto a cobertura da atenção primária e a disponibilidade de leitos hospitalares influenciam positivamente (aumentam) a hospitalização por asma. Quando observadas as vacinas para doenças respitatórias, apenas a BCG mostrou-se como fator de proteção à internação por asma nas faixas etárias investigadas. **Conclusão:** Entre as vacinas estudadas, a vacinação contra o BCG mostrou-se um fator de proteção à internação por asma na infância. Além disso, ações como os mais médicos também se mostrou ser um fator que reduz a internação por asma entre as crianças de até nove anos.

Palavras-chaves: Asma; doenças respiratórias; crianças; internação; hospitalar; vacinação.

Abstract

Introduction: Asthma is an inflammatory disease of the lower respiratory tract, characterized by airway hyperresponsiveness, which can be triggered by several factors, both genetic and environmental. Vaccines, on the other hand, may confer protection to certain pathogens that cause respiratory diseases which in turn may be related to the exacerbation of asthma.

Objective: To analyze the impact of vaccination coverage of respiratory diseases in Brazil on hospitalization for asthma in pediatrics. **Methods:** It was carried out in an ecological study adopting as DATASUS hospital admission system of children from zero to four years and from five to nine years as data sources. Regarding vaccination coverage, the data were obtained through a National Immunization Program. To reduce the effects of confusion, we also analyzed data extracted from the Atlas of IBGE as Human Development Index and Gini, in addition to health data such as primary care coverage and the more medical program. Descriptive and multivariate statistics were used to describe the results and identification of the factors associated with hospitalization for asthma in the period. **Results:** A reduction in hospitalizations was observed in recent years and an increase in the availability of vaccines for respiratory diseases in the public system, even though coverage rates in recent years have been reduced. When evaluating the different factors that may influence the hospitalization rate for asthma, it can be observed that the Mais Médicos Program is the main protection factor, while the coverage of primary care and the availability of hospital beds have a positive influence on hospitalization for asthma. When the vaccines for respiratory diseases are observed, only BCG is shown as a protection factor for hospitalization for asthma in the age groups investigated. **Conclusion:** Among the vaccines studied, only vaccination against BCG proved to be a protective factor for hospitalization for childhood asthma. In addition, actions such as more doctors have also been shown to be a factor that reduces asthma hospitalization among children up to nine years.

Key words: Asthma; respiratory diseases; children; hospitalization; hospital; vaccination.

Lista de Figuras, Quadros e Tabelas

Figuras

Figura 1. Matriz de correlação entre as variáveis adotadas no estudo.....	32
Figura 2. Matriz de correlação final das variáveis inclusas no estudo.....	33

Quadros

Quadro 1. Variáveis adotadas no trabalho para a realização da análise multivariada.....	26
Quadro 2. Vacinas para doenças respiratórias adotadas no SUS segundo o calendário nacional de vacinação do setor público.....	30

Tabelas

Tabela 1. Coberturas vacinais (percentual) das capitais brasileiras segundo do Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunizações (SIPNI).....	31
Tabela 2. Taxa de hospitalização de pacientes pediátricos entre zero e quatro anos (por 10.000 habitantes) entre os anos de 2008 a 2017 no Brasil.....	31
Tabela 3. Resultado da análise bivariada entre as taxas de hospitalização e as variáveis de exposição.....	34
Tabela 4. Resultado da análise de regressão logística entre as taxas de hospitalização e as variáveis de exposição.....	34
Tabela 5. Resultados da análise da regressão binominal negativa considerando a internação Hospitalar por asma.....	35

Lista de siglas

- AB** – Atenção Básica
- AMB** - Associação Médica Brasileira
- BCG** - Bacilo de Calmette e Guérin
- CDC** - Centro para Controle e Prevenção de Doenças
- CFF** - Conselho Federal de Farmácia
- CI** - Corticosteroides inalatórios
- CID** - Classificação internacional de Doenças
- DALY** - Anos de Vida Perdidos Ajustados por Incapacidade
- DATASUS** - Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde
- ERICA** - Estudo de Riscos Cardiovasculares em Adolescentes
- GINA** - *The Global Initiative for Asthma*
- IBGE** - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
- INF** - *Influenzae*
- IRAs** - Doenças Respiratórias Agudas
- ISAAC** - *International Study of Asthma and Allergies in Childhood*
- MncC** - Meningocócica C
- MS** - Ministério da Saúde
- OMS** - Organização Mundial da Saúde
- PMM** – Programa Mais Médicos
- Pn10V** - Pneumocócica 10 Valente
- PNI** - Programa Nacional de Imunização
- SI-PNI** - Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunização
- SIH** - Sistema de Informação Hospitalar
- SIHSUS** - Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde
- SUS** - Sistema Único de Saúde
- ICSAP** - Interações por Condições Sensíveis a Atenção Primária

Sumário

1	Introdução.....	12
2	Revisão Bibliográfica.....	14
2.1	Epidemiologia	14
2.2	Fatores que podem desencadear	16
2.3	Fatores que podem proteger	17
2.4	Vacinação.....	18
2.5	Tratamento	20
2.6	Papel dos profissionais de saúde	21
3	Justificativa	24
4	Objetivos.....	25
4.1	Objetivo geral.....	25
4.2	Objetivos específicos.....	25
5	Métodos	26
5.1	Vacinas adotadas no SUS e coberturas vacinais	26
5.2	Taxas de internação hospitalar por asma.....	26
5.3	Análise de correlação entre co-variáveis	27
5.4	Análise bivariada e multivariada (regressão logística e binomial negativo)	29
5.5	Considerações éticas	30
6	Resultados.....	31
6.1	Vacinas adotadas pelo Sistema Único de Saúde para a prevenção de doenças respiratórias.....	31
6.2	Taxa de hospitalizações por asma em crianças entre zero a nove anos no Brasil.....	32
6.3	Resultados da associação.....	33
7	Discussão	37
7.1	Cobertura vacinal e vacinas contra doenças respiratórias	37
7.2	Taxas de internação hospitalar por asma.....	39
7.3	Fatores associados a internação hospitalar	39
7.4	limitações da pesquisa	41
8	Considerações Finais.....	42
	Referências bibliográficas.....	43

1 Introdução

A asma é uma doença crônica que se caracteriza pela inflamação das vias aéreas inferiores dos indivíduos, cujo principal sintoma é a dificuldade respiratória, ou “falta de ar” (BRASIL, 2010). Segundo Kunchnir et al (2016), essa condição é caracterizada por uma inflamação de caráter heterogêneo, associada a hiperresponsividade que resulta em episódios de sibilos, dispneia, opressão torácica e tosse, que pioram, principalmente, à noite ou no início da manhã. Isso é consequência da obstrução do fluxo aéreo intrapulmonar generalizada e variável, podendo ter reversão espontânea ou com tratamento. Trata-se da doença crônica não transmissível mais comum da infância e da adolescência, e que em nível mundial acarreta cerca de 250 mil mortes anualmente, sendo a maioria prevenível.

A organização *The Global Initiative for Asthma* (GINA) relata que a asma é uma desordem inflamatória das vias aéreas, que envolve múltiplas células e mediadores que contribuem para as mudanças clínicas e patofisiológicas características. O espectro clínico da asma é bastante variável e demonstra diferentes padrões celulares observados nas amostras de expectoração, entretanto, a presença de inflamação crônica das vias aéreas é um sintoma consistente na maioria dos pacientes antes do tratamento (GINA,2016).

Ainda segundo o GINA (2016), mais de 100 diferentes mediadores são atualmente reconhecidos por estarem envolvidos com a asma e mediar a complexa resposta inflamatória das vias aéreas, dentre os quais deve-se citar: Quimiocinas; Cisteinil-Leucotrienos; Citocinas; Histaminas; Óxido Nítrico e Prostaglandina D2.

Em adição à resposta inflamatória, mudanças estruturais características nas vias aéreas são observadas em pacientes com asma. Algumas dessas mudanças estão relacionadas à severidade da doença e podem se apresentar sob a forma de fibrose subepitelial; aumento de vasos sanguíneos nas paredes das vias aéreas; hipersecreção de muco; e aumento da espessura das paredes das vias aéreas (GINA, 2016).

De acordo com o Relatório Global de Asma (The Global Asthma Report, 2014), estimativas globais recentes apontam que mais de 330 milhões de pessoas sofrem de asma no mundo, sendo que a maioria das pessoas afetadas encontra-se em países de baixo e médio desenvolvimento socioeconômico. A elevada frequência de asma em crianças sugere um aumento da prevalência geral nos próximos anos para essa doença. O Brasil ocupa a oitava posição mundial em prevalência de asma, com altas estimativas para crianças e adolescentes (BRASIL, 2010).

Solé et al. (2001) ressaltam que no Brasil poucos estudos epidemiológicos sobre asma têm sido realizados, e que esses geralmente não têm utilizado métodos padronizados de

avaliação, o que dificulta a interpretação e a comparação de resultados entre diferentes regiões, períodos de tempo e populações. Não obstante, os referidos autores aplicaram em seu estudo um instrumento padronizado e validado para estimar a prevalência de asma em crianças em idade escolar de diferentes regiões e populações do Brasil, e obtiveram uma prevalência média de 11,6%.

2 Revisão Bibliográfica

2.1 Epidemiologia

Em busca de um método de investigação sobre a asma com alta sensibilidade e especificidade, foi criado na década de 1990 o *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC) que se tornou um marco no estudo epidemiológico da asma e de outras doenças alérgicas. Esse método conta com questionários padronizados, permitindo comparações validas de prevalência e gravidade da asma entre crianças e adolescentes de diferentes cidades e países (KUSCHNIR et al, 2016).

Na primeira fase do ISAAC, concluída em 1996, a prevalência média global de asma ativa, definida pela presença de sibilo (chiado no peito), nos últimos doze meses, foi de 13,2%. Nesse mesmo ano, o Brasil apresentou a oitava maior média de prevalência com 19,5% entre os 56 países participantes do estudo. Sete anos após a primeira fase foi realizada a fase três do ISAAC, contando com quase um milhão de adolescentes de 97 países distintos. Nessa fase constatou-se um aumento da prevalência mundial média de asma ativa, para 13,7%. As menores prevalências encontraram-se nos países menos desenvolvidos e em áreas rurais; em contrapartida tanto globalmente, quanto considerando apenas a América latina, países desenvolvidos ou em desenvolvimento, com ênfase para as áreas urbanas, apresentaram as maiores médias de prevalência da doença.

Segundo a OMS, as taxas de morbimortalidade por infecções respiratórias são elevadas (WHO, 2000). Nos países cuja atividades econômicas estão em desenvolvimento essas infecções representam um terço das mortes e metade das hospitalizações em crianças menores de cinco anos, o que representa um grave problema de saúde pública. No Brasil, as maiores taxas de mortalidade em crianças, são causadas por diarreia e por infecções respiratórias. As mortes por doenças respiratórias já ultrapassam as causadas por diarreia nesta população, principalmente na região sul do país (WHO, 1995).

