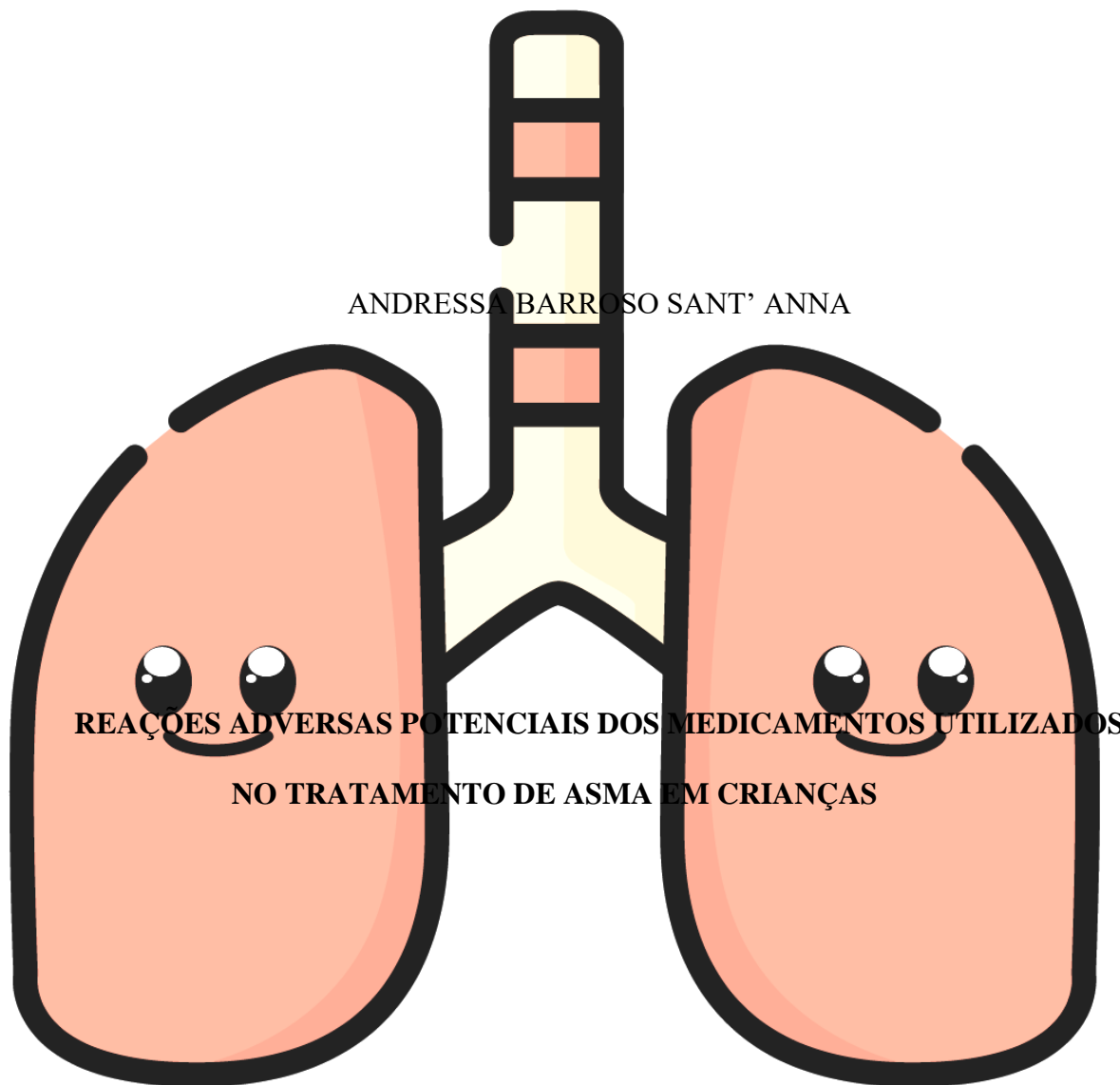




UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA  
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA

