

Programa de Pós-Graduação em Ciências e Tecnologias em Saúde

Hellen Karoline Maniero

**O programa Farmácia Popular contribui para redução nas internações  
pediátricas por asma no Brasil?**

CEILÂNDIA, 2018

Programa De Pós-Graduação em Ciências E Tecnologias Em Saúde

Hellen Karoline Maniero

**O programa Farmácia Popular contribui para redução nas internações pediátricas por asma no Brasil?**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação da Faculdade de Ceilândia, Universidade de Brasília, como requisito parcial para obtenção do título Mestre em Ciências e Tecnologias em Saúde. Área de concentração: Uso racional de medicamentos.

**Orientadora: Prof. Dra. Dayani Galato**

CEILÂNDIA, 2018

MH477p Maniero, Hellen Karoline  
O programa Farmácia Popular contribui para redução nas internações pediátricas por asma no Brasil? / Hellen Karoline Maniero; orientador Dayani Galato. -- Brasília, 2018.  
71 p.

Dissertação (Mestrado - Mestrado em Ciências e Tecnologias em Saúde) -- Universidade de Brasília, 2018.

1. Pediatria. 2. asma. 3. Acesso a Medicamentos Essenciais. 4. Internação hospitalar. I. Galato, Dayani, orient. II. Título.

Hellen Karoline Maniero

**O programa Farmácia Popular contribui para redução nas internações  
pediátricas por asma no Brasil?**

---

Prof. Dra. Dayani Galato (orientadora)  
(FCE/ Universidade de Brasília)

---

Prof. Dr. Walter Massa Ramalho  
(FCE/ Universidade de Brasília)

---

Prof. Dr. Rafael Santos Santana  
(Universidade de Brasília)

---

Prof. Dra. Micheline Marie Milward de Azevedo Meiners (suplente)  
(Universidade de Brasília)

*Este trabalho é dedicado aos pequenos a quem, diariamente, presto cuidados na pediatria. É com eles e para eles que todo o esforço a que dedico à minha formação fazem sentido.*

## AGRADECIMENTOS

Este trabalho não é resultado apenas de um esforço individual. Ele nasce de significativas contribuições que recolhi durante minha trajetória profissional e acadêmica.

Agradeço primeiramente a Deus, por sua infinita bondade, por me dar a excelente oportunidade de fazer esse trabalho e de crescer com ele.

À minha orientadora, Dra. Dayani Galato, por ter idealizado esse lindo trabalho e por desbravar comigo “mares nunca dantes navegados”. Agradeço a dedicação, a paciência, e por ter confiado a mim esse trabalho com o qual pude amadurecer tanto.

Ao professor Wildo, por toda sua competência, e por generosamente compartilhar tanto conhecimento. Ao senhor toda minha admiração e gratidão.

Aos membros da banca, por aceitarem meu convite, e por me darem uma última oportunidade de aprender mais um pouco sobre esse trabalho desafiador.

Ao João Bosco, meu futuro marido, por todo amor e companheirismo. Por ter contribuído tanto em todas as etapas deste trabalho, por me fazer acreditar que tudo é possível, e por tudo ser possível com você ao meu lado.

À minha amiga e professora Emília, pelo apoio desde a graduação, pelo bom humor e leveza.

Aos meus pais, Sandro e Íris, pelo amor incondicional, pelo esforço e incentivo. Sei que nunca mediram esforços para que eu chegasse aqui.

Ao meu irmão Paolo por ter me ensinado tanto sobre a vida, e por poder contar com seu apoio em todos os momentos. Conte sempre comigo!

À minha amiga Josélia Frade, minha referência em cuidados com pacientes com asma, por toda sua paixão pela Farmácia, por sua energia contagiante e por sua amizade.

Por fim, o meu muito obrigado àqueles que direta ou indiretamente participaram desta etapa em minha vida.

*“One doesn't discover new lands without consenting to lose sight,  
for a very long time, of the shore.”*  
– **André Gide**

## Lista de Abreviaturas

AP – Atenção Primária

ATFP – Aqui tem Farmácia Popular;

CI – corticosteróides inalatórios

COX-2 – enzima ciclooxygenase 2

CVF – Capacidade Vital Forçada

DATASUS – Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde

DRC – Doenças Respiratórias Crônicas

DRF – Descentralização de recursos federais para compra de medicamentos para asma;

ECRs – ensaios clínicos randomizados

ESF – Estratégia Saúde da Família

GINI – Índice de Gini

IC 95% - Intervalo de confiança de 95%

IDHM – Índice de Desenvolvimento Humano Municipal

RDPC – Renda per capita média

ISAAC – *International Study of Asthma and Allergies in Childhood*

LABA –  $\beta$ 2-agonistas de longa duração

LDL – lipoproteínas de baixa densidade

PBS – *Pharmaceutical Benefit Scheme*

PFE – Medidas de fluxo expiratório

PFPB - Programa Farmácia Popular do Brasil

PMDE - Programa de Dispensação de Medicamentos de Caráter Excepcional

PMM – Programa Mais Médicos

SABA - beta-agonista de curta duração

SNTP - Saúde Não Tem Preço.

VEF1 - Volume Expiratório Forçado no Primeiro Segundo



## RESUMO

**BACKGROUND:** Asma é uma inflamação crônica das vias aéreas, que afeta cerca de 235 milhões de pessoas em todo mundo. Crianças com asma têm pior prognóstico de saúde e qualidade de vida quando suas famílias enfrentam dificuldades financeiras para pagar por medicamentos. Esse trabalho teve como objetivo avaliar o impacto da política de copagamento e gratuidade de medicamentos do “Programa Farmácia Popular do Brasil” nas internações por asma na população pediátrica.

**MÉTODO:** foi utilizada a abordagem ecológica longitudinal, comparando o período pré (2007-2009) e pós (2010-2017) fornecimento de medicamentos. A seleção de co-variáveis foi realizada com base em evidências na literatura. Modelos de regressão logística foram utilizados para avaliar a significância das co-variáveis, e aquelas que apresentaram significância foram incluídas no modelo de regressão binomial negativa para avaliar o impacto destas sobre o desfecho (taxa de internação).

**RESULTADOS:** durante todo período de estudo ocorreram 1.097.442 internações de pacientes ente 0 e 19 anos, sendo 80% internações de pacientes de 0 a 9 anos. Nesse período, o programa ATFP expandiu, alcançando uma cobertura de mais de 80% de municípios brasileiros. Houve redução das taxas de internações todas as faixas etárias de 0 a 19 anos, de acordo com os resultados da regressão linear (OR = 0.214, IC (95%) = 0.149 - 0.307). O ATFP e Programa Mais Médicos contribuíram para a redução das internações por asma (OR = 0.993, IC95%: 0.992 - 0.993 e OR =0.909, IC95% = 0.894 - 0.924, respectivamente).

**CONCLUSÃO:** o ATFP contribuiu de maneira significativa para a redução das internações por asma em pacientes de 0 a 9 anos.

**Palavras-chave:** asma; pediatria; Acesso a Medicamentos Essenciais, Internação Hospitalar

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** Asthma is a chronic inflammation of the airways, which affects about 235 million people worldwide. Children with asthma have worse prognosis of health and quality of life when their families face financial difficulties to pay for medicines. The objective of this study was to evaluate the impact of the policy of co-payment and gratuitousness of medications of the "Brazilian Popular Pharmacy Program" in hospitalizations for asthma in the paediatric population.

**METHOD:** The longitudinal ecological approach was used to evaluate the impact of the "Aqui Tem Farmácia Popular (ATFP) on hospitalizations, comparing the pre (2007-2009) and post (2010-2017) periods of drug supply. The selection of covariates was performed based on evidence in the literature. Logistic regression models were used to evaluate the significance of covariates, and those that presented significance were included in the negative binomial regression model to evaluate their impact on the outcome (hospitalization rate).

**RESULTS:** altogether 1,097,442 hospitalizations were observed of patients between 0 and 19-year-old throughout the study period, out of which 80% are hospitalizations of patients 0 to 9 years old. During this period, the ATFP program expanded, covering more than 80% of Brazilian municipalities. There was a reduction in hospitalization rates for all age groups from 0 to 19 years, according to the results of linear regression (OR = 0.214, CI (95%) = 0.149 - 0.307). The ATFP and Programa Mais Médicos contributed to the reduction of hospitalizations for asthma (OR = 0.993, 95% CI: 0.992 - 0.993 and OR = 0.909, 95% CI = 0.894 - 0.924, respectively).

**CONCLUSION:** ATFP contributed significantly to the reduction of hospitalizations due to asthma in patients aged 0 to 9 years.

**Keywords:** asthma; paediatrics; Access to Essential Medicines, Hospital admission.

## Lista da Tabelas

Tabela 1. Taxa de internação de pacientes pediátricos (por 10.000 habitantes) entre os anos de 2007 a 2017 no Brasil.....	42
Tabela 2. Associação entre ocorrência de internação hospitalar de pacientes pediátricos de 0 a 9 anos e as co-variáveis selecionadas e relacionadas farmácia popular (análise bivariada).....	51
Tabela 3. Modelos de regressão logística: ocorrência de internação hospitalar de pacientes pediátricos de 0 a 9 anos e as co-variáveis selecionadas e relacionadas farmácia popular (análise multivariada).....	52
Tabela 4. Modelo final de distribuição binomial negativa para a taxa de internação de pacientes pediátricos de 0 a 9 anos entre os anos de 2007 a 2017 ...	54

## Lista de quadros

Quadro 1. Variáveis pré-selecionadas para inclusão nos modelos de regressão.

.....35

## Lista de Figuras

Figura 1. Programas nacionais de distribuição de medicamentos para asma	20
Figura 2. Fluxograma com etapas empregadas no método.....	40
Figura 3. Distribuição espacial e temporal das internações pediátricas (razão por 10 mil habitantes) nos anos de 2007, 2010 e 2017. <b>Error! Bookmark not defined.</b>	
Figura 4. Evolução do número de farmácias privadas conveniadas ao FP e de farmácia da rede própria FP, bem como, percentual de cobertura dos municípios brasileiros.....	44
Figura 5. Valor transferido pelo Ministério da Saúde ao Programa "Aqui tem Farmácia Popular".....	45
Figura 6. Distribuição espacial e temporal do Programa "Aqui tem Farmácia Popular", nos anos de 2007, 2010 e 2017 .....	46
Figura 7. Matriz de correlação com todas as co-variáveis selecionadas a partir do Censo de 2010.....	47
Figura 8. Matriz de correlação das co-variáveis que permaneceram para as construções dos modelos.....	50
Figura 9. Gráficos de diagnóstico para modelos de regressão linear, Poisson e binomial negativo .....	53

## SUMÁRIO

<b>1.</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>16</b>
<b>2.</b>	<b>ARCABOUÇO TEÓRICO</b>	<b>18</b>
2.1	ASMA NO BRASIL E NO MUNDO	18
2.2	FARMÁCIA POPULAR DO BRASIL E OUTROS PROGRAMAS NACIONAIS DE DISPENSAÇÃO DE MEDICAMENTOS PARA ASMA	19
2.3	FATORES DE RISCO RELACIONADOS À ASMA	20
2.3.1	<i>Sexo e idade</i>	21
2.3.2	<i>Prematuridade e baixo peso ao nascer</i>	21
2.3.3	<i>Tipo de parto</i>	22
2.3.4	<i>Amamentação e alergia a outros alimentos</i>	22
2.3.5	<i>Suplementação com ácido fólico</i>	23
2.3.6	<i>Exposição in útero</i>	23
2.3.7	<i>Gravidez</i>	24
2.3.8	<i>Probióticos</i>	24
2.3.9	<i>Selênio, ácidos graxos poli-insaturados e redução da ingesta de calorias e sal</i>	24
2.3.10	<i>Índice de massa corporal</i>	24
2.3.11	<i>Uso de medicamentos</i>	25
2.3.12	<i>Infecções</i>	26
2.3.13	<i>Vacinas</i>	27
2.3.14	<i>Poluição</i>	27
2.3.15	<i>Tabagismo</i>	28
2.3.16	<i>Alérgenos e tipo de domicílio</i>	29
2.3.17	<i>Rinite</i>	30
2.3.18	<i>Desigualdades sociais</i>	30
2.3.19	<i>Fatores Sociais e econômicos</i>	31
<b>3.</b>	<b>OBJETIVOS</b>	<b>32</b>
3.1.	GERAL	32
3.2.	ESPECÍFICOS	32
<b>4.</b>	<b>MÉTODOS</b>	<b>33</b>
4.1	ANÁLISE DA EVOLUÇÃO DAS INTERNAÇÕES PEDIÁTRICAS NO PERÍODO INVESTIGADO	33
4.2	ANÁLISE DA EVOLUÇÃO DO NÚMERO DE FARMÁCIAS POPULARES NO BRASIL	34
4.3	ANÁLISE DE CORRELAÇÃO ENTRE CO-VARIÁVEIS	35
5.4	ANÁLISE BIVARIADA E MULTIVARIADA (REGRESSÃO LOGÍSTICA)	37
5.5	ANÁLISE DA DISTRIBUIÇÃO DOS DADOS E MODELO BINOMIAL NEGATIVO	39
5.6	CONSIDERAÇÕES ÉTICAS DA PESQUISA	41
<b>5</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO</b>	<b>42</b>
		<b>14</b>

5.1	INTERNAÇÕES POR ASMA	42
5.2	O PROGRAMA “AQUI TEM FARMÁCIA POPULAR” ENTRE OS ANOS DE 2004 E 2017	44
5.3	O IMPACTO DO “AQUI TEM FARMÁCIA POPULAR” NAS INTERNAÇÕES POR ASMA	47
	5.3.1 <i>Selecionando as co-variáveis para os modelos multivariados</i>	47
	5.3.2 <i>Resultados da associação entre as variáveis e o modelo de regressão logística</i>	51
	5.3.3 <i>Modelos de distribuição</i>	52
<b>6</b>	<b>LIMITAÇÕES DA PESQUISA</b>	<b>57</b>
<b>7</b>	<b>CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS</b>	<b>59</b>
<b>8</b>	<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>61</b>

## 1. Introdução

Asma é uma doença respiratória crônica que afeta cerca de 235 milhões de pessoas em todo mundo, ocorrendo em todos os países independentemente do nível de desenvolvimento. Apesar disso, 80% das mortes por asma no mundo ocorrem em países de baixa e média renda<sup>1</sup>.

Esta doença pode ser definida como inflamação crônica das vias aéreas. Clinicamente, caracteriza-se por aumento da responsividade das vias aéreas a diversos estímulos, causando obstrução ou limitação variável do fluxo de ar expiratório<sup>2</sup>. Há dificuldade no diagnóstico de asma em crianças com idade inferior a 5 cinco anos em razão da inviabilidade de se realizar testes funcionais, sendo um diagnóstico eminentemente clínico. Para o diagnóstico da asma são avaliados os seguintes parâmetros: Espirometria (a partir dos cinco anos): volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1)\*/capacidade vital forçada (CVF)\*\* menor que 80%, com reversibilidade, bem como o teste de broncoprovocação positivo (acima de cinco anos)<sup>3</sup>.

A asma é uma doença multifatorial complexa e diversos fatores de risco estão envolvidos, tais como: uso frequente de beta-agonista de longa duração (LABA), uso inadequado de corticoides, baixo volume expiratório máximo no primeiro segundo (VEF1), problemas psicológicos e socioeconômicos, exposição ao tabagismo, comorbidades (obesidade, rinosinusite crônica, alergia a alimentos), gravidez, prematuridade, baixo peso ao nascer, grande aumento de peso durante a infância e prática de exercícios físicos<sup>2, 20</sup>

O controle da asma, principalmente nos casos graves, depende de tratamento farmacológico adequado. Para que bons resultados sejam alcançados, é ideal que o tratamento para o controle da doença inicie assim que possível após o diagnóstico, visto que o tratamento precoce com doses baixas de corticoides proporciona uma melhor função pulmonar do que quando os sintomas estão presentes há mais de 2-4 anos. Além disso, pacientes que apresentam exacerbação grave, e que não fazem

---

\*O volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) é a quantidade de ar eliminada no primeiro segundo da manobra expiratória forçada.

\*\*Capacidade vital forçada (CVF): representa o volume máximo de ar exalado com esforço máximo, a partir do ponto de máxima inspiração.



uso de corticoides, têm pior função pulmonar a longo prazo do que aqueles que já iniciaram o tratamento com ICS<sup>4</sup>.

Crianças com asma têm pior prognóstico de saúde e qualidade de vida quando suas famílias enfrentam dificuldades financeiras para pagar por medicamentos, seja por causa de alto valor de copagamentos ou falta de cobertura para obtenção de medicamentos por seguros<sup>5</sup>. Uma pesquisa mostrou que 21% das crianças e 24,6% dos adultos admitidos no pronto-socorro por causa de crises de asma, não têm planos com cobertura para medicamentos<sup>6</sup>.

Políticas de copagamento que visam aumentar o acesso a medicamentos para asma foram criadas em diversos países, como Austrália e Estados Unidos<sup>7, 8</sup>. O copagamento em serviços de saúde pode ser definido como a obrigatoriedade do paciente em arcar com parte dos custos de um serviço ou de medicamentos, enquanto a outra parte é custeada por seguros privados de saúde, ou pelo governo<sup>9</sup>. Alguns estudos mostraram que o aumento da proporção paga pela população para obtenção de medicamentos por políticas de copagamento reduzem a adesão ao tratamento, e conseqüentemente comprometem o prognóstico de doenças como a asma<sup>10, 11</sup>. Tendo em vista a importância do acesso a medicamentos para o tratamento da asma, esse trabalho buscou avaliar o impacto da política de copagamento do “Programa Farmácia Popular do Brasil” nas internações por asma na população pediátrica.

## 2. Arcabouço teórico

### 2.1 Asma no Brasil e no mundo

No Brasil no ano de 2017, ocorreram 92.509 mil internações por asma, gerando um custo de mais de R\$ 52 milhões de reais para o sistema público de saúde, além de 482 óbitos por complicações da asma, de acordo com dados do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS). Quase 70% dessas internações (63.866) foram de crianças e adolescentes de 0 a 19 anos de idade, o correspondente a um custo de 52 milhões de reais em internações<sup>12</sup>.