No geral, essas taxas variam entre as cinco regiões brasileiras, a região Sul apresenta um índice maior em comparação ao restante do país. Na década de 70 a maioria das mortes em crianças menores de 5 anos, eram causadas por infecções do trato respiratório. Na década seguinte, mesmo esses índices diminuindo bastante em relação a década anterior, ainda era alta a ocorrência dessa fatalidade na população infantil, enquanto outras doenças infecciosas, como diarreia, por exemplo diminuía entre eles. Já na década de 90, a taxa de mortalidade por infecções respiratórias agudas (IRAs), no estado do Rio Grande do Sul era causada por essa patologia em mais de 50% dos indivíduos nesta mesma faixa etária (OPAS, 2002).

Kuschnir et al. (2016) realizaram uma pesquisa sobre os dados obtidos por intermédio do Estudo de Riscos Cardiovasculares em Adolescentes (ERICA), realizado entre os anos de 2013 e 2014, que abrangeu a avaliação de mais de 74,5 mil adolescentes de ambos os sexos, na faixa etária de 12 a 17 anos matriculados em escolas públicas e privadas de municípios com mais de 100 mil habitantes de todas as unidades da Federação do Brasil. Nesta pesquisa, os autores estratificaram a prevalência de asma ativa e asma diagnosticada por médico, segundo sexo, faixa etária, cor da pele, e tipo de escola (pública ou privada). Os resultados mostraram uma prevalência média de 13,1% em adolescentes de 12 a 17 anos. Em relação às regiões do País, o Sudeste teve prevalência a mais elevada ao contrário da região Norte que apresentou o menor percentual.

Ressalta-se que o entendimento da carga da asma para populações e sistemas de saúde deve ser feito tanto na perspectiva da pessoa com asma quanto na do sistema que presta o cuidado a esta doença. Considerando que a asma constitui uma condição crônica que afeta indivíduos de todas as idades, a perda de produtividade devido a essa doença é substancial, com ênfase para a perda de dias de escola e de trabalho, que é reportada em estudos desenvolvidos em várias regiões do planeta, como uma consequência social e econômica substancial (GINA, 2016).

Sob o ponto de vista da pessoa com asma, o estudo da carga dessa doença pode abranger a utilização dos Anos de Vida Perdidos Ajustados por Incapacidade (DALY), como indicador do estado de saúde da população. As estimativas feitas pelo DALY e a sua utilização têm ganhado importância e complexidade cada vez maior para países como o Brasil, onde o processo de envelhecimento da população ocorre em taxas crescentes (LEITE et al, 2008). Segundo seus estudos dá para se ter uma ideia da carga da asma, em uma determinada população de 100 mil indivíduos, mensurada por DALY, segundo sexo e faixa etária.

De acordo com a Pesquisa Nacional de Saúde do Ministério da Saúde e Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, a asma atingia cerca de 6,4 milhões de brasileiros e foi responsável por cerca de 105,5 mil internações pelo Sistema Único de Saúde (SUS) no Brasil somente no ano de 2014, gerando um custo de aproximadamente R\$ 57,2 milhões para a rede pública de saúde, segundo dados do Sistema de Informações Hospitalares (SIH) (BRASIL, 2015). Naturalmente esses dados precisam ser melhores investigados, mas são aqui colocados a título de ilustração do tipo de carga socioeconômica causada por essa doença no País.

2.2 Fatores que podem desencadear

Segundo o GINA (2016) a heterogeneidade característica da asma, a falta de uma definição clara para a doença, e a falta de um marcador biológico “padrão ouro” para asma constituem dificuldades significativas nos estudos sobre os papéis de diferentes fatores de risco no desenvolvimento dessa complexa doença nos indivíduos

Nesse sentido, diversos fatores de risco têm sido reportados como influenciadores no desencadeamento da morbidade respiratória em crianças como ressalta Vargas (2010a), que discute em sua revisão bibliográfica a influência de fatores socioeconômicos, demográficos, ambientais, a história reprodutiva e gestacional da mãe, as características das crianças e a influência da alimentação nos primeiros meses de vida.

Existe uma variedade de fatores conhecidos que apresentam associação significativa na exacerbação da asma, segundo aponta o Relatório Global de Asma (GINA, 2014), entre estes estão tanto os fatores ambientais quanto os fatores genéticos, por contribuírem para a severidade e para a persistência dessa doença. Neste relatório ainda é observado que quando se consideram fatores não genéticos torna-se importante diferenciar entre os desencadeadores da exacerbação da asma, que são relativamente bem conhecidos, e as causas subjacentes do processo asmático, que são relativamente pouco conhecidas.

A exacerbação da asma ou agravamento transiente da asma, pode ocorrer como resultado da exposição do paciente a fatores de risco, ou desencadeadores, como por exemplo: a realização de exercícios físicos, o ar frio, o ar poluído, baixa umidade, exposição ao tabaco, poeira domiciliar e ocupacional, infecções virais, exposição ao pólen e alérgenos, entre outros (BRASIL, 2010).

O rinovírus humano possui cerca de 100 sorotipos distintos entre suas espécies, sendo a causa mais comum de infecções do trato respiratório superior, que inclui gripes e resfriados comuns. Segundo (SUBAUSTE et al. ,1995) havia um reconhecimento cada vez maior de que a infecção por rinovírus poderia ser um fator de precipitação ou exacerbação de outras doenças respiratórias, inclusive asma.

Alguns destes fatores estão associados às medidas governamentais para a melhora das condições socioeconômicas da população (CÉSAR et al, 1997). As famílias de baixa renda possuem menores condições de proporcionar meios mais salutar para o desenvolvimento saudável de suas crianças como, por exemplo, alimentos que supram as reais necessidades nutricionais, moradia com infraestrutura de habitação e saneamento básico adequados, e a aquisição de medicamentos e insumos para a saúde. Comparando as crianças destas famílias

com as de famílias que possuem renda superior, o segundo grupo apresentou menores riscos para o desenvolvimento da asma e outras doenças do trato respiratório, além de um menor risco de hospitalização infantil por outros motivos associados (VARGAS, 2010b).

Crianças que vivem em meio urbano possuem risco significativamente aumentado de ter asma quando comparadas com crianças que vivem em ambientes não urbanos. Aligne et al (2000) testaram a hipótese de que a residência urbana constitui um fator de risco independente para asma na infância, uma vez efetuado controle por raça, níveis de renda, e outras variáveis demográficas e ambientais. Nesta mesma perspectiva, Sousa et al (2011) concluíram, por intermédio de um estudo de base populacional realizado no município de São Paulo, que as doenças respiratórias foram mais prevalentes em grupos populacionais com características definidas, como grupo etário, doenças auto referidas, tipo de moradia e obesidade.

Nesse sentido, as condições de moradia e residência, constituem um importante ponto a ser levado em consideração, já que podem estar intimamente relacionadas com a incidência de doenças respiratórias na população infantil. Quando comparadas com as famílias que residem sob condições apropriadas de moradia, as que apresentam condições de subdesenvolvimento, moradia precária, sem água tratada e saneamento básico, possuem risco aumentado de desenvolvimento de doenças respiratórias. Contudo, ressalta-se que esta é uma realidade na qual se reflete na maioria das regiões e habitações brasileiras (VARGAS, 2010a).

2.3 Fatores que podem proteger

Outros fatores foram descritos como dependentes de medidas educacionais, como a amamentação materna exclusiva durante o início da vida. Evidenciando seu benefício, principalmente quanto a proteção para ocorrência de doenças respiratórias. O tipo de alimentação recebida durante os primeiros meses de vida é primordial e determinante sob essa perspectiva, uma vez que pode interferir diretamente no estado nutricional e de saúde da criança (KATHELEEN; MARIAN, 2005).

O estudo da bioquímica do leite materno sustenta a hipótese que a amamentação protege contra o desenvolvimento de asma, sintomas alérgicos, e infecções respiratórias de um modo geral. Ele contém uma série de componentes benéficos e multifuncionais, incluindo moléculas antimicrobianas, imunomoduladoras e bioativas, estas são bem adaptadas aos sítios de absorção dos bebês, e não são tão presentes nos leites artificiais. Além de uma fonte rica de ácidos graxos Ômega 3, no qual possuem efeitos anti-inflamatórios (VARGAS, 2010b).

Crianças amamentadas exclusivamente com leite materno possuem menos chances de desenvolver infecções, ao contrário dos bebês alimentados exclusivamente ou parcialmente com

outros tipos de leite. Por isso, orienta-se que a alimentação até os seis primeiros meses de vida deve ser exclusiva por leite materno, não havendo necessidade de inserção de outros alimentos, e fluidos, durante esse período (WHO, 2000). A Organização Mundial da Saúde (OMS) também recomenda que esse tipo de alimentação seja estendido até os dois anos de idade, podendo ultrapassar um pouco mais; contudo, a diminuição da amamentação se faz necessária com o decorrer da idade, devido a uma maior necessidade nutricional (BRASIL, 2018).

2.4 Vacinação

A vacina é a melhor estratégia disponível para prevenção da gripe e outras doenças. Possuem como objetivo geral a prevenção, o controle, a eliminação e a erradicação das doenças imunopreveníveis, bem como, a redução da morbidade e da mortalidade. Elas podem conferir imunização ativa ou passiva; a que se consegue por meio das vacinas é ativa; já a passiva é obtida através da administração de anticorpos (MS, 2014).

A cada ano, segundo a OMS, essas formulações evitam a morte de dois milhões de crianças de até cinco anos (MS, 2014). É necessário que as crianças sejam vacinadas nos primeiros meses de vida, pois se espera que o primeiro contato seja com o antígeno vacinal. No primeiro ano de vida o sistema imunológico ainda está em desenvolvimento, que faz necessário, devido a sua composição para algumas vacinas, que a administração seja realizada em maior número de doses, de acordo com a idade, como ocorre com a vacina conjugada pneumocócica 10 valente, a meningocócica C e a vacina hepatite B (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 2012).

Cabe destacar que na população em geral, há uma enorme variação genética, o que implica em diferentes capacidades de resposta a antígenos diversos, podendo o indivíduo responder de forma incompetente a um estímulo antigênico, ou, satisfatoriamente como grande parte da população responde. A via de administração, o esquema vacinal e a experiência imunológica anterior são fatores que podem influenciar a resposta imune de indivíduos imunocompetentes (MS, 2014)

Aqueles que se diferenciam da população em geral, por incapacidade da resposta a inúmeros estímulos antigênicos ou infecciosos, no qual se tornam mais susceptíveis a apresentar infecções diversas, geralmente em maior gravidade em relação a outra população, são considerados imunocomprometidos. Indivíduos nesta condição, podem necessitar de diferentes esquemas de vacinação, podendo variar em dose e apresentação do imunobiológico, na administração e maior necessidade de números de esforços (MS, 2014).