ANDRESSA BARROSO SANT' ANNA



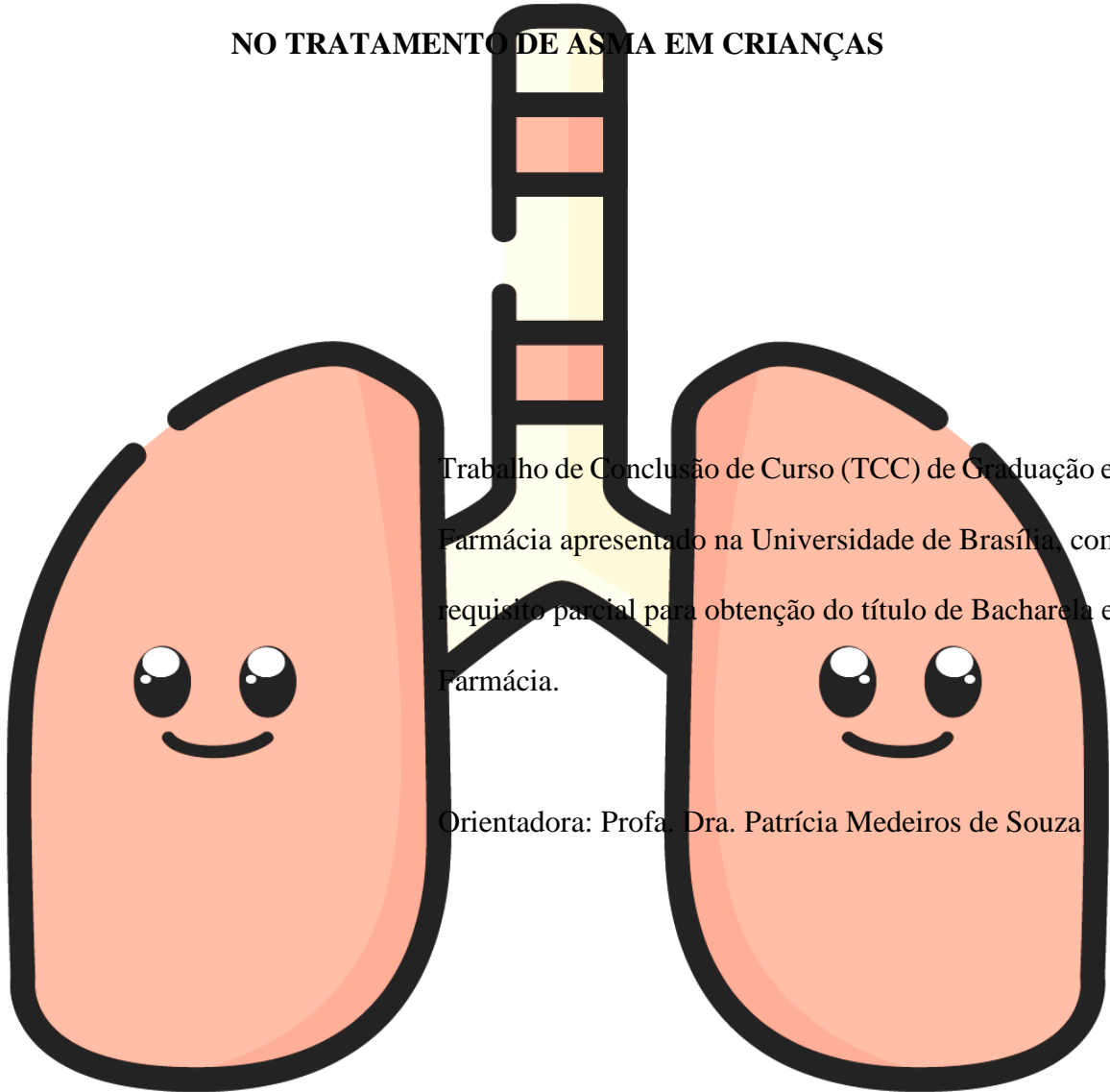
**REAÇÕES ADVERSAS POTENCIAIS DOS MEDICAMENTOS UTILIZADOS  
NO TRATAMENTO DE ASMA EM CRIANÇAS**

Brasília - DF

2023

ANDRESSA BARROSO SANT' ANNA

**REAÇÕES ADVERSAS POTENCIAIS DOS MEDICAMENTOS UTILIZADOS  
NO TRATAMENTO DE ASMA EM CRIANÇAS**



Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) de Graduação em Farmácia apresentado na Universidade de Brasília, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharela em Farmácia.

