

Asma brônquica: uma revisão de literatura

Bronchial Asthma: a literature review

DOI:10.34119/bjhrv6n4-336

Recebimento dos originais: 17/07/2023

Aceitação para publicação: 17/08/2023

Jéssica Xavier Santini

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Paranaense (UNIPAR)

Endereço: Praça Mascarenhas de Moraes, 4282, Centro, Umuarama - PR, CEP: 87502-210

E-mail: jessica.santini@edu.unipar.br

Letícia Casalli Couto

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Paranaense (UNIPAR)

Endereço: Praça Mascarenhas de Moraes, 4282, Centro, Umuarama - PR, CEP: 87502-210

E-mail: leticia.couto@edu.unipar.br

Brenda Passos Besagio

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Paranaense (UNIPAR)

Endereço: Praça Mascarenhas de Moraes, 4282, Centro, Umuarama - PR, CEP: 87502-210

E-mail: brenda.besagio@edu.unipar.br

Emilly Caetano de Andrade

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Paranaense (UNIPAR)

Endereço: Praça Mascarenhas de Moraes, 4282, Centro, Umuarama - PR, CEP: 87502-210

E-mail: emilly.andrade@edu.unipar.br

Gabriela Guerini Cardoso

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Paranaense (UNIPAR)

Endereço: Praça Mascarenhas de Moraes, 4282, Centro, Umuarama - PR, CEP: 87502-210

E-mail: gabriela.cardoso.02@edu.unipar.br

Ana Carolina Bonadio

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Paranaense (UNIPAR)

Endereço: Praça Mascarenhas de Moraes, 4282, Centro, Umuarama - PR, CEP: 87502-210

E-mail: ana.bonadio@edu.unipar.br

Fernanda Biscaro de Carvalho

Pós-Graduada em Dermatologia

Instituição: Universidade Paranaense (UNIPAR)

Endereço: Praça Mascarenhas de Moraes, 4282, Centro, Umuarama - PR, CEP: 87502-210

E-mail: fercarvalho_82@hotmail.com

RESUMO

Como a asma é epidemiologicamente uma das doenças crônicas mais prevalentes no mundo, majoritariamente em crianças e adultos, e causa 250.000 mortes anualmente, é válido dar enfoque a seus subtópicos relativos. A asma brônquica é uma moléstia inflamatória crônica não transmissível, cuja etiologia é multifatorial e predominantemente relativa à genética e ao ambiente. É causadora de diversas manifestações clínicas de múltiplas intensidades, e apresenta múltiplos fatores de risco que abrangem aspectos dietéticos, genéticos e ambientais. Seu tratamento envolve métodos farmacológicos e não farmacológicos, e seu diagnóstico é majoritariamente clínico, além de envolver testes de função pulmonar.

Palavras-chave: síndrome clínica, doença crônica, inflamatória.

ABSTRACT

As asthma is epidemiologically one of the most prevalent chronic diseases in the world, mostly in children and adults, and causes 250,000 deaths annually, it is worth focusing on its relative subtopics. Bronchial asthma is a non-communicable chronic inflammatory disease whose etiology is multifactorial and predominantly related to genetics and the environment. It causes several clinical manifestations of multiple intensities, and presents multiple risk factors that cover dietary, genetic and environmental aspects. Its treatment involves pharmacological and non-pharmacological methods, and its diagnosis is mostly clinical, in addition to involving pulmonary function tests.

Keywords: clinical syndrome, chronic disease, inflammatory.

1 INTRODUÇÃO

A asma consiste em uma das doenças crônicas não transmissíveis mais comuns em crianças e adultos, além de ser uma das mais prevalentes no mundo, também é qualificada por ser uma doença inflamatória crônica das vias aéreas com sintomas respiratórios diversos e limitação do fluxo de ar, fisiologicamente em hiper-reatividade. Quanto a sua causa, é referenciada como consequência de complexas interações genéticas e ambientais e apresenta heterogêneas manifestações clínicas e nos tipos e intensidades da inflamação e remodelação das vias aéreas, sendo os sibilos, apertos no peito e tosse sintomas comuns (PAPI, 2018; PASTORINO, 2019; PADEM, 2019).