Segundo o Relatório Global de Asma (GINA, 2014), entre diversos fatores, as crises de asma são comumente disparadas e exacerbadas por infecções do trato respiratório superior, incluindo gripes e resfriados. De acordo com Farhat et al (2012), para o combate às infecções respiratórias agudas (IRAs) são preconizadas duas abordagens fundamentais, sendo uma de natureza terapêutica (medicamentos) e outra de natureza profilática (imunização por meio de vacinas), dentre outros.

A gripe causada por influenza, por exemplo, atinge todos os anos cerca de 5 a 20% da população dos Estados Unidos, causando 200 mil hospitalizações e aproximadamente 36 mil mortes por complicações relacionadas à influenza. Segundo Golovyan et al. (2014) diversos estudos têm demonstrado que a vacinação contra a influenza reduz a necessidade de consultas emergenciais, internações e mortes. Após a pandemia de H1N1 de 2009, que matou desproporcionalmente adultos previamente saudáveis, o Centro para Controle e Prevenção de Doenças (CDC) americano expandiu seu leque de recomendações para incluir todos os indivíduos acima de 6 meses de idade.

De acordo com a Associação Médica Brasileira (AMB, 2012) os quadros de gripe são geralmente provocados pelo vírus influenza, dos tipos A, B e C, com ênfase para os sorotipos A e B. A taxa de mutação elevada desses vírus é importante fator associado ao aumento da incidência anual dessa doença, o que justifica a necessidade de uma política de vacinação anual.

Jaiwong et al (2015) pesquisaram os efeitos da vacina para influenza em crianças com asma leve persistente, na Ásia, e obtiveram como resultados do seguimento de um ano após a administração da vacina, que o grupo imunizado apresentou redução significativa da exacerbação de asma, redução de crises agudas de doenças do trato respiratório, redução da quantidade e da duração das internações, além da redução relativa da administração de medicamentos como broncodilatadores e de esteroides.

Neste mesmo estudo na Ásia, de 93 crianças asmáticas, 48 foram imunizadas com vacina contra a influenza, e 46 não foram. Durante um ano de seguimento desse grupo observou-se que todos os parâmetros de desfecho (como, por exemplo: números de atendimentos de emergência por exacerbação de asma; número de internações; número de ocorrência de doenças do trato respiratório; quantidade de administração de broncodilatadores; etc.) do grupo imunizado havia melhorado significativamente, quando comparados com o grupo não imunizado (JAIWONG et al, 2015).

Quanto as vacinas no Brasil, foi criado o Programa Nacional de Imunização (PNI) no ano de 1973, com o objetivo de organizar toda a política nacional de vacinação da população brasileira, tendo como missão o controle, a erradicação e a eliminação de doenças,

imunopreveníveis. Trata-se de um programa reconhecido mundialmente, que no ano de 2013 disponibilizava mais de 300 milhões de doses anuais, distribuídas entre 44 imunobiológicos, incluindo vacinas, soros e imunoglobulinas (BRASIL, 2013).

Nesse contexto, segundo o Informe Técnico da 20ª Campanha Nacional de Vacinação contra a Influenza (MS, 2018), que faz parte do calendário de vacinação do PNI em vigor desde o ano de 1999, apresenta atualmente a meta de vacinar pelo menos 90% dos grupos elegíveis para a vacinação, incluindo o grupo composto por crianças na faixa etária de 6 meses à 5 anos de idade.

Deve-se ressaltar que, segundo esse informe técnico, no período de 1999 a 2010, a vacinação contra a influenza sazonal foi disponibilizada pelo Sistema Único de Saúde apenas para idosos e alguns grupos de risco. Somente a partir de 2011 que novos grupos populacionais foram beneficiados com a vacina, incluindo crianças, trabalhadores da área da saúde, gestantes, puérperas e indígenas, podendo-se através de dados do Ministério da saúde observar as coberturas vacinais até o momento por grupos prioritários, por ano, no Brasil (BRASIL, 2018).

2.5 Tratamento

A busca pelo manejo da asma e outras doenças respiratórias na infância tem por objetivo a obtenção e manutenção do controle da doença. O tratamento visa principalmente, a promoção de medidas que reflitam na redução de riscos de sua ocorrência, permitindo a realização de atividades normais. A avaliação que se usa para medir a gravidade da asma pode ser feita pela análise da frequência e intensidade dos sintomas e pela função pulmonar, podendo-se classificar quanto a gravidade em intermitente e persistente, sendo essa última em leve, moderada e grave (MS, 2010).

Contudo, quem possui asma, independentemente da gravidade deve procurar acompanhamento nas unidades básicas de saúde. Nos casos de asma persistente moderada e grave, pode ser necessário acompanhamento conjunto com a unidade do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. Os medicamentos para asma são distribuídos gratuitamente por meio da portaria do Ministério da Saúde nº 1.318 de julho de 2002 (BRASIL, 2002).

As crianças requerem mais atenção e cuidado por apresentar uma vulnerabilidade devido a imaturidade do sistema respiratório, onde a eliminação do material intrabrônquio fica prejudicada, o que favorece a manutenção e instalação das doenças respiratórias. Portanto, é necessário que a população pediátrica disponha de uma melhor estratégia de cuidado, afim de oferecer medidas de prevenção e tratamentos mais eficazes e eficientes (LONG et al, 2003).

No cuidado envolvendo crianças, muitos desafios envolvem a atuação do farmacêutico. As alterações fisiológicas que ocorrem com o crescimento e o desenvolvimento normais da infância à adolescência resultam em transição dinâmica da disposição dos fármacos no organismo e resposta terapêutica (BUCK, 2003). Dessa forma, a população pediátrica foi categorizada em vários grupos etários devido as diferenças na absorção, distribuição, metabolismo e eliminação de fármacos. Isso ocorre por que neonatos, lactentes, crianças, adolescentes e adultos possuem composições corporais diferentes e órgãos corporais em diferentes estágios de desenvolvimento (SAGRAVES, 2003).

O tratamento deve visar o controle e prevenção da exacerbação da asma, além de considerar sintomas, necessidade de medicamentos de alívio, limitação de atividades físicas e intensidade da limitação ao fluxo aéreo. Já o tratamento de manutenção é baseado no estado de controle da doença, que inclui reduzir a instabilidade da asma, suas exacerbações, a perda acelerada da função pulmonar e os efeitos adversos do tratamento. Este, deve ser instituído de acordo com a classificação da gravidade, utilizando-se da menor dose que possa controlar os sintomas. Caso o controle não seja obtido, é necessário que a adesão a medicação, erro na técnica do uso de medicamentos inalatórios, presença de fatores agravantes e desencadeantes, seja reavaliada (MS, 2010).

A maioria dos pacientes com asma não usam os dispositivos inalatórios corretamente, embora muitos tenham segurança em sua técnica. Quando isso ocorre pouco ou nenhum medicamento chega aos pulmões. Para garantir a efetividade do tratamento é importante que a dispensação dos medicamentos para asma seja acompanhada da orientação farmacêutica, uma vez que estes só são efetivos quando há compreensão da importância da técnica de uso adequado dos dispositivos (JAHEDI et al, 2017).

Os corticosteroides inalatórios (CI) são os principais medicamentos para o controle da asma e quando introduzidos precocemente no tratamento, os sintomas tendem a apresentar um melhor controle, reduzindo a frequência de asma aguda, podendo melhor preservar a função pulmonar a longo prazo, e possivelmente, prevenir ou atenuar o remodelamento das vias aéreas. Além destes, os beta2-agonistas de ação rápida associados aos corticoides sistêmicos são os mais efetivos para alívio das crises, tanto em crianças quanto em adultos. Alguns pacientes que apresentam asma grave, podem desenvolver obstrução irreversível após muitos anos de atividade da doença (MS, 2010).

2.6 Papel dos profissionais de saúde

A assistência ao paciente com asma é fragmentada e centralizada em episódios agudos (crise). Porém, o tratamento limitado a esses momentos não reduz os custos, tampouco confere melhora na qualidade de vida destes pacientes. Para impactar sobre os diversos fatores que

interferem no processo de saúde-doença é imprescindível que a atenção e cuidado com essas pessoas estejam pautadas na integração de uma equipe multiprofissional e interdisciplinar (MS, 2010).

Vale destacar a essencial importância dos profissionais agentes comunitários de saúde, enfermeiros, técnicos de enfermagem, farmacêutico, médico, fisioterapeuta, educador físico, entre outros envolvidos no processo de cuidado. Estes profissionais possuem atividades definidas e um papel indispensável para obtenção de um melhor resultado na prevenção, controle e tratamento da asma e outras doenças.

Nesta perspectiva, o farmacêutico fortalece sua atuação junto ao paciente por meio de seus cuidados e o coloca como objeto principal de suas atividades. Ele representa a autoridade em medicamentos, que se encontra disponível nas farmácias particulares, próximo da comunidade e o acesso aos seus cuidados clínicos é ágil, desburocratizado, não exige marcação de consulta, e ainda, não tem custo para o paciente. Isso proporciona vários benefícios, como melhora na qualidade de vida, diminuição dos custos com medicamentos e outros insumos em saúde, hospitalizações, consultas e retornos ambulatoriais, além, da aplicabilidade dos seus conhecimentos e o reconhecimento por parte da comunidade (CFF, 2014).

Um aspecto relevante e de grande impacto que as atribuições clínicas do farmacêutico pode causar, é quando se leva em conta questões como dificuldade de acesso da população brasileira aos serviços de saúde, os problemas de financiamento do setor, a carência de informações do paciente em saúde no geral e, em medicamentos, em especial; o uso irracional e incorreto destes (CFF, 2014).

Em contexto mundial, a necessidade da atuação e as atribuições do profissional farmacêutico em pediatria estão bem estabelecidas. A Asma e Calendário de Vacinações e Uso de Imunobiológicos Especiais inclui-se entre os vários temas sugeridos para estudo em atenção farmacêutica pediátrica. Na década de 1990, foi publicada normas para a prática de serviços dirigidos à população pediátrica em qualquer sistema organizado de saúde, podendo este profissional oferecer seus serviços independentemente do local onde desenvolva seu trabalho (AMERICA SOCIETY OF HEALTH-SYSTEM PHARMACISTS, 1998; LÓPEZ, 2005).

Nesse sentido, a consolidação de programas do Governo Federal, visando a ampliação do acesso da população ao sistema de saúde e a implementação de programas direcionados aos agravos mais comuns, tem obtido êxito nas taxas de hospitalização. Outros programas de saúde direcionados a asma, tem conseguido diminuir as hospitalizações regionais, quando conseguem oferecer uma abordagem diagnóstica e terapêutica adequadas, que são complementadas por atividade educacional, fornecimento de medicamentos para o controle, e medidas de reabilitação (MS, 2010).