De acordo com Cardoso et al. a taxa de mortalidade por asma aumentou em 25%, embora tenha ocorrido 10% de redução do número absoluto de óbitos e 36% de redução de hospitalizações por asma, entre o período de 2008 e 2013, considerando-se todas as faixas etárias (crianças, adultos e idosos)<sup>13</sup>.

Cerca de 334 milhões de pessoas em todo o mundo têm asma, e 14% da população mundial de crianças apresentam sintomas da doença. A asma é a 14ª doença mais importante do mundo em termos da extensão e duração da incapacidade. As estatísticas nacionais de admissão hospitalar são limitadas principalmente a países desenvolvidos da Europa, América do Norte e Australásia. Faltam dados para a maioria dos países de baixa e média renda. Nos países europeus, entre todos os grupos etários, a asma contribui com 0,6% das internações hospitalares e 0,4% de todos os leitos de internação<sup>14</sup>. No Brasil, considerando o período entre 2008 e 2017, a asma foi a causa de 1,3% de todas as internações do período<sup>12</sup>.

De acordo com o estudo *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC), com crianças de 6-7 e 13-14 anos, a prevalência mais alta (> 20%) foi geralmente observada na América Latina e países de língua inglesa da Australásia, Europa e América do Norte, bem como a África do Sul. A menor prevalência (<5%) foi observada no subcontinente indiano, Ásia-Pacífico, Mediterrâneo Oriental e Europa do Norte e Leste. Na África, a prevalência observada está entre 10 e 20%<sup>14</sup>.

## **2.2 Farmácia Popular do Brasil e outros programas nacionais de dispensação de medicamentos para asma**

Antes da criação do Programa Farmácia Popular do Brasil (PFPB), a dispensação de medicamentos para tratamento da asma ocorria por meio do Programa de Dispensação de Medicamentos de Caráter Excepcional (PMDE), criado em 2002, e destinado apenas para pacientes cumprissem os critérios para acessá-los por este programa. Em 2004 o Ministério da Saúde, de modo centralizado, iniciou a compra de medicamentos para asma leve e moderada na atenção primária, embora fosse distribuído somente nos municípios com equipes do Programa Saúde da Família (PSF)<sup>15</sup>.

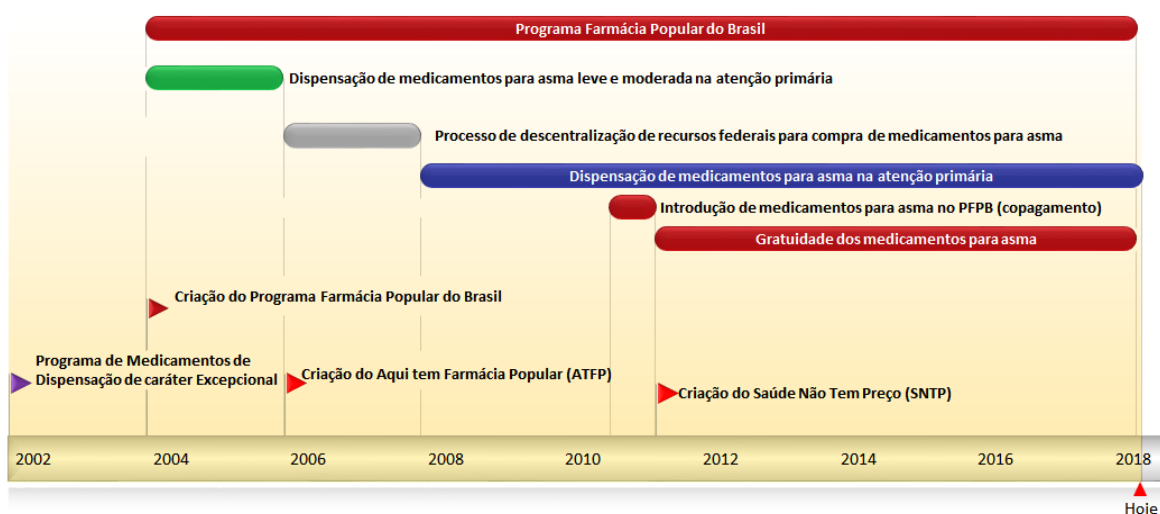
Em 2006 iniciou-se a descentralização dos recursos federais para financiamento dos medicamentos para asma e rinite, atingindo a descentralização total em 2008, quando os gestores municipais passaram a fazer inclusão desses medicamentos no elenco de medicamentos da atenção primária<sup>15</sup>. A Figura 1 apresenta uma evolução desses programas de dispensação de medicamentos para o tratamento da asma.

O PFPB foi criado pela Lei Federal nº 10.858 de 2004, e tem como principal objetivo melhorar o acesso da população aos medicamentos essenciais por meio da oferta de medicamentos com custos reduzidos em redes próprias do programa<sup>16</sup>. Com a sua ampliação em 2006, a criação do Aqui Tem Farmácia Popular (ATFP) possibilitou ao comércio varejista de produtos farmacêuticos disponibilizar medicamentos para tratamento da hipertensão e diabetes com 90% de desconto<sup>17</sup>. Em outubro de 2010, foram incluídos no programa medicamentos para asma e rinite pelo sistema de copagamento e, em junho de 2011, três medicamentos (brometo de ipratrópio, dipropionato de beclometasona e sulfato de salbutamol) para o tratamento da asma passaram a ser oferecidos gratuitamente por meio da campanha Saúde Não Tem Preço (SNTP) (Figura 1)<sup>18</sup>.

Tais políticas facilitaram o acesso a medicamentos para doenças crônicas no Brasil. Contudo, a avaliação do impacto de políticas públicas é fundamental para conhecimento do real benefício dessas para população, uma vez que é gasto um grande volume de recursos para a manutenção desses programas. Para a tomada de

decisões bem embasadas, com o objetivo de proporcionar acesso universal e equitativo aos serviços de saúde, é imprescindível o acesso a evidências<sup>19</sup>. Nesse sentido, este trabalho tem como pergunta de pesquisa: Qual o impacto do Programa Farmácia Popular nas interações por asma de pacientes pediátricos nos municípios brasileiros?

Figura 1. Programas nacionais de distribuição de medicamentos para asma



**Legenda:** ATFP= *Aqui tem Farmácia Popular*; SNTTP = *Saúde Não Tem Preço*.

Fonte: autoria própria.

### 2.3 Fatores de risco relacionados à asma

Neste trabalho é importante a descrição de fatores que podem provocar a exacerbação da asma e também que podem ser fatores de proteção, pois uma vez que se busca identificar o impacto da farmácia popular, deve-se realizar o controle de possíveis co-variáveis como fatores de confusão.

Os fatores de risco independentes da asma aumentam o risco de exacerbação mesmo em pacientes com poucos sintomas. Os principais fatores de risco são: uso frequente de beta-agonista de longa duração (LABA), uso inadequado de corticoides, baixo volume expiratório máximo no primeiro segundo (VEF1), problemas psicológicos e socioeconômicos, exposição ao tabagismo, comorbidades (obesidade, rinosinusite crônica, alergia a alimentos), gravidez, prematuridade, baixo peso ao nascer, grande aumento de peso durante a infância e prática de exercícios físicos<sup>2, 20</sup>.

### *2.3.1 Sexo e idade*

A prevalência de asma entre os sexos varia de modo dependente da idade. Embora não haja consenso, alguns estudos mostraram que a prevalência de asma é maior em crianças do sexo masculino até a segunda década de vida, e posteriormente não há diferença expressiva entre os sexos até os 40 anos. Contudo, após os 40 anos, passa a ser mais prevalente em mulheres<sup>21</sup>. Outro estudo mostrou que a doença é mais prevalente em garotos até os treze anos apresentando redução da prevalência até 22 anos, idade em que a doença passa a ser mais prevalente em mulheres<sup>22</sup>.

Em contraste, de acordo com o Relatório Global sobre Asma de 2014, a carga é semelhante em homens e mulheres em idades abaixo dos 30-34 anos, embora seja maior em mulheres entre 5 e 19 anos. Já em idades mais avançadas a carga é maior nos homens<sup>14</sup>. A carga de doença da asma, medida por incapacidade e morte prematura, é maior em crianças que se aproximam da adolescência (10-14 anos) e idosos (75-79 anos) e o menor impacto é encontrado em pessoas com idade entre 30 e 34 anos.

Alguns autores defendem que a maior prevalência de asma em crianças do sexo masculino ocorre devido ao tamanho reduzido das vias aéreas nos meninos, que contribui para o aumento do risco de sibilância após infecções respiratórias virais. A mudança na prevalência que ocorre na adolescência, em que o sexo feminino apresenta maior prevalência, tem sido explicada pela alteração dos níveis hormonais<sup>23</sup>. Inclusive, um estudo mostrou que menarca precoce (em meninas com menos de 12 anos), parece ser um fator de risco para a asma em mulheres, embora a revisão tenha apresentado heterogeneidade significativa<sup>24</sup>.

### *2.3.2 Prematuridade e baixo peso ao nascer*

A prematuridade foi também relacionada ao aumento do risco de desenvolver asma em idade escolar, de modo independente do sexo e peso ao nascer. Contudo os resultados do estudo devem ser interpretados com cautela uma vez que não foram excluídos do estudo possíveis fatores de confusão residuais<sup>25</sup>.

Além disso, o aumento do risco de desenvolvimento de asma foi relacionado ao baixo peso ao nascer de modo independente<sup>26-28</sup>, e estima-se que esse aumento

seja cerca de 16%<sup>28</sup>. Já o rápido ganho de peso durante a infância foi associado a redução da função pulmonar nesta fase, e conseqüente agravo da asma<sup>27</sup>.

O risco de desenvolver asma foi particularmente alto em um estudo entre crianças que nasceram muito prematuras (<32 semanas de gestação; OR 2,81, IC 95% 2,55-3,12). Os achados foram mais pronunciados nos estudos com baixo risco de viés. Contudo, cabe salientar que há escassez de dados de países de baixa e média renda<sup>29</sup>.

### 2.3.3 *Tipo de parto*

Um estudo confirmou que o parto cesáreo é um fator de risco para asma infantil, e que esse efeito foi mais pronunciado no parto cesáreo realizado antes da ruptura das membranas. O parto cesáreo realizado antes da ruptura das membranas poderia causar alterações da microbiota, uma vez não ocorre a transmissão microbiana da mãe para o filho. Isso poderia explicar o maior risco de desfechos asmáticos após esse tipo de parto cesáreo<sup>30</sup>.

Outro estudo mostrou também que, além do parto cesáreo eletivo, o parto normal instrumentalizado aumenta o risco de desenvolvimento de asma, embora o baixo peso ao nascer em partos cesáreos e complicações da gravidez não tenham sido levadas em consideração, gerando um possível viés de análise<sup>31</sup>.

### 2.3.4 *Amamentação e alergia a outros alimentos*

Embora a amamentação tenha benefícios em longo prazo para a saúde das crianças, como prevenção do sobrepeso, obesidade e diabetes tipo 2<sup>32</sup>, o efeito protetor da amamentação na asma na infância ainda é controverso. Alguns estudos mostraram a redução do risco de asma em crianças após a interrupção da amamentação. No entanto, um estudo randomizado em grande escala e estudos observacionais não encontraram nenhum efeito ou até mesmo um aumento do risco de asma<sup>30,31</sup>. A principal hipótese é que o aleitamento materno reduz a exposição aos alérgenos, e por isso, pode reduzir as chances de desenvolvimento de asma na infância<sup>33</sup>.

A sensibilização por alimentos, como por exemplo, o leite de vaca, já foi relacionado ao desenvolvimento de asma, eczema ou rinite alérgica na infância, embora as evidências sejam de baixa qualidade ou até mesmo inconsistentes<sup>34</sup>. Uma

revisão sistemática publicada em 2017 mostrou que em lactentes com alto risco de alergia, e não alimentados exclusivamente por aleitamento materno, a alimentação com fórmulas hidrolisadas por período prolongado reduz a alergia ao leite de vaca na infância, embora isso pareça não ter influência no desenvolvimento de asma, eczema, rinite e alergia alimentar<sup>35</sup>. Há evidências também que a sensibilização por proteína de ovos de galinha nos dois primeiros anos de vida está associada ao aumento do risco de asma<sup>34</sup>.

### 2.3.5 Suplementação com ácido fólico

A ingestão adequada de ácido fólico durante a gravidez é importante para a prevenção de anomalias congênitas. No entanto, o ácido fólico também foi relacionado ao aumento do risco de doenças respiratórias e atópicas na infância, por meio de efeitos no sistema imune fetal em desenvolvimento. Apesar disso, evidências de duas meta-análises mostraram que não há associação entre suplementação com ácido fólico e redução ou aumento da prevalência de asma em crianças<sup>36, 37</sup>. Já em uma grande coorte retrospectiva, a suplementação durante e após o primeiro trimestre de gravidez foi associada ao aumento da chance de asma na primeira infância<sup>38</sup>.

### 2.3.6 Exposição *in útero*

A exposição *in útero*, isto é, a exposição do feto ainda no útero, tem sido investigada como fator de risco para asma ou alergias na infância. Estudos anteriores sugeriram que exposições como a dieta materna ou estado nutricional materno durante a gravidez podem influenciar na prevalência de asma e outras doenças na infância<sup>39</sup>. A vitamina D, por exemplo que tem influência na maturação pulmonar, e no sistema imunológico parece ser um fator de proteção contra asma, de acordo com uma meta-análise de estudos prospectivos<sup>40</sup>, uma revisão sistemática<sup>41</sup> e uma análise combinada de ensaios clínicos randomizados (ECRs)<sup>40-42</sup>. Outro estudo mostrou que a suplementação com vitamina D, vitamina E e zinco durante a gravidez contribui para a redução das chances de desenvolvimento de sibilância na infância, embora esse achado não possa ser extrapolado para asma ou em outras condições atópicas<sup>39</sup>.

### 2.3.7 Gravidez

Em relação a gravidez, ainda não é claro se as mudanças fisiológicas que ocorrem durante esse período contribuem para a redução ou aumento da hiperreatividade brônquica<sup>43</sup>. Ainda são necessários estudos para comprovar ou refutar essa associação. Por outro lado, grávidas obesas têm mais chances de que seus filhos desenvolvam asma, de acordo com uma meta-análise<sup>44</sup>.

### 2.3.8 Probióticos

Em relação aos probióticos a hipótese é que o consumo destes poderia contribuir para estimular seletivamente o crescimento ou atividade de bactérias no cólon<sup>45</sup>. O estudo de Vliagoftis et al. mostrou redução de sintomas da asma e uso de medicamentos, após a intervenção com probióticos, contudo o estudo apresentou um número limitado de ensaios clínicos e heterogeneidade<sup>46</sup>. Quatro outras revisões sistemáticas não encontraram evidências para apoiar o uso de probióticos com o objetivo de se prevenir asma<sup>45, 47-49</sup>.

### 2.3.9 Selênio, ácidos graxos poli-insaturados e redução da ingestão de calorias e sal

Baixas concentrações séricas de selênio também foram relacionadas a asma, embora evidências de um estudo caso-controle não tenham conseguido comprovar que o selênio possa ser um fator de proteção contra a asma<sup>50</sup>. De modo semelhante, revisões sistemáticas que avaliaram a ingestão de ácidos graxos poli-insaturados<sup>51</sup>, redução da ingestão de calorias<sup>52</sup>, e a redução de sal<sup>53</sup> não mostraram nenhum benefício dessas intervenções. Outros estudos de boa qualidade metodológica ainda são necessários para apoiar ou refutar a adoção dessas intervenções.

### 2.3.10 Índice de massa corporal

Diversos estudos avaliaram a relação entre índice de massa corporal (IMC) e obesidade com o risco de desenvolvimento de asma. Há evidências controversas quanto a esse fator de risco. Em uma meta-análise de estudos de coorte, observou-se um aumento de 50% no risco de desenvolver asma em crianças obesas. Apesar disso, os autores não conseguiram ajustar o resultado para todas as variáveis de confusão individuais, como outros tipos de doença atópica, exposição ambiental ao



tabaco, história familiar de asma e sexo o que pode comprometer os achados da influência do peso no desenvolvimento da asma<sup>54</sup>.

De acordo com uma revisão sistemática de ECRs, a redução de peso pode contribuir para o controle da asma crônica. Apesar disso, a qualidade da evidência é baixa e por isso não se pode afirmar categoricamente que intervenções que estimulem a perda de peso possam melhorar o controle da doença<sup>55</sup>. Em contraste, em uma revisão que se avaliou o efeito do aumento da massa corporal na prevalência de doenças atópicas, mostrou que, em geral, a obesidade não é um promotor da alergia, mas é possível que afete doenças atópicas, considerando-se a idade e o sexo do indivíduo<sup>56</sup>.

Já Egan et al. mostraram que crianças obesas têm risco maior de serem diagnosticadas com asma quando comparadas a crianças com peso normal<sup>56</sup>. O mesmo foi observado por Rzehak et al. Nesse estudo o aumento rápido do índice de massa corporal nos primeiros dois anos de vida da criança eleva o risco de desenvolver asma até os seis anos de idade<sup>57</sup>. Uma associação positiva entre obesidade e asma também foi encontrada por Chen et al<sup>58</sup>.

Concentrações séricas elevadas de lipídios foram associadas à asma. Isso contribui em parte para explicar a associação positiva entre obesidade e asma, de acordo com a meta-análise de Peng et al. Segundo esse estudo, níveis elevados de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) são significativamente mais encontrados em pacientes com asma, principalmente adultos. A hipótese é que o perfil lipídico seja capaz de influenciar a função pulmonar, bem como a inflamação do pulmão e a sensibilização alérgica. Contudo, é necessário levar em consideração que esta revisão incluiu um pequeno número de estudos<sup>59</sup>.

### *2.3.11 Uso de medicamentos*

Sabe-se que alguns medicamentos são capazes de levar a exacerbação de doenças pré-existentes como a asma, ou induzir a broncoconstrição. O ácido acetilsalicílico, por exemplo, não é indicado em pacientes asmáticos em razão desse risco, o qual foi confirmado pela meta-análise de Rajan et al. que mostrou aumento de 7% na ocorrência dessas reações em pacientes adultos com asma e o dobro em pacientes com asma grave<sup>60</sup>.

De outro lado, os inibidores da enzima ciclooxygenase 2 (COX-2) parecem ser opção mais segura, e não provocam exacerbação de sintomas respiratórios conforme a revisão sistemática de Morales et al.<sup>61</sup>.