Por conseguinte, é válido mencionar a classificação da doença, agrupada em intermitente ou persistente, sendo esta graduada em leve, moderada e grave. Similarmente, há também a seriação de pacientes como alérgicos, não alérgicos, ocupacional, doença respiratória exacerbada pela aspirina, potencialmente fatal, induzida por exercícios e tosse asma variante. (PADEM, 2019).

Outrossim, a asma não apresenta cura, e quanto a seu tratamento os principais são os antiinflamatórios e broncodilatadores, sendo o objetivo dos mesmos atingir um bom controle

da asma, minimizando a carga sintomática e o risco de exacerbações (LOMMATZSCH, 2020; PAPI, 2018). Concernente aos testes diagnósticos, a exemplo dos desafios de metacolina ou manitol ou espirometrial, auxiliam na identificação dessa fisiopatologia subjacente através de avaliações de hiper-reatividade brônquica e mecânica pulmonar, no entanto são imperfeitas e devem ser analisadas no contexto do quadro clínico geral do paciente, abrangendo também a resposta à farmacoterapia (PADEM, 2019).

2 OBJETIVO

O presente estudo objetiva revisar a bibliografia acerca da asma brônquica, com enfoque na epidemiologia, manifestações clínicas, fatores de risco, diagnóstico e tratamentos aplicados na atualidade.

3 METODOLOGIA

Realizou-se uma revisão de literatura com busca em bases de dados eletrônicos como PubMed, LILACS e Scielo, considerando artigos publicados em português e inglês entre os anos de 2016 e 2021.

4 RESULTADOS

4.1 EPIDEMIOLOGIA

A asma é uma síndrome clínica que constitui um grave problema de saúde pública, não só com o impacto social, mas também no aspecto econômico, pois requer muita verba dos serviços de saúde (COELHO, 2016). É considerada a doença crônica não transmissível (DCNT) mais comum da infância e adolescência, estimando-se que existam aproximadamente 300 milhões de indivíduos asmáticos em todo o mundo, com projeção para 2025 de cerca de 400 milhões. Além disso, estima-se que aproximadamente 250.000 pessoas morrem todos os anos devido à asma em nível mundial (KUSCHNIR, 2016).

O papel dos fatores ambientais, comorbidades, influências genômicas e sociais, influenciam a incidência, prevalência, morbidade e mortalidade relacionadas a essa patologia (STERN, 2020). A idade para desenvolvimento da asma pode ser determinada por fatores genéticos em 34% dos casos e por ambientais em 66% deles (COELHO, 2016). Além disso, na infância, a asma é mais comum em meninos, enquanto em adultos é mais comum em mulheres, o que sugere que os hormônios sexuais podem desempenhar um papel na etiologia de algumas formas de asma (STERN, 2020).

No Brasil, a asma foi diagnosticada em mais de 20% das crianças e jovens entre 7 e 14

anos (COELHO, 2016). Entre 2013 e 2014 foi realizado um estudo com adolescentes de 12 a 17 anos, participantes do Estudo de Riscos Cardiovasculares em adolescentes (ERICA) com o objetivo de descrever a prevalência de asma em adolescentes brasileiros. Foram analisados os dados de 74.589 adolescentes e a prevalência geral de asma foi de 13,1%, sendo superior no sexo feminino (14,8%) em relação ao masculino (11,2%) e nos alunos da rede privada (15,9%) em relação àqueles de escolas públicas (12,4%). Além disso, a prevalência foi maior na região Sudeste (14,5%) e nas cidades de São Paulo (16,7%); Belo Horizonte (15,8%) e Goiânia (15,4%). Já a região Norte exibiu a menor prevalência (9,7%) entre as macrorregiões. Ainda, a prevalência foi maior no sexo feminino em todas as capitais e regiões do Brasil (KUSCHNIR, 2016).