Orientadora: Profa. Dra. Patrícia Medeiros de Souza

Brasília – DF

2023

ANDRESSA BARROSO SANT' ANNA

**REAÇÕES ADVERSAS POTENCIAIS DOS MEDICAMENTOS UTILIZADOS  
NO TRATAMENTO DE ASMA EM CRIANÇAS**

BANCA EXAMINADORA

---

Profa. Dra. Patrícia Medeiros de Souza  
Instituição: Universidade de Brasília  
Presidente da Banca

---

Profa. Dra. Djane Braz Duarte  
Instituição: Universidade de Brasília  
Membro Efetivo

---

Msc Felipe Ferreira  
Instituição Universidade de Brasília  
Membro externo

Aprovado em:

Brasília, 17 de fevereiro de 2023.

## AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer a minha família primeiramente, sem eles não estaria e nem sonharia em chegar onde eu estou hoje, agradeço aos meus pais, Francisco e Nízia, por todos os dias me ligarem e me demonstrarem todo seu apoio mesmo estando longe, aprendemos muito mais do que imaginamos e segundo eles: “é para que a gente já aprenda a ver você voar mais longe”.

Aos meus irmãos mais novos, Matheus e Amanda, que sempre estiveram ali por mim quando eu precisava de um dia mais leve e conversas engraçadas.

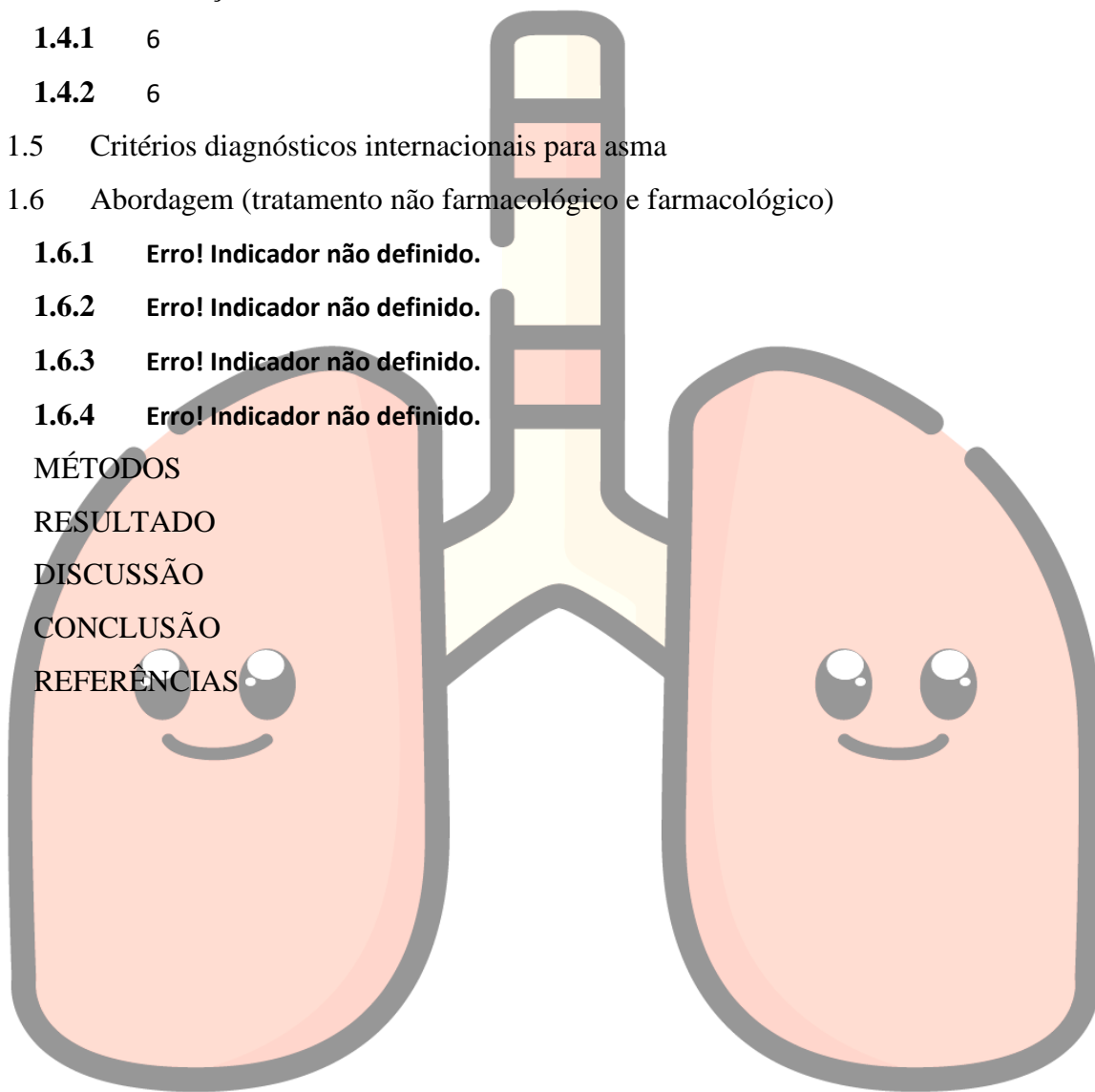
A minha querida família de Brasília, Tio Tonho e Tia Malu, que me acolheram com tanto amor no coração quando cheguei por aqui de “mala e cuia” nessa nova cidade e me motivaram sempre a ir em frente, a minha prima Tania, que me acolheu sempre com o coração aberto e me deu boas aulas de direção, a Caroline, minha prima que é mais minha irmã mais nova, que me apoiou e sempre esteve do meu lado mesmo em momentos difíceis, a Carolina, que sempre me acolheu muito bem e com quem eu posso falar que Brasília não tem nenhuma calçada e como alguns aplicativos tem promoções boas, e aos meus primos Daniel e Tomtom, por todas as caronas até a UnB bem de manhãzinha escutando uma playlist diferente todos os dias alternando entre rock, pop e palavra cantada ou Beatles. Vocês todos fizeram com que toda essa caminhada de faculdade fosse muito mais leve.

