

# Mortalidade por asma em crianças e adolescentes: uma causa de morte quase sempre evitável

*Asthma mortality in children and adolescents: a cause of death almost always avoidable*

Raquel R. Pitchon<sup>1\*</sup>, Cristina G. Alvim<sup>2</sup>, Claudia R. Andrade<sup>2</sup>, Laura M.B.F. Lasmar<sup>2</sup>, Alvaro A. Cruz<sup>3</sup>, Adriana P. Reis<sup>4</sup>

## RESUMO

**Introdução:** a asma é uma doença heterogênea responsável por elevada morbidade, resultando em comprometimento da qualidade de vida, exacerbações, hospitalizações e mais raramente mortes. Considerando tratar-se de doença tratável e que os óbitos são evitáveis, a tolerância para a ocorrência de mortes por asma deveria ser zero. **Objetivo:** realizar revisão da literatura sobre a mortalidade por asma na infância e adolescência, sua tendência temporal e os fatores de risco associados. **Métodos:** a revisão foi feita nas bases de dados PUBMED, MEDLINE, e SCIELO, abordando o tema de interesse em português e inglês, publicados entre 2007 e 2016. Foram também consultados a Organização Mundial de Saúde e o Ministério da Saúde do Brasil. **Resultados:** os fatores de risco associados ao aumento da chance de morrer por asma incluem as falhas na percepção e no reconhecimento da gravidade da doença e de suas exacerbações, visitas frequentes aos serviços de urgência, internações hospitalares, admissões prévias em unidades de tratamento intensivo, a ocorrência anterior de crises de asma grave quase fatais, insuficiência na educação e na adesão do paciente, sua família e /ou da equipe de saúde ao tratamento, uso excessivo de medicamentos broncodilatadores de curta duração, a administração dos broncodilatadores de longa duração em formulações isoladas, inexistência ou irregularidade de uso dos corticosteroides inalatórios para prevenção da asma, ausência de um plano de ação por escrito, desconhecimento dos desencadeantes das exacerbações e falta de encaminhamento para o especialista, atraso na procura por assistência médica e/ou hospitalar, tabagismo, distúrbios psiquiátricos e emocionais, vulnerabilidade socioeconômica e existência de comorbidades. As taxas registradas de mortalidade diferem amplamente de país para país e entre regiões de um mesmo país. Onde foram medidas em crianças, variaram entre 0,0 a 0,7 por 100.000. O decréscimo da tendência temporal da mortalidade por asma, ao longo das últimas décadas, é significativo de acordo com as estatísticas de saúde. **Conclusões:** os óbitos por asma são considerados eventos pouco frequentes e inaceitáveis. As diferenças das taxas de mortalidade pela doença sugerem ampla margem para melhoria da gestão e resultados. O conhecimento sobre a tendência temporal da asma e seus fatores de risco são instrumento de vida e imprescindíveis para a detecção de epidemias de morte, como as já ocorridas no passado, e para a elaboração de políticas públicas e planejamento de saúde, com o objetivo de controle e melhoria da assistência prestada aos pacientes.

**Palavras-chave:** Asma; Mortalidade; Criança; Fatores de Risco; Estudo de Séries Temporais.

<sup>1</sup> Alergoimunologista, Pediatra, Mestre em Ciências da Saúde da Criança e do Adolescente pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Medicina de MG ( FM- UFMG) e Professora de Pediatria da Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais. Belo Horizonte, MG, Brasil.

<sup>2</sup> Pneumologista, Pediatra, Doutora em Ciências da Saúde da Criança e do Adolescente pela FM - UFMG, Professora do Departamento de Pediatria da FM- UFMG. Belo Horizonte, MG, Brasil.

<sup>3</sup> Pneumologista, Doutor e Professor Titular da Universidade Federal da Bahia. Salvador, BA, Brasil.

<sup>4</sup> Residente de Pediatria do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, MG, Brasil.

\* **Autor correspondente:** Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Saúde da Criança e do Adolescente da Universidade Federal de Minas Gerais. Endereço: Rua Felipe dos Santos 521/ Conjunto 503 – CEP 30180-160  
E-mail: reispitchon@gmail.com

## ABSTRACT

**Introduction:** It is undoubted that health politics should adapt to changes in the health profile of the population. The Health System (SUS) faces three important situations particular of the epidemiological change in Brazil - the increase in chronic diseases, aging of the population and external issues, caused mainly by urban violence. The perceptions of managers and workers who work in the health service generate social representations about the experience of their work practice, being an important field of research to understand this scenario. **Objective:** To emphasize the social representations of managers and workers of the health services of the expanded area of health in the center south of Minas Gerais on the sense of working in the emergency and urgency network. **Methods:** Social approach to qualitative research with the theoretical orientation of the Social Representations, through semi-structured interviews with thirty managers and health service workers. **Results:** The elaborated representations show the satisfaction of working in urgency and emergency services, because of these situations the responses are considered immediate and the results are realized by all involved in the process. **Conclusions:** We can consider that the social representations evidenced in this study reveal that the network of attention in urgency and emergency guarantees an optimization of the care. And, in this sense, the feeling of satisfaction emerges in the professionals who are part of the process, recognizing themselves as participating members of the decisions, with the possibility of being heard for improvements to their daily work.

**Keywords:** Asthma; Mortality; Child; Risk Factors; Time-Series study.

## INTRODUÇÃO

A asma é a doença respiratória crônica mais comum da infância e usualmente caracteriza-se pela inflamação das vias aéreas. Clinicamente pode manifestar-se de forma e gravidade variáveis com sibilância, dispnéia, tosse e sensação de compressão torácica. A obstrução ao fluxo aéreo resulta da hiper-reatividade, inflamação e edema da mucosa brônquica, espasmos dos músculos das vias aéreas, aumento e acúmulo de secreções. O diagnóstico na infância é baseado principalmente na história clínica, exame físico e na melhora total ou parcial dos sintomas, que pode ocorrer espontaneamente ou após o uso de broncodilatadores beta-2 agonistas de curta duração (SABA) e, quando possível, no padrão obstrutivo observado nos testes de função pulmonar. Não há exame propedêutico considerado padrão-ouro ou sintomas patognomônicos para o diagnóstico. As crises ou exacerbações da asma podem ser desencadeadas por diversos fatores que incluem as infecções respiratórias virais, exercícios físicos, contato com alérgenos como os de ácaros, fungos, baratas, animais domésticos, pólenes e alimentos. Outros desencadeantes envolvidos são a inalação da fumaça de cigarro, variações climáticas, poluentes e alguns medicamentos, especialmente a aspirina e anti-inflamatórios não esteroides. A heterogeneidade da doença em relação aos seus aspectos demográficos, clínicos e fisiopatológicos resulta na sua classificação de acordo com os fenótipos<sup>1</sup>.