4.2 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E FISIOPATOLOGIA

Consiste em uma doença inflamatória crônica heterogênea que afeta as vias aéreas, as quais se tornam hiper-responsivas, ocasionando uma limitação do fluxo de ar que tem como consequência, o surgimento de sintomas como dispneia, sibilos, tosse e opressão torácica retroesternal, sintomatologia variável que geralmente se intensifica no início da manhã ou à noite (DOS SANTOS, 2020; PIZZICHINI, 2020; LEITE, 2020). A hiper-responsividade brônquica é decorrente da acentuada resposta do sistema imunológico a um estímulo que seria inofensivo em pessoas não portadoras da patologia (DOS SANTOS, 2020). A resposta asmática ocorre quando se tem contato com alérgenos como poeira, fumaça, ácaros e pêlo de animais ou em situações de ansiedade, nervosismo ou estresse (PIZZICHINI, 2020; DOS SANTOS, 2020).

A patogênese da asma é desencadeada por meio da liberação de mediadores no epitélio respiratório quando o mesmo interage com antígenos ambientais comumente inofensivos, ácaros, pólenes, determinadas exposições ocupacionais, entre outros. Exemplos desses mediadores epiteliais são as interleucinas IL-33 e IL-25 e a linfopoetina estromal tímica, que vão se envolver na cascata de ativação do sistema imune na mucosa e que, por consequência, ativa as células estruturais do tecido e remodela as células do endotélio, musculatura lisa local e células caliciformes. Todo esse processo envolve células dendríticas, mastócitos, células linfóides inatas, eosinófilos e linfócitos Th2, além dos nervos que atuam nas vias aéreas. A persistente estimulação de alérgenos leva as vias aéreas a adquirir uma inflamação alérgica crônica, o qual ocasiona mudanças estruturais não reversíveis e também a perda gradativa da função pulmonar (CHIU, 2021).

Os distúrbios psicológicos têm associação com a asma pois quando em situações de

estresse se elevam os níveis de cortisol, o qual ocasiona maior resistência aos glicocorticóides que possuem ação antiinflamatória. Esses distúrbios se confrontam por meio de algumas vias imunológicas com o aumento das citocinas IL-6 e IL-1 β relacionadas à neurodegeneração que é fator de risco para a inflamação das vias aéreas, e do IFN- α que reduz a função dos receptores de glicocorticóides. O excesso dos glicocorticóides pode ativar vias imunológicas e ampliar a suscetibilidade à psicopatologias e o acréscimo da liberação de ácido nítrico na asma (LEITE, 2020).

4.3 FATORES DE RISCO

A asma é uma doença pulmonar crônica muito comum. Por mais que a asma não apresenta uma cura, na maior parte das vezes, seus sintomas, como falta de ar, aperto no peito e tosse noturna ou matinal, conseguem ser contornados o que elui ou diminui a exposição aos estopins da asma (alérgenos e irritantes) com base nos dados das recomendações de educação sobre asma e cuidados médicos apropriados (ZAHHRAN *et al*, 2018).

Dentre diversos causadores da asma brônquica, há seis principais fatores que a desencadeiam, como, infecção aguda do trato respiratório superior, mudanças de clima, gases nocivos, desafios de alergia, exercícios extenuantes, e poluição do ar (XING BIN, 2018). Podemos ainda citar como fator, o clima, descobriu-se que no inverno, mais pacientes com asma são causados por infecções do trato respiratório superior, enquanto no outono, mais pacientes com asma são causados por mudanças climáticas, exercícios extenuantes e poluição do ar. Na primavera e no verão, mais pacientes foram afetados pelo desafio alérgico (XING BIN, 2018).

A asma também é caracterizada por alergias, hiperresponsividade das vias aéreas e inflamação brônquica. No entanto, ressalva-se que as infecções virais, especialmente as infecções por vírus sincicial respiratório (VSR), também são um fator chave para causar uma proporção significativa de ataques de asma em crianças pequenas. Vale ressaltar ainda que, tabagismo (também aplica-se em caso de crianças que são fumantes passivas), nível socioeconômico e urbanização também estão associados à asma e bronquiolite aguda (LIN, SHENG-CHIEH MD 2017).

4.4 DIAGNÓSTICO

A asma pode ser diagnosticada clinicamente baseando-se em quatro pilares: uma história detalhada, teste de função pulmonar (pletismografia corporal ou espirometria), investigação relacionada à alergia e medição de biomarcador (aumento de eosinófilos e/ou

FeNo). No entanto, um bom diagnóstico só pode ser feito se considerado todos os achados em conjunto (LOMMATZSCH, 2020).