Tendo em vista a aparente relação apresentada entre a vacinação para doenças respiratórias e as ocorrências de exacerbação da asma, que podem necessitar de internações hospitalares, torna-se legítimo pleitear o desenvolvimento de estudos e pesquisas no sentido de avaliar os possíveis reflexos da vacinação para doenças respiratórias, com foco na prevenção, sobre as internações hospitalares de crianças por asma, nas diversas regiões do Brasil.

3 Justificativa

Conforme apresentado na parte introdutória deste projeto, as doenças respiratórias, dentre as quais se cita a asma, possuem uma prevalência relativamente elevada no Brasil e no mundo, acarretando altos índices de morbidade, hospitalizações e mortalidade, sobretudo na população pediátrica, além de gerar significativos prejuízos sociais e econômicos para o País. Nesse sentido, a asma constitui um problema de saúde pública. Portanto, analisar sua atual dimensão no País poderá auxiliar na elaboração de programas preventivos e de políticas de saúde.

Para algumas das doenças do trato respiratório, como gripes e pneumonias, existem atualmente vacinas com capacidade imunoprevenível. E, o Programa Nacional de Imunização brasileiro tem algumas dessas vacinas incorporadas há anos em seu calendário de vacinação. Não obstante, em uma pesquisa bibliográfica preliminar¹, foram identificados relativamente poucos estudos que procuraram avaliar os reflexos dos programas nacionais de imunização, sobre a asma nas populações pediátricas.

Como foi observado há vários fatores de risco com influência significativa para a exacerbação da asma em crianças, contudo, mesmo que se saiba da relação entre outras doenças respiratórias e asma, há relativamente poucas evidências sobre a relação entre a cobertura vacinal e desfechos como a internação hospitalar por asma, por exemplo.

Entende-se que o estudo proposto apresenta viabilidade, dado que as informações relativas à internação hospitalar, ao longo dos últimos 37 anos², existem nos sistemas públicos do Departamento de Informática do SUS, vinculado ao Ministério da Saúde do Brasil.

Nesse sentido, entende-se como relevante e justificável a proposta de trabalho apresentada neste Projeto.

¹ Estratégia de busca realizada junto a Biblioteca Virtual de Saúde <<http://bvsalud.org/>>, em 27/04/2018, por intermédio dos seguintes descritores: *(Asma or Asthma or Estado Asmático or Status Asthmaticus or Doenças Respiratórias or Respiratory Tract Diseases) and (Vacinas contra Influenza or Influenza Vaccines or Vacinas or Vaccines or Cobertura Vacinal or Vaccination Coverage) and (crianças or child)*

² Fonte: departamento de Informática do SUS, <http://datasus.saude.gov.br/sistemas-e-aplicativos/hospitalares/sihsus>, acessado em 23/04/2018.

4 Objetivos

4.1 Objetivo geral

Analisar o impacto da cobertura vacinal de doenças respiratórias, no Brasil, sobre a internação hospitalar por asma na pediatria.

4.2 Objetivos específicos

- Investigar as vacinas adotadas pelo Sistema Único de Saúde para a prevenção de doenças respiratórias, identificando o ano de implementação e as coberturas vacinais atingidas a partir deste período;
- Investigar as taxas de internação hospitalar por asma de crianças de zero a quatro anos e cinco a nove anos no Brasil no período de estudo;
- Analisar a possível influência da vacinação sobre a taxa de internação hospitalar por asma entre crianças.

5 Métodos

Trata-se de um estudo ecológico com abordagem quantitativa, com base em uma série temporal de dados sobre as internações de pacientes com asma, ocorridas no Brasil, no período de 2008 a 2017.

5.1 Vacinas adotadas no SUS e coberturas vacinais

Para identificar as vacinas usadas para prevenção de doenças respiratórias, foi realizado uma análise do calendário nacional de vacinação (BRASIL,2018), selecionando todas aquelas que possuíam esta indicação e estavam recomendadas para aplicação em crianças de zero a nove anos. O ano de implantação da vacina no sistema público de saúde foi obtido por documentos publicados pelo Ministério da Saúde.

Dessas vacinas, apenas aquelas que tinham dados de cobertura em pelo menos sete anos durante o período do estudo, ou seja, a partir de 2011, foram inclusas nesta pesquisa.

As informações relativas à taxa de cobertura vacinal e percentual de imunização obtido, por cada capital, no período considerado no estudo, foram obtidas junto ao Sistema de Informatizado do Programa Nacional de Imunização (SI-PNI). As vacinas consultadas foram a BCG (a partir de 2008), a influenza (a partir de 2011), a meningocócica C e a Pneumocócica que mesmo tendo sido inseridas no ano de 2010 no calendário vacinal, tiveram seus dados computados apenas a partir de 2011. Esta medida foi tomada devido as baixas coberturas vacinais observadas no primeiro ano. Os resultados de cobertura vacinal foram obtidos em percentual considerando o número de doses aplicadas da dose indicada, dividido pela população alvo, multiplicado por 100.

$$\text{Taxa de Cobertura Vacinal} = \frac{\text{Número de doses aplicadas} \times 100}{\text{População alvo}}$$

5.2 Taxas de internação hospitalar por asma

Os dados sobre a internação foram extraídos do Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde (SIHSUS), vinculado ao Departamento de Informática do SUS - DATASUS/Ministério da Saúde; e os dados demográficos foram obtidos junto ao Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), considerando a população do Brasil na faixa etária investigada de cada região segundo o censo IBGE 2010.

Para analisar a evolução das internações no período estudado foram analisadas as taxas de internação em ambas as faixas etárias. Esta foi calculada conforme a equação abaixo:

$$\text{Taxa de internação} = \frac{\text{Número de internações no estrato analisado} \times 10.000}{\text{Número de habitantes (Censo 2010)}}$$

Número de habitantes (Censo 2010)

A Classificação internacional de Doenças (CID) pesquisadas foram definidas de forma a se obter a melhor abrangência e especificidade possível na extração dos dados e na compilação das informações.

As unidades territoriais de análise adotada foram as capitais brasileiras, e a unidade temporal de análise foi o ano.

Para a extração dos dados junto ao sistema SIHSUS do DATASUS utilizou-se o *software* Tab para Windows (TabWin) na versão mais atualizada disponibilizada pelo DATASUS.

As variáveis de controle adotadas nesse estudo foram a idade, sexo, local de residência do paciente, percentual de imunização obtido por local-ano. Outras variáveis foram incluídas na análise multivariada.

Os dados foram estratificados por faixa etária (zero a quatro e cinco a nove anos). Para determinar a taxa de internação em cada estratificação foi considerado o número de internações no período correspondente e a população total, conforme faixa etária.

5.3 Análise de correlação entre co-variáveis

Para minimizar possíveis dados de confusão foram adotadas algumas variáveis pré-selecionadas com base em evidência da literatura e advindas do censo do IBGE de 2010 que seriam aquelas apresentadas no Quadro 1.

Quadro 1. Variáveis adotadas no trabalho para a realização da análise multivariada.

Sigla	Nome da variável	Forma de apresentação	Definição
T_DENS (*)	% da população em domicílios com densidade > 2	Percentual da população que vive em domicílios com densidade superior a 2 pessoas por dormitório	Razão entre a população que vive em domicílios particulares permanentes com densidade superior a 2 e a população total residente em domicílios particulares permanentes multiplicado por 100. A densidade do domicílio é dada pela razão entre o total de moradores do domicílio e o número total de cômodos usados como dormitório.

T_AGUA (*)	% da população em domicílios com água encanada	Percentual da população que vive em domicílios com água encanada	Razão entre a população que vive em domicílios particulares permanentes com água canalizada para um ou mais cômodos e a população total residente em domicílios particulares permanentes multiplicado por 100. A água pode ser proveniente de rede geral, de poço, de nascente ou de reservatório abastecido por água das chuvas ou carro-pipa.
AGUA_ESGOTO (*)	% de pessoas em domicílios com abastecimento de água e esgotamento sanitário inadequados	% de pessoas em domicílios com abastecimento de água e esgotamento sanitário inadequados	Razão entre as pessoas que vivem em domicílios cujo abastecimento de água não provem de rede geral e cujo esgotamento sanitário não é realizado por rede coletora de esgoto ou fossa séptica e a população total residente em domicílios particulares permanentes multiplicado por 100. São considerados apenas os domicílios particulares permanentes.
PAREDE (*)	% de pessoas em domicílios com paredes inadequadas	% de pessoas em domicílios com paredes que não sejam de alvenaria ou madeira aparelhada	Razão entre as pessoas que vivem em domicílios cujas paredes não são de alvenaria nem de madeira aparelhada e a população total residente em domicílios particulares permanentes multiplicado por 100. São considerados apenas os domicílios particulares permanentes.
IDHM (*)	IDHM	Índice de Desenvolvimento Humano Municipal	Índice de Desenvolvimento Humano Municipal. Média geométrica dos índices das dimensões Renda, Educação e Longevidade, com pesos iguais.
MORT1 (*)	Mortalidade infantil	Mortalidade até um ano de idade	Número de crianças que não deverão sobreviver ao primeiro ano de vida em cada 1000 crianças nascidas vivas.
T_ANALF15M (*)	Taxa de analfabetismo - 15 anos ou mais	Taxa de analfabetismo da população de 15 anos ou mais de idade	Razão entre a população de 15 anos ou mais de idade que não sabe ler nem escrever um bilhete simples e o total de pessoas nesta faixa etária multiplicado por 100.
GINI (*)	Índice de Gini	Índice de Gini	Mede o grau de desigualdade existente na distribuição de indivíduos segundo a renda domiciliar per capita. Seu valor varia de 0, quando não há desigualdade (a renda domiciliar per capita de todos os indivíduos tem o mesmo valor), a 1, quando a desigualdade é máxima (apenas um indivíduo detém toda a renda). O universo de indivíduos é limitado àqueles que vivem em domicílios particulares permanentes.
RDPC (*)	Renda per capita	Renda per capita média	Razão entre o somatório da renda de todos os indivíduos residentes em domicílios particulares permanentes e o número total desses indivíduos. Valores em reais de 01/agosto de 2010.

TX leitos	Taxa de Leitos	Taxa de Leitos Hospitalares	Número de leitos hospitalares existentes, por 1000 habitantes residentes, no município, no ano considerado
TxMM	Cobertura do Programa Mais Médicos	Cobertura do Programa Mais Médicos	Número de vagas preenchidas por médico do programa para cada 10.000 habitantes
AB	Cobertura municipal da atenção básica	Cobertura municipal da atenção básica	Porcentagem da população coberta pela atenção básica
ESF	Cobertura municipal da estratégia de saúde da família (ESF)	Cobertura municipal da estratégia de saúde da família	Porcentagem da população coberta pelo ESF

*- Variáveis extraídas do Atlas do IBGE ano 2010.