A doença compromete a qualidade de vida dos seus portadores e associa-se a absenteísmo escolar, redução

do rendimento escolar, da interação social e absenteísmo parental ao trabalho<sup>2</sup>. O custo total dos cuidados de saúde com a população asmática é considerável e pode ser quatro vezes superior aos da população em geral. Os custos diretos relacionam-se a despesas médicas, internações hospitalares, uso de medicamentos e mortes prematuras. Os custos indiretos referem-se aos dias de trabalho perdidos pelos pacientes, seus familiares ou responsáveis, com a perda dos dias escolares e outros impactos da enfermidade para os doentes e suas famílias<sup>3</sup>.

A asma afeta 334 milhões de pessoas em todo o mundo, sendo que a maioria delas vive em países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento. A previsão para 2025 é o incremento de mais de 100 milhões nesse cálculo. Estima-se que 14% das crianças do mundo sofram de sintomas da enfermidade. Maior prevalência, acima de 20%, foi observada na América Latina, Austrália, Ásia, Europa, América do Norte e África do Sul<sup>4</sup>. No Brasil a doença tem prevalência entre escolares de seis e sete anos e adolescentes de 13 e 14 anos, de 24,3 e 19,0%, respectivamente<sup>5</sup>. O impacto da asma pode ser medido pela incapacidade e pelos anos de vida perdidos devido à morte prematura e é maior nos adolescentes entre 10 e 14 anos e nos idosos entre 75 e 79 anos. A asma representa a terceira causa de internações por doenças clínicas e a quarta causa de morte por doenças respiratórias<sup>4</sup>.

Estima-se que ocorram mundialmente 250.000 mortes em decorrência da asma a cada ano. Observa-se significativa correlação entre a elevação das taxas de mortalidade e a alta prevalência das formas graves da doença, das taxas de internações e das visitas aos serviços

de urgência<sup>4</sup>. A taxa de mortalidade por asma representa um bom indicador da qualidade de assistência prestada e do progresso dos cuidados com a doença. Elevada taxa de mortalidade por asma relaciona-se à má qualidade da assistência aos pacientes. A vigilância epidemiológica permite detectar precocemente surtos epidêmicos de asma fatal, como os ocorridos no passado. Dois surtos epidêmicos foram registrados nas últimas décadas. O primeiro ocorreu na década de 1960, com aumento de aproximadamente 50% das taxas de mortalidade por asma na faixa etária entre cinco e 34 anos e foi atribuído aos efeitos tóxicos das altas doses de isoprenalina. Essa medicação era amplamente utilizada como medicamento inalatório de resgate nas crises de asma e apresentava efeitos tóxicos cardíacos.

O segundo surto epidêmico ocorreu na década de 1980 e representou aumento de 38% nas taxas de mortalidade por asma nessa mesma faixa etária. Foi inicialmente atribuído ao uso indiscriminado do fenoterol, outro medicamento inalatório de resgate utilizado nas crises de asma, com efeitos tóxicos cardíacos e que, quando usado a longo prazo, pode aumentar potencialmente a hiperreatividade brônquica e reduzir a função pulmonar. No entanto, esse surto foi observado também em países como Estados Unidos da América, onde esse medicamento nunca foi aprovado para uso clínico<sup>4</sup>.

As mortes por asma representam a “ponta do iceberg” em relação à carga global e impacto da asma. Wong questionou por que tantos pacientes asmáticos apresentam crises frequentes, graves e morrem devido à doença, apesar de existirem tratamentos eficazes e acessíveis. Ao contrário de outras doenças o tratamento da asma é relativamente simples e há diversas diretrizes baseadas em evidências para o manejo adequado dos pacientes. Segundo o mesmo autor: “devemos sonhar alto com tolerância zero para mortes por asma”<sup>6</sup>.

O objetivo deste estudo foi realizar revisão da literatura sobre a mortalidade por asma na infância e adolescência, sua tendência temporal e os fatores de risco associados. A melhor compreensão desses fatores contribui para a elaboração de estratégias e políticas públicas eficazes para o aprimoramento e melhoria da abordagem dos pacientes, priorizando os grupos mais vulneráveis<sup>7,8</sup>.

## MÉTODOS

Foi realizada revisão de literatura nas bases de dados Publicações Médicas (PUBMED), *Medical Literature Analysis and Retrieval System On-line* (MEDLINE) e *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO), abordando o tema de interesse em português e inglês publicado

nos últimos 10 anos (entre 2007 e 2017), utilizando os seguintes descritores: asma, mortalidade e fatores de risco. Os artigos originais e de revisão, assim como suas bibliografias, foram analisadas com o objetivo de localizar os artigos de referência anteriores ao período pesquisado.

## RESULTADOS

### Fatores de risco para mortes por asma

Diversos estudos têm sido conduzidos com o objetivo de identificar os fatores de risco para mortes por asma. Em geral, não se pode definir um fator de risco isolado. Estudo de revisão no Reino Unido revelou que um ou mais fatores evitáveis foram reconhecidos na maioria dos óbitos ocorridos devido à doença. Em cerca de 90% das crianças abaixo de 10 anos foram citados fatores como: falhas na percepção e no reconhecimento da gravidade da doença e de suas exacerbações, visitas frequentes aos serviços de urgência, internações hospitalares, admissões prévias em unidades de tratamento intensivo, ocorrência anterior de crises de asma grave quase fatais, insuficiência na educação e na adesão do paciente, de sua família e/ou da equipe de saúde ao tratamento, uso excessivo de medicamentos broncodilatadores de curta duração e a administração dos broncodilatadores de longa duração em formulações isoladas, inexistência ou irregularidade no uso dos corticosteroides inalatórios de prevenção, ausência de um plano de ação por escrito, desconhecimento dos desencadeantes das exacerbações, falta de avaliação pelo especialista, atraso na procura por assistência médica e/ou hospitalar, tabagismo, distúrbios psiquiátricos e emocionais, vulnerabilidade socioeconômica e existência de comorbidades (QUADRO 1)<sup>9,10</sup>.