Além disso, sabe-se que os sintomas da asma são inespecíficos e variam de acordo com cada paciente e com a gravidade da doença, por isso, é importante saber que aqueles indivíduos que apresentam sibilos, falta de ar e tosse (mais frequentemente a noite e de manhã) tem grandes chances de serem asmáticos, mas isso não exclui a possibilidade de ser apenas uma alergia. Já chiados (único sintoma sensível e prevalente em portadores de asma), dispneia noturna e outros sintomas que variam em intensidade e tempo são fortes indicadores para asma. Por outro lado, a produção crônica de expectoração, tosse isolada e dor no peito diminuem a probabilidade de ser asma (SHENOY, 2018).

Outro ponto importante é o fato de que as doenças da parte superior, algumas patologias do sistema cardiovascular e gastrointestinal, as vias respiratórias e também certas condições psiquiátricas fazem parte do diagnóstico diferencial da asma. Uma vez que a insuficiência cardíaca congestiva, por exemplo, pode causar obstrução do fluxo de ar pulmonar e outros problemas que levem a uma respiração ofegante, imitando a asma. Ademais, a disfunção das cordas vocais (VCD) e a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) também se apresentam de formas semelhantes à asma, por isso, é difícil distinguir um do outro principalmente em doenças crônicas (SHENOY, 2018).

Atualmente, pacientes com suspeita de asma devem realizar o teste de broncoprovocação (com metacolina ou manitol) ou espirometria. A metacolina é uma ferramenta sensível para diagnosticar asma, pois estimula diretamente as vias aéreas, se liga à acetilcolina, causa broncoconstrição e obstrui o fluxo de ar, fazendo com que os pacientes portadores da doença tenham uma resposta elevada à sua inalação. Já o pó seco de manitol estimula indiretamente a broncoconstrição, sendo um teste mais específico, por isso, esses testes de broncoprovocação são bastante úteis para descartar asma (SHENOY, 2018).

A excreção fracionada de óxido nítrico (NO) tem sido um marcador indireto de vias aéreas inflamadas em pacientes com suspeita de asma, porém a excreção de NO é mais sensível à inflamações eosinofílicas das vias aéreas e não é tão útil no diagnóstico de asma não eosinofílica. Além disso, alguns estudos relacionam a gravidade das asma com o nível elevado de NO, apesar de não se saber confirmar ao certo, as diretrizes do ATS continuam recomendando o uso de medicações de NO para monitorar as atividades de pacientes com asma (SHENOY, 2018).

Por fim, sabe-se que o teste de desafio de exercício também pode ser usado para diagnosticar esta doença respiratória. No teste, os pacientes aumentam a intensidade de seus

exercícios em uma bicicleta ergométrica ou esteira a cada 2-4 minutos, a fim de atingir um nível elevado de ventilação de aproximadamente 17,5-21,0 vezes seu volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1 basal). Caso esse volume caia mais que 10% o diagnóstico é de broncoespasmo induzido por exercício (BIE), níveis maiores que 25% e menores que 50% indicam BIE moderado e níveis maiores que 50% BIE severo (SHENOY, 2018).

4.5 TRATAMENTO

A asma é uma doença crônica sem cura até o momento, mas que possui alguns tratamentos cuja finalidade é obter o melhor controle possível dos sintomas, diminuir o risco de exacerbação deles, evitar a morte, perda de função pulmonar e reações adversas do tratamento, isso através de 5 pilares principais: educação paciente, verificação da técnica inalatória, redução dos gatilhos da asma e tratamento de comorbidades (LOMMATZSCH, 2020). A terapia utilizada atualmente possui métodos farmacológicos e não-farmacológicos que dependem do diagnóstico preciso, envolvendo o tipo de asma (alérgica ou não-alérgica), seu grau de severidade e outras doenças coexistentes, a fim de atingir a maior eficácia e possibilitar o reajuste terapêutico de acordo com o controle da asma (LOMMATZSCH, 2020; KWAH, 2019). Inicialmente, como parte fundamental do tratamento, é aconselhado que os pacientes portadores tanto da asma alérgica quanto da não-alérgica evitem contato com substâncias consideradas gatilhos da crise asmática, como ácaros, animais de estimação e bolores, que são alérgenos muito conhecidos. Além disso, substâncias não alérgicas como ar frio, ar poluído e perfumes, comumente desencadeiam crises em pacientes que apresentam qualquer um dos dois tipos de asma, o que evidencia a importância do evitar exposição a esses elementos (KWAH, 2019). Outros métodos não farmacológicos de tratamento são a prática de exercícios físicos regulares, exercícios respiratórios, otimização do peso corporal, evitar o tabagismo assim como a passiva à fumaça do tabaco (LOMMATZSCH, 2020).