Gostaria de agradecer aos meus amigos mais próximos que a vida universitária me trouxe, sei que a distância deixa tudo mais difícil mas ainda tenho um enorme carinho por vocês, mas em especial a Kim, que me acolheu como irmã nessa vida e que sempre torceu pela minha felicidade.

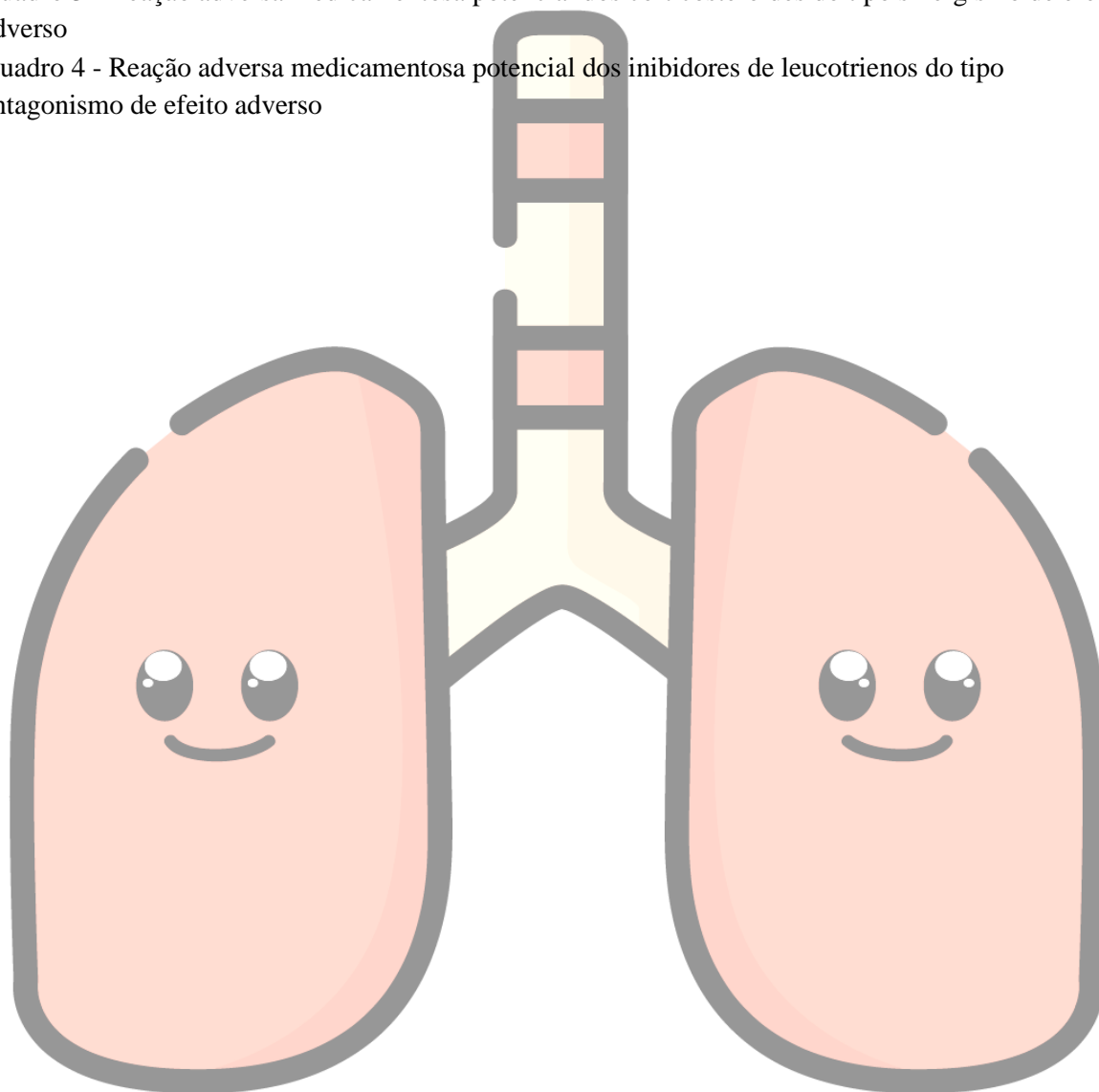
Agradeço também a minha professora orientadora desse trabalho, Patrícia Medeiros, por todos os ensinamentos, a atenção, as reuniões e a amizade ao longo deste trabalho