### Falhas na percepção e no reconhecimento da gravidade da doença e de suas exacerbações

A má percepção da gravidade da doença pelo paciente, familiares e/ou equipe médica, assim como das exacerbações, contribui para o aumento do risco de morrer por asma. O risco foi mais alto foi observado entre os pacientes que não se submeteram à revisão clínica regular. Seria indicado maior número de consultas naqueles com controle ruim da doença e com risco de crises graves. Nessas consultas deveriam ser avaliados o nível de controle da asma, classificação da gravidade, identificação de fatores de risco, avaliação da técnica de administração de medicamentos inalatórios, otimização do tratamento, educação, orientação e elaboração individualizada do plano de ação por escrito (PAE)<sup>6</sup>.

### QUADRO 1. Fatores de risco para mortalidade por asma

- Falhas na percepção e no reconhecimento da gravidade da doença e de suas exacerbações
- Visitas frequentes aos serviços de urgência
- Internações hospitalares
- Admissões prévias em unidades de tratamento intensivo e a ocorrência anterior de crises asma grave quase fatais
- Insuficiência na educação e na adesão do paciente, sua família e /ou profissionais de saúde ao tratamento
- Uso excessivo de medicamentos broncodilatadores de curta duração e a administração dos broncodilatadores de longa duração em formulações isoladas
- Inexistência ou irregularidade de uso dos corticosteroides inalatórios para prevenção da asma
- Ausência de um plano de ação por escrito
- Desconhecimento dos desencadeantes das exacerbações e falta de encaminhamento para o especialista
- Atraso na procura por assistência médica e/ou hospitalar
- Tabagismo
- Distúrbios psiquiátricos e emocionais
- Vulnerabilidade socioeconômica
- Existência de comorbidades

As crises agudas de asma podem ser classificadas de acordo com a rapidez de progressão da doença nos departamentos de emergência em lentamente ou rapidamente progressiva. A morbimortalidade é mais acentuada naquelas rapidamente progressivas. A anafilaxia pode se manifestar clinicamente como uma crise de asma de evolução fatal ou quase fatal. As falhas na identificação da gravidade das exacerbações pelo paciente, familiares e/ou equipe médica resultam em tratamento emergencial inadequado, retardo na procura da assistência médica e na indicação das internações. Esse grupo de pacientes graves deve ser avaliado por especialistas treinados para o tratamento da doença<sup>11</sup>.

Foram registrados óbitos em pacientes classificados como asma leve e /ou moderada. Em geral, os pacientes com essa classificação precisariam de menos de três frascos de SABA por ano. Portanto, infere-se que muitos dos casos considerados leves e moderados foram, provavelmente, mais graves e/ou subtratados<sup>9,10</sup>.

Quando possível a realização das provas de função pulmonar auxiliam no reconhecimento da gravidade da enfermidade e são consideradas um forte preditor de mortalidade. Existe associação entre o declínio do volume

expiratório forçado no primeiro segundo (VEF<sub>1</sub>) e a mortalidade por asma, sendo recomendável que no mínimo seja medido o pico de fluxo expiratório, tão logo seja possível sua realização, em todas as consultas do paciente asmático.

### Visitas frequentes aos serviços de urgência, internações hospitalares, admissões prévias em unidades de tratamento intensivo e a ocorrência anterior de crises de asma grave quase fatais

A avaliação das mortes ocorridas por asma em indivíduos até 99 anos demonstrou que aqueles que realizaram mais de três visitas ao departamento de emergência e mais de uma internação hospitalar no ano anterior apresentaram aumento substancial e exponencial do risco de morrer. A hospitalização reflete a gravidade da enfermidade, a ausência de controle ou sua progressão. A ocorrência de crises de asma quase fatais, descritas como crise aguda acompanhada de sinais de asfixia, parada respiratória ou pressão parcial de dióxido de carbono acima de 50 mmHg, com ou sem alteração de consciência e que requer suporte ventilatório, associa-se a alto risco de óbito<sup>12</sup>.

O histórico de hospitalizações em unidades de terapia intensiva, necessidade de intubação prévia e ventilação mecânica também se relacionam a pior prognóstico<sup>13</sup>.

### Insuficiência na educação e na adesão do paciente, sua família e/ou da equipe de saúde ao tratamento

O bom controle da doença crônica requer abordagem interdisciplinar, e a educação continuada do paciente, sua família e dos profissionais de saúde. A baixa adesão ao tratamento farmacológico preventivo de uso diário, o subtratamento, a técnica inalatória incorreta dos medicamentos e a educação insuficiente contribuem para o pior controle da doença e podem resultar em crises mais frequentes e morte<sup>14</sup>.

### Uso excessivo de medicamentos broncodilatadores de curta duração (SABA) e a administração de broncodilatadores de longa duração em formulações isoladas

Historicamente, o uso excessivo dos SABAs foi associado a mau controle e aumento do risco de morte por asma. Os efeitos da administração a longo prazo dos broncodilatadores beta-2 agonistas podem se associar ao aumento da hiper-reatividade brônquica, redução da função pulmonar e aumento da mortalidade por mascaramento dos sintomas em caso de crises fatais<sup>15</sup>.



Segundo revisão sobre os óbitos por asma ocorridos no Reino Unido entre fevereiro de 2012 e janeiro de 2013, os pacientes que faleceram pela doença consumiram, no ano anterior à sua morte, mais de seis frascos de SABA em 56% dos casos e em 39% mais de 12 frascos. Portanto é recomendável o monitoramento do uso excessivo desse medicamento assim como do uso insuficiente da corticoterapia inalatória<sup>10</sup>.

A necessidade de prescrição de três ou mais categorias de medicamentos antiasmáticos e o alto número de ciclos de corticoides sistêmicos administrados foram vinculados ao aumento do risco de óbito. Estudos têm sugerido que o uso de medicamentos beta-2 agonistas de longa ação (LABA) pode aumentar o risco de exacerbações, internações e mortes relacionadas à asma. Metanálise confirmou esse risco aumentado de morte entre asmáticos que utilizaram LABA em formulações isoladas, mas não demonstrou risco significativo quando esse medicamento estava associado a corticoides inalados<sup>16</sup>.

### **Inexistência ou irregularidade de uso dos corticosteroides inalatórios para prevenção da asma**

A principal meta do tratamento dos pacientes asmáticos é a obtenção do seu controle por períodos prolongados e a prevenção das exacerbações. A introdução dos corticosteroides inalatórios (ICS) como terapia preventiva da asma é reconhecida como fator de grande impacto para a redução das taxas de hospitalização e mortalidade determinadas pela doença<sup>17</sup>. A terapêutica preconizada pelas principais diretrizes nacionais e internacionais baseia-se na prescrição de corticosteroides inalatórios, combinados ou não a broncodilatadores de longa duração e dos broncodilatadores inalatórios de curta duração para o alívio dos sintomas durante as crises. O aumento do risco de morrer foi evidenciado naqueles com falta ou irregularidade de uso dos corticosteroides inalatórios<sup>18,19</sup>.