Por conseguinte, a terapia utilizada para a asma classificada como leve é basicamente medicação de alívio ou uso regular de corticosteroides inalatórios de baixa dosagem, que é uma classe de medicamentos utilizada independente da severidade da asma, visto que todos os pacientes apresentam algum grau de inflamação das vias aéreas (O'BYRNE, 2018). Caso ocorra efeitos colaterais indesejados pode ser feito o uso de antagonistas do receptor de leucotrieno que, apesar de apresentarem um efeito menor que os corticosteróides, são uma alternativa de tratamento, diferente das preparações de teofilina ou o uso de antitussígenos e medicação mucorreguladora, que não são mais recomendados no tratamento da asma leve (O'BYRNE, 2018; LOMMATZSCH, 2020).

Nesse sentido, caso a terapia inicial não seja suficiente e a asma passe para um grau moderado, é possível associar aos corticosteróides o uso de agonistas β_2 de longa duração, que são broncodilatadores que precisam obrigatoriamente ser utilizados em conjunto com os corticosteróides e ter uma indicação correta, a fim de diminuir o risco de efeitos adversos e morte (MCCRACKEN, 2017). No entanto, se o paciente apresentar reações adversas ao uso dos agonistas β_2 de longa duração ou estes sejam contraindicados, é possível utilizar uma combinação de baixas doses de corticosteróides inalatório com anticolinérgicos de longa duração ou com montelucaste (LOMMATZSCH, 2020). Ademais, no caso da asma severa e persistente, o tratamento varia entre o uso de doses altas de corticosteróide inalatório associados a agonistas β_2 de longa ou, como alternativa, doses moderadas corticosteróide e antagonistas de receptor de leucotrieno inalatório duração. Já nos caso com maior gravidade, além dos inalatórios, é indicado a administração de corticosteróides via oral somada a imunoterapia com anticorpo anti-IgE com omalizumabe, o que pode reduzir em até 50% exacerbações e promover uma melhor qualidade de vida, além de reduzir a dosagem dos corticosteróides (MCCRACKEN, 2017; LOMMATZSCH, 2014).

5 CONCLUSÃO

A asma é a doença crônica não transmissível mais comum na infância e na adolescência, constituindo um grave problema de saúde pública, tanto do ponto de vista econômico como do social. Estima-se que há cerca de 300 milhões de indivíduos asmáticos no mundo. Ela é uma doença inflamatória crônica que ocasiona uma limitação no fluxo de ar que passa pelas vias aéreas, apresentando sintomas como dispneia, sibilos, tosse e opressão torácica retroesternal, sintomatologia variável que comumente se intensifica no início da manhã ou à noite. Dentre diversos causadores da asma brônquica, há seis principais fatores que a desencadeiam, como, infecção aguda do trato respiratório superior, mudanças de clima, gases nocivos, desafios de alergia, exercícios extenuantes, e poluição do ar. A asma também é caracterizada por alergias, hiperresponsividade das vias aéreas e inflamação brônquica. O diagnóstico da asma é bastante subjetivo e exige uma investigação bem detalhada, afinal, pode ser confundida e ocultada por outros sinais. Uma história clínica bem detalhada é o ponto principal para que se possa diagnosticar a asma, porém, existem outros métodos como o teste de broncoprovocação ou espirometria, o teste de desafio de exercício e a excreção fracionada de óxido nítrico. Tendo cada um deles suas particularidades e especificidades. Outrossim, relativo ao seu tratamento, é dependente do tipo, do grau de severidade e da existência de comorbidades, além disso, é composto por métodos farmacológicos, que envolvem principalmente o uso de corticosteróides

inalatórios e broncodilatadores, e métodos não farmacológicos, cujo principal foco é evitar substâncias alérgicas.