Em relação ao paracetamol, um estudo caso-controle multicêntrico europeu mostrou uma associação positiva entre uso frequente (semanal) desse medicamento e asma em adultos<sup>62</sup>. Já a meta-análise de Cheelo et al. não encontrou associação, principalmente depois de ajustar os resultados para a ocorrência de infecções do trato respiratório, que parece agir como fator de confusão nesta associação<sup>63</sup>.

Embora os  $\beta$ 2-agonistas de longa duração (LABA) sejam um dos medicamentos mais comumente empregados para o tratamento da asma principalmente em combinação com os corticosteróides inalatórios (CI), muitos *guidelines* internacionais não recomendam o uso de LABA em monoterapia. Em verdade, os LABA parecem reduzir a resposta ao longo do tempo, causando piora gradual da asma e mascarando inflamações subjacentes, além de possivelmente causar eventos adversos como toxicidade (em particular, seus efeitos cardíacos)<sup>64</sup>. Essa hipótese foi confirmada por cinco meta-análises<sup>64-68</sup>, em que o uso de LABA em monoterapia contribuiu para a piora da asma. A revisão sistemática também concluiu que LABA não devem ser prescritos em monoterapia<sup>69</sup>. Contrariando este achado, uma meta-análise de estudos do tipo caso-controle publicada em 1993 não mostrou associação entre o uso de LABA isoladamente e exacerbação da asma, diferentemente dos estudos publicados mais recentemente.

Apesar disso, não se sabe ao certo, se a retirada de LABA de pacientes que fazem uso combinado de LABA e CI é segura. Uma meta-análise mostrou que a retirada desse medicamento parece reduzir o controle da asma e piorar a qualidade de vida do paciente<sup>64</sup>. Na meta-análise de Hist et al. o risco de internação em pacientes que fazem o uso de CI em monoterapia foi maior quando comparado a pacientes que fazem o uso da combinação (LABA + CI)<sup>70</sup>.

### 2.3.12 Infecções

Um estudo sugeriu ainda que há associação entre a sibilância induzida por rinovírus nos primeiros três anos de vida e o subsequente desenvolvimento de sibilância/asma<sup>72</sup>. Foi encontrada também associação entre asma e infecção por vírus sincicial respiratório (VSR) na infância<sup>71, 72</sup>, bem como com a infecção por

*Staphylococcus aureus*<sup>73</sup>. Infecções por vírus influenza afetam especialmente crianças, que são uma população vulnerável não apenas à doença respiratória aguda causada pela gripe, mas também às complicações como pneumonia e exacerbação grave da asma, como consequência de infecção por esse vírus<sup>74</sup>.

### 2.3.13 Vacinas

As exacerbações da asma são também frequentemente ligadas às infecções virais. Em razão disso, acredita-se que a imunização, especialmente de crianças possa contribuir para prevenção de crises. Contudo, a suspeita que a administração de vacinas contra influenza possa precipitar crises faz com que alguns profissionais da saúde evitem recomendar a imunização em pacientes com asma<sup>75</sup>. Uma meta-análise mostrou que ainda há incertezas quanto ao grau de proteção que a vacinação oferece contra as exacerbações de asma relacionadas à infecção por vírus influenza, porém, não há aumento significativo nas exacerbações de asma imediatamente após a vacinação em adultos ou crianças com mais de três anos de idade<sup>75</sup>.

A vacina contra o Bacilo Calmette-Guérin (BCG) também não causou mudanças na ocorrência de sibilância quando o grupo de indivíduos vacinados foi comparado ao grupo de indivíduos que não receberam a vacina. Desse modo, a evidência sugere que o efeito protetor da vacina BCG na asma infantil provavelmente é transitório<sup>76</sup>.

### 2.3.14 Poluição

A poluição e a urbanização têm sido consideradas fatores de risco para asma. Evidências científicas indicaram maior prevalência de asma entre indivíduos que residem em áreas urbanas quando comparados a indivíduos residentes em zonas rurais<sup>77, 78</sup>. Apesar disso, não há consenso sobre a possível explicação para essa diferença. Alguns autores defendem que a prevalência de asma aumenta com a urbanização em razão de fatores como infraestrutura, fatores socioeconômicos, e estilo de vida<sup>23</sup>.

As evidências ainda mostram que as diferenças de prevalência de asma entre grupos étnicos não são explicadas puramente por questões genéticas, mas também por diferenças do ambiente e do estilo de vida<sup>20</sup>. Além disso, a urbanização envolve outros possíveis fatores de risco como mudanças na alimentação<sup>80</sup>; redução de

infecção por parasitas (que tem sido considerada como fator protetor); aumento de infecções virais na infância<sup>79</sup>; e poluição ambiental<sup>80</sup>, embora a associação entre poluição ambiental e asma seja pouco clara<sup>81, 82</sup>.

Há uma grande quantidade de estudos que avaliaram os efeitos da poluição ambiental na asma. Os poluentes mais estudados são os óxidos de nitrogênio, monóxido de carbono, ozônio e as partículas inaláveis de diâmetro inferior a 10 micrômetros (PM<sub>10</sub>) ou 2,5 micrômetros (PM<sub>2,5</sub>). A maior parte desses estudos sugere associação entre poluição ambiental e desenvolvimento ou exacerbação da asma, embora estudos também tenham reportado limitações<sup>83-102</sup>. A exposição aos poluentes NO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub> e PM<sub>10</sub> durante o período pré-natal tem associação positiva com desenvolvimento da asma<sup>95</sup>. Embora pouco estudado, o dióxido de nitrogênio e o gás de cozinha também mostraram associação positiva<sup>103</sup>. Além disso no Brasil, um estudo mostrou que as partículas suspensas totais (TSPs) geradas pela queima de cana de açúcar na pré-colheita aumentaram o número de admissões hospitalares por asma em uma cidade<sup>84</sup>.

A exposição ao bisfenol durante o período pré-natal também já foi associada à exacerbação da asma em uma revisão sistemática.

### *2.3.15 Tabagismo*

Os fatores de risco mais conhecidos e estudados na asma, especialmente em pacientes pediátricos, é o tabagismo e a poeira doméstica. Diversos estudos mostraram que a exposição ao tabaco aumenta a incidência de asma em crianças expostas<sup>104-110</sup>. Além disso, estudos que avaliaram implementação de leis que proíbem fumo principalmente em ambientes fechados, mostraram redução significativa da exacerbação e internações por asma<sup>114,115</sup>. Além de ser considerado importante fator de risco, o tabagismo também reduz a eficácia de corticosteróides no tratamento da asma<sup>111</sup>. Ainda, cabe destacar, que a obstrução irreversível das vias aéreas na asma está altamente associado ao tabagismo, sendo que pacientes com asma do sexo masculino têm um risco duas vezes maior de desenvolver esta complicação<sup>112</sup>.

### 2.3.16 Alérgenos e tipo de domicílio

A poeira doméstica, o tipo e a condição do domicílio têm forte influência na asma. A exposição ao mofo é frequentemente associada aos problemas respiratórios em crianças, geralmente essa associação é mais forte em domicílios com mais habitantes<sup>113</sup>. A exposição ao mofo visível ou à umidade, especialmente durante os dois primeiros anos de vida foi associada a um maior risco de desenvolver asma<sup>114</sup>.

Corroborando com esses achados, um estudo mostrou que a reforma ou limpeza de residências danificadas pela umidade e mofo reduzem a ocorrência de sintomas do trato respiratório, infecções e sintomas de asma em adultos. Esse estudo não conseguiu mostrar melhora dos sintomas em crianças<sup>115</sup>. Intervenções para reduzir a exposição aos agentes biológicos confirmou que a umidade e mofo são determinantes do desenvolvimento da asma<sup>116</sup>. Neste sentido cabe destacar que os principais fungos associados à exacerbação da asma, são *Cladosporium*, *Alternaria*, *Aspergillus* e *Penicillium*. A presença dessas espécies pode aumentar os sintomas de 36% a 48%<sup>117</sup>.

É importante destacar ainda a relevância de alérgenos como barata e os ácaros. A diminuição da poeira domiciliar parece reduzir o risco de diagnóstico de asma em crianças, de acordo com uma meta-análise de ECRs<sup>118</sup>. Outra revisão sistemática confirmou que há evidências razoáveis de que os ácaros da poeira doméstica são um fator causal para a asma no ambiente domiciliar<sup>119</sup>, embora a contribuição para o desenvolvimento da asma na infância seja mais pronunciada em indivíduos expostos a fumaça do tabaco<sup>120</sup>.

Embora muitos profissionais de saúde assumam que a presença de animais domésticos também seja um fator de risco para asma, uma revisão Cochrane não encontrou evidência suficiente para apoiar ou refutar o uso de medidas para o controle de alérgenos provenientes de animais domésticos<sup>121</sup>. Alguns autores encontram inclusive, que em crianças sem história familiar de alergia, possuir um cão é fator protetor contra o desenvolvimento de doenças alérgicas<sup>122</sup>.

De modo semelhante, outra meta-análise concluiu que domicílios com a presença de um único tipo de animal peludo ou pássaro, nos primeiros dois anos de vida de crianças, não aumentou nem reduziu o risco de asma não alérgica, asma alérgica ou rinite alérgica em crianças em idade escolar<sup>123</sup>. Já Takkouche et al. mostraram que exposição a gatos exerce um efeito preventivo contra o

desenvolvimento da asma, já a exposição aos cães aumenta ligeiramente o risco, e para outros animais com pelo, os resultados são inconclusivos, retificando a necessidade de estudos adicionais<sup>124</sup>.

A identificação desses fatores de risco no ambiente domiciliar pode induzir a crer que intervenções multifacetadas para redução a exposição aos diversos fatores de risco mencionados podem ser eficientes como forma de prevenção da asma. Contudo, ainda há incerteza se o conjunto dessas intervenções é mais eficaz do que as intervenções isoladas<sup>125</sup>.

Apesar da sensibilização a alérgenos inalatórios comuns, como o ácaro da poeira doméstica ser fortemente associada à asma em crianças, há pouca evidência de que a exposição à alérgeno seja um risco importante de asma em crianças. A relação entre sensibilização atópica e sintomas de asma na infância varia entre populações, aumentando com o desenvolvimento econômico. Em muitos países de baixa renda, a maioria dos casos de asma infantil tem uma base não atópica.

### *2.3.17 Rinite*

Embora não tenham sido encontradas evidências que comprovem a associação positiva entre rinite e asma, há estudos que sugerem que a rinite é um fator independente da asma<sup>126</sup> e também pode agravar essa doença<sup>132,133</sup>. O risco de indivíduos que tem rinite desenvolver asma é de 4%<sup>127</sup>.

### *2.3.18 Desigualdades sociais*

As desigualdades sociais<sup>23</sup>, o tipo de domicílio, acesso aos serviços de saúde e medicamentos também têm importante influência na asma, especialmente pelo fato dessa doença ser sensível à atenção primária<sup>128</sup>, reconhecida pela portaria 221 de 17 de abril de 2008<sup>129</sup>.

Embora o impacto das desigualdades sociais seja avaliado principalmente por estudos ecológicos, há forte associação entre variáveis socioeconômicas e ambientais e prevalência de sintomas de asma. As desigualdades sociais (medidas pelo Índice de Gini) parece ser um determinante central para explicar alta prevalência de asma na América Latina<sup>130</sup>. Outra análise ecológica mostrou associação positiva entre asma e ao índice de Gini, ao abastecimento de água e à taxa de homicídio, e inversamente associada ao Índice de Desenvolvimento Humano, à aglomeração e ao saneamento

adequado, o que mostra a potencial influência da pobreza e das desigualdades sociais na sibilância atual em adolescentes em um contexto social complexo como o da América Latina<sup>131</sup>.

De forma semelhante, um outro estudo mostrou as principais barreiras para o tratamento da asma, entre elas: dificuldades no acesso aos cuidados de saúde, incluindo problemas para obter consultas na atenção primária, custos dos cuidados em saúde, e problemas de acesso aos medicamentos<sup>132</sup>.

### *2.3.19 Fatores Sociais e econômicos*

Mesmo que as características físicas dos ambientes domiciliares, como poluição do ar, umidade, poeira e outros alérgenos, contribuam para variações no risco de asma nas populações, esses fatores de modo isolado não representam totalmente a distribuição social da asma na infância. Algumas evidências sugerem que o ambiente social pode contribuir para o risco de asma por meio de fatores sociais que determinam diferentes exposições aos patógenos relevantes para a asma e por meio da experiência do estresse psicológico, que tem sido cada vez mais ligada à expressão da asma. Um estudo que investigou os fatores psicossociais e a morbidade da asma em 1528 crianças em regiões urbanas (4-9 anos de idade) e descobriu que 50% dos cuidadores relataram níveis clinicamente significativos de sintomas de angústia psicológica. Além disso, a saúde mental dos cuidadores foi o preditor mais forte das internações de asma entre essas crianças<sup>133</sup>.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1. Geral**

Avaliar o impacto da política nacional da disponibilidade de medicamentos para a asma no Programa Farmácia Popular sobre as internações por asma em pacientes pediátricos.

#### **3.2. Específicos**

- Descrever a situação epidemiológica das internações por asma em crianças e adolescentes entre 2007 e 2017;
- Descrever a evolução de unidades com o programa Farmácia Popular durante o período do estudo;
- Descrever a distribuição temporal e espacial das internações por asma e do Programa Farmácia Popular do Brasil.
- Analisar a associação do Programa Farmácia popular, em especial por suas alterações incrementais (disponibilidade de medicamentos para asma por copagamento e gratuidade), de 2007 a 2017, com as internações por asma em pacientes pediátricos.



## 4. MÉTODOS

A abordagem ecológica longitudinal empregada nesse trabalho, consiste em uma avaliação de diferentes variáveis medidas para os mesmos municípios (unidades de análise) em dois pontos distintos do tempo. Esse modelo de análise é uma ferramenta útil para estudos sobre mudanças demográficas e socioeconômicas, estudos epidemiológicos e ambientais<sup>134</sup>, bem como de análise do impacto de políticas públicas.

Neste estudo buscou-se avaliar dados sobre internação por asma em pacientes entre 0 e 19 anos, após a introdução de medicamentos para tratamento da doença no programa Farmácia Popular. O banco de dados analisados compreendeu o período de 2007 a 2017. O ano de 2007 foi escolhido por ser o ano subsequente expansão do Programa Farmácia Popular, ou seja, a implantação do “Aqui tem Farmácia Popular” nas farmácias comunitárias. Da mesma forma, o ano de 2017 foi selecionado por ser o último ano completo de atualização das internações analisadas, completando 11 anos de avaliação do programa.

### 4.1 Análise da evolução das internações pediátricas no período investigado

Os dados de internação por asma foram obtidos na base de dados do Sistema de Informação Hospitalar<sup>12</sup> por meio da consulta as internações por asma. Os dados foram organizados em um banco por local de residência (município), faixa etária (0 a 4; 5 a 9; 10 a 14 e; 15 a 19 anos), sexo e ano. A taxa de internação por asma foi considerada a variável de desfecho do estudo.

Para analisar a evolução das internações no período estudado foram analisadas as taxas de internação para cada um dos sexos. Esta foi calculada conforme a equação a seguir:

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

O comportamento das taxas de internação hospitalar por asma na faixa etária estudado foi analisado com base em regressão linear simples, adotando-se um intervalo de confiança de 95%.

Para melhor visualizar a evolução temporal e espacial das internações pediátricas no período investigado foi realizado o georreferenciamento com o software Quantum GIS (Qgis- Version 3.0.1). Para tanto foi adotado as taxas consolidadas entre meninos e meninas em todas as faixas etárias investigadas (zero a 19 anos), em todos os 5.565 municípios incluídos no estudo. Foram construídos os mapas com a distribuição das taxas de internação (para cada 10.000 habitantes) por município para os anos de 2007, 2010 e 2017.

Após a análise da evolução das taxas foi possível selecionar o estrato de idade e sexo que seria adotado na análise bivariada e para a construção dos modelos das análises multivariadas.

#### **4.2 Análise da evolução do número de farmácias populares no Brasil**

A evolução do número de estabelecimentos de farmácia credenciadas ao ATFP e o número estabelecimentos da rede própria foram considerados apenas para a primeira etapa da análise descritiva, com o objetivo de comparar as duas modalidades do programa.

A evolução do valores transferidos foram estimados com base nos dados acessados por meio do portal da Sala de Apoio a Gestão Estratégica (SAGE)<sup>135</sup>. O ATFP (intervenção) foi adotado nas etapas seguintes como taxa, conforme a equação a seguir:

$$\frac{\text{número de estabelecimentos credenciados ao ATFP} \times 100.000}{\text{Número de habitantes do município (Censo 2010)}}$$

Os dados de número de farmácia comunitárias vinculadas ao programa por meio do “Aqui tem Farmácia Popular”, adotadas para o cálculo da razão, foram fornecidos por meio do portal da Sala de Apoio a Gestão Estratégica (SAGE)<sup>135</sup> e por meio do Sistema de Informação eletrônico ao cidadão do Ministério da Saúde (e-sic).

Os estabelecimentos da rede própria não foram incluídos nas análises posteriores, em razão da diferença de número de estabelecimentos entre os dois modelos do programa, no qual o ATFP é bastante superior (aproximadamente 100 vezes maior em número de estabelecimentos). Além disso, os estabelecimentos da rede própria oferecem um número reduzido de medicamentos para tratamento da

asma. Nesta modalidade apenas o sulfato de salbutamol está disponível em estabelecimentos da rede própria.

Os dados georreferenciados da expansão do Programa Farmácia Popular foram usados com auxílio do *software* Qgis (Version 3.0.1) para avaliar a distribuição do programa no país. Para esta análise espacial e temporal da evolução do ATFP foi utilizada a taxa descrita anteriormente, nos anos de 2007, 2010 e 2017. O ponto de partida da análise teve início em 2007, ano seguinte ao anúncio da expansão do Programa por meio do ATFP; o ano de 2010 foi selecionado por ser o ano da inclusão dos medicamentos para asma no programa na modalidade de copagamento e; 2017 por representar o final do período investigado neste estudo.

#### 4.3 Análise de correlação entre co-variáveis

As demais variáveis avaliadas para este estudo foram pré-selecionadas com base em evidências da literatura e extraídas do censo de 2010 e conforme sua disponibilidade. Essas variáveis são descritas no Quadro 1.