No Brasil, o Ministério da Saúde, a partir de 2002, tem oferecido medicamentos gratuitos para pacientes asmáticos. Essa disponibilidade de oferta é heterogênea nas diversas regiões do país e o acesso aos medicamentos não é suficiente. Os medicamentos são dispensados por vezes irregularmente nas farmácias públicas e em muitas ocasiões os profissionais da atenção primária à saúde não estão preparados para orientar a terapia inalatória de controle<sup>20</sup>.

### **Ausência de um plano de ação por escrito (PAE)**

O PAE deve ser personalizado e elaborado pela equipe de saúde de forma a orientar o paciente e sua família e/

ou responsáveis sobre as condutas terapêuticas iniciais indicadas em caso de crises de asma. Deve também conter os fatores que podem induzir ao aumento da hiper-reatividade brônquica para que nos casos de exposição e piora dos sintomas se realizem precocemente as intervenções indicadas<sup>21</sup>.

Nos casos de asma grave com possibilidade de crises rapidamente progressivas e naqueles portadores de anafilaxia seria recomendável a portabilidade de adrenalina autoinjetável. A educação e as orientações sobre o seu uso, assim como administrar concomitantemente os SABAs em casos de emergência, deveriam estar incluídas no PAE. De fato, a maioria dos pais das crianças que foram a óbito por asma expressou o desejo de que alguma coisa fosse feita para evitar outras mortes semelhantes<sup>22</sup>.

Estudo concluiu que a portabilidade do plano de ação poderia ter prevenido parte dos óbitos por asma, pelo aumento do reconhecimento da gravidade da crise, administração inicial correta de medicamentos na emergência e procura de assistência médica em tempo hábil<sup>9,14</sup>.

### **Desconhecimento dos desencadeantes das exacerbações e falta de avaliação pelo especialista**

O reconhecimento dos desencadeantes das crises de asma permite o início precoce das intervenções terapêuticas com o objetivo de impedir ou reduzir sua gravidade. Em crianças e adultos as infecções respiratórias virais são a causa mais frequente de exacerbação da doença, ocasionando consultas de urgência, hospitalizações e por vezes crises de asma fatal. Outros desencadeantes comuns são fatores alérgicos, exposição aos irritantes tais como fumaça do cigarro e variações sazonais<sup>21</sup>.

Estudo realizado na Inglaterra avaliou as mortes por asma em menores de 17 anos e identificou que a metade dos óbitos ocorreu em pacientes com asma grave. Desses, 70% apresentavam sinais de atopia com desencadeamento de sintomas associados a antígenos de animais domésticos e alimentos. Nessa amostra a alergia alimentar foi um fator de risco independente para crise de asma fatal. Os pacientes com asma grave e/ou não controlada geralmente se beneficiam da consulta feita pelo especialista para consideração sobre tratamentos adicionais e reconhecimento de fatores alérgicos e outros desencadeantes associados<sup>23</sup>.

### **Atraso na procura por assistência médica e/ou hospitalar**

Seria desejável que todos os pacientes com crises graves fossem atendidos em ambiente hospitalar, com

amplo acesso a recursos terciários, pois dessa forma seria possível reduzir o seu risco de morrer. No entanto, muitos óbitos ainda ocorrem fora do ambiente hospitalar por falha no reconhecimento da gravidade da crise pelo paciente e sua família, por falta de administração adequada e oportuna de medicamentos e/ou por atraso na procura pelos serviços de emergência.

A frequência das mortes fora do ambiente hospitalar varia segundo a região estudada. Na Austrália, 60% dos óbitos aconteceram no domicílio<sup>24</sup>. No Reino Unido, 75% dos óbitos em crianças e adolescentes até 20 anos foram registrados antes que pudessem chegar ao hospital. Não ficou evidenciado por que ocorreu atraso na chamada de assistência médica e, em alguns casos, por que, apesar da chamada ter sido realizada, ela não foi efetivada. Alguns aspectos como dificuldade de acesso à emergência, atraso na procura por ajuda e fatores psicossociais associados foram relatados<sup>10,14</sup>. No Brasil, a maioria das mortes por asma ocorre em hospitais<sup>25</sup>, sendo que as taxas de óbito domiciliar ainda são elevadas, especialmente em idosos<sup>26</sup>.

### **Tabagismo**

Em revisão realizada sobre a epidemiologia da exposição ao tabaco e seu impacto na saúde respiratória, foi demonstrado que globalmente até 70% das crianças são expostas à fumaça do cigarro, mas a verdadeira prevalência ainda não é conhecida, devido à subnotificação. O tabagismo materno influencia o desenvolvimento pulmonar infantil, reduz a função pulmonar no início da vida e se associa a risco aumentado de comprometimento da saúde pulmonar ao longo da vida. Especialmente em países de baixa e média renda a exposição se relaciona ao aumento da prevalência, à gravidade da asma e a infecções do trato respiratório superior e inferior<sup>27</sup>. O hábito de fumar ou a exposição à fumaça do tabaco aumentou significativamente o risco de morte, sendo descrito que na população geral acima de 14 anos a taxa do tabagismo era de 17% enquanto que no grupo investigado por mortes por asma alcançava 25%<sup>24</sup>.

### **Distúrbios psiquiátricos e emocionais**

Análise sobre a mortalidade por asma avaliou as circunstâncias e os fatores evitáveis associados aos óbitos, com o objetivo de estabelecer recomendações e políticas preventivas. Observaram-se, em 67% dos pacientes, fatores psicossociais associados. Entre eles: ansiedade, estresse emocional, depressão e crises de pânico, tratamento psiquiátrico realizado nos últimos 12 meses prévios à morte, abuso de álcool ou outras drogas, dificuldades de aprendizado e isolamento social. A adesão ao tratamento

era reduzida e o prognóstico pior nesse grupo<sup>14</sup>. Outros problemas como desemprego, rompimento das relações conjugais e negação da doença pelo paciente e seus familiares são reconhecidos por aumentar o risco da mortalidade<sup>28</sup>. Em crianças e adolescentes os fatores comportamentais, psicossociais e familiares como problemas domésticos, discordâncias, negligência e negação da doença se associaram à falta de adesão ao tratamento, ao não comparecimento às consultas de controle agendadas e à demora na procura por ajuda nas crises fatais. Esses aspectos também contribuíram para o aumento do risco de morte<sup>23</sup>.