Para tanto, foi construída uma matriz de correlação com as variáveis apresentadas no Quadro 1, utilizando o *software* RStudio, com o objetivo de selecionar as variáveis predictoras finais. Foram selecionadas as variáveis que cumprissem os seguintes critérios: baixa ou moderada correlação ($|r| < 0,5$) entre si, e que simultaneamente, apresentassem um valor de significância $< 0,2$. Além disso, a seleção baseou-se também em racional fundamentado na literatura, e na adequação da variável para o desfecho estudado, conforme Maniero (2018).

Ao final, após escolhidas as variáveis para a construção dos modelos, a ausência de correlação significativa entre as mesmas foi demonstrada por meio da construção de uma segunda matriz de correlação.

5.4 Análise bivariada e multivariada (regressão logística e binomial negativo)

Na análise bivariada e multivariada foi usado como desfecho binário a ocorrência de internação hospitalar por asma nas faixas etárias de zero a quatro anos e cinco a nove anos de pacientes pediátricos de ambos os sexos, sendo considerado “sim” quando a taxa foi superior a mediana. A associação dessas variáveis com o desfecho foi avaliada pelo *Odds Ratio* (OR) com intervalo de confiança de 95% (IC 95%).

Foi realizada a regressão logística, a partir da comprovação da significância das variáveis por meio da análise bivariada. O *Odds Ratio* (OR) desta análise foi estimado com intervalo de confiança de 95% (IC 95%).

O modelo binomial negativo é uma extensão do modelo de Poisson para taxas de incidência em que ocorre a “super-dispersão” de dados. Na distribuição binomial negativa a

variância observada é maior que a média (dados “super-dispersos”). O *Odds Ratio* (OR) foi estimado com intervalo de confiança de 95% (IC 95%).

Ambas as análises foram realizadas utilizando o *software* RStudio.

5.5 Considerações éticas

Levando-se em consideração as recomendações éticas, por se tratar de informações de bancos secundários, o trabalho não foi submetido para avaliação em um comitê de ética (conforme Resolução 510/16 do Conselho Nacional de Saúde).

6 Resultados

6.1 Vacinas adotadas pelo Sistema Único de Saúde para a prevenção de doenças respiratórias

Entre as vacinas investigadas para problemas respiratórios presentes no calendário de vacinação brasileiro para pacientes pediátricos pode-se citar aquelas apresentadas no Quadro 2.

Quadro 2. Vacinas para doenças respiratórias adotadas no SUS segundo o calendário nacional de vacinação do setor público.

Vacina – Sigla	Vacina – Nome	Indicação	Idade de vacinação e número de doses	Ano de implementação**
BCG	Bacilo de Calmette e Guérin	Previne formas graves de Tuberculose	Obrigatória ao nascer – dose única	1976
INF	Influenza	Previne as infecções por vírus <i>Influenzae</i> prevalentes	Crianças a partir de 6 meses, depois uma dose ao ano até o quinto ano de vida	2011
MncC	Meningocócica conjugada C	Previne contra pneumonias e meningites causadas pela bactéria <i>Neisseria meningitidis</i> do sorotipo C	Primeira dose no terceiro mês de vida e a segunda dose no quinto mês Reforço aos 12 meses	2010
Pn10V	Pneumocócica 10 Valente	Previne contra infecções causadas por 10 sorotipos da bactéria <i>Streptococcus pneumoniae</i>	Primeira dose no segundo mês de vida e a segunda dose no quarto mês de vida Reforço aos 12 meses	2010
Pentavalente	Pentavalente	Previne contra difteria, tétano, pertússis (coqueluche), meningite e outras infecções causadas pelo <i>Haemophilus influenzae</i> B e hepatite B	Primeira dose no segundo mês, segunda dose no quarto mês e terceira dose no sexto mês	2012
DTP	Vacina da Difteria, Tétano e Pertussis	Previne contra difteria, tétano, pertússis (coqueluche)	Primeiro reforço nos 15 meses seguido pelo segundo reforço aos quatro anos	1984

Fonte: Calendário Nacional de Vacinação, 2018 e Ministério da Saúde, 2013.

Para este trabalho foram obtidos dados apenas das vacinas BCG, influenza (INF), meningocócica conjugada (MncC) e pneumocócica 10 Valente (Pn10V). Os dados consolidados do Brasil segundo o ano de observação de cada uma destas vacinas no calendário vacinal encontram-se na Tabela 1.

Tabela 1. Coberturas vacinais brasileiras (percentual) segundo do Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunizações (SIPNI).

Ano de observação	BCG	INF	MncC (*,**) –	PN10V(*, **)
2008	108,91	-	-	-
2009	108,71	-	-	-
2010	106,71	-	26,88	24,02
2011	107,94	90,38	105,66	81,65
2012	105,69	96,36	96,18	88,39
2013	107,42	97,95	96,03	93,34
2014	107,28	84,37	92,46	90,70
2015	105,08	83,05	93,02	91,29
2016	95,55	88,07	92,77	89,55
2017	93,42	77,53	79,16	80,54
Metas	90,00	80,00	95,00	95,00

Brasileiras

*Iniciada em 2010; **- Considerado na cobertura o primeiro reforço.

Fonte: SIPNI, 2018

6.2 Taxa de hospitalizações por asma em crianças entre zero a nove anos no Brasil

A Tabela 2 apresenta as taxas de hospitalização por asma nas capitais brasileiras considerando as faixas etárias de zero a quatro e cinco a nove anos.

Tabela 2. Taxa anual de hospitalização de pacientes pediátricos entre zero e nove anos (por 10.000 habitantes- considerando apenas os dados das capitais) entre os anos de 2008 a 2017 no Brasil.

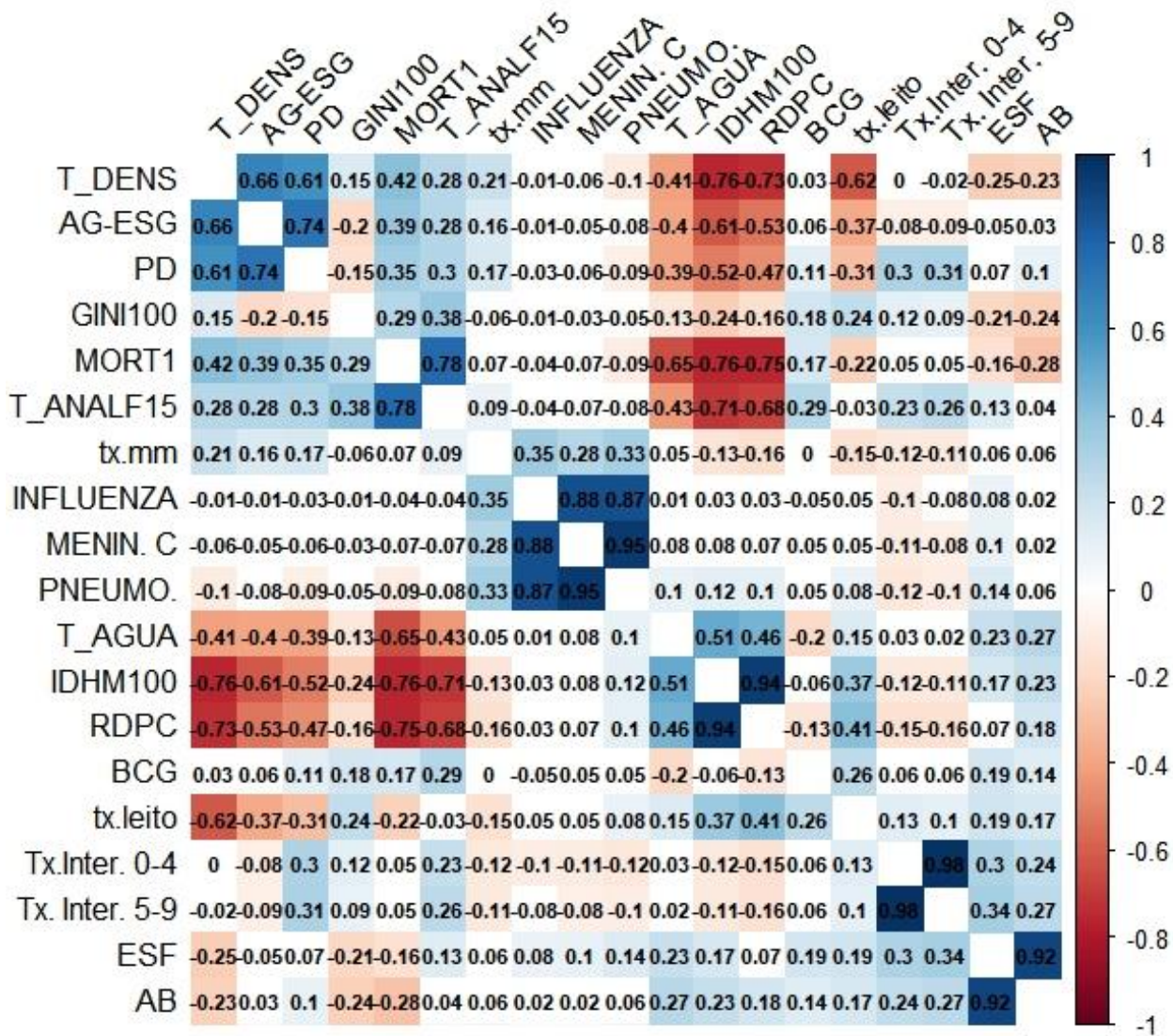
Ano de observação	Zero a quatro anos	Cinco a nove anos
2008	50,5	16,2
2009	49,3	15,5
2010	49,3	16,1
2011	47,2	15,5
2012	45,4	15,2
2013	41,9	14,6
2014	36,4	12,9
2015	39,6	15,0
2016	35,5	13,8
2017	35,4	14,6

Fonte: SIH/DATASUS.