Quadro 1. Variáveis pré-selecionadas para inclusão nos modelos de regressão.

Co-variáveis testadas	Apresentação no banco
Índice de Desenvolvimento Humano Municipal (IDHM)	Índice de Desenvolvimento Humano Municipal. Média geométrica dos índices das dimensões Renda, Educação e Longevidade, com pesos iguais.
Renda per capita média (RDPC)	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.
Cobertura municipal da Estratégia Saúde da Família (ESF)	Porcentagem da população coberta pelo ESF
Cobertura municipal da atenção primária (AP)	Porcentagem da população coberta pela atenção primária
Cobertura do Programa Mais Médicos (M. Médicos)	Número de vagas preenchidas por médicos do programa para cada 10.000 habitantes
Leitos hospitalares (N. Leitos)	Número de leitos hospitalares existentes, por 1.000 habitantes residentes, no município, no ano considerado

Índice de Gini (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. Esse índice foi multiplicado por 100.
Pessoas em domicílios com paredes que não sejam de alvenaria ou madeira aparelhada (PAREDE)	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.
Mortalidade infantil até no primeiro ano de vida (MORT1)	Número de crianças que não deverão sobreviver ao primeiro ano de vida em cada 1000 crianças nascidas vivas.
População que vive em domicílios com água encanada (T_ÁGUA)	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.
Pessoas em domicílios com abastecimento de água e esgotamento sanitário inadequados (AGUA_ESGOTO)	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.
População que vive em domicílios com densidade superior a 2 pessoas por dormitório (T_DENS)	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.

Fonte: IBGE, 2010.

Para a definição das variáveis que seriam incluídas no modelo, foi realizada uma análise de correlação. Uma correlação pode ser definida como a associação entre duas variáveis numéricas. É o grau em que duas variáveis compartilham um relacionamento comum, embora a correlação não implique em causalidade. A

correlação ( $r$ ) pode variar entre - 1.0 e + 1.0. Os sinais de mais e menos indicam a direção do relacionamento, ou seja, em uma correlação positiva as duas variáveis se comportam do mesmo modo, aumentando ou diminuindo juntas, enquanto que em uma correlação negativa as variáveis se comportam de maneira oposta. O tamanho do coeficiente de correlação é importante, uma vez que este sinaliza o grau em que as duas variáveis estão associadas.

Portanto, foi construída uma matriz de correlação com as variáveis apresentadas no Quadro 1, utilizando o *software* RStudio, com o objetivo de selecionar as variáveis preditoras 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.

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)**

Após uma avaliação descritiva das internações por asma entre pacientes de 0 a 19 anos, apenas a população de 0 a 9 anos foi selecionada para as etapas posteriores, uma vez que esta faixa etária apresenta a maior parte das internações. Na análise bivariada e multivariada foi usado como desfecho binário a ocorrência de internação hospitalar por asma na faixa etária de zero a nove anos de pacientes pediátricos de ambos os sexos, sendo considerado “sim” quando a taxa foi superior a zero. O objetivo dessas análises é verificar a significância de cada uma das variáveis pré-selecionadas na matriz de correlação para o modelo estudado. A associação dessas variáveis com o desfecho foi avaliada pelo *Odds Ratio* (OR) com intervalo de confiança de 95% (IC 95%), considerando os 5565 municípios.

A taxa do ATFP foi associada independentemente se não havia a disponibilidade do medicamento para asma no período (2007 a 2009), ou disponibilidade copagamento ou gratuidade (2010 a 2017). Por isso, foram feitas

análises separadas, em que foi simulado uma taxa de farmácias credenciadas ao ATFP igual a zero, entre 2007 e 2009, com o objetivo de verificar o impacto desses anos na análise bivariada, multivariada e de distribuição binomial negativa. A correção da taxa ATFP para as modalidades de gratuidade e copagamento foi considerada apenas na análise bivariada para não superestimar os dados relacionados a esses períodos, uma vez que as análises das regressões consideram as duas modalidades de dispensação levando em consideração apenas os anos, sem considerar se no município existe estabelecimentos credenciados ao ATFP ou não. Além disso, o curto período em que os medicamentos estiveram disponíveis por copagamento (entre outubro de 2010 e junho de 2011, isto é, oito meses) inviabiliza uma análise comparativa entre as duas modalidades, tendo em vista que o tempo de gratuidade analisado é superior (7 anos).

Foi realizada a regressão logística, a partir da comprovação da significância das variáveis por meio da análise bivariada. A regressão logística analisa a relação entre múltiplas variáveis independentes e uma variável dependente categórica (no caso internação por asma), e estima a probabilidade de ocorrência de um evento ajustando os dados a uma curva logística. O objetivo da regressão logística é encontrar o melhor modelo (ainda biologicamente razoável) para descrever a relação entre a característica dicotômica de interesse (variável dependente = resposta ou variável de resultado) e um conjunto de variáveis independentes (preditoras ou explicativas). A regressão logística não requer muitas das principais hipóteses dos modelos de regressão linear que são baseados no método das mínimas ordinárias - particularmente quanto à linearidade da relação entre as variáveis dependentes e independentes, normalidade da distribuição de erros, e nível de medição das variáveis independentes. A regressão logística pode manipular relações não-lineares entre as variáveis dependentes e independentes, pois aplica uma transformação logarítmica não linear da regressão linear<sup>137</sup>.

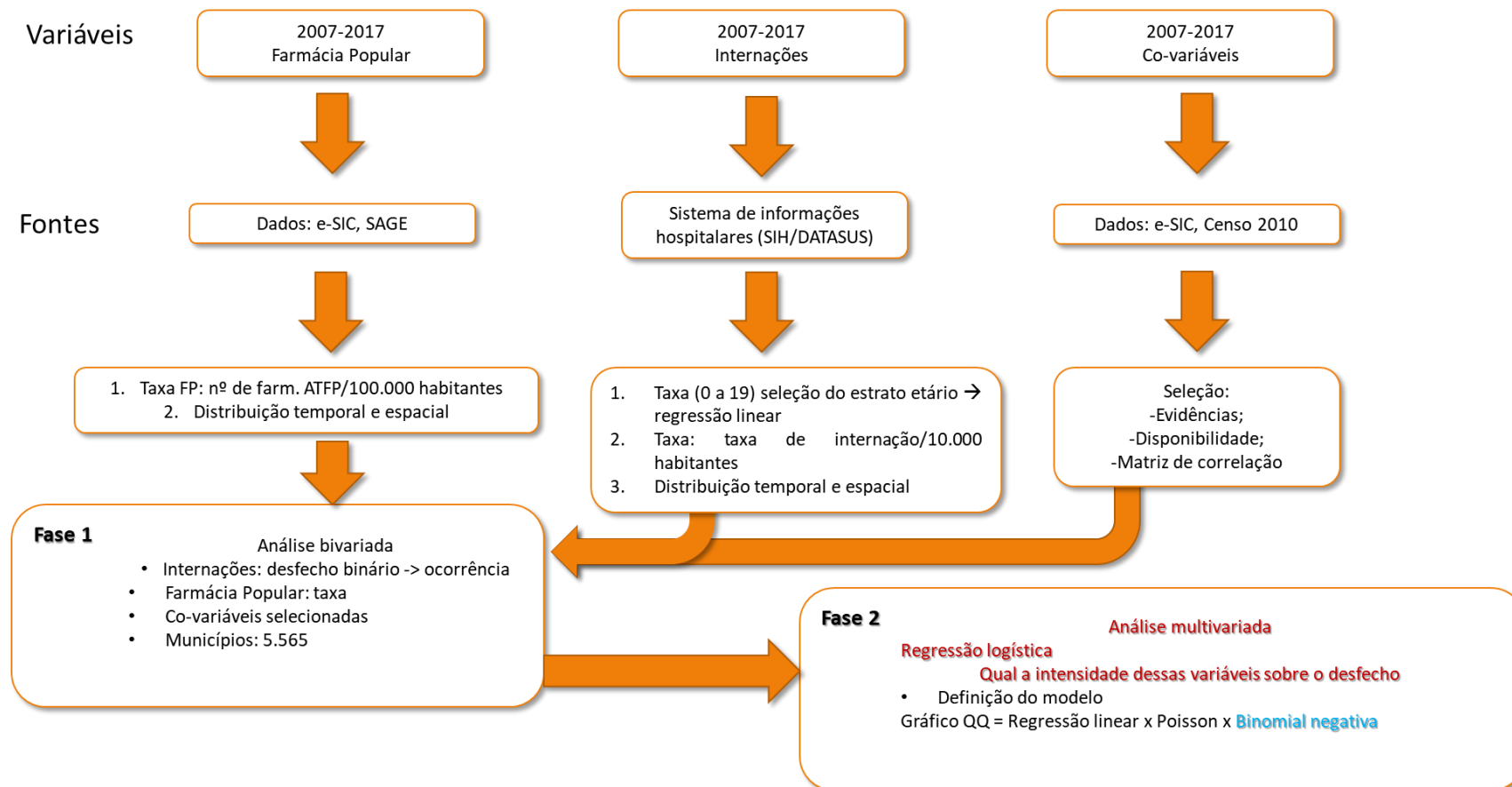
Empregou-se a regressão logística com o objetivo de identificar as variáveis preditoras que influenciam de modo significativo a ocorrência de internação hospitalar, dentro de um modelo ajustado. O *Odds Ratio* (OR) desta análise foi estimado com intervalo de confiança de 95% (IC 95%).

## 5.5 Análise da distribuição dos dados e Modelo Binomial Negativo

Para avaliar a intensidade da influência das variáveis selecionadas no desfecho (taxa de internação por asma), foram excluídos os municípios em que durante o período de estudo não apresentaram nenhuma internação, restando 4.714 municípios. A escolha do modelo para análise da intensidade das variáveis sobre o desfecho foi feita a partir do ajuste do modelo ao gráfico QQ. Esse gráfico construído com base em quantis da distribuição da amostra contra quantis teóricos de uma distribuição normal, permite visualizar se a distribuição de dados é normal, e também comparar diferentes modelos de distribuição da amostra. Após o ajuste do modelo aos dados, normalmente calcula-se um desvio residual para cada célula com o objetivo de verificar a adequação do respectivo modelo. Se o gráfico é aproximadamente linear, o ajuste é satisfatório<sup>138</sup>.

Confirmada a “super-dispersão” dos dados da amostra, procedeu-se para a análise dos dados a partir da distribuição binomial negativa. O modelo binomial negativo é uma extensão do modelo de Poisson para taxas de incidência em que ocorre a “super-dispersão” de dados. Diferente da distribuição de Poisson, em que sua média é igual à sua variância, na distribuição binomial negativa a variância observada é maior que a média (dados “super-dispersos”). O software RStudio foi utilizado para conduzir todas as análises estatísticas. O *Odds Ratio* (OR) foi estimado com intervalo de confiança de 95% (IC 95%) para o modelo binomial construído. O fluxograma com cada etapa do trabalho é apresentado na figura 2.

Figura 2. Fluxograma com etapas empregadas no método.





## **5.6 Considerações Éticas da Pesquisa**

Como todos os dados coletados e analisados foram oriundos de bancos públicos este trabalho não foi submetido a um comitê de ética em pesquisa, situação está amparada pela Resolução nº 510 de 2016 do Conselho Nacional de Saúde. Destaque-se também a Lei nº 12537 de 2016 (Lei de Acesso à Informação – LAI) que regulamenta o direito constitucional de acesso às informações públicas.

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Este trabalho buscou avaliar o impacto do Programa Farmácia Popular nas internações por asma de pacientes entre 0 e 19 anos no Brasil. Foram analisados dados de 5565 municípios brasileiros, com base no número de municípios do censo de 2010.

### 5.1 Internações por asma

Entre os anos de 2007 e 2017 houve redução importante da taxa de internações por asma no Brasil em todas as faixas etárias de 0 a 19 anos. A Tabela 1 apresenta a taxa de internação, por faixa etária e sexo entre os anos de 2007 e 2017, com base nos dados disponíveis no sistema SIH/DATASUS<sup>12</sup>.

Tabela 1. Taxa de internação de pacientes pediátricos (por 10.000 habitantes) entre os anos de 2007 a 2017 no Brasil.

	Sexo masculino				Sexo feminino				Total Brasil
	0 a 4 anos	5 a 9 anos	10 a 14 anos	15 a 19 anos	0 a 4 anos	5 a 9 anos	10 a 14 anos	15 a 19 anos	
2007	92,6	28,2	9,4	3,8	71,4	22,6	8,6	6,9	28,0
2008	64,0	21,0	6,9	3,1	49,2	16,5	6,3	4,9	19,8
2009	61,6	20,4	7,3	3,2	46,8	16,0	6,7	6,9	19,3
2010	59,1	20,2	6,9	2,8	44,6	15,7	6,3	4,9	18,5
2011	52,3	18,2	6,3	2,6	40,2	14,6	6,1	4,6	16,7
2012	46,1	15,1	5,4	2,2	35,6	12,2	4,7	3,9	14,4
2013	42,5	14,8	4,8	1,9	33,4	12,0	4,7	3,5	13,6
2014	36,5	13,1	4,2	1,7	28,4	10,5	3,9	3,2	11,7
2015	36,8	13,7	4,0	1,5	28,0	10,9	3,8	2,9	11,7
2016	31,0	11,9	3,5	1,2	23,6	9,7	3,3	2,5	10,0
2017	30,2	12,1	3,7	1,2	23,1	9,6	3,2	2,3	9,9

Fonte: SIH/DATASUS

As internações por asma na faixa etária de 0 a 19 anos, entre 2007 e 2017, reduziram cerca de 64%, RR= 3,11 (IC95%= 1,47-6,59; p=0,002). As internações por asma em indivíduos de 0 a 4 anos corresponderam a cerca de 60% de todas as internações por asma. E em indivíduos de 5 a 9 anos representam cerca de 20% do total de internações. Destaca-se que a maior ocorrência de internação, é observado

em ambos os sexos na idade de zero a nove anos. A faixa etária de 5 a 9 anos apresentou 60% de redução da taxa de internação por asma, a maior entre todas as faixas etárias. A faixa etária que menos reduziu ao longo dos anos foi a de 15 a 19 anos, cerca de 41%. Ao todo, os registros apontam 1.097.442 internações por asma, entre o período de 2007 e 2017, em pacientes de 0 a 9 anos. Com base nestes achados e como forma de simplificar o modelo a ser construído foi selecionada como variável de desfecho a internação por asma em crianças de ambos os sexos entre zero e nove anos de idade.

Observa-se uma inversão da predominância de internações por asma entre os sexos, de modo dependente da idade (Tabela 1). Até os 14 anos de idade, o número de internações é maior em indivíduos do sexo masculino, e a partir dos 15 anos há inversão no perfil de pacientes, com predominância de internações no sexo feminino. Esse perfil das internações já foi observado em outros estudos<sup>22, 23</sup>, alguns autores sugerem que diferenças anatômicas, isto é, menor tamanho das vias aéreas em crianças do sexo masculino, poderiam contribuir para maior prevalência de asma nessa população<sup>22, 23</sup>. A Figura 1 apresenta a distribuição espacial e temporal das internações por asma e a evolução do programa Farmácia Popular no Brasil.

Pode-se observar pela temporal das internações uma tendência de redução de taxa de internações por asma de pacientes entre zero e 19 anos, ao longo dos anos. A redução pode ser observada mesmo antes da introdução dos medicamentos para tratamento da asma no programa Farmácia Popular, mantendo-se em queda após a introdução dos medicamentos para asma por copagamento em 2010, e após a gratuidade dos medicamentos disponibilizados pelo programa em 2011. Possivelmente isso é resultado de outras intervenções como por exemplo, a introdução de medicamentos para asma na atenção primária.

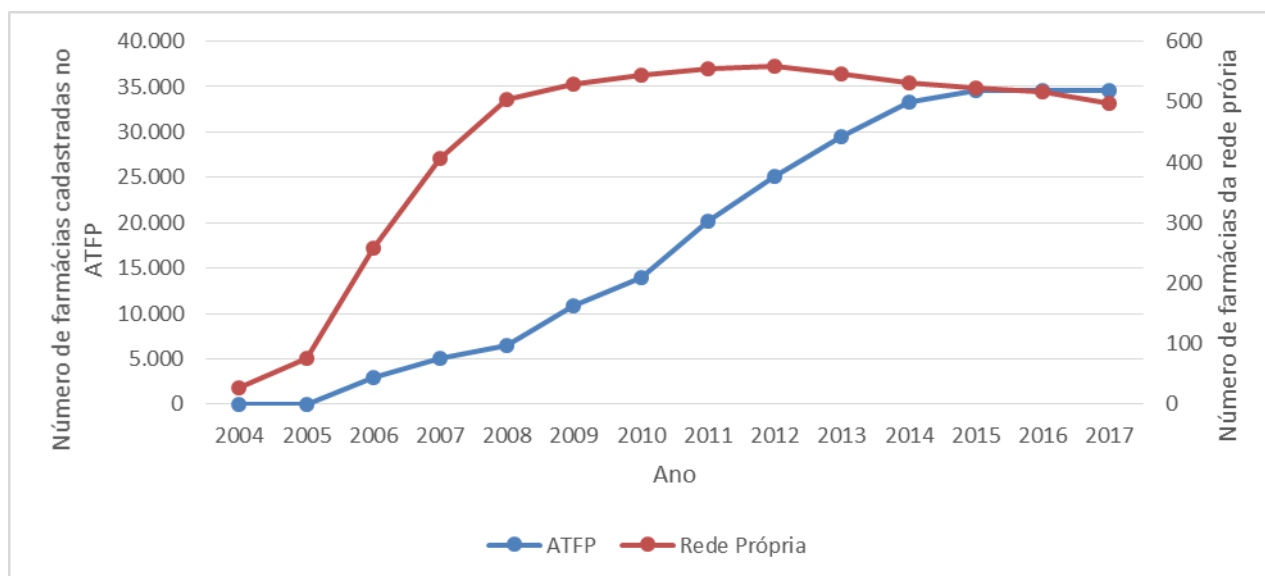
Na análise espacial das internações ao longo dos anos, observa-se que as taxas maiores que 50 internações por 10.000 habitantes são mais frequentes nos municípios da Bahia, Paraná, Rio Grande do Sul, Minas Gerais, Maranhão e Piauí. Sendo que os municípios do Piauí, Rio Grande do Sul e, principalmente da Bahia concentram também as taxas maiores que 500 internações por 10 mil habitantes. Taxas entre 0 e 50 são encontradas mais frequentemente em municípios de Minas Gerais, São Paulo e Santa Catarina.