O uso de opiáceos como morfina, metadona e petidina foi constatado em níveis elevados em pacientes que foram a óbito por asma, sugerindo que o abuso de drogas pode se relacionar à redução da percepção da gravidade da crise assim como à demora em procurar assistência médica<sup>24</sup>.

### **Vulnerabilidade socioeconômica**

O baixo nível socioeconômico, a extrema pobreza e a inatividade laboral aumentam a morbidade, o número de exacerbações e as consultas em serviços de emergência. A dificuldade em arcar com o custo do transporte até os serviços médicos contribui para a baixa adesão ao tratamento. Associa-se também à grande dificuldade de acesso aos medicamentos e aumento do risco de morte por asma<sup>29</sup>. Tem sido documentado que exacerbações graves e repentinas, complicadas pelo retardo na intervenção terapêutica, determinaram o desfecho fatal em uma parcela dos casos. A mortalidade tende a aumentar quanto maior for a distância entre o domicílio e o serviço de saúde ambulatorial, de urgência e hospitalar. Identificou-se que 2/3 dos óbitos ocorreram em pacientes cujos domicílios estavam em áreas economicamente desfavorecidas<sup>24</sup>.

### **Outros fatores associados**

A literatura referencia a associação entre o aumento da mortalidade e determinados períodos sazonais que variam conforme a área estudada. No Reino Unido, estudo analisou os óbitos por asma em crianças e adolescentes, entre 2001 e 2006 e registrou a ocorrência de 50% destes, entre março e setembro<sup>23</sup>.

Comorbidades que possam afetar a saúde cardiorrespiratória, como, por exemplo, a obesidade, constitui-se em fator de risco<sup>4</sup>. As doenças que requerem o uso concomitante de determinados medicamentos, como betabloqueadores por via oral e/ou ocular e anti-inflamatórios não esteroides, têm sido correlacionadas ao aumento do risco de morrer<sup>30</sup>.

## Tendência temporal da mortalidade por asma

As taxas registradas de mortalidade por asma variam amplamente de país para país e entre regiões de um mesmo país. Essas diferenças sugerem que a margem para melhoria da gestão e resultados é grande<sup>31</sup>. As oscilações podem ser resultado dos diferentes critérios adotados para a definição e diagnóstico da enfermidade, da validação e confiabilidade do banco de dados utilizados e da qualidade dos registros<sup>32</sup>. A codificação imprecisa da causa básica da morte devido à falta de conhecimento da história clínica também pode levar à subnotificação e à estimativa imprecisa da taxa de mortalidade. Outra razão para a subnotificação se relaciona à sobrecarga de responsabilidades de quem presta o atendimento e administra os serviços de saúde<sup>33</sup>.

De acordo com as estatísticas de saúde, a mortalidade por asma tem diminuído significativamente ao longo das últimas décadas. O estudo *Global Burden of Disease* estima que as taxas de mortalidade padronizadas por sexo reduziram-se aproximadamente um terço entre 1990 e 2010: de 250 para 170 por milhão entre os homens e de 130 para 90 por milhão entre as mulheres. Tanto as taxas de admissão hospitalar quanto as taxas de mortalidade por asma entre crianças estão em declínio desde 2000 nos países em que foram medidas, enquanto a prevalência da asma encontra-se estável ou está aumentando em muitos países. Apurou-se correlação significativamente positiva em crianças, entre a mortalidade por asma, a alta prevalência das formas graves da doença e as altas taxas de hospitalização<sup>34</sup>.

As taxas de mortalidade por asma (TMA) em crianças em todo o mundo variam de 0,0 a 0,7 por 100.000. Os óbitos pela doença são considerados eventos pouco frequentes e inaceitáveis, considerando-se o caráter tratável da doença e a existência de aspectos que poderiam ter evitado o desfecho fatal na maioria dos casos<sup>34</sup>. No Quadro 2 estão apresentados estudos internacionais que avaliaram a mortalidade por asma. Publicação internacional revelou a tendência temporal da mortalidade por asma no grupo etário de cinco a 35 anos em 46 países, com base no banco de dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), no período de 1993 a 2012. As taxas de mortalidades foram calculadas em grupos etários de cinco anos e utilizou-se modelo de regressão não paramétrico (LOESS). Encontrou-se variação das taxas de 0,44 morte (90%IC 0,39-0,48) em 1993 e 0,19 morte por 100.000 habitantes(0,18- 0,21) em 2006. De 2006 a 2012, a taxa suavizada, LOESS, foi de 0,19 por 100.000 (0,16-0,21). Registrou-se redução da mortalidade global por asma durante esse período equivalente a 57%, porém não houve mudança significativa de 2006 a 2012<sup>15</sup>.

A Associação Americana de Pneumologia, Epidemiologia e Estatística estima que a mortalidade e a hospitalização por asma reduziram desde 2001. A TMA avaliada em todas as idades foi 50% mais elevada em mulheres. Foi rara entre as crianças e aumentou com a idade, atingindo 0,2 por 100.000 em menores de 15 anos em 2009. Nas faixas etárias de 1-4, 5-14 e 14-24 anos foi, respectivamente, de 0,2, 0,3 e 0,4 por 100.000 habitantes<sup>35,36</sup>.

Estudo sobre as mortes por asma realizado na Austrália no período de 2005 a 2009 obteve 1.552 óbitos considerando a faixa etária até 89 anos e 557 mortes até 70 anos. Entre aqueles até 19 anos de idade houve 28 registros. Encontrou-se nesse período oscilação da taxa de mortalidade bruta entre 1,5 e 1,9 por 100.000 habitantes. O grupo de estudos sobre mortalidade avaliou cada óbito em relação à sua causa básica de ocorrência e se o mesmo apresentava fatores preveníveis ou modificáveis do desfecho. Concluiu-se que 70% das mortes em menores de 70 anos poderiam ser evitados<sup>24</sup>.

Em Porto Rico foram avaliadas, entre 1980 e 2007, 4.232 mortes por asma em todas as faixas etárias. As taxas anuais de mortalidade reduziram-se, sendo que no período de 1999 e 2007, após a implementação do código internacional de doenças (CID-10), houve queda de 4,35 óbitos para 2,02 por 100.000 habitantes. No geral, as taxas de mortalidade por asma se mantiveram entre 1,77 e 4,0 vezes mais altas em Porto Rico do que em nos Estados Unidos. O grupo de 5-34 anos de idade foi avaliado separadamente, por ser esta considerada a faixa etária em que o diagnóstico da doença é o mais firmemente definido. Nesse grupo a TMA foi de 1,02/100.000 em 2000 e 0,23/1000.00 em 2006<sup>37</sup>.