## SUMÁRIO

RESUMO	1
1. INTRODUÇÃO	2
1.1 Epidemiologia no mundo	2
1.2 Etiologia	3
1.3 Fisiopatologia	5
1.4 Classificação	6
<b>1.4.1</b>	6
<b>1.4.2</b>	6
1.5 Critérios diagnósticos internacionais para asma	11
1.6 Abordagem (tratamento não farmacológico e farmacológico)	12
<b>1.6.1</b> Erro! Indicador não definido.	
<b>1.6.2</b> Erro! Indicador não definido.	
<b>1.6.3</b> Erro! Indicador não definido.	
<b>1.6.4</b> Erro! Indicador não definido.	
2 MÉTODOS	17
3 RESULTADO	18
4 DISCUSSÃO	23
5 CONCLUSÃO	24
6 REFERÊNCIAS	24



Quadro 1- Reação adversa medicamentosa potencial séria dos broncodilatadores do tipo sinergismo de efeito adverso	15
Quadro 2 - Reação adversa medicamentosa potencial dos broncodilatadores do tipo antagonismo de efeito adverso	16
Quadro 3 - Reação adversa medicamentosa potencial dos corticosteróides do tipo sinergismo de efeito adverso	17
Quadro 4 - Reação adversa medicamentosa potencial dos inibidores de leucotrienos do tipo antagonismo de efeito adverso	18



## RESUMO

**Objetivo:** Identificar as reações adversas sérias potenciais, devido as interações farmacodinâmicas, dentre os medicamentos mais utilizados no tratamento de asma em crianças.

**Métodos:** Os medicamentos foram classificados de acordo com o sistema ATC/DDD em reação adversa potencial séria do tipo sinergismo ou antagonismo de reação adversa, sendo elas interações farmacodinâmicas, em crianças de até 12 anos de idade.

**Resultados:** O estudo incluiu três classes de medicamentos utilizados para o tratamento de asma, sendo eles os broncodilatadores, os corticosteróides e os moduladores de leucotrienos. Sendo observado o sinergismo e o antagonismo de ação farmacológica destes grupos farmacológicos. Os eventos adversos foram considerados como potenciais, tendo em vista que não ocorreram na prática clínica. Dentre esses medicamentos foram identificadas 135 interações sendo todas classificadas como farmacodinâmicas, com 127 (94%) das interações sendo sinérgicas e 8 (6%) antagônicas.