O extrato “0 a 10” é o mais comum entre todos os municípios, com exceção de Roraima, Espírito Santo e Bahia em que prevalecem taxas entre 50 e 100. O Distrito Federal, manteve durante todo o período, taxas de internação entre 10 e 50. Ressalte-se que no Distrito Federal a cobertura da atenção primária, nesse período, não ultrapassou 63% da população.

### 5.2O Programa “Aqui tem Farmácia Popular” entre os anos de 2004 e 2017

O Programa Farmácia Popular do Brasil (PFPB) expandiu consideravelmente desde a sua criação em 2004 (Figura 4).

Figura 3. Evolução do número de farmácias privadas conveniadas ao FP e de farmácia da rede própria FP, bem como, percentual de cobertura dos municípios brasileiros.



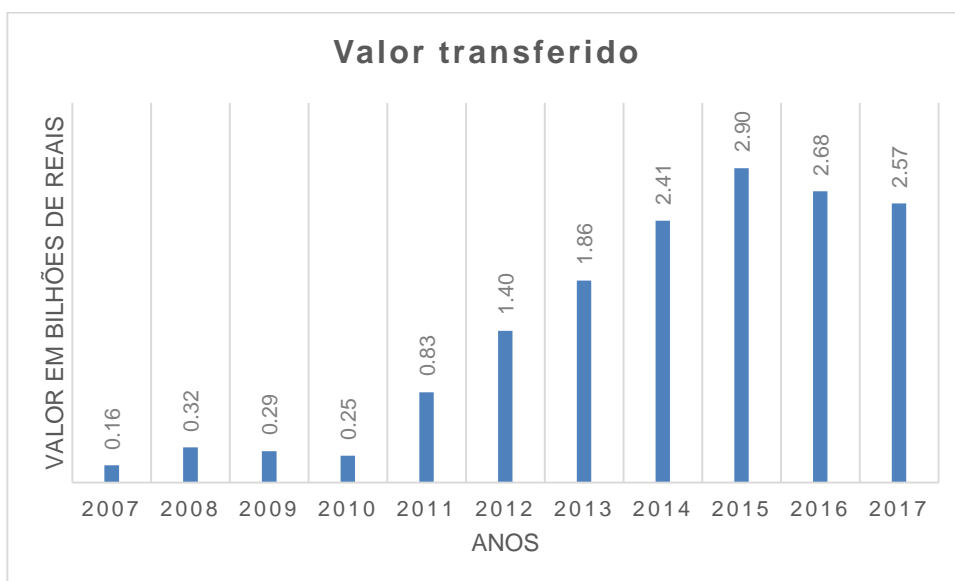
Fonte: Elaborado pelo autor com base em dados coletados em SAGE, 2018.

No ano de 2004, o programa contava apenas com as unidades da rede própria de farmácias. Contudo, o PFPB ganhou maior projeção com a criação do Aqui tem Farmácia Popular (ATFP) em 2006, quando iniciou intensa expansão do programa até o ano de 2015, mantendo praticamente constante o número de farmácia desde então. Em 2017, mais de 80% dos municípios brasileiros eram atendidos pelo programa

(rede conveniada), o que representa um crescimento em 74,45% de cobertura quando comparado ao ano de 2006.

Em 2006, em seu primeiro ano, foram transferidos ao programa ATFP quase R\$ 350 milhões (Figura 5). O programa expandiu de modo progressivo até 2009, quando regras mais rígidas de controle com o objetivo de evitar fraudes foram impostas com a publicação da Portaria GM/MS nº 749/2009. O recuo da expansão foi rapidamente revertido em 2010. Em 2015, foram transferidos R\$ 2.89 bilhões ao programa, o maior valor desde sua criação. Entre 2007 e 2017, período de análise do presente trabalho, o Governo Federal desembolsou cerca de R\$ 15,3 bilhões em medicamentos para o tratamento de diversas doenças crônicas, incluindo a asma.

Figura 4. Valor transferido pelo Ministério da Saúde ao Programa "Aqui tem Farmácia Popular".

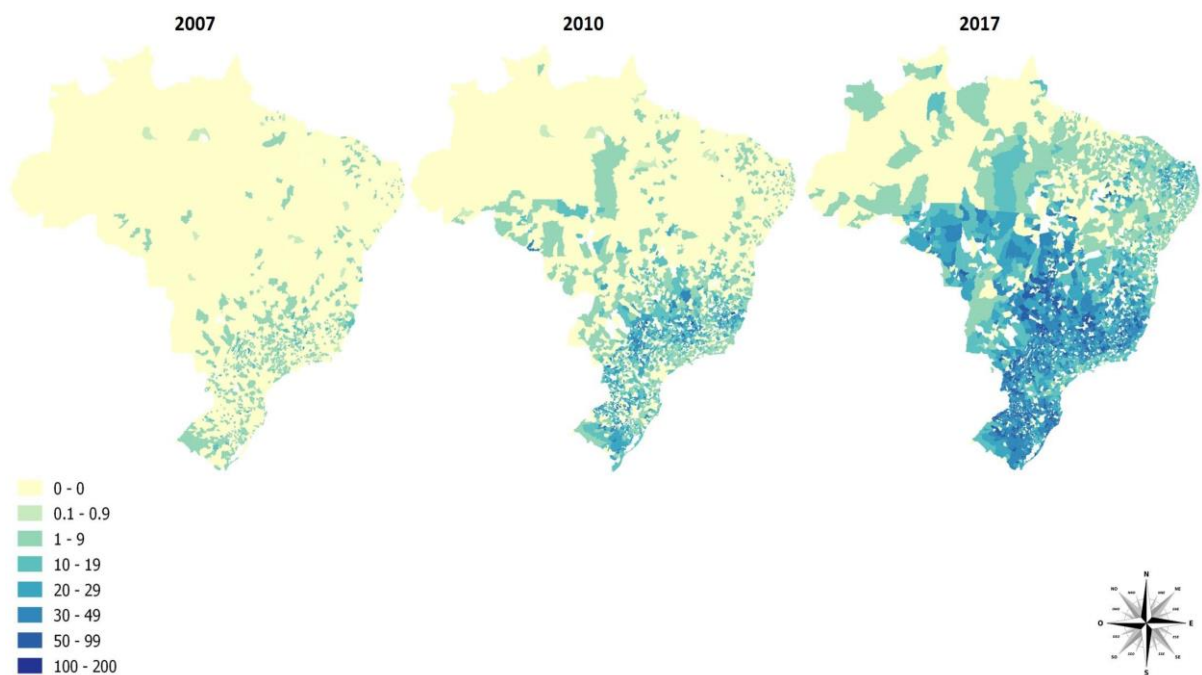


Fonte: SAGE, 2018

Para melhor visualizar a expansão do programa “Aqui tem Farmácia Popular”, expressado como taxa (número de farmácias por 100.000 habitantes), é apresentado nos mapas da Figura 6 a evolução do programa desde o ano de 2007. A expansão do programa ocorreu inicialmente nas regiões Sul e Sudeste do país, e progressivamente foi ampliado para as regiões Centro-oeste e Nordeste. Embora a região Norte do país não tenha apresentado expressivo crescimento nos primeiros anos do Programa, a

rede de estabelecimentos credenciados ao programa aumentou nesta região nos últimos quatro anos, impulsionado pelo crescimento do investimento pelo governo federal.

Figura 5. Distribuição espacial e temporal do Programa "Aqui tem Farmácia Popular", nos anos de 2007, 2010 e 2017



Fonte: Ministério da Saúde

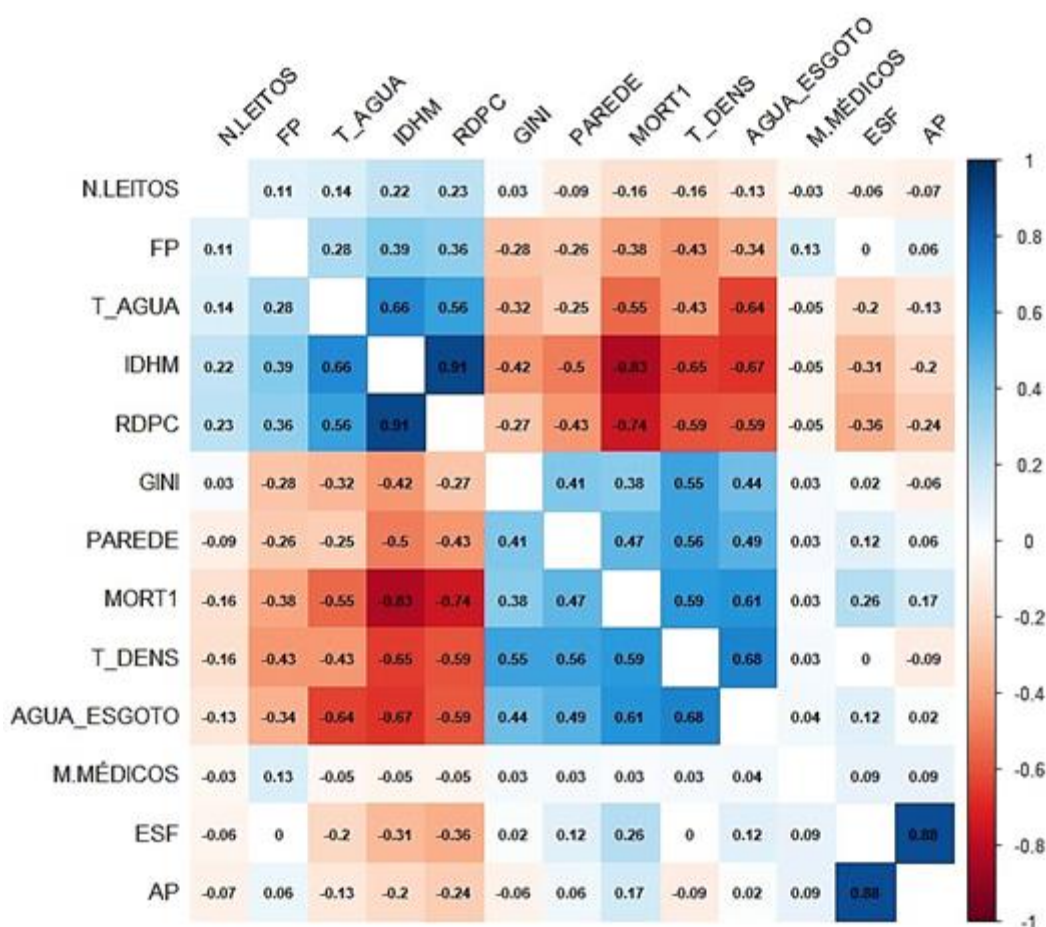
Em 2010, quando os medicamentos para tratamento da asma foram introduzidos no programa, havia menos da metade do número de farmácias quando comparado ao ano de 2017. A popularidade do programa possivelmente aumentou com a introdução de diferentes medicamentos como insulina regular, sinvastatina para diabetes e dislipidemia, respectivamente. Bem como o elenco de medicamentos para o tratamento de osteoporose, rinite, Parkinson e glaucoma.

### 5.3 O impacto do “Aqui tem Farmácia Popular” nas internações por asma

#### 5.3.1 Selecionando as co-variáveis para os modelos multivariados

A matriz de correlação das possíveis co-variáveis é apresentada na Figura 7

Figura 6. Matriz de correlação com todas as co-variáveis selecionadas a partir do Censo de 2010.



0 =  $p > 0.2$ , nível de significância = 95%.

**Legenda:** T\_AGUA = % da população em domicílios com água encanada; AGUA\_ESGOTO: % de pessoas em domicílios com abastecimento de água e esgotamento sanitário inadequados; PAREDE = % de pessoas em domicílios com paredes que não sejam de alvenaria ou madeira aparelhada; GINI = Índice de Gini; T\_DENS = Percentual da população que vive em domicílios com densidade superior a 2 pessoas por dormitório; RDPC = Renda per capita média; ESF = Cobertura Programa Estratégia Saúde da Família (ESF); AP = Cobertura Atenção Primária; MORT1: Mortalidade infantil até 1 ano de idade; M.Médicos = Cobertura Programa Mais Médicos; N.LEITOS = Número de leitos/10.000 habitantes; FP = número de estabelecimentos de Farmácia credenciados ao programa “Aqui tem Farmácia Popular”/100.000 habitantes.

Fonte: DATASUS(2018), IBGE(2010)

Observa-se alta correlação entre as variáveis: porcentagem da população em domicílios com água encanada; porcentagem de pessoas em domicílios com abastecimento de água e esgotamento sanitário inadequados; porcentagem da população que vive em domicílios com densidade superior a duas pessoas por dormitório; IDHM e renda *per capita* (RDPC). As variáveis que apresentaram correlação  $\geq 0,5$  foram excluídas, com o objetivo de reduzir o número de variáveis que influenciam de modo semelhante a variável dependente.

As variáveis foram selecionadas para a construção da matriz com base em associação com a doença, já estabelecida na literatura, e de acordo com a disponibilidade de dados em nível municipal. Embora a asma seja uma doença complexa e apresenta um componente genético<sup>139-141</sup>, essa doença é também fortemente influenciada por determinantes sociais e pelo ambiente. Muitas evidências apontam a pobreza como uma causa importante de gravidade da asma (assim como em muitas outras doenças)<sup>23, 142</sup>. A seguir são apresentadas as variáveis que permaneceram para as análises multivariadas e a justificativa de exclusão de outras variáveis.

Percentual da população que vive em domicílios com água encanada e Percentual de pessoas em domicílios com abastecimento de água e esgotamento sanitário inadequados: contrariando a hipótese da higiene, em que melhores condições de vida contribuem para aumento da prevalência de asma, saneamento básico inadequado foi positivamente relacionados à prevalência de asma<sup>23</sup>, embora não tenha apresentado efeito significativo em outro estudo<sup>142</sup>. Por outro lado, a oferta domiciliar de água encanada também foi relacionada ao aumento da prevalência da doença<sup>131</sup>. As duas variáveis não foram incluídas no modelo de regressão em razão da alta correlação com a variável mortalidade infantil em menores de um ano, considerada mais sensível para avaliação do desfecho, e portanto, selecionada para este estudo.

O tipo de domicílio é também um fator importante para exacerbação da asma. Esta variável está disponível no censo de 2010, como “percentual de pessoas em domicílios com paredes que não sejam de alvenaria ou madeira aparelhada”.



Contudo, residir em domicílios com madeira aparelhada é descrito na literatura como um fator de risco para asma<sup>143</sup>, e desse modo, esta variável não seria adequada para análise. Por esse motivo, essa variável deixou de ser incluída nas próximas etapas da análise, embora tenha apresentado baixa correlação com outras variáveis.

Mesmo que a densidade de pessoas no domicílio (número de habitantes por domicílio) possa estar relacionada a asma<sup>131</sup>, esta variável não foi considerada para os modelos de regressão em razão da alta correlação com mortalidade infantil e índice Gini, variáveis extensamente relacionadas a asma na literatura<sup>23, 130, 142</sup>.

As variáveis Índice de Desenvolvimento Humano Municipal, renda per capita média e medida de desigualdade social (Índice de Gini) foram pré-selecionadas uma vez que a asma é uma doença relacionada a pobreza, e portanto, variáveis que mensuram desigualdade social, renda e desenvolvimento socioeconômico devem ser consideradas<sup>131</sup>. Dentre as variáveis incluídas na matriz para avaliação desses parâmetros, apenas o Índice de Gini apresentou baixa correlação com as demais variáveis, e por isso esta foi a única variável incluída nos modelos de análise multivariada.

A mortalidade até um ano de idade foi incluída como indicador de saúde da população, que reflete como diversos fatores estruturais como o desenvolvimento econômico, as condições gerais de vida, o bem-estar social e a qualidade do meio ambiente podem afetar a saúde da população<sup>144</sup>.

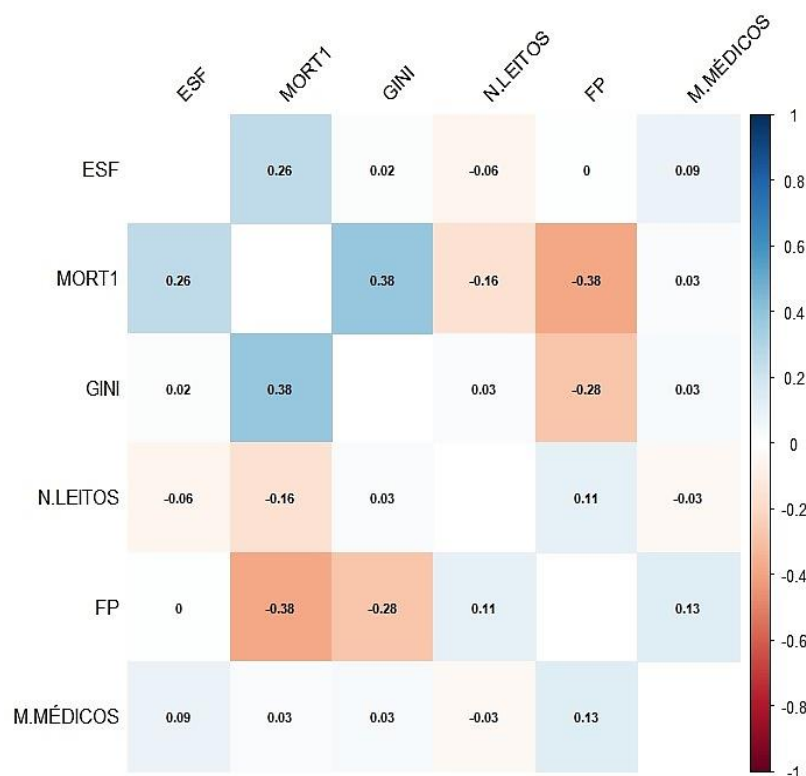
O número de leitos hospitalares é um indicador influenciado por fatores socioeconômicos, epidemiológicos e demográficos, bem como as políticas públicas de atenção à saúde. Além disso, pode variar com o perfil da demanda hospitalar, a cobertura da atenção básica à saúde e a oferta de serviços especializados (doenças não transmissíveis, agravos à saúde mental etc.)<sup>144</sup>. Por esses motivos e somado ao fato de ter apresentado baixa correlação com as demais, essa variável foi incluída na etapa de análises multivariadas.