As estatísticas brasileiras sobre mortalidade são derivadas das informações contidas na Declaração de Óbito (DO), que é o documento-base utilizado pelo Sistema de Informações sobre Mortalidade do Ministério da Saúde do Brasil (SIM/MS). Ele é composto de três vias autocopiativas, numeradas sequencialmente e é distribuído pelas Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde conforme fluxo padronizado para todo o país. O registro para fins estatísticos é feito a partir da causa básica da morte, ou seja, da doença ou lesão que iniciou a cadeia de acontecimentos patológicos que conduziram diretamente à morte ou as circunstâncias do acidente ou violência que produziu a lesão<sup>38</sup>.

O Quadro 3 mostra estudos brasileiros sobre a tendência temporal da mortalidade por asma. Pesquisa identificou, no período de 1998 a 2009, redução da tendência temporal da mortalidade por asma no Brasil de 1,68 para 1,32 por 100.000 habitantes. As taxas de mortalidade diminuíram nas regiões mais desenvolvidas do país, como o Sudeste,

QUADRO 2. Estudos internacionais da mortalidade por asma

Título, autor, local e ano da publicação	No de casos e período estudado	Faixa etária	Metodologia	Taxa de mortalidade relatada (TM)	Tendência temporal
<i>Trends in international asthma mortality: analysis of data from the WHO Mortality Database from 46 countries (1993-2012)</i> . Ebmeier, Stefan et al. 46 países, 2017 <sup>15</sup> .	Taxa de mortalidade de 46 países (1993-2012)	5-34 anos	A fonte de dados foi a mortalidade on-line da OMS. As taxas de mortalidade por asma para o grupo etário de 5-34 anos foram calculadas em grupos etários de 5 anos usando o padrão mundial da OMS. Foi usado modelo de regressão não paramétrico (LOESS).	A LOESS foi de 0,44 morte/100.000 pessoas (90%CI 0,39-0,48) em 1993 e 0,19 morte/100.000 pessoas (0,18-0,21) em 2006. De 2006 a 2012, a taxa suavizada LOESS foi de 0,19/100.000 (0,16-0,21).	Redução da mortalidade global por asma durante esse período equivalente a 57%, mas sem mudança significativa de 2006 a 2012
<i>American Lung Association Epidemiology and Statistics Unit Research and Health Education Division. Trends in Asthma Morbidity and Mortality, Estados Unidos da América, 2012</i> <sup>36</sup> .	43.318 (1999 a 2009)	Todas	Descritivo sobre mortalidade, prevalência, taxa de crises agudas e hospitalizações por asma	A taxa de mortalidade geral oscilou entre 1,7 em 1999 e 1,1/100.000 em 2009. Para as faixas etárias de 1-4, 5-14 e 14-24 anos, foram, respectivamente de 0,2, 0,3 e 0,4/100.000 habitantes, em 2009	Decréscimo de 26% dos óbitos durante o período avaliado
<i>Asthma mortality in Australia in the 21st century: a case series analysis</i> . Goeman DP, Abramson MJ, McCarthy EA, et al. <i>Australia, 2012</i> <sup>24</sup> .	1.552 até 89 anos 557 até 70 anos e 28 até 19anos (2005-2009)	Todas	Descritivo observacional em que um grupo de estudos sobre mortalidade avaliou parte dos óbitos em relação à causa básica da morte e se o óbito se associava a fatores preventivos ou modificáveis do desfecho	A taxa de mortalidade bruta oscilou entre 1,5 e 1,9 por 100.000 habitantes	O estudo registrou a TM do período mas não avaliou a sua tendência temporal
<i>Asthma mortality in Puerto Rico: 1980-2007</i> . Bartolomei-Díaz JA, Amill-Rosario A, Claudio L, Hernández W., Porto Rico, 2011 <sup>37</sup> .	4.232 em todas as faixas etárias. O grupo de 5-34 anos foi avaliado separadamente (1980-2007)	Todas e de 5-34 anos separadamente	Tendência temporal da mortalidade por regressão, calculado pela taxa de mortalidade ajustada pela idade e seu intervalo de confiança. Comparou-se com os dados dos Estados Unidos da América.	1980-1998: taxas anuais de mortalidade por asma variaram de 3,32-6,56 óbitos por 100.000 (média 4,77); 1999 e 2007, a taxa oscilou entre 2,02 e 4,89 por 100.000 média 3,01). No grupo de 5-34 anos TM de 1,02/100.000 em 2000 e 0,23/1000,00 em 2006.	Decréscimo da mortalidade, mas significativamente superior ao dos Estados Unidos da América



**QUADRO 3.** Estudos da tendência temporal da mortalidade por asma no Brasil

Autor e ano da publicação	No de óbitos e período estudado	Faixa etária	Metodologia	Taxa de mortalidade relacionada	Tendência temporal
Prietsch SO, Zhang L, Catharino AR, Vauchinski L, Rodrigues FE, Brasil, 2012 <sup>41</sup> .	9.051 (1980-2007)	Crianças e adolescentes até 19 anos de idade	Estudo ecológico de séries temporais com avaliação do coeficiente de mortalidade. Teste de regressão linear para avaliar tendência temporal de mortalidade. Estudaram-se separadamente três grupos etários: 1 a 4 anos, 5 a 9 e 10 a 19 anos.	O coeficiente de mortalidade variou de 0,25 a 0,89/100.000 para todas as faixas etárias. 69%, (6.270 registros) ocorreram em menores de 5 anos. Observou-se decréscimo significativo de mortalidade por asma no período em todos os grupos etários.	A redução média anual do coeficiente de mortalidade por asma em crianças foi de 0,022 (p<0,0001). A variação entre as faixas etárias foi de: 0,076, 0,005 e 0,004, respectivamente, para 1 a 4, 5 a 9 e 10 a 19 anos (p<0,0001).
Souza-Machado C., Souza-Machado A., Cruz A.A., Brasil, 2012 <sup>20</sup> .	31.843 (1998-2006)	Todas	As taxas de mortalidade para cada estado e região foram avaliadas utilizando modelos de regressão linear.	A taxa de mortalidade anual oscilou entre 1,68 em 1998 e 1,32 em 2009, com média de 1,49 por 100.000 habitantes	As taxas de mortalidade diminuíram na maioria das regiões economicamente desenvolvidas: Centro-Oeste (-26,11), Sul (-23,58%) e Sudeste (-8,83%); aumentaram nas regiões mais pobres: Norte (+5,34%), não significativo, e Nordeste (+31,33%).
Lotufo PA, Bensenor IM, Brasil, 2012 <sup>40</sup> .	6840 por asma; 7384 por bronquite (1980-2010)	5 a 34 anos	Tendência temporal utilizando o modelo de regressão linear	Taxas de mortalidade para brancos 0,25, para pardos 0,19, para negros 0,05 e para asiáticos 0,01 por 100.000 habitantes	Observado declínio da mortalidade semelhante para o diagnóstico de morte por asma e bronquite
Graudenz S.G, Carneiro P.C, Vieira R.P., Brasil, 2017 <sup>39</sup> .	81.656 (1980-2014)	0 a 4anos e de 5 a 34 anos.	Ecológico de séries temporais avaliados por modelos de regressão.	As taxa bruta de mortalidade por asma caiu de 1,92 para 1,03/100.000 habitantes, o que corresponde à redução de 46,2%. Na faixa etária de 0 a 4 anos, houve redução de 85,2% nessa taxa ajustada pela idade, de 3,63 em 1980 para 0,54/100.000 habitantes em 2014.	Houve tendência linear e decrescente na mortalidade por asma de 1980 a 2014 no Brasil em ambos os grupos etários.