6.3 Resultados da associação

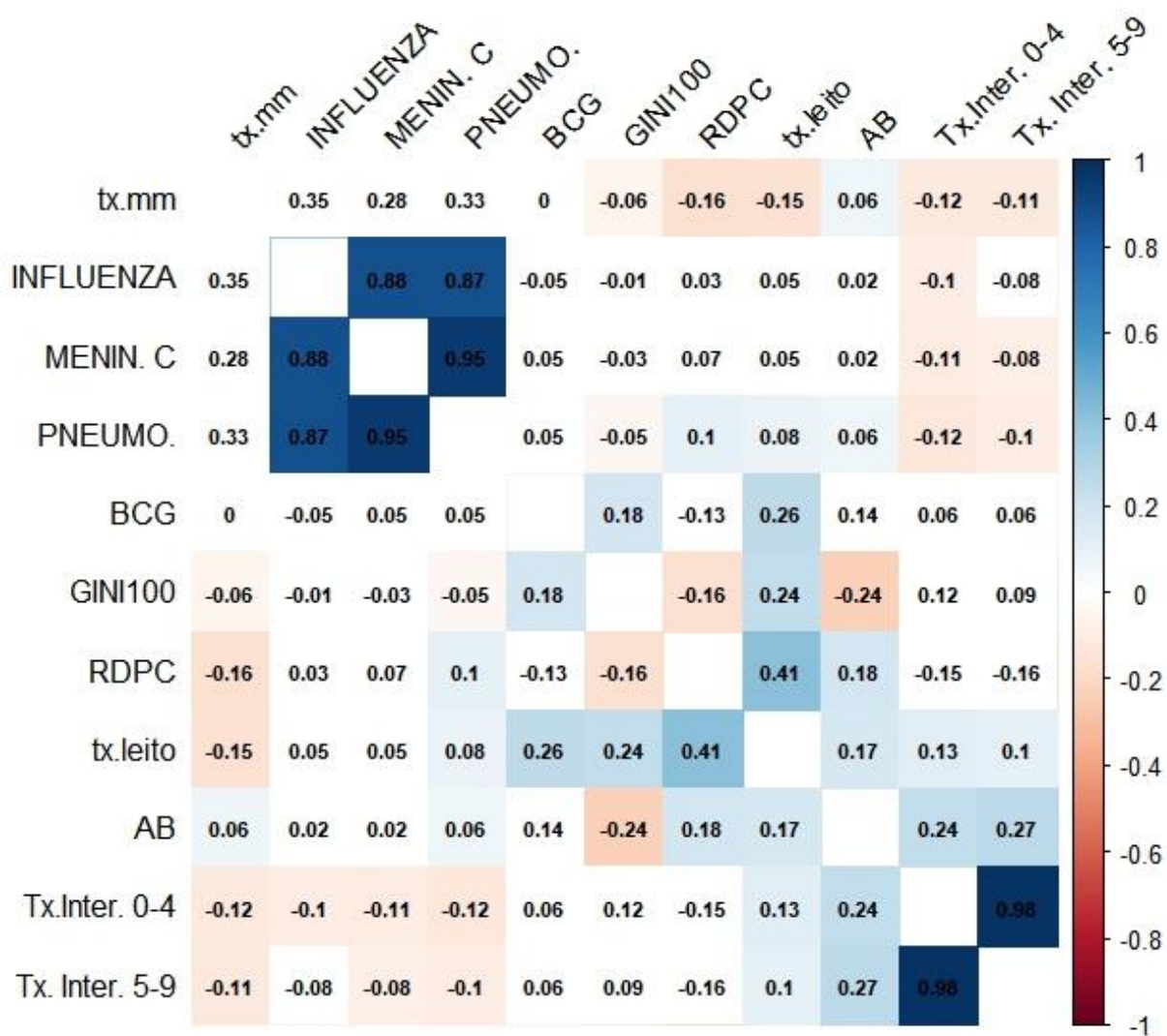
Os resultados da matriz de correlação entre todas as variáveis do estudo estão apresentados na Figura 1.

Figura 1. Matriz de correlação entre as variáveis adotadas no estudo.



Após a exclusão das variáveis correlacionadas chegou-se a matriz apresentada na Figura 2.

Figura 2. Matriz de correlação final das variáveis inclusas no estudo



Os resultados obtidos na análise bivariada estão apresentados na Tabela 3.

Tabela 3. Resultado da análise bivariada entre as taxas de hospitalização e as variáveis de exposição.

Análise Bivariada						
Variável	Internação 0 a 4 anos			Internação de 5 a 9 anos		
	β	OR	IC (95%)	β	OR	IC (95%)
tx.mm	-2.018	0.133	0.036-0.488	-1.643	0.193	0.057-0.659
AB	0.022	1.022	1.01-1.034	0.021	1.021	1.009-1.033
tx.leito	0.760	2.137	1.606-2.845	0.713	2.040	1.54-2.701
GINI100	0.309	1.363	1.221-1.521	0.254	1.289	1.164-1.428
RDPC	0.001	1.001	1.001-1.002	0.002	1.002	1.001-1.002
BCG	0.001	1.001	0.993-1.009	-0.002	0.998	0.99-1.007
INFLUENZA	-0.004	0.996	0.99-1.002	-0.002	0.998	0.992-1.004
MENING	-0.003	0.997	0.992-1.003	-0.001	0.999	0.993-1.004
PNEUMO	-0.002	0.998	0.991-1.004	-0.001	0.999	0.993-1.005

A Tabela 4 apresenta os resultados obtidos por meio da análise multivariada de regressão logística.

Tabela 4. Resultado da análise de regressão logística entre as taxas de hospitalização e as variáveis de exposição.

Regressão Logística						
Variável	Internação 0 a 4 anos			Internação de 5 a 9 anos		
	β	OR	IC (95%)	β	OR	IC (95%)
tx.mm	-2.563	0.077	0.010-0.569	-1.711	0.181	0.029-1.127
AB	0.044	1.045	1.027-1.063	0.036	1.036	1.020-1.052
tx.leito	0.533	1.705	1.157-2.51	0.302	1.353	0.926-1.976
GINI100	0.478	1.613	1.395-1.864	0.407	1.503	1.317-1.715
RDPC	0.001	1.001	1,000-1.002	0.002	1.002	1.001-1.003
BCG	-0.014	0.986	0.974-0.998	-0.013	0.987	0.976-0.999
INFLUENZA	-0.017	0.984	0.965-1.003	-0.007	0.993	0.977-1.011
MENING	0.005	1.005	0.980-1.032	0.003	1.003	0.979-1.028
PNEUMO	0.009	1.009	0.982-1.038	0.003	1.003	0.977-1.031

A Tabela 5. Apresenta os resultados obtidos por meio da regressão binomial negativa.

Tabela 5. Resultados da análise da regressão binomial negativa considerando a internação Hospitalar por asma.

Regressão Binomial Negativa 0 a 4 anos					Regressão Binomial Negativa 5 a 9 anos				
	β	OR	IC 2,5%	IC 9,7%		β	OR	IC 2,5%	IC 9,7%
Tx. mm	-1.02745	0.357	0.203	0.629	Tx. mm	-0.89696	0.407	0.231	0.718
AB	0.025001	1.025	1.018	1.031	AB	0.031316	1.031	1.025	1.038
Tx. Leito	0.519782	1.681	1.437	1.967	Tx. Leito	0.317746	1.374	1.175	1.605
GINI100	0.166445	1.181	1.124	1.241	GINI100	0.154949	1.167	1.111	1.226
RDPC	-0.00125	0.998	0.998	0.999	RDPC	-0.00092	0.999	0.998	0.999
BCG	-0.00826	0.991	0.987	0.996	BCG	-0.00844	0.991	0.986	0.996

7 Discussão

Este estudo é bastante importante por discorrer sobre dois temas poucos investigados que são os dados epidemiológicos de hospitalização de asma e a cobertura vacinal de doenças respiratórias. Neste sentido ao avaliar os principais achados observou-se que as metas das coberturas vacinais de imunobiológicos que podem prevenir doenças respiratórias não têm sido obtidas, exceto a BCG.

Também se verificou que as maiores taxas de internação por asma estão na faixa etária menor (0-4 anos), quando comparada com as crianças maiores (5 a 9 anos). Também foi observado que em ambas as faixas a taxa de internação por asma tem diminuído com o passar dos anos.

Ao avaliar os resultados da regressão binomial negativa, sugerida por Manieiro (2018) observou-se como fatores de proteção para a internação por asma nas diferentes faixas etárias a Vacina BCG e Programa Mais Médicos e a maior renda per-capta mostraram impacto positivo na redução da hospitalização por asma em crianças.

Além disso, fatores como Vacina Influenza, Meningocócica C, Pneumocócica 10V, fator de GINI100 não se mostraram associados as taxas de hospitalização. Por outro lado, a cobertura pela Atenção Básica, a disponibilidade de leito e as disparidades sociais medidas pelo GINI mostraram-se fatores de risco para a internação.

7.1 Cobertura vacinal e vacinas contra doenças respiratórias

O Brasil possui um dos melhores programas de vacinação do mundo. O SUS por meio do PNI oferece todas as vacinas recomendadas pela Organização Mundial de Saúde (MS, 2017), e é um dos poucos países a ofertar de forma universal um abrangente número de imunobiológicos. São disponibilizadas na rede pública de saúde, em todo o país, cerca de 300 milhões de doses ao ano, combatendo mais de 19 doenças em todas as faixas etárias (BRASIL, 2018). As vacinas inclusas no calendário nacional de vacinação direcionadas ao combate e prevenção de doenças respiratórias são inúmeras, sendo inclusas quatro nesta pesquisa.

Durante muito tempo os dados sobre vacinação foram subnotificados, gerando prejuízos no conhecimento da prestação deste serviço, impactando na promoção de outras ações de controle. Pode ter ocorrido vacinação sem registro e os dados provavelmente não foram repassados para o sistema. Com a tecnologia, no ano de 2012 ocorreu a informatização no sistema do PNI, e isso também, pode ter contribuído para a falta de dados de alguns imunobiológicos, e para a baixa cobertura vacinal em alguns anos analisados; já que o período deste estudo se enquadra durante processo de informatização do sistema e depende dele para a obtenção dos dados (BARATA, R. C. *et al.*).

Este processo de registro da vacinação busca contribuir, principalmente, para o programa identificar as áreas que estão efetivamente com baixas coberturas vacinais, realizar o registro de eventos adversos pós-vacinação, além de facilitar o acesso a dados atualizados. Com a mudança para o registro nominal é possível obter, além da localidade, a pessoa, sexo e idade. Contudo, ainda há municípios que possuem sistema informatizado próprio, o que pode causar divergência dos dados nacionais. (BARATA, R. C. *et al.*)

Atualmente, esse programa está implantando na maioria das salas de vacinação. As informações ficam disponíveis para os postos de saúde de todo o país, permitindo recuperar dados quando se perde a carteira de vacinação, por exemplo (BARATA, R. C. *et al.*).

Em relação ao número de doses de cada vacina, é importante descrever que os microrganismos infecciosos e causadores de doenças graves e muitas vezes letais, podem se reproduzir muito mais rápido que o sistema imunológico consegue combatê-los. Em muitos casos, os medicamentos podem apresentar efetividade após uma única dose ou em doses adicionais; mas em casos especiais é imprescindível um reforço (FAPESP, 2018).

A vacina, ao causar uma versão mais branda da infecção, que não deve prejudicar o organismo, estimula o sistema de defesa a produzir anticorpos para atuar mais rapidamente e impedir a multiplicação do invasor; além de guardar memória imunológica para evitar a repetição dessa mesma doença no futuro. Por essa e outras razões, que ainda, não se tem vacina contra muitos vírus, bactérias e protozoários mais agressivos (FAPESP, 2018). Nesta perspectiva, o desenvolvimento da biologia molecular promete um grande crescimento no número de novas vacinas (USP, 2010).