REFERÊNCIAS

- B, Xing; JT, Lin *et al.* A retrospective study of the inducing factors and clinical characteristics of patients hospitalized for asthma exacerbation in China in 2013-2014 (2018) PMID: 29325306
- CHIU, Chiao-Juno; HUANG, Miao-Tzu. Asthma in the Precision Medicine Era: Biologics and robotics. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 9, p. 4528, 2021.
- COELHO, Magna Adaci de Quadros *et al.* Prevalência e fatores associados à asma em escolares de Montes Claros, MG, Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 21, p. 1207-1216, 2016.
- DOS SANTOS, Leandra Josefa *et al.* Aspectos clínicos de pacientes acometidos com asma brônquica. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 3, n. 1, p. 370-374, 2020.
- KUSCHNIR, Fábio Chigres *et al.* ERICA: prevalência de asma em adolescentes brasileiros. **Revista de Saúde Pública**, v. 50, 2016.
- KWAH, Jason H.; PETERS, Anju T. Asthma in adults: Principles of treatment. In: **Allergy & Asthma Proceedings**. 2019. doi:10.2500/aap.2019.40.4256
- L. Su, L. Shi, J. Liu, L. Huang, Y. Huang, X. Nie Metabolic profiling of asthma in mice and the interventional effects of SPA using liquid chromatography and Q-TOF mass spectrometry
- LEITE, Rita Almeida; COSTA, José Coutinho. The psychopathological scenario in asthma. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 66, p. 1316-1317, 2020.
- Lin, Sheng-Chieh MD; Lin, Hui-Wen PhD; Chiang, Bor-Luen MD. Association of croup with asthma in children (2017) - Volume 96 - Issue 35 - p e7667
- LOMMATZCH, M., VIRCHOW, J. C. *Severe Asthma. Deutsches Aerzteblatt Online. 2014.* doi:10.3238/arztebl.2014.0847
- LOMMATZSCH, Marek; BUHL, Roland; KORN, Stephanie. The treatment of mild and moderate asthma in adults. **Deutsches Ärzteblatt International**. 2020. doi: 10.3238/arztebl.2020.0434. PMID: 32885783; PMCID: PMC7490458.
- MCCRACKEN, Jennifer L. *et al.* Diagnosis and management of asthma in adults: a review. **Jama**, v. 318, n. 3, p. 279-290, 2017. Mol. BioSyst., 13 (2017), pp. 1172-1181.
- O'BYRNE, P.M., MEJZA, F. . Advances in the treatment of mild asthma: recent evidence. *Pol Arch Intern Med*. 2018 . doi: 10.20452/pamw.4341. Epub 2018 Sep 28. PMID: 30265259.
- Padem N, Saltoun C. Classification of asthma. *Allergy Asthma Proc*. 2019 Nov 1;40(6):385-388. doi: 10.2500/aap.2019.40.4253. PMID: 31690376
- Papi A, Brightling C, Pedersen SE, Reddel HK. Asthma. *Lancet*. 2018 Feb 24;391(10122):783-800. doi: 10.1016/S0140-6736(17)33311-1. Epub 2017 Dec 19. PMID: 29273246
- PASTORINO, Antonio Carlos. FATORES DE RISCO PARA A ASMA: A CONTRIBUIÇÃO DA PESQUISA NACIONAL DE SAÚDE DO ESCOLAR. 2019.

PIZZICHINI, Marcia Margaret Menezes et al. Recomendações para o manejo da asma da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia-2020. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 46, 2020.

SHENOY, K; MAMARY, A. J.; SO, J. Y.; Asthma: Diagnosis and Treatment. **European Medical Journal**, 2018.

STERN, Jessica; PIER, Jennifer; LITONJUA, Augusto A. Asthma epidemiology and risk factors. In: **Seminars in immunopathology**. Springer Berlin Heidelberg, 2020. p. 5-15.

ZAHARAN, Hatice S. et al. Sinais vitais: asma em crianças - Estados Unidos, 2001–2016. **Relatório Semanal de Morbidez e Mortalidade** , v. 67, n. 5, pág. 149, 2018.