Sul e Centro-Oeste, mas aumentaram nas regiões menos favorecidas: Norte (não estatisticamente significativa) e Nordeste. As mais altas taxas de mortalidade foram detectadas na região Nordeste<sup>20</sup>. A análise da TMA no Brasil nas faixas etárias até quatro anos e de cinco a 34 anos revelou redução de 46,2% - de 1,92 para 1,03 por 100.000 habitantes entre 1980 e 2014, respectivamente. No entanto, a queda foi ainda maior naqueles até quatro anos de idade, com declínio de 85,2%<sup>39</sup>.

Outra publicação avaliou a mortalidade pela doença entre 1980 e 2010. As taxas de mortalidade em todo o período para brancos, pardos, negros e asiáticos foram de, respectivamente, 0,25, 0,19, 0,05 e 0,01 por 100.000. Verificou-se declínio da mortalidade semelhante para o diagnóstico de morte por asma e bronquite<sup>40</sup>.

A tendência temporal da mortalidade em crianças e adolescentes, segundo a faixa etária, foi analisada aplicando-se metodologia de regressão linear simples. O decréscimo da mortalidade foi significativa em todos os grupos etários até 19 anos de idade. A redução média anual registrada foi de 0,022, variando entre 0,004, para aqueles entre 10 e 19 anos, e 0,076 por 100.000 para as crianças entre um e quatro anos. A maioria dos óbitos (69%) ocorreu em menores de cinco anos de idade. Durante o período avaliado foi implantada a codificação internacional das doenças (CID-10), pelo Ministério da Saúde, em 1996, no entanto, essa mudança não sugere ter alterado os resultados na faixa etária de cinco aos 19 anos. Segundo os autores, a queda da tendência temporal pode ter sido ocasionada pela inclusão mais precoce da criança nos programas de controle da asma e pela melhoria dos serviços de saúde<sup>41</sup>.

## CONCLUSÃO

A asma se associa à piora da qualidade de vida do paciente e de suas famílias, com a possibilidade de internações e mais raramente mortes. A maioria dos óbitos pela doença é evitável.

As dificuldades de acesso aos serviços de saúde para a manejo preventivo e educação em relação à enfermidade e suas exacerbações, a falta de disponibilidade de medicamentos e adesão ao tratamento, exposição ao tabagismo, distúrbios psicoemocionais, presença de comorbidades e vulnerabilidade socioeconômica são fatores que aumentam o risco de morte. Apesar da ampla variação das taxas entre os países, a tendência temporal da mortalidade pela doença é de significativa redução na maioria dos locais estudados nas últimas décadas.

O conhecimento e a análise dos dados de mortalidade são instrumentos de vida e imprescindíveis para a detecção

de epidemias de morte como as ocorridas no passado e a compreensão dos fatores de risco relacionados. Novos estudos sobre a mortalidade em crianças brasileiras são necessários para analisar a tendência temporal com dados mais recentes, sua distribuição por faixa etária, por local de ocorrência (no ambiente hospitalar ou fora dele) e variações segundo as regiões geográficas. Esse monitoramento contribui para a orientação e a elaboração de políticas públicas de saúde, necessárias para os avanços no cuidado da criança e do adolescente com asma.

## Declaração de conflitos de interesses

Os autores declaram não apresentar conflitos de interesses em relação ao presente artigo.

## REFERÊNCIAS

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2017. Disponível em: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org).
2. Neffen H, Gonzalez SN, Fritscher CC, Dovali C, Williams AE. The burden of unscheduled health care for asthma in Latin America. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2010; 20(7):596-601.
3. Bousquet J, Bousquet PJ, Godard P, Daures JP. The public health implications of asthma. *Bull World Health Organ*. 2005; 83(7):548-54.
4. Network GA. The Global Asthma Report 2014. Auckland, New Zealand. 2014; 769.
5. Sole D, Wandalsen GF, Camelo-Nunes IC, Naspitz CK. Prevalence of symptoms of asthma, rhinitis, and atopic eczema among brazilian children and adolescents identified by the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) – Phase 3. Rio de Janeiro: *J Pediatr*. 2006; 82(5):341-6.
6. Wong GW. Zero tolerance to asthma death. *Hong Kong Med J*. 2010; 16(2):84-5.
7. Bahadori K, Doyle-Waters MM, Marra C, Lynd L, Alasaly K, Swiston J, et al. Economic burden of asthma: a systematic review. *BMC Pulm Med*. 2009; 9:24.
8. Levy M. Preventing asthma deaths: what can GPs do? England: *Br J Gen Pract*. 2014; 64:329-30.
9. Nasser S. An imperfect “PAST” Lessons learned from the National Review of Asthma Deaths (NRAD) UK. England: *Respir Res*. 2016; 17:87.