Após a implantação das vacinas algumas doenças foram erradicadas (MOREIRA, M.S., 2002). O sucesso obtido com o uso no decorrer dos anos pode ter sido mal interpretado pela população como uma necessidade de não vacinar (FAPESP, 2018).

Vale ressaltar, que para seis imunizantes a cobertura vacinal despencou em 2017. Atualmente tem-se observada uma queda acentuada na receptividade de inúmeras vacinas no Brasil. Segundo o Ministério da Saúde, a meta de vacinação não foi alcançada em 22 das 27 unidades da federação, dando mais ênfase, em especial, para 312 municípios brasileiros que imunizaram menos da metade das crianças. Reforçando a importância das campanhas de vacinação anual, caracterizando assim, um problema de escala nacional (PNI, 2018).

Somando-se a isso é possível mencionar alguns fatores que podem ter contribuído para a redução da cobertura vacinal nos últimos anos: a percepção enganosa de que não é preciso mais vacinar porque as doenças desapareceram; o desconhecimento de quais são os imunobiológicos que integram o calendário nacional de vacinação (todos de aplicação obrigatória); o medo de que as vacinas causem reações prejudiciais ao organismo; o receio de

que o número elevado de vacinas sobrecarregue o sistema imunológico; e a falta de tempo das pessoas para ir aos postos de saúde (FAPESP, 2018).

Ainda assim, é preciso evidenciar a influência de notícias falsas (*fake News*) sem qualquer cunho científico que circulam na internet a respeito das vacinas. Há um crescente número de adeptos ao movimento anti-vacina, que teve seu início em países da Europa e Estados Unidos e ganha grande espaço no Brasil (OLIVE *et al*, 2018). Enfatizando, em especial, o impacto negativo no estilo de vida e saúde da população em geral.

Corroborando com a literatura (BRASIL, 2018), neste trabalho das quatro vacinas observadas, três não têm alcançado a meta de vacinação já há alguns anos.

7.2 Taxas de internação hospitalar por asma

Altas taxas de internações por asma podem indicar problemas de acesso ao sistema de saúde e seu desempenho (GINA, 2018), uma vez que esta doença é sensível a atenção primária. Entre os anos de 2008 e 2017 houve redução significativa do número de internações por asma no Brasil em todas as faixas etárias de 0 a 9 anos. Isso pode ser resultado de intervenções como por exemplo, a introdução de medicamentos para asma na atenção primária a partir de 2008, e a distribuição por meio do programa Farmácia Popular a partir de 2010, além de ações como o do programa “Mais médicos” (MANIERO, 2018).

Neste trabalho destaca-se a faixa etária de zero a quatro anos que apresentou maior taxa de internação hospitalar, quando comparada a faixa etária de cinco a nove anos. Maiores taxas de internação hospitalar observada nos primeiros anos de vida podem estar relacionadas com a imaturidade imunológica própria das crianças menores. Desse modo, a resposta imunológica as infecções, pode estar mais comprometida nestes indivíduos o que pode favorecer a maior ocorrência de doenças respiratórias e a necessidade hospitalar (WHO, 2000).

Também foi observada a redução da internação hospitalar com o passar dos anos, segundo Maniero (2018) esta redução pode estar associada entre outros fatores a disponibilidade de tratamento medicamento de forma gratuita pelo SUS no Brasil.

7.3 Fatores associados a internação hospitalar

Mesmo que tenha sido realizada duas análises estatística multivariadas, nesta pesquisa, seguindo a orientação de Maniero (2018) que utilizou a mesma população internada com asma, optou-se pela discussão dos resultados da análise binomial negativa.

Embora apresente efeitos limitados sobre a asma, de acordo com a regressão binomial negativa mostrada anteriormente, a vacina BCG contra o Bacilo Calmette-Guérin apresentou-se neste trabalho como fator de proteção em ambas as faixas etárias analisadas, com impacto positivo na redução das taxas de hospitalização. Um estudo realizado em Salvador – BA (CATES; ROWE, 2013) corrobora com isso ao detectar que indivíduos neonatos que apresentam sintomas de rinite crônica, estando, portanto, em situação de maior risco para asma, quando submetidos a uma ou mais doses de BCG apresentam alguma proteção.

Já as outras vacinas não se associaram significativamente ao desfecho (internação hospitalar), o que talvez possa estar relacionado a cobertura abaixo da meta. Corroborando estes achados alguns estudos que associam vacinas e asma são discordantes (CATES; ROWE, 2013).

As infecções virais podem favorecer as crises asmáticas e por esse motivo a administração da vacina contra o vírus *Influenzae* pode estar relacionada a exacerbação da doença. Um estudo mostra que o grau de proteção que esse imunobiológico oferece é incerto, entretanto, não há aumento significativo nas exacerbações de asma imediatamente após a vacinação em adultos ou crianças com mais de três anos de idade (CATES; ROWE, 2013).

Por outro lado, mesmo a princípio tendo sido incluído no trabalho como uma variável de controle, cabe destacar a importância do Programa Mais Médicos na redução das taxas de hospitalização por asma, ou seja, o mais importante fator de proteção neste estudo. O impacto deste programa é discutível entre alguns autores. Um estudo não encontrou diferença nas taxas de internação por condições sensíveis a atenção primária após sua ampliação (SILVA et al., 2016). Já em outro que também avaliou o PMM, mostrou que o programa reduziu as internações por condições sensíveis a atenção primária, em pelo menos 35% durante o período investigado (GONÇALVES et al., 2016). Corroborando este último, observou-se no presente estudo que este programa explica a redução de quase 70% das internações no período. Isso pode ocorrer devido ao diagnóstico precoce e a prescrição do tratamento, uma vez que esta última é essencial ao acesso destes medicamentos de forma gratuita pelo Programa aqui tem Farmácia Popular. Além disso, cabe ressaltar que em vários municípios pequenos e também na periferia de grandes capitais, unidades de observação deste estudo, muitos médicos vinculados a este programa têm atuado nos últimos anos (GONÇALVES et al., 2016).

Neste trabalho o componente da Atenção Básica incluída como variável de acesso aos serviços de saúde, por meio dos métodos utilizados mostrou um impacto nas taxas de internação por asma em pacientes pediátricos, ou seja, favorecendo esta internação. Resultado esse que pode ser explicado pelos possíveis encaminhamentos dos casos mais graves à internação.

Embora haja variabilidade do seu impacto, a asma é uma condição sensível à atenção primária, e por esse motivo, ações dentro desse nível de atenção à saúde têm potencial para

diminuir o risco de internações (GINA, 2018), o que não foi observado na presente pesquisa. Contudo, também corroborando os dados apresentados por GINA (2018) um estudo realizado no Espírito Santo houve redução das taxas de Internações por Condições Sensíveis a Atenção Primária (ICSAP) na medida em que cresceu a taxa de cobertura da estratégia saúde da família (PAZÓ et al, 2017).

Já a disponibilidade de leitos nos hospitais foi observada como um fator de risco, neste caso, entende-se que quando o estado de saúde da criança com asma indica maiores cuidados e há disponibilidade de leitos, a chance de internação aumenta.

De forma semelhante, as desigualdades sociais, medidas pelo GINI, mostraram-se associadas positivamente a internação hospitalar por asma. Isto possivelmente está associado as piores condições de moradia e também ao maior número de habitantes na mesma residência e dividindo os mesmos cômodos (VARGAS, 2010a). Além disso, o GINI também está relacionado a menor escolaridade o que por vezes pode prejudicar no uso correto dos medicamentos, os quais possuem sua administração complexa (uso de bombinhas) (JAHEDI et al, 2017).

Além disso, a renda mostrou-se um fator de proteção, ou seja, quanto maior a renda menor a internação. A renda pode estar associada a melhores condições de moradia, bem como, o maior acesso a medicamentos e serviços de saúde o que por sua vez pode prevenir as crises da doença, situações estas que levam as internações (VARGAS, 2010b).

7.4 limitações da pesquisa

Como limitações deste trabalho pode-se citar o fato dos dados serem extraídos de bancos de dados, bem como, o fato dos dados de cobertura vacinal estarem subestimados, uma vez que não abrangem dados do serviço privado.

O mesmo se refere aos dados de internação hospitalar que identificou apenas as internações no setor público e não considerou a população exposta a este serviço e sim toda aquela da faixa etária investigada, situação esta que subestima a taxa de hospitalização.

8 Considerações Finais

Neste trabalho foram selecionadas quatro vacinas, a BCG, a vacina contra influenza, a meningocócica C e a pneumocócica 10V. A BCG foi a primeira das quatro implementada no Brasil e é a única que tem a cobertura vacinal acima da meta em 2017.

Em relação a taxa de internação hospitalar por asma na pediatria, observou-se que houve uma queda importante na internação nos anos investigados, reduzindo em cerca de 30% no caso de crianças entre zero e quatro anos (de 50,5 para 35,4 crianças a cada 10.000) e em torno de 10% nas crianças entre cinco e nove anos (16,2 para 14,6 crianças a cada 10.000). Além disso, há praticamente o triplo de internações entre as crianças menores em relação aquelas de idade mais avançada, o que pode ser explicado por uma questão imunológica.

Ao analisar a possível influência da vacinação sobre a taxa de internação hospitalar por asma entre crianças, foi possível observar que apenas a vacina BCG apresentou impacto positivo na redução das taxas de internação, mostrando-se como fator de proteção para asma e outras doenças respiratórias.

Além disso, também foram fatores de proteção a maior renda per capita, e de forma muito mais intensa o programa mais médico. As outras vacinas investigadas, mesmo prevenindo doenças respiratórias que podem desencadear a asma, não se mostraram fatores de proteção.

Por outro lado, o GINI, que está associado a desigualdade social, foi um importante fator de risco para a internação por asma nesta população. Além disso, possuir leitos hospitalares disponíveis e maiores coberturas da atenção primária, também se mostraram fatores de risco.

Neste sentido, o presente estudo demonstra em especial que ações que visem a redução das desigualdades sociais e o maior acesso a medicamentos (vacina BCG) e assistência médica (programa mais médicos), são importantes no controle da asma na pediatria no Brasil.

Referências bibliográficas

ALIGNÉ, C.A.; et al. Risk Factors for pediatric asthma: contribution of poverty, race, and urban residence. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**. v. 162, p. 873-7; 2000.

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. **Haemophilus influenzae infections**. Red book: report of the Committee on Infectious Diseases. 24th ed. p. 220-231, 1997.

ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA (AMB). **Projetos Diretrizes: Vacinação na Prevenção das doenças respiratórias infecciosas em adultos**. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. 2012. Disponível em: Acesso em: 24 de abril de 2018.

BARATA, R. C. *et al.* Socioeconomic inequalities and vaccination coverage: Results of an immunization coverage survey in 27 Brazilian capitals, 2007-2008. **Journal of Epidemiology and Community Health**. v. 66, n. 10, p. 934-41.