A cobertura Estratégia Saúde da Família, cobertura da atenção básica, programa Mais Médicos também permaneceram nas análises multivariadas. 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. Taxas altas de internações por asma podem indicar problemas de acesso ao sistema de saúde e de seu desempenho<sup>2</sup>. A cobertura da Estratégia Saúde da Família foi incluída

em detrimento a cobertura da Atenção Primária em razão da capilaridade e do caráter preventivo das ações do ESF. A taxa das vagas preenchidas do Programa Mais Médicos foi incluída como outra variável de acesso a serviços de saúde, uma vez que o programa contribuir para atuação de médicos em regiões onde há escassez ou ausência desses profissionais.

As co-variáveis incluídas nos modelos de regressão logística estão apresentadas na matriz final de correlação da Figura 8

Figura 7. Matriz de correlação das co-variáveis que permaneceram para as construções dos modelos



0 =  $p > 0.2$ , nível de significância = 95%.

**Legenda:** **GINI** = Índice de Gini; **ESF** = Cobertura Programa Estratégia Saúde da Família (ESF); **MORT1**: Mortalidade infantil até 1 ano de idade; **M.Médicos** = Cobertura Programa Mais Médicos; **N.LEITOS** = Número de leitos/10.000 habitantes; **FP** = número de estabelecimentos de Farmácia credenciados ao programa “Aqui tem Farmácia Popular”/100.000 habitantes.

Fonte: DATASUS, IBGE.

### 5.3.2 Resultados da associação entre as variáveis e o modelo de regressão logística

A Tabela 2 apresenta o resultado da análise bivariada entre a ocorrência de internação nos municípios e as co-variáveis selecionadas, bem como entre a ocorrência de internação hospitalar com a taxa de estabelecimentos cadastrados ao ATFP, considerando todo o período de vigência do programa, e o período de copagamento e gratuidade, respectivamente.

Tabela 2. Associação entre ocorrência de internação hospitalar de pacientes pediátricos de 0 a 9 anos e as co-variáveis selecionadas e relacionadas farmácia popular (análise bivariada).

Análise bivariada			
<b>Variáveis relacionadas a Internação por asma</b>	$\beta$	OR	IC (95%)
Farmácia Popular	-0,016	0,984	0,983 - 0,985
Índice GINI	5,823	337,851	256,884 - 444,338
Mortalidade (<1 ano)	0,039	1,040	1,037 - 1,042
Taxa de leitos hospitalares	0,136	1,146	1,135 - 1,157
Cobertura ESF	-0,012	0,988	0,987 - 0,989
Taxa de vagas do programa mais médicos	-0,161	0,852	0,833 - 0,87

Fonte: Próprio autor

A análise bivariada mostrou que são fatores de risco o índice de Gini, a mortalidade infantil e a taxa de leitos hospitalares. Por outro lado, foram fatores de proteção a cobertura pela ESF e taxa de vagas preenchidas no Programa Mais Médicos. Todas as variáveis mostraram-se associadas de forma significativa às internações.

Na Tabela 3 é apresentado o resultado do modelo de regressão logística desenvolvido, para visualizar o comportamento das variáveis no modelo ajustado.

Tabela 3. Modelos de regressão logística: ocorrência de internação hospitalar de pacientes pediátricos de 0 a 9 anos e as co-variáveis selecionadas e relacionadas farmácia popular (análise multivariada).

Variáveis relacionadas a internação por asma	Análise multivariada		
	B	OR	IC (95%)
Taxa "Aqui tem Farmácia Popular"	-0,009	0,991	0,99 - 0,992
Índice GINI	0,036	1,037	1,034 - 1,04
Mortalidade (<1 ano)	0,037	1,037	1,034 - 1,041
Taxa de leitos hospitalares	0,147	1,159	1,148 - 1,17
Cobertura ESF	-0,014	0,986	0,985 - 0,987
Taxa de vagas do programa mais médicos	-0,105	0,901	0,88 - 0,922

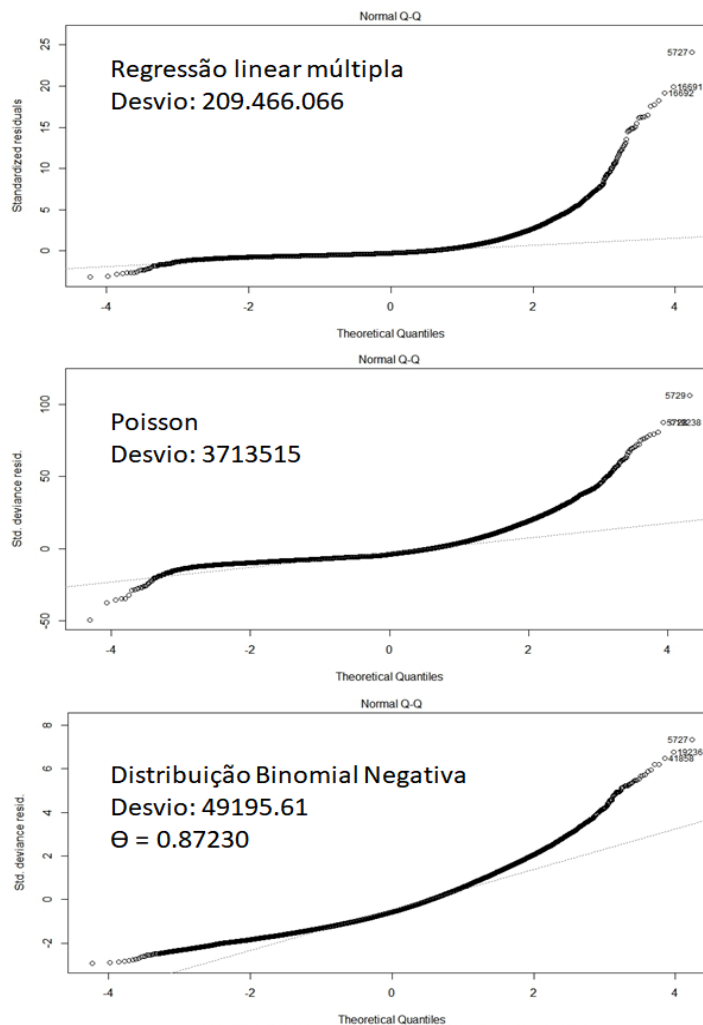
Fonte: autoria própria.

No modelo de regressão logística (multivariada), observa-se que as mesmas variáveis da análise bivariada mantiveram-se associadas à internação por asma. Neste sentido, destaca-se o Índice de Gini como fator de risco, embora tenha reduzido substancialmente o seu valor de  $\beta$  na regressão multivariada. De acordo com este modelo, um aumento de um ponto no Índice de Gini leva ao aumento de 0.036 pontos nas internações por asma. Ainda assim, esse resultado é compatível a de achados de estudos anteriores em que a prevalência de asma é maior em regiões com maior desigualdade social<sup>131</sup>.

### 5.3.3 Modelos de distribuição

A Figura 9 apresenta os gráficos de diagnóstico dos modelos testados. Observa-se menor desvio e melhor ajuste no modelo de distribuição binomial negativa. O parâmetro de dispersão  $\theta$  fornece uma maneira de melhorar o ajuste, permitindo a sobre-dispersão e, assim, reduzindo o desvio residual.

Figura 8. Gráficos de diagnóstico para modelos de regressão linear, Poisson e binomial negativo



Com base nestes resultados, foi possível construir a Tabela 4 que apresenta o resultado do modelo de distribuição binomial negativa. Este modelo foi utilizado com o objetivo de avaliar a intensidade das variáveis sobre o desfecho internação. Observa-se que no modelo final, o Índice de Gini deixou de apresentar uma relação direta com o desfecho, e passou a apresentar pequena relação inversa. Isso possivelmente se deve ao fato do índice apresentar pouca influência sobre o desfecho, corroborando com os resultados da análise multivariada em que houve drástica redução do valor de  $\beta$  do Índice de Gini, quando controlado por outras co-variáveis.

Tabela 4. Modelo final de distribuição binomial negativa para a taxa de internação de pacientes pediátricos de 0 a 9 anos entre os anos de 2007 a 2017

<b>Modelo 1- Taxa de Farmácias cadastradas</b>	$\beta$	OR	IC (95%)
Taxa de farmácia popular	-0,007	0,993	0,992 - 0,993
Índice GINI	-0,015	0,985	0,983 - 0,987
Mortalidade (<1 ano)	0,017	1,017	1,015 - 1,019
Taxa de leitos hospitalares	0,121	1,128	1,122 - 1,134
Cobertura ESF	0,003	1,003	1,002 - 1,003
Taxa de vagas do programa mais médicos	-0,095	0,909	0,894 - 0,924

A variável mortalidade infantil em menores de 1 ano, manteve-se como fator de risco, porém pouco expressiva em relação ao desfecho. De modo, semelhante, a variável número de leitos hospitalares por 1000 habitantes. Embora esta variável seja um reflexo de condições socioeconômicas, epidemiológicos e demográficos, bem como as políticas públicas de atenção à saúde, uma maior disponibilidade de leitos hospitalares contribui para maior número de internações<sup>144</sup>.

Neste trabalho, a variável cobertura da Estratégia de Saúde da Família pouco impactou nas internações por asma de pacientes pediátricos. Um estudo conduzido em Minas Gerais mostrou um declínio das taxas de Internações por Condições Sensíveis à Atenção Primária (ICSAP) na faixa etária de 0 a 9 anos, especialmente gastroenterites infecciosas, pneumonias bacterianas e asma. Contudo, essa redução de taxas de internação não apresentou correlação significativa com a ampliação da cobertura do ESF<sup>145</sup>. Outro estudo feito no Espírito Santo mostrou que houve redução das taxas de ICSAP na medida em que cresceu a taxa de cobertura da estratégia saúde da família<sup>146</sup>, indicando a variabilidade do impacto do ESF em diferentes regiões do Brasil.

O programa Mais Médicos mostrou impacto positivo, contribuindo em cerca de 10% para redução da taxa de internação por asma, de acordo com o modelo de regressão logística, e de distribuição binomial negativa, o que indica que o programa, contribui de maneira importante na redução das taxas de internação por asma. Os dados sobre o impacto do programa Mais Médicos na literatura divergem. Um estudo não encontrou diferença nas taxas de internações por condições sensíveis a atenção primária com a ampliação do programa. Os autores sugerem que esse resultado é em decorrência do curto período de análise ou ao caráter substitutivo (em que muitas vezes os médicos contratados pelos municípios são substituídos por outros

contratados pelo PMM, sem alterar o quantitativo total de médicos no Estado<sup>147</sup>. Por outro lado, um estudo que avaliou o PMM mostrou que o programa reduziu as internações por condições sensíveis à atenção primária, em pelo menos 35% no período investigado, mas com diferenças importantes entre os estados<sup>148</sup>. Neste trabalho, o PMM apresentou impacto positivo e superior a ESF.

De acordo com o modelo final, a disponibilidade de medicamentos para asma no Programa “Aqui tem Farmácia Popular” contribuiu de forma significativa para redução das internações por asma, embora demonstre pequena influência sobre o desfecho. A redução das taxas de internação mesmo antes da introdução dos medicamentos para asma no programa, pode ter sido, em parte, resultado da oferta de medicamentos para asma na atenção primária, que teve início em 2008, depois que foi concluído o processo de descentralização dos recursos para compra desses medicamentos pelo Ministério da Saúde<sup>15</sup>.

Sistemas de copagamento para aquisição de medicamentos existem em diversos países. Nos Estados Unidos, o *Medicare Part D* oferece cobertura para alguns medicamentos, por meio do sistema de copagamento, auxiliando pacientes a cobrir custos<sup>7</sup>. Na Austrália, O *Pharmaceutical Benefit Scheme* (PBS), teve início em 1948, oferecendo medicamentos gratuitos para pensionistas. Atualmente, o PBS é parte da política nacional de medicamentos mais ampla do governo australiano, e tem como objetivo atender as demandas de medicamentos e serviços da população por meio de copagamento<sup>8</sup>.

Contudo, estudos que avaliaram o impacto de políticas de copagamento são escassos, especialmente aqueles que avaliam o efeito dessas políticas na asma. Sabe-se que o uso adequado de medicamentos para asma pode reduzir o número de consultas ambulatoriais, atendimentos de emergência e internações<sup>149</sup>. Por esse motivo, o acesso aos medicamentos por meio de políticas de copagamento parece ter potencial para contribuir com a prevenção de exacerbação de doenças crônicas e redução de gastos com serviços de saúde.

Dois estudos realizados no Canadá mostraram que o aumento da parcela de contribuição de pacientes na compra de medicamentos em programas de copagamento, reduziu a utilização de medicamentos para asma na população pediátrica<sup>10</sup> e idosa<sup>11</sup>. Nos Estados Unidos, as descobertas sobre o impacto das mudanças no *design* do benefício foram mistas. Fung et al. mostraram uma redução

no uso de corticoides inalatórios com a redução da cobertura de medicamentos pelo *Medicare*<sup>150</sup>. Já Crown et al. sugeriram que o aumento da contribuição para obtenção de medicamentos não causa um efeito significativo nos padrões de tratamento dos pacientes<sup>151</sup>.

Em uma revisão que buscou avaliar a relação entre o compartilhamento de custos de medicamentos com adesão ao tratamento; resultados clínicos, e econômicos, 85% dos artigos avaliados mostraram que uma crescente participação do paciente de custos com medicamentos foi significativamente associado a uma diminuição na adesão ao tratamento. Os autores concluíram que o aumento de custos arcados pelo paciente foi associado ao declínio na adesão à medicação, que por sua vez foi associado a desfechos de saúde mais desfavoráveis<sup>152</sup>.

É necessário cautela na interpretação desses dados, uma vez que a análise se baseou em número de farmácias credenciadas ao “Aqui tem Farmácia Popular”, o que não representa uma medida tão sensível de avaliação do programa, quanto a taxa de dispensação de medicamentos para tratamento da asma, por exemplo. Este parâmetro até foi solicitado ao Ministério da Saúde por meio do e-sic, contudo, os dados foram disponibilizados de maneira incompleta o que inviabilizou esta análise.

Apesar de significativa, a pequena contribuição do programa “Aqui tem Farmácia Popular” para a redução das taxas de internação por asma, possivelmente está relacionada ao condicionamento da ampliação do programa à iniciativa privada, concentrando-se principalmente nos centros urbanos, bem como à carência da atuação do farmacêutico quanto as orientações de uso de medicamentos para tratamento de asma, durante a dispensação do medicamento. Quanto a modalidade de copagamento ou gratuidade, o curto período de disponibilidade de medicamentos por copagamento (apenas 8 meses), pode tornar a contribuição da modalidade copagamento quase negligenciável, sugerindo que a contribuição do PFPB para a redução das internações por asma se deve basicamente a gratuidade dos medicamentos.

Além disso, a análise conduzida considerou a taxa de farmácia credenciadas ao ATFP mesmo nos anos em que ainda não havia medicamentos para asma disponíveis no programa. Para correção desse fator, foi testado o comportamento das variáveis atribuindo valor igual a zero como taxa de estabelecimentos credenciados ao ATFP nos anos de 2007 a 2009 (em que não havia medicamentos para asma). O



resultado dessa análise foi praticamente o mesmo em todas as regressões, mostrando que o período de 2007 a 2009 não gerou impacto nas internações, possivelmente em razão do menor número de estabelecimentos credenciados nesse período, quando comparado aos anos posteriores.

A dispensações de medicamentos para a asma devem ser acompanhadas da orientação farmacêutica, especialmente para o tratamento da asma, uma vez que esses medicamentos só são efetivos quando utilizados adequadamente. Evidências apontam que quando os dispositivos inalatórios não são utilizados corretamente, pouco ou nenhum medicamento chega aos pulmões<sup>149</sup>. Um estudo mostrou que a maioria dos pacientes com asma não usam os dispositivos corretamente, apesar de muitos terem segurança em sua técnica. Isso destaca a falta de compreensão da importância da técnica de uso correta dos dispositivos na asma, em que o farmacêutico pode contribuir com orientações<sup>153</sup>.

Para garantir a efetividade do tratamento é importante que a dispensação não se restrinja apenas à entrega do medicamento. O médico prescritor e o farmacêutico devem promover as condições para que o paciente faça uso do medicamento da melhor maneira possível. Uma revisão sistemática mostrou que farmacêuticos de farmácias comunitárias podem desempenhar um papel efetivo na triagem de pessoas com asma pouco controlada e com DPOC não diagnosticada, além de intervir para o manejo dessas doenças<sup>154</sup>.

A triagem de pacientes com asma em farmácias é factível, visto que a literatura oferece diversos instrumentos, especialmente questionários para avaliação do controle dessa doença<sup>155, 156</sup>, embora poucos já tenham sido validados para o português. Há também a possibilidade de avaliação por meio de métodos objetivos, como leituras de pico de fluxo expiratório (PFE)<sup>154</sup>, além do treinamento para uso dos dispositivos inalatórios.

## **6 LIMITAÇÕES DA PESQUISA**

Como limitações deste trabalho cabe destacar que vários fatores de risco para desenvolvimento/exacerbação da asma não foram incluídos nas regressões em razão da indisponibilidade de dados, em nível municipal. Não foram incluídos fatores de risco importantes tais como: uso frequente de beta-agonista de longa duração (LABA), uso inadequado de corticoides, baixo volume expiratório máximo no 1º segundo,

problemas psicológicos, exposição ao tabagismo, comorbidades (obesidade, rinosinusite crônica, alergia a alimentos), prematuridade, baixo peso ao nascer e grande aumento de peso durante a infância.

Em relação a variável Farmácia Popular, os dados consistem em taxa de farmácias por 100.000 habitantes, o que não expressa precisamente a quantidade e variabilidade do uso dos medicamentos para asma entre municípios. O objetivo inicial do trabalho era coletar dados de dispensação de medicamentos em todos os municípios brasileiros, contudo não se conseguiu a disponibilização completa desses dados pelo Ministério da Saúde, tornando inviável esta análise, como abordado anteriormente.