**Conclusão:** Os resultados apresentados no estudo demonstram uma ocorrência significativa de interações potenciais em medicamentos mais comumente utilizados para o tratamento de asma, sendo uma causa frequente de efeitos adversos evitáveis. Desta maneira, é necessárias mais pesquisas aprofundadas nas interações tanto farmacodinâmicas quanto farmacocinéticas de medicamentos específicos para que possam auxiliar na melhora do manejo clínico e na prevenção das interações antes mesmo que ocorram.

**Palavras-chave:** asma, interações medicamentosas, evento adverso, Saúde da Criança

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1 Epidemiologia no mundo

A asma em crianças é a doença respiratória crônica mais comum no mundo, com predomínio em países de língua inglesa como os Estados Unidos, Reino Unido e Austrália.<sup>1</sup> A prevalência no Estados Unidos é de 8,5% em relação às doenças que acometem as crianças.<sup>2,3,4</sup>

A prevalência de asma foi avaliada em estudos conduzidos entre 2000 e 2003. Os estudos envolveram 798.685 adolescentes de 233 centros de saúde em 97 países e 388.811 crianças de 144 centros de saúde em 61 países ao redor do mundo com variações de prevalência e severidade dos sintomas da asma. A prevalência de sibilância em adolescentes de 32,6% em Wellington, na Nova Zelândia, até 0,8% no Tibet, na China, enquanto que em crianças foram apresentados maior prevalência de sibilância (37,6%) na Costa Rica e a menor (2,4%) em Jodhpur, na Índia.<sup>5</sup>

Na China houve um aumento do número de casos de crianças com asma. Os dados de 2014 mostram que 2,1% da população infantil é acometida por asma, mas considera-se esta prevalência como baixa nesta população <sup>6</sup>.

Há efeito de gênero variável, com uma maior prevalência de asma em meninos pré-púberes e meninas pós-púberes <sup>7,8</sup>. Não existem estudos muito bem aprofundados para a etiologia exata, porém os hormônios podem exercer um papel importante, tanto na resposta alérgica quanto na asma. <sup>9</sup> A etnia também é um fator de variabilidade, pois em estudos nos Estados Unidos, foi identificado uma maior prevalência de asma em negros (9,2%) quando comparados com brancos (6,9%) entre os anos de 2001 e 2003.<sup>10</sup> Além disso pode haver um sub-registro em populações de minoria étnica.<sup>11</sup>



O controle da asma e a prevenção de exacerbações ou crises são de extrema importância. Crianças que apresentem sintomas persistentes têm uma maior chance de apresentar exacerbações graves. O *Childhood Asthma Management Program (CAMP)* avaliou 1.041 crianças num estudo randomizado, distribuído em grupo tratado e grupo controle. Observou-se que a gravidade da asma não tem uma relação direta com o início dos sintomas.<sup>12</sup> Já um estudo duplo cego, randomizado, realizado com 7.165 pacientes como casos graves de asma, com idade entre 5 a 66 anos, com asma persistente por mais de dois anos, observou-se que o uso de corticosteróides inalatórios (como a budesonida utilizada no estudo) em doses baixas (200 mcg em crianças menores de 11 anos e 400 mcg os outros pacientes maiores de 11 anos), apresentou uma melhora na função pulmonar, diminuindo a rápida redução dessa função vista em pacientes asmáticos.<sup>13</sup>

## 1.2 Etiologia

A etiologia da asma é complexa. Estudos realizados com gêmeos homozigotos ou heterozigotos representando um número representativo da população, vivendo no mesmo ambiente e expostos aos mesmos alérgenos e apresentando as mesmas infecções virais, mostrou que há uma provável influência genética na hereditariedade de asma.<sup>14</sup>

Revisão quantitativa, realizada com crianças hospitalizadas devido a bronquiolite por conta de infecção pelo vírus sincicial respiratório (VSR), patógeno mais comumente encontrado em infecções do trato respiratório em pacientes pediátricos, mostrou que o VSR é o vírus que causa bronquiolite na maioria das crianças.<sup>15</sup> A revisão mostrou ainda que a bronquiolite no primeiro ano de vida, quando causada pelo patógeno, pode estar relacionada com a asma ao longo da vida. Além disso, a revisão mostrou que a infecção pode levar a uma sibilância recorrente durante a infância, que pode durar por cinco anos ou mais, podendo então levar a asma ao longo da vida.<sup>15</sup>