10. Royal College of Physicians. Why asthma still kills: the National Review of Asthma Deaths (NRAD) Confidential Enquiry report. London; 2014. Disponível em: <http://www.rcplondon.ac.uk/sites/default/files/why-asthma-still-kills-full-report.pdf>.
11. Souza-Machado A, Ponte EV, Cruz AA. Asma grave e progressão rápida para morte: relato de caso e revisão da literatura. *Rev Bras Alergia*. 2006; 29(9):214-9.
12. D'Amato G, Vitale C, Lanza M, Sanduzzi A, Molino A, Mormile M, et al. Near fatal asthma: treatment and prevention. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2016; 48(4):116-22.
13. To T, Zhu J, Williams DP, Feldman L, Simatovic J, Gershon A, et al. Frequency of health service use in the year prior to asthma death. *J Asthma*. 2016; 53(5):505-9.
14. Levy ML. The national review of asthma deaths: what did we learn and what needs to change? *Breathe (Sheff)*. 2015; 11(1):14-24.
15. Ebmeier S, Thayabaran D, Braithwaite I, Benamara C, Weatherall M, Beasley R. Trends in international asthma mortality: analysis of data from the WHO Mortality Database from 46 countries (1993-2012). *Lancet*. 2017; 390(10098):935-45.
16. Weatherall M, Wijesinghe M, Perrin K, Harwood M, Beasley R. Meta-analysis of the risk of mortality with salmeterol and the effect of concomitant inhaled corticosteroid therapy. *Thorax*. 2010; 65(1):39-43.
17. Suissa S, Ernst P. Inhaled corticosteroids: impact on asthma morbidity and mortality. *J Allergy Clin Immunol*. 2001; 107(6):937-44.
18. Yoon PW, Bastian B, Anderson RN, Collins JL, Jaffe HW. Potentially preventable deaths from the five leading causes of death: United States, 2008-2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2014; 63(17):369-74.
19. Garcia MC, Bastian B, Rossen LM, Anderson R, Minino A, Yoon PW, et al. Potentially preventable deaths among the five leading causes of death –United States, 2010 and 2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016; 65(45):1245-55.
20. de Souza-Machado C, Souza-Machado A, Cruz AA. Asthma mortality inequalities in Brazil: tolerating the unbearable. *Scient World J*. 2012; 625-829.
21. Nelson HS, Szefer SJ, Jacobs J, Huss K, Shapiro G, Sternberg AL. The relationships among environmental allergen sensitization, allergen exposure, pulmonary function, and bronchial hyperresponsiveness in the Childhood Asthma Management Program. *J Allergy Clin Immunol*. 1999; 104(4 Pt 1):775-85.
22. Sellers WF. Preventing out-of-hospital asthma deaths. *Thorax*. 2015; 70(8):718.
23. Anagnostou K, Harrison B, Iles R, Nasser S. Risk factors for childhood asthma deaths from the UK Eastern Region Confidential Enquiry 2001-2006. *Prim Care Respir J*. 2012; 21(1):71-7.
24. Goeman DP, Abramson MJ, McCarthy EA, Zubrinich CM, Douglass JA. Asthma mortality in Australia in the 21st century: a case series analysis. *BMJ Open*. 2013; 3(5).
25. Fernandes AG, Souza-Machado C, Coelho RC, Franco PA, Esquivel RM, Souza-Machado A, et al. Risk factors for death in patients with severe asthma. *J Bras Pneumol*. 2014; 40(4):364-72.
26. Cardoso TA, Roncada C, Silva ERD, Pinto LA, Jones MH, Stein RT, et al. The impact of asthma in Brazil: a longitudinal analysis of data from a Brazilian national database system. *J Bras Pneumol*. 2017; 43(3):163-8.
27. Vanker A, Gie RP, Zar HJ. The association between environmental tobacco smoke exposure and childhood respiratory disease: a review. *Expert Rev Respir Med*. 2017; 11(8):661-73.
28. Sidebotham HJ, Roche WR. Asthma deaths; persistent and preventable mortality. *Histopathology*. 2003; 43(2):105-17.
29. Fernandes AGO, Souza-Machado C, Souza-Machado A, Cruz AA. Fatores de risco para morte por asma. *Braz J Allergy Immunol*. 2013; 1(3):143-8.
30. van Asperen P. Deaths from childhood asthma, 2004-2013: what lessons can we learn? *Med J Aust*. 2015; 202(3):125-6.
31. Magadle R, Berar-Yanay N, Weiner P. The risk of hospitalization and near-fatal and fatal asthma in relation to the perception of dyspnea. *Chest*. 2002; 121(2):329-33.

32. Verschuuren M, Gissler M, Kilpelainen K, Tuomi-Nikula A, Sihvonen AP, Thelen J, et al. Public health indicators for the EU: the joint action for European Community Health Indicators & Monitoring – ECHIM. *Arch Public Health*. 2013; 71(1):12.
33. J R Coll Physicians Lond. Medical aspects of death certification. A joint report of the Royal College of Physicians and the Royal College of Pathologists. *J R Coll Physicians Lond*. 1982; 16(4):206-18.
34. Asher I, Pearce N. Global burden of asthma among children. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014; 18(11):1269-78.
35. Akinbami LJ, Moorman JE, Liu X. Asthma prevalence, health care use, and mortality: United States, 2005-2009. *Natl Health Stat Report*. 2011; (32):1-14.
36. American Lung Association Epidemiology and Statistics Unit Research and Health Education Division. Trends in asthma morbidity and mortality. Disponível em: <http://www.lung.org/assets/documents/research/asthma-trend-report.pdf>2012.
37. Bartolomei-Diaz JA, Amill-Rosario A, Claudio L, Hernandez W. Asthma mortality in Puerto Rico: 1980-2007. *J Asthma*. 2011; 48(2):202-9.
38. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância de Saúde. Departamento de Análise de Situação de Saúde. Coordenação Geral de Informação e Análises Epidemiológicas. Declaração de óbito: documento necessário e importante. In: Conselho Federal de Medicina (editors). *Death Certificate: an important and necessary document*. Brasília; Ministério da Saúde; 3 ed; ago. 2009. 37 p. tab. (A. Normas e Manuais Técnicos).
39. Graudenz GS, Carneiro DP, Vieira RP. Trends in asthma mortality in the 0- to 4-year and 5- to 34-year age groups in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2017; 43(1):24-31.
40. Lotufo PA, Bensenor IM. Temporal trends of asthma mortality rates in Brazil from 1980 to 2010. *J Asthma*. 2012; 49(8):779-84.
41. Prietsch SO, Zhang L, Catharino AR, Vauchinski L, Rodrigues FE. Asthma mortality among Brazilian children up to 19 years old between 1980 and 2007. Rio de Janeiro: *J Pediatr*. 2012; 88(5):384-8.