BRASIL. **20ª Campanha Nacional de Vacinação contra a Influenza**. Informe Técnico. Secretaria de Vigilância em saúde. 2018.

BRASIL. Doenças Respiratórias Crônicas. **Caderno de Atenção Básica**. v. 25, p. 8, 2010.

BRASIL. **Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais**: Secretaria de Vigilância em Saúde. Ministério da Saúde, 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Atenção Básica. Guia alimentar para crianças menores de dois anos. 2018. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/julho/12/Guia-Alimentar-Crianca-Versao-Consulta-Publica.pdf>. Acesso em 17 de agosto de 2018.

BRASIL. Portal Brasil. **Asma atinge 6,4 milhões de brasileiros**. 2015. Disponível em: <<http://www.brasil.gov.br/saude/2015/01/asma-atinge-6-4-milhoes-de-brasileiros>>. Acesso em: 24 de abril de 2018.

BRASIL. **Programa Nacional de Imunização (PNI): 40 anos**. Secretaria de Vigilância em saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Brasília: Ministério da Saúde. 2013. Disponível em: Acesso em: 17 de abril de 2018.

BUCK, M.L. Pediatric pharmacy specialty practice. **Encyclopedia of clinical pharmacy**. USA, p. 679-684, 2003.

CATES C.J, ROWE B.H. Vaccines for preventing influenza in people with asthma. **Cochrane Database Syst Revisit**. 2013.

CÉSAR, J. A. et al. Hospitalização por pneumonia: influência de fatores socioeconômicos e gestacionais em uma coorte de crianças no Sul do Brasil. **Revista de Saúde Pública**, v.31 n.1 p. 53-61, 1997.

CHINEN, J.; KLINE, M. K.; SHEAFER, W. **Primary immunodeficiencies**. In: FEIGIN, R. D. et al. Textbook of pediatric infectious diseases. 5th ed. p. 967-982. 2004.

DA CUNHA S.S. et al. Lower prevalence of reported asthma in adolescents with symptoms of rhinitis that received neonatal BCG. **Allergy – European Journal of Allergy and Clinical Immunology**, n. 59 v.8 p.857-62, 2004.

DUARTE E.C. et. al **Epidemiologia das Desigualdades em Saúde no Brasil: Um Estudo Exploratório**. Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), 2002.

FARHAT, C.K.; et al. Vacinas e trato respiratório – o que devemos saber? **Jornal de Pediatria**. v. 78, n.2 p. 195-204, 2002.

GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA (GINA). **Global Asthma Report 2014**. Auckland, New Zealand: Global Asthma Network, 2014.

GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA (GINA).. **Global Strategy for Asthma Management and Prevention** Bethesda: Global Initiative for Asthma., 2010.

GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA (GINA). **Global strategy for asthma management and prevention**. 2016. Disponível em <<http://ginasthma.org/wp-content/uploads/2016/04/wms-GINA-2016-main-report-final.pdf>>. Acesso em: 20 maio 2018.

GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA (GINA).. **Global Strategy for Asthma Management and Prevention**. USA, 2018.

GLOBAL INICIATIVA FOR ASTHMA. **Pocket Guide for Asthma Management and Prevention: A pocket guide for health professionals updated 2016**. Global Initiative For Asthma, 2016. (for Adults And Children Older Than 5 Years).

GOLOVYAN, D.M.; MOSSAD, S.B. Prevention and treatment of influenza in the primary care office. **Cleveland Clinic Journal of Medicine**. v. 81, n.1, p. 189-99, 2014.

GONÇALVES RF et al. Programa Mais Médicos no Nordeste: avaliação das internações por condições sensíveis à Atenção Primária à Saúde. **Ciência & Saúde Coletiva**. p.2815-24, 2016.

GROHSKOPF, L.A. et al. **Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — UNITED STATES, 2016–17 INFLUENZA SEASON: Center for Disease Control and Prevention - Morbidity and Mortality Weekly Report**. Recommendations And Reports, v. 65, n. 5, 26 ago. 2016.

JAHEDI L. *et al.* Inhaler Technique in Asthma: How Does It Relate to Patients' Preferences and Attitudes Toward Their Inhalers? **Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery**. v.30 n.1 p.42-52, 2017.

JAIWONG C, NGAMPHAIBOON J. Effects of Inactivated Influenza Vaccine on Respiratory Illnesses and Asthma-Related Events in Children With Mild Persistent Asthma in Asia: Outcomes of influenza vaccine in pediatric asthma. **Asian Pacific Journal of Allergy Immunology**, 2015.

JAIWONG, C.; NGAMPHAIBOON, J. Effects of inactivated influenza vaccine on respiratory illnesses and asthma-related events in children with mild persistent asthma in Asia. **Asian Pacific Journal of Allergy Immunology**, v. 33, p. 3-7, 2015.

KATHELEEN M.L, MARIAN T.A. **Krause: Alimentos, Nutrição e Dietoterapia**. 11a Edição: Editora Rocca, São Paulo, 2005.

KUSCHNIR, F.C.; et al. ERICA: Prevalência de asma em adolescentes brasileiros. **Revista de Saúde Pública**. v. 50, n. 1, p. 13-16, 2016.

LEITE, I.C. et al. Carga da doença no Brasil e suas regiões, 2008. **Caderno de Saúde Pública** v. 7, n. 31, p.1551-1564, 2015.

LJUNGMAN, P. **Vaccination in the immunocompromised host**. In: PLOTKIN, A. S.; ORENSTEIN, W. A. (Ed.). *Vaccines*. 4. 2004.

LONG S.S et. al. **Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases**. Second Edition. USA, 2003.

LONG S.S., PICKERING L.K., PROBER C.G. *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*. Second Edition. USA, 2003.

LÓPEZ, L.M. Papel de los servicios de farmácia em relación a la pediatría hospitalaria. **Elsevier España: Farmacia Hospitalaria**. Madrid, v. 29, n. 1, p. 1-2, 2005.

MANIERO, 2018. **O Programa Farmácia Popular Contribui Para A Redução Nas Internações Pediátricas Por Asma No Brasil?** Programa De Pós-Graduação em Ciências E Tecnologias Em Saúde, Universidade de Brasília, p. 18-48, 2018.

MARIANA DE O.D., LUÍS C. S. F. Biotecnologia aplicada ao desenvolvimento de vacinas. **Estudos avançados**, Universidade de São Paulo, 2010.

MOREIRA, M.S. **Política de Imunização no Brasil: Processo de introdução de novas vacinas**. Dissertação (Mestrado em Ciências na área de Saúde Pública) – Escola Nacional de Saúde Pública – Fundação Oswaldo Cruz, p.17-28, 2002.

MEDINA M.G. et al. Principais causas de internação por condições sensíveis à atenção primária no Brasil: uma análise por faixa etária e região. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, v.10, n.1, p.83-91, 2010.

OLIVE, J. K. *et al.* The state of the antivaccine movement in the United States: A focused examination of nonmedical exemptions in states and counties. **PLOS Medicine**. 2018.

OSELKA, G. Prevenção da doença pneumocócica no Brasil. **Jornal de Pediatria**, v. 79, p. 195-196, 2003.

PAZÓ R.G. et al. Panorama das internações por condições sensíveis à atenção primária no Espírito Santo, Brasil, 2000 a 2014. **Revista Brasileira de Medicina de Família e Comunidade**. v. 12 n. 39, 2017.

PHARMACIA BRASILEIRA: Atribuições clínicas do farmacêutico. **Conselho Federal de Farmácia**, v. 88, p. 5-7, 2014.

PICKERING, L. K. et al. Active and passive immunization. Red book: report of the Committee on Infectious Diseases. **American Academy of Pediatrics**. 29. ed., p. 1-110, 2012.

PROGRAMA NACIONAL DE IMUNIZAÇÕES. **40 anos do Programa Nacional de Imunizações**. Ministério da Saúde, 2013. Disponível em

http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/programa_nacional_imunizacoes_pni40.pdf. Acesso em 22 de outubro de 2018.

SAGRAVES, R. Pediatric dosing and dosage forms. **Encyclopedia of clinical pharmacy**. USA, p. 656-678, 2003.

SILVA B.P.D. et al. Ampliação do acesso à saúde na região mais vulnerável do estado de São Paulo, Brasil: reflexo do Programa Mais Médicos? **Ciência & Saúde Coletiva**. v.21 p.2899-906, 2016.

SILVA V.L.S. et al. Características e fatores associados à hospitalização nos primeiros anos de vida: coorte de nascimentos de Pelotas de 2004, Rio Grande do Sul, Brasil. **Reports in Public Health**. Caderno de Saúde Pública, n.10 v.33, 2017.

SOLÉ, D.; et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): Prevalence of asthma and asthma-related symptoms among Brazilian schoolchildren. **Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology**. v. 11, n. 2, p. 123-8, 2001

SOUSA, C.A.; et al. Doenças respiratórias e fatores associados: estudo de base populacional em São Paulo, 2008-2009. **Revista Saúde Pública**. v. 46, n.1, p. 16-25, 2012.

SUBAUSTE M.C, et al. Infection of a Human Respiratory Epithelial Cell Line With Rhinovirus: Induction of Cytokine Release and Modulation of Susceptibility to Infection by Cytokine Exposure. **Journal of Clinical Investigation**, 1995.

SUBAUSTE, M.C., et al. Infection of a human respiratory epithelial cell line with rhinovirus. **Journal of Clinical Investigation**. v. 96, n.7, p. 549-57,1995.

TALBOT, T. R. et al. Asthma as a risk factor for invasive pneumococcal disease. **The New England Journal of Medicine**., v. 352, p. 2082-2090, 2005.

VARGAS V.S. Plausibilidade Biológica como Agente Promotor da Amamentação Exclusiva. **Ciência et Praxis**, 2010a; 3:1-6. Disponível em: < <http://www.fip.fespmg.edu.br/ojs/index.php/scientae/article/viewFile/185/88>> Acesso em 28 de setembro de 2018.

VARGAS, V.S. Fatores de risco para patologias respiratórias infantis. **Revista Salus-Guarapuava** (PR). v.4, n.1, p. 87-98, 2010b.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Development of the First Food and Nutrition Action Plan for the WHO European Region**. Report on WHO Consultation.1999. Disponível em: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0003/119820/E68895.pdf. Acesso em 26 de julho de 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Working Group on Breast Feeding: Science and Society**. Pontif Acad Sci Doc, v. 20 p.1-33, 1995.

ZORZETTO, R. As Razoes Da Queda Na Vacinação: Ao menos nove fatores contribuem para a redução na imunização infantil e aumentam o risco de doenças graves ressurgirem. **Pesquisa Fapesp**, 2018. Disponível em: <http://revistapesquisa.fapesp.br/2018/08/17/as-razoes-da-queda-na-vacinacao/>. Acesso em: 20 de agosto de 2018.