A escolha de dados secundários agregados, condiciona os tipos de estudos que podem ser conduzidos. Neste trabalho, os dados agregados impedem inferências em nível individual (falácia ecológica). Além disso, esse tipo de estudo dificulta o controle de fatores de confusão, como mencionado anteriormente.

Há também limitações relacionadas ao diagnóstico da doença, uma vez que há dificuldade em se diagnosticar asma em crianças menores de cinco anos, o que pode contribuir para superestimar ou subestimar os dados de internação por asma nessa população.

Por fim, todos os dados sociodemográficos foram retirados do censo de 2010, desconsiderando-se as variações que podem ter ocorrido nesses dados ao longo dos anos.

## 7 CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS

Este trabalho é o primeiro a avaliar o impacto do programa ATFP em internações por asma em pacientes pediátricos, ainda que de modo exploratório.

Este trabalho avaliou o impacto da política nacional de dispensação de medicamentos Aqui Tem Farmácia Popular sobre as internações por asma em pacientes pediátricos, entre o período de 2007 a 2017, em 5565 municípios brasileiros. O PFPB apresentou notável expansão ao longo dos anos, concentrando-se inicialmente nas regiões Sul e Sudeste, e posteriormente avançando para as regiões Centro-Oeste, Norte e Nordeste. A expansão do programa também foi acompanhada por considerável aumento de investimentos do governo federal. Ao longo do período estudado 15,3 bilhões de reais foram investidos.

Em contraste, este trabalho mostrou que o Brasil tem apresentado uma redução das taxas de internações, antes mesmo da introdução dos medicamentos para tratamento da asma no programa ATFP, possivelmente resultado de outras intervenções como por exemplo, a introdução de medicamentos para asma na atenção primária. Durante todo período ocorreram 1.097.442 internações, cerca de 80% destas são internações de pacientes de 0 a 9 anos.

Os resultados deste trabalho sugerem que o ATFP contribuiu pouco, mas de maneira significativa, para a redução das internações por asma em pacientes de 0 a 9 anos, e que em razão do curto período em que a modalidade copagamento esteve disponível, é possível que esse efeito na redução das internações possa ser atribuído essencialmente a gratuidade dos medicamentos.

Os achados ainda reforçam a importância da orientação farmacêutica para adesão, e efetividade do tratamento. O efeito do ATFP pode ser potencializado com a introdução de serviços clínicos de orientação sobre uso correto de dispositivos e triagem de pacientes com asma sem controle, e acompanhamento farmacoterapêutico.

Como perspectivas, é possível que o uso de outra variável mais sensível de avaliação do programa, como taxa de dispensação de medicamentos, demonstre resultados mais condizentes com a realidade. A condução de outros estudos epidemiológicos, como coortes, também seria importante para avaliação do programa em nível individual, de modo a complementar os achados no presente trabalho.

Além disso, também pode ser desenvolvidos novos estudos como este a fim de avaliar o impacto deste Programa sobre dados de morbidade e mortalidade de outras doenças atendidas.

## 8 REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. 10 facts on asthma 2017 [10 dez. 2017]. Available from: <http://www.who.int/features/factfiles/asthma/en/>.
2. Global Initiative for Asthma. Global Strategy For Asthma Management and Prevention. 2018.
3. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Portaria SAS/MS nº 1.317, de 25 de novembro de 2013. ASMA, (2013).
4. Global Initiative for Asthma (GINA). Pocket Guide For Asthma Management And Prevention: A Pocket Guide for Physicians and Nurses Updated 2015 (for Adults and Children Older than 5 Years). 2015.
5. Silversides A. Need to lobby for access to asthma medications. CMAJ : Canadian Medical Association Journal. 2007;176(9):1263-4.
6. Lougheed MD, Garvey N, Chapman KR, Cicutto L, Dales R, Day AG, et al. The Ontario Asthma Regional Variation Study: emergency department visit rates and the relation to hospitalization rates. Chest. 2006;129(4):909-17.
7. Agency for Healthcare Research and Quality. ¿Cómo funciona la cobertura de Medicare? [Internet]. U.S. Department of Health and Human Services; 2018 [22 jan 2018.]. Available from: <<https://archive.ahrq.gov/consumer/insuranceqasp/insuranceqa7sp.htm>>.
8. Australian Government. The Pharmaceutical Benefits Scheme. In: Department of Health, editor. 2018.
9. Holst J, Giovanella L, Andrade GCLd. Porque não instituir copagamento no Sistema Único de Saúde: efeitos nocivos para o acesso a serviços e a saúde dos cidadãos. Saúde em Debate. 2016;40:213-26.
10. Kozyrskyj AL, Mustard CA, Cheang MS, Simons FE. Income-based drug benefit policy: impact on receipt of inhaled corticosteroid prescriptions by Manitoba children with asthma. CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne. 2001;165(7):897-902.
11. Dormuth CR, Glynn RJ, Neumann P, Maclure M, Brookhart AM, Schneeweiss S. Impact of two sequential drug cost-sharing policies on the use of inhaled medications in older patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. Clinical therapeutics. 2006;28(6):964-78; discussion 2-3.
12. Brasil. Ministério da Saúde. Sistema de Informações Hospitalares – SIH/SUS 2017 [10 dez. 2017]. Available from: [www.datasus.com.br](http://www.datasus.com.br).
13. Cardoso TdA, Roncada C, da Silva ER, 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. Jornal Brasileiro de Pneumologia. 2017;43(3):163-8.
14. The Global Asthma Network. The Global Asthma Report 2014. Auckland, New Zealand:: 2014.
15. Caderno de atenção básica: doenças respiratórias crônicas, (2010).
16. Brasil. Lei nº 10.858, de 13 de abril de 2004. Autoriza a Fundação Oswaldo Cruz - Fiocruz a disponibilizar medicamentos, mediante ressarcimento, e dá outras providências. In: Presidência da República. Casa Civil. Subchefia para Assuntos Jurídicos, editor. Brasil (Brasília).2004.
17. Brasil. Portaria nº 491, de 9 de março de 2006. Dispõe sobre a expansão do Programa “Farmácia Popular do Brasil”. In: GABINETE DO MINISTRO, editor. Brasília2006.

18. Farmácia Popular - Sobre o programa, (2017).
19. Langlois EV, Becerril Montekio V, Young T, Song K, Alcalde-Rabanal J, Tran N. Enhancing evidence informed policymaking in complex health systems: lessons from multi-site collaborative approaches. *Health Research Policy and Systems*. 2016;14:20.
20. Allen TW. Return to play following exercise-induced bronchoconstriction. *Clinical journal of sport medicine : official journal of the Canadian Academy of Sport Medicine*. 2005;15(6):421-5.
21. Weiss KB, Gergen PJ, Wagener DK. Breathing better or wheezing worse? The changing epidemiology of asthma morbidity and mortality. *Annual review of public health*. 1993;14:491-513.
22. Schatz M, Camargo CA, Jr. The relationship of sex to asthma prevalence, health care utilization, and medications in a large managed care organization. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 2003;91(6):553-8.
23. Beasley R, Semprini A, Mitchell EA. Risk factors for asthma: is prevention possible? *The Lancet*. 2015;386(9998):1075-85.
24. Lieberoth S, Gade EJ, Brok J, Backer V, Thomsen SF. Age at menarche and risk of asthma: systematic review and meta-analysis. *J Asthma*. 2014;51(6):559-65.
25. Sonnenschein-van der Voort AM, Arends LR, de Jongste JC, Annesi-Maesano I, Arshad SH, Barros H, et al. Preterm birth, infant weight gain, and childhood asthma risk: a meta-analysis of 147,000 European children. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2014;133(5):1317-29.
26. Mebrahtu TF, Feltbower RG, Greenwood DC, Parslow RC. Birth weight and childhood wheezing disorders: a systematic review and meta-analysis. *Journal of epidemiology and community health*. 2015;69(5):500-8.
27. den Dekker HT, Sonnenschein-van der Voort AMM, de Jongste JC, Annesi-Maesano I, Arshad SH, Barros H, et al. Early growth characteristics and the risk of reduced lung function and asthma: A meta-analysis of 25,000 children. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2016;137(4):1026-35.
28. Xu XF, Li YJ, Sheng YJ, Liu JL, Tang LF, Chen ZM. Effect of low birth weight on childhood asthma: a meta-analysis. *BMC pediatrics*. 2014;14:275.
29. Been JV, Lugtenberg MJ, Smets E, van Schayck CP, Kramer BW, Mommers M, et al. Preterm birth and childhood wheezing disorders: a systematic review and meta-analysis. *PLoS medicine*. 2014;11(1):e1001596.
30. Sevelsted A, Stokholm J, Bisgaard H. Risk of Asthma from Cesarean Delivery Depends on Membrane Rupture. *The Journal of pediatrics*. 2016;171:38-42.e1-4.
31. Huang L, Chen Q, Zhao Y, Wang W, Fang F, Bao Y. Is elective cesarean section associated with a higher risk of asthma? A meta-analysis. *J Asthma*. 2015;52(1):16-25.
32. Akobeng AK, Heller RF. Assessing the population impact of low rates of breast feeding on asthma, coeliac disease and obesity: the use of a new statistical method. *Archives of disease in childhood*. 2007;92(6):483-5.
33. Gdalevich M, Mimouni D, Mimouni M. Breast-feeding and the risk of bronchial asthma in childhood: a systematic review with meta-analysis of prospective studies. *The Journal of pediatrics*. 2001;139(2):261-6.
34. Alduraywish SA, Lodge CJ, Campbell B, Allen KJ, Erbas B, Lowe AJ. The march from early life food sensitization to allergic disease: a systematic review and meta-analyses of birth cohort studies. 2016;71(1):77-89.

35. Osborn DA, Sinn JK, Jones LJ. Infant formulas containing hydrolysed protein for prevention of allergic disease and food allergy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;3:Cd003664.
36. Crider KS, Cordero AM, Qi YP, Mulinare J, Dowling NF, Berry RJ. Prenatal folic acid and risk of asthma in children: a systematic review and meta-analysis. *The American journal of clinical nutrition.* 2013;98(5):1272-81.
37. Yang L, Jiang L, Bi M, Jia X, Wang Y, He C, et al. High dose of maternal folic acid supplementation is associated to infant asthma. *Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association.* 2015;75:88-93.
38. Veeranki SP, Gebretsadik T, Mitchel EF, Tylavsky FA, Hartert TV, Cooper WO, et al. Maternal Folic Acid Supplementation during Pregnancy and Early Childhood Asthma. *Epidemiology (Cambridge, Mass).* 2015;26(6):934-41.
39. Beckhaus AA, Garcia-Marcos L, Forno E, Pacheco-Gonzalez RM, Celedon JC, Castro-Rodriguez JA. Maternal nutrition during pregnancy and risk of asthma, wheeze, and atopic diseases during childhood: a systematic review and meta-analysis. *Allergy.* 2015;70(12):1588-604.
40. Song H, Yang L, Jia C. Maternal vitamin D status during pregnancy and risk of childhood asthma: A meta-analysis of prospective studies. *Molecular nutrition & food research.* 2017;61(5).
41. Patelarou E, Giourgouli G, Lykeridou A, Vrioni E, Fotos N, Siamaga E, et al. Association between biomarker-quantified antioxidant status during pregnancy and infancy and allergic disease during early childhood: a systematic review. *Nutrition reviews.* 2011;69(11):627-41.
42. Koppelman GH, Paternoster L, Wolsk HM, Chawes BL, Litonjua AA, Hollis BW, et al. Prenatal vitamin D supplementation reduces risk of asthma/recurrent wheeze in early childhood: A combined analysis of two randomized controlled trials. *Nature genetics.* 2017;12(10):e0186657.
43. Kwon HL, Belanger K, Bracken MB. Effect of pregnancy and stage of pregnancy on asthma severity: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;190(5):1201-10.
44. Forno E, Young OM, Kumar R, Simhan H, Celedon JC. Maternal obesity in pregnancy, gestational weight gain, and risk of childhood asthma. *Pediatrics.* 2014;134(2):e535-46.
45. Osborn DA, Sinn JK. Probiotics in infants for prevention of allergy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013(3):Cd006474.
46. Vliagoftis H, Kouranos VD, Betsi GI, Falagas ME. Probiotics for the treatment of allergic rhinitis and asthma: systematic review of randomized controlled trials. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology.* 2008;101(6):570-9.
47. Azad MB, Coneys JG, Kozyrskyj AL, Field CJ, Ramsey CD, Becker AB, et al. Probiotic supplementation during pregnancy or infancy for the prevention of asthma and wheeze: systematic review and meta-analysis. *Bmj.* 2013;347:f6471.
48. Elazab N, Mendy A, Gasana J, Vieira ER, Quizon A, Forno E. Probiotic administration in early life, atopy, and asthma: a meta-analysis of clinical trials. *Pediatrics.* 2013;132(3):e666-76.
49. Zuccotti G, Meneghin F, Aceti A, Barone G, Callegari ML, Di Mauro A, et al. Probiotics for prevention of atopic diseases in infants: systematic review and meta-analysis. *Allergy.* 2015;70(11):1356-71.

50. Burney P, Potts J, Makowska J, Kowalski M, Phillips J, Gnatiuc L, et al. A case-control study of the relation between plasma selenium and asthma in European populations: a GAL2EN project. *Allergy*. 2008;63(7):865-71.
51. Schindler T, Sinn JK, Osborn DA. Polyunsaturated fatty acid supplementation in infancy for the prevention of allergy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;10:Cd010112.
52. Cheng J, Pan T, Ye GH, Liu Q. Calorie controlled diet for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005(3):Cd004674.
53. Pogson Z, McKeever T. Dietary sodium manipulation and asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011(3):Cd000436.
54. Flaherman V, Rutherford GW. A meta-analysis of the effect of high weight on asthma. *Archives of disease in childhood*. 2006;91(4):334-9.
55. Adeniyi FB, Young T. Weight loss interventions for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012(7):Cd009339.
56. Baumann S, Lorentz A. Obesity - a promoter of allergy? *International archives of allergy and immunology*. 2013;162(3):205-13.
57. Rzehak P, Wijga AH, Keil T, Eller E, Bindsvlev-Jensen C, Smit HA, et al. Body mass index trajectory classes and incident asthma in childhood: results from 8 European Birth Cohorts--a Global Allergy and Asthma European Network initiative. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2013;131(6):1528-36.
58. Chen YC, Tu YK, Huang KC, Chen PC, Chu DC, Lee YL. Pathway from central obesity to childhood asthma. Physical fitness and sedentary time are leading factors. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(10):1194-203.
59. Peng J, Huang Y. Meta-analysis of the association between asthma and serum levels of high-density lipoprotein cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol. *J Asthma*. 2017;118(1):61-5.
60. Rajan JP, Wineinger NE, Stevenson DD, White AA. Prevalence of aspirin-exacerbated respiratory disease among asthmatic patients: A meta-analysis of the literature. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2015;135(3):676-81.e1.
61. Morales DR, Lipworth BJ, Guthrie B, Jackson C, Donnan PT, Santiago VH. Safety risks for patients with aspirin-exacerbated respiratory disease after acute exposure to selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs and COX-2 inhibitors: Meta-analysis of controlled clinical trials. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2014;134(1):40-5.
62. Shaheen S, Potts J, Gnatiuc L, Makowska J, Kowalski ML, Joos G, et al. The relation between paracetamol use and asthma: a GA2LEN European case-control study. *The European respiratory journal*. 2008;32(5):1231-6.
63. Cheelo M, Lodge CJ, Dharmage SC, Simpson JA, Matheson M, Heinrich J, et al. Paracetamol exposure in pregnancy and early childhood and development of childhood asthma: a systematic review and meta-analysis. *Archives of disease in childhood*. 2015;100(1):81-9.
64. Salpeter SR, Buckley NS, Ormiston TM, Salpeter EE. Meta-analysis: effect of long-acting beta-agonists on severe asthma exacerbations and asthma-related deaths. *Ann Intern Med*. 2006;144(12):904-12.
65. Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Meta-analysis: respiratory tolerance to regular beta2-agonist use in patients with asthma. *Ann Intern Med*. 2004;140(10):802-13.
66. Salpeter SR, Wall AJ, Buckley NS. Long-acting beta-agonists with and without inhaled corticosteroids and catastrophic asthma events. *Am J Med*. 2010;123(4):322-8.e2.



67. Walters EH, Gibson PG, Lasserson TJ, Walters JA. Long-acting beta2-agonists for chronic asthma in adults and children where background therapy contains varied or no inhaled corticosteroid. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007(1):Cd001385.
68. McMahon AW, Levenson MS, McEvoy BW, Mosholder AD, Murphy D. Age and risks of FDA-approved long-acting beta(2)-adrenergic receptor agonists. *Pediatrics.* 2011;128(5):e1147-54.
69. Rodrigo GJ, Moral VP, Marcos LG, Castro-Rodriguez JA. Safety of regular use of long-acting beta agonists as monotherapy or added to inhaled corticosteroids in asthma. A systematic review. *Pulmonary pharmacology & therapeutics.* 2009;22(1):9-19.
70. Hirst C, Calingaert B, Stanford R, Castellsague J. Use of long-acting beta-agonists and inhaled steroids in asthma: meta-analysis of observational studies. *J Asthma.* 2010;47(4):439-46.
71. Szabo SM, Levy AR, Gooch KL, Bradt P, Wijaya H, Mitchell I. Elevated risk of asthma after hospitalization for respiratory syncytial virus infection in infancy. *Paediatr Respir Rev.* 2013;13 Suppl 2:S9-15.
72. Perez-Yarza EG, Moreno A, Lazaro P, Mejias A, Ramilo O. The association between respiratory syncytial virus infection and the development of childhood asthma: a systematic review of the literature. *The Pediatric infectious disease journal.* 2007;26(8):733-9.
73. Pastacaldi C, Lewis P, Howarth P. Staphylococci and staphylococcal superantigens in asthma and rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Allergy.* 2011;66(4):549-55.
74. 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 and immunology.* 2015;33(1):3-7.
75. Cates CJ, Rowe BH. Vaccines for preventing influenza in people with asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013(2):Cd000364.
76. Linehan MF, Nurmatov U, Frank TL, Niven RM, Baxter DN, Sheikh A. Does BCG vaccination protect against childhood asthma? Final results from the Manchester Community Asthma Study retrospective cohort study and updated systematic review and meta-analysis. *The Journal of allergy and clinical immunology.* 2014;133(3):688-95.e14.
77. Ponte EV, Cruz AA, Athanazio R, Carvalho-Pinto R, Fernandes FL, Barreto ML, et al. Urbanization is associated with increased asthma morbidity and mortality in Brazil. *The clinical respiratory journal.* 2016.
78. Robinson CL, Baumann LM, Romero K, Combe JM, Gomez A, Gilman RH, et al. Effect of urbanisation on asthma, allergy and airways inflammation in a developing country setting. *Thorax.* 2011;66(12):1051-7.
79. Wong GW, Chow CM. Childhood asthma epidemiology: insights from comparative studies of rural and urban populations. *Pediatric pulmonology.* 2008;43(2):107-16.
80. Modig L, Toren K, Janson C, Jarvholm B, Forsberg B. Vehicle exhaust outside the home and onset of asthma among adults. *The European respiratory journal.* 2009;33(6):1261-7.
81. Anderson HR, Ruggles R, Pandey KD, Kapetanakis V, Brunekreef B, Lai CKW, et al. Ambient particulate pollution and the world-wide prevalence of asthma, rhinoconjunctivitis and eczema in children: Phase One of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Occupational and Environmental Medicine.* 2010;67(5):293.

82. Pennington AF, Strickland MJ, Klein M, Zhai X, Bates JT, Drews-Botsch C, et al. Exposure to mobile source air pollution in early life and childhood asthma incidence: The Kaiser Air Pollution and Pediatric Asthma Study. *Epidemiology (Cambridge, Mass)*. 2017.
83. Delamater PL, Finley AO, Banerjee S. An analysis of asthma hospitalizations, air pollution, and weather conditions in Los Angeles County, California. *The Science of the total environment*. 2012;425:110-8.
84. Arbex MA, Martins LC, de Oliveira RC, Pereira LA, Arbex FF, Cancado JE, et al. Air pollution from biomass burning and asthma hospital admissions in a sugar cane plantation area in Brazil. *Journal of epidemiology and community health*. 2007;61(5):395-400.
85. Barone-Adesi F, Dent JE, Dajnak D, Beevers S, Anderson HR, Kelly FJ, et al. Long-Term Exposure to Primary Traffic Pollutants and Lung Function in Children: Cross-Sectional Study and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015;10(11):e0142565.
86. Gehring U, Wijga AH, Hoek G, Bellander T, Berdel D, Bruske I, et al. Exposure to air pollution and development of asthma and rhinoconjunctivitis throughout childhood and adolescence: a population-based birth cohort study. *The Lancet Respiratory medicine*. 2015;3(12):933-42.
87. Jacquemin B, Siroux V, Sanchez M, Carsin AE, Schikowski T, Adam M, et al. Ambient air pollution and adult asthma incidence in six European cohorts (ESCAPE). *Environmental health perspectives*. 2015;123(6):613-21.
88. Karakatsani A, Analitis A, Perifanou D, Ayres JG, Harrison RM, Kotronarou A, et al. Particulate matter air pollution and respiratory symptoms in individuals having either asthma or chronic obstructive pulmonary disease: a European multicentre panel study. *Environmental health : a global access science source*. 2012;11:75.
89. Ponka A, Virtanen M. Asthma and ambient air pollution in Helsinki. *Journal of epidemiology and community health*. 1996;50 Suppl 1:s59-62.
90. Sunyer J, Spix C, Quenel P, Ponce-de-Leon A, Ponka A, Barumandzadeh T, et al. Urban air pollution and emergency admissions for asthma in four European cities: the APHEA Project. *Thorax*. 1997;52(9):760-5.
91. Zhang S, Li G, Tian L, Guo Q, Pan X. Short-term exposure to air pollution and morbidity of COPD and asthma in East Asian area: A systematic review and meta-analysis. *Environmental research*. 2016;148:15-23.
92. Anderson HR, Ruggles R, Pandey KD, Kapetanakis V, Brunekreef B, Lai CK, et al. Ambient particulate pollution and the world-wide prevalence of asthma, rhinoconjunctivitis and eczema in children: Phase One of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Occup Environ Med*. 2010;67(5):293-300.
93. Bowatte G, Lodge C, Lowe AJ, Erbas B, Perret J, Abramson MJ, et al. The influence of childhood traffic-related air pollution exposure on asthma, allergy and sensitization: a systematic review and a meta-analysis of birth cohort studies. *Allergy*. 2015;70(3):245-56.
94. Gasana J, Dillikar D, Mendy A, Forno E, Ramos Vieira E. Motor vehicle air pollution and asthma in children: a meta-analysis. *Environmental research*. 2012;117:36-45.
95. Hehua Z, Qing C, Shanyan G, Qijun W, Yuhong Z. The impact of prenatal exposure to air pollution on childhood wheezing and asthma: A systematic review. *Environmental research*. 2017;159:519-30.
96. Khreis H, Nieuwenhuijsen MJ. Traffic-Related Air Pollution and Childhood Asthma: Recent Advances and Remaining Gaps in the Exposure Assessment

Methods. *International journal of environmental research and public health*. 2017;14(3).

97. Lim H, Kwon HJ, Lim JA, Choi JH, Ha M, Hwang SS, et al. Short-term Effect of Fine Particulate Matter on Children's Hospital Admissions and Emergency Department Visits for Asthma: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of preventive medicine and public health = Yebang Uihakhoe chi*. 2016;49(4):205-19.

98. Orellano P, Quaranta N, Reynoso J, Balbi B, Vasquez J. Effect of outdoor air pollution on asthma exacerbations in children and adults: Systematic review and multilevel meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(3):e0174050.

99. Zheng XY, Ding H, Jiang LN, Chen SW, Zheng JP, Qiu M, et al. Association between Air Pollutants and Asthma Emergency Room Visits and Hospital Admissions in Time Series Studies: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015;10(9):e0138146.

100. Dick S, Doust E, Cowie H, Ayres JG, Turner S. Associations between environmental exposures and asthma control and exacerbations in young children: a systematic review. *BMJ Open*. 2014;4(2):e003827.

101. Goodman JE, Zu K, Loftus CT, Lynch HN, Prueitt RL, Mohar I, et al. Short-term ozone exposure and asthma severity: Weight-of-evidence analysis. *PLoS One*. 2018;160:391-7.

102. Jacquemin B, Schikowski T, Carsin AE, Hansell A, Kramer U, Sunyer J, et al. The role of air pollution in adult-onset asthma: a review of the current evidence. *Seminars in respiratory and critical care medicine*. 2012;33(6):606-19.

103. Lin W, Brunekreef B, Gehring U. Meta-analysis of the effects of indoor nitrogen dioxide and gas cooking on asthma and wheeze in children. *International journal of epidemiology*. 2013;42(6):1724-37.

104. Banderali G, Martelli A, Landi M, Moretti F, Betti F, Radaelli G, et al. Short and long term health effects of parental tobacco smoking during pregnancy and lactation: a descriptive review. *Journal of translational medicine*. 2015;13:327.

105. Burke H, Leonardi-Bee J, Hashim A, Pine-Abata H, Chen Y, Cook DG, et al. Prenatal and passive smoke exposure and incidence of asthma and wheeze: systematic review and meta-analysis. *Pediatrics*. 2012;129(4):735-44.

106. Cook DG, Strachan DP. Parental smoking, bronchial reactivity and peak flow variability in children. *Thorax*. 1998;53(4):295-301.

107. Cook DG, Strachan DP. Health effects of passive smoking. 3. Parental smoking and prevalence of respiratory symptoms and asthma in school age children. *Thorax*. 1997;52(12):1081-94.

108. Samir S, Colin Y, Thomas S. Impact of environmental tobacco smoke on children admitted with status asthmaticus in the pediatric intensive care unit. *Pediatric pulmonology*. 2011;46(3):224-9.

109. Silvestri M, Franchi S, Pistorio A, Petecchia L, Rusconi F. Smoke exposure, wheezing, and asthma development: a systematic review and meta-analysis in unselected birth cohorts. *Pediatric pulmonology*. 2015;50(4):353-62.

110. Strachan DP, Cook DG. Health effects of passive smoking. 6. Parental smoking and childhood asthma: longitudinal and case-control studies. *Thorax*. 1998;53(3):204-12.

111. Zheng X, Guan W, Zheng J, Ye P, Liu S, Zhou J, et al. Smoking influences response to inhaled corticosteroids in patients with asthma: a meta-analysis. *Curr Med Res Opin*. 2012;28(11):1791-8.

112. Zhang L, He L, Gong J, Liu C. Risk Factors Associated with Irreversible Airway Obstruction in Asthma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BioMed research international*. 2016;2016:9868704.
113. Antova T, Pattenden S, Brunekreef B, Heinrich J, Rudnai P, Forastiere F, et al. Exposure to indoor mould and children's respiratory health in the PATY study. *Journal of epidemiology and community health*. 2008;62(8):708-14.
114. Tischer CG, Hohmann C, Thiering E, Herbarth O, Muller A, Henderson J, et al. Meta-analysis of mould and dampness exposure on asthma and allergy in eight European birth cohorts: an ENRIECO initiative. *Allergy*. 2011;66(12):1570-9.
115. Sauni R, Uitti J, Jauhiainen M, Kreiss K, Sigsgaard T, Verbeek JH. Remediating buildings damaged by dampness and mould for preventing or reducing respiratory tract symptoms, infections and asthma (Review). *Evid Based Child Health*. 2013;8(3):944-1000.
116. Quansah R, Jaakkola MS, Hugg TT, Heikkinen SA, Jaakkola JJ. Residential dampness and molds and the risk of developing asthma: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2012;7(11):e47526.
117. Sharpe RA, Bearman N, Thornton CR, Husk K, Osborne NJ. Indoor fungal diversity and asthma: a meta-analysis and systematic review of risk factors. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2015;135(1):110-22.
118. MacDonald C, Sternberg A, Hunter PR. A systematic review and meta-analysis of interventions used to reduce exposure to house dust and their effect on the development and severity of asthma. *Environmental health perspectives*. 2007;115(12):1691-5.
119. Richardson G, Eick S, Jones R. How is the indoor environment related to asthma?: literature review. *Journal of advanced nursing*. 2005;52(3):328-39.
120. Simons E, To T, Dell S. The population attributable fraction of asthma among Canadian children. *Canadian journal of public health = Revue canadienne de sante publique*. 2011;102(1):35-41.
121. Kilburn S, Lasserson TJ, McKean M. Pet allergen control measures for allergic asthma in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003(1):Cd002989.
122. Lodge CJ, Allen KJ, Lowe AJ, Hill DJ, Hosking CS, Abramson MJ, et al. Perinatal cat and dog exposure and the risk of asthma and allergy in the urban environment: a systematic review of longitudinal studies. *Clinical & developmental immunology*. 2012;2012:176484.
123. Lodrup Carlsen KC, Roll S, Carlsen KH, Mowinckel P, Wijga AH, Brunekreef B, et al. Does pet ownership in infancy lead to asthma or allergy at school age? Pooled analysis of individual participant data from 11 European birth cohorts. *PLoS One*. 2012;7(8):e43214.
124. Takkouche B, Gonzalez-Barcala FJ, Etminan M, Fitzgerald M. Exposure to furry pets and the risk of asthma and allergic rhinitis: a meta-analysis. *Allergy*. 2008;63(7):857-64.
125. Maas T, Kaper J, Sheikh A, Knottnerus JA, Wesseling G, Dompeling E, et al. Mono and multifaceted inhalant and/or food allergen reduction interventions for preventing asthma in children at high risk of developing asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(3):Cd006480.
126. Guerra S, Sherrill DL, Martinez FD, Barbee RA. Rhinitis as an independent risk factor for adult-onset asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2002;109(3):419-25.

127. Shaaban R, Zureik M, Soussan D, Neukirch C, Heinrich J, Sunyer J, et al. Rhinitis and onset of asthma: a longitudinal population-based study. *Lancet* (London, England). 2008;372(9643):1049-57.
128. Alfradique ME, Bonolo PdF, Dourado I, Lima-Costa MF, Macinko J, Mendonça CS, et al. Internações por condições sensíveis à atenção primária: a construção da lista brasileira como ferramenta para medir o desempenho do sistema de saúde (Projeto ICSAP - Brasil). *Cadernos de Saúde Pública*. 2009;25:1337-49.
129. PORTARIA Nº 221, DE 17 DE ABRIL DE 2008, (2008).
130. Fattore GL, Santos CA, Barreto ML. Social determinants of childhood asthma symptoms: an ecological study in urban Latin America. *Journal of community health*. 2014;39(2):355-62.
131. Fattore GL, Santos CA, Barreto ML. Socioeconomic and environmental determinants of adolescent asthma in urban Latin America: an ecological analysis. *Cad Saude Publica*. 2015;31(11):2367-78.
132. Miles C, Arden-Close E, Thomas M, Bruton A, Yardley L, Hankins M, et al. Barriers and facilitators of effective self-management in asthma: systematic review and thematic synthesis of patient and healthcare professional views. *NPJ Primary Care Respiratory Medicine*. 2017;27:57.
133. Wade S, Weil C, Holden G, Mitchell H, Evans R, 3rd, Kruszon-Moran D, et al. Psychosocial characteristics of inner-city children with asthma: a description of the NCICAS psychosocial protocol. National Cooperative Inner-City Asthma Study. *Pediatric pulmonology*. 1997;24(4):263-76.
134. Wooldridge JrM. *The Nature of Econometrics and Economic Data In: Worls M, editor. Introductory Econometrics A Modern Approach*. Mason, OH South-Western; 2009.
135. SAGE. *Aqui Tem Farmácia Popular (Rede Conveniada)*: Ministério da Saúde; 2018 [cited 23 mai 2018]. Available from: <http://sage.saude.gov.br/#>.
136. IBGE. *Atlas do Desenvolvimento Humano do Brasil* [Internet]: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística; 2010 [20 dez 2017]. Available from: <http://atlasbrasil.org.br/2013/pt/download/base/>.
137. Park HA. An introduction to logistic regression: from basic concepts to interpretation with particular attention to nursing domain. *Journal of Korean Academy of Nursing*. 2013;43(2):154-64.
138. Venables W, Ripley B. *Modern Applied Statistics with S*. . 4th ed. ed. New York: Springer; 2002.
139. Yao Y, Zhu L, Li J, Jin Y, He L. Association of HLA-DRB1 Gene Polymorphism with Risk of Asthma: A Meta-Analysis. *Medical science monitor basic research*. 2016;22:80-6.
140. Zhang Y, Zhang J, Tian C, Xiao Y, He C, Li X, et al. The -308 G/A polymorphism in TNF-alpha gene is associated with asthma risk: an update by meta-analysis. *Journal of clinical immunology*. 2011;31(2):174-85.
141. Tang MF, Sy HY, Kong AP, Ko FW, Wang SS, Liu TC, et al. Genetic effects of multiple asthma loci identified by genomewide association studies on asthma and spirometric indices. *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*. 2016;27(2):185-94.
142. Fattore GL, Santos CAdST, Barreto ML. Socioeconomic and environmental determinants of adolescent asthma in urban Latin America: an ecological analysis. *Cadernos de Saúde Pública*. 2015;31:2367-78.

143. Wehrmeister FC, Peres KGdA. Desigualdades regionais na prevalência de diagnóstico de asma em crianças: uma análise da Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios, 2003. *Cadernos de Saúde Pública*. 2010;26:1839-52.
144. RIPSA. Características dos indicadores - Ficha de qualificação 2012. Available from: <http://fichas.ripsa.org.br/2012/>.
145. Santos LA, Oliveira VBd, Caldeira AP. Hospitalizations for conditions susceptible to primary care among children and adolescents in Minas Gerais, Brazil, 1999-2007. *Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil*. 2016;16:169-78.
146. Pazó RG, Frauches DdO, Molina MdCB, Cade NV. Panorama das internações por condições sensíveis à atenção primária no Espírito Santo, Brasil, 2000 a 2014. 2017. 2017;12(39):12.
147. Silva BPd, Stockmann D, Lúcio DdS, Henna E, Rocha MCPd, Junqueira FM. Ampliação do acesso à saúde na região mais vulnerável do estado de São Paulo, Brasil: reflexo do Programa Mais Médicos? *Ciência & Saúde Coletiva*. 2016;21:2899-906.
148. Gonçalves RF, Sousa IMCd, Tanaka OY, Santos CRd, Brito-Silva K, Santos LX, et al. Programa Mais Médicos no Nordeste: avaliação das internações por condições sensíveis à Atenção Primária à Saúde. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2016;21:2815-24.
149. Moore H. Patient education: Asthma inhaler techniques in children (Beyond the Basics). In: Post TW, editor. Waltham, MA.: UpToDate; 2018.
150. Fung V, Tager IB, Brand R, Newhouse JP, Hsu J. The impact of generic-only drug benefits on patients' use of inhaled corticosteroids in a Medicare population with asthma. *BMC Health Services Research*. 2008;8:151-.
151. Crown WH, Berndt E, Baser O, Finkelstein S. Benefit plan design and prescription drug utilization among asthmatics: do copayments matter. *Front Health Policy Res*. 2004;7:95-127.
152. Eaddy MT, Cook CL, O'Day K, Burch SP, Cantrell CR. How Patient Cost-Sharing Trends Affect Adherence and Outcomes: A Literature Review. *Pharmacy and Therapeutics*. 2012;37(1):45-55.
153. Jahedi L, Downie SR, Saini B, Chan H-K, Bosnic-Anticevich S. Inhaler Technique in Asthma: How Does It Relate to Patients' Preferences and Attitudes Toward Their Inhalers? *Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery*. 2017;30(1):42-52.
154. Fathima M, Naik-Panvelkar P, Saini B, Armour CL. The role of community pharmacists in screening and subsequent management of chronic respiratory diseases: a systematic review. *Pharmacy Practice*. 2013;11(4):228-45.
155. Luyt DK, Burton P, Brooke AM, Simpson H. Wheeze in preschool children and its relation with doctor diagnosed asthma. *Archives of disease in childhood*. 1994;71(1):24-30.
156. Alonso Lebrero E. [Utilization and clinical validation of the Spanish version of the Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire (PAQLQ) and the Diary for Caregivers of Asthmatic Children (DCA). VALAIR study]. *Allergologia et immunopathologia*. 2000;28(3):175-83.