Uma *coorte* de base populacional mostrou que além do VSR existe outro patógeno também muito associado à bronquiolite em crianças durante o primeiro ano de vida, que é o rinovírus humano. Nesta *coorte* mostraram que o rinovírus humano é mais prevalente na bronquiolite em crianças. Dentre os sinais e sintomas, a sibilância e a infecção podem servir como uma ferramenta para a identificação precoce de asma, em crianças que apresentam predisposição.<sup>16</sup>

Em estudo prospectivo, realizado em Tucson, Arizona, entre maio de 1980 e outubro de 1984, com 1246 recém-nascidos, foram registrados dados de acompanhamento, aos três e 6 anos de idade, de 826 crianças através de medidas de Imunoglobulina E (IgE), teste de função pulmonar antes mesmo de ocorrer qualquer infecção respiratória, medida do nível sérico de IgE aos 9 meses e questionários direcionados aos pais e responsáveis quando as crianças tinham um ano de idade. Avaliações aos 6 anos de idade incluíram a medida do nível sérico de IgE, testes de função pulmonar e ainda testes de alergias cutâneas.<sup>17</sup> Segundo as testagens e questionários, foi possível a divisão das crianças em quatro grupos, sendo eles: crianças que não apresentaram infecção do trato respiratório durante os três primeiros anos de vida, sem sibilância aos 6 anos de idade (crianças que nunca apresentaram sibilância); crianças que apresentaram pelo menos uma infecção do trato respiratório com sibilância nos primeiros três anos de vida e apresentaram sibilância aos 6 anos (podendo ser classificada como sibilância transitória precoce); crianças que não apresentaram infecção do trato respiratório com sibilância durante os três primeiros anos de vida, porém apresentaram sibilância aos 6 anos (crianças com sibilância tardia); e crianças que apresentaram uma infecção do trato respiratório durante os três primeiros anos de idade, e também com sibilância aos 6 anos de idade (crianças com sibilância persistente).<sup>17</sup>

*Coorte* realizado na Nova Zelândia e Dunedin, realizado com 613 crianças nascidas entre abril de 1972 a março de 1973 entre os 9 a 26 anos de idade, utilizou questionários para avaliar a função pulmonar, teste de provocação brônquica e testes de alergia. O estudo mostra

que uma em cada quatro crianças apresentaram sibilância persistente ou foi observada uma recaída após o período de remissão. Observou-se nesta coorte a hiperresponsividade da via respiratória, sensibilização a ácaros, o sexo, exposição a fumaça de tabaco, e sintomas precoces. Conclui-se que associado a baixa função pulmonar, a asma pode ser resultado de interações gene-ambientais ocorridos durante a infância antes mesmo da idade selecionada pelo estudo, ou seja, menores de 9 anos de idade.<sup>18</sup>

Outro ponto importante na etiologia da asma é a exposição da criança à fumaça de tabaco. Um estudo de *coorte* de nascimento mostrou que tanto nos períodos pré-natal, em que a mãe fuma durante a gestação, quanto o pós natal, considerada como o tabagismo passivo, houve um maior risco de desenvolvimento de asma e rinite em crianças.<sup>19</sup>

Já uma meta-análise de *coortes*, mostrou que o aumento de exposição à vitamina D no útero é inversamente associada ao risco de apresentação de sibilância e asma na infância. O estresse materno, a exposição da gestante ao ar poluído e o microbioma tanto materno quanto infantil podem contribuir para a etiologia da asma.<sup>20-23</sup>

### 1.3 Fisiopatologia

A asma é uma doença inflamatória crônica das vias aéreas, assim sua resposta fisiopatológica é ligada aos mecanismos de inflamação de vias aéreas. Em casos da asma alérgica, há a liberação de imunoglobulina E (IgE) que irá acionar células que liberam mediadores da inflamação como a histamina e leucotrienos, que podem contrair o músculo liso brônquico e causar a inflamação da mucosa respiratória, ou seja, causando broncoespasmos e edema.<sup>24</sup>

Uma revisão sistemática realizada com crianças mostrou que dentre as crianças que apresentaram asma, houve um maior espessamento da membrana basal de células reticulares epiteliais, podendo influenciar no fenótipo da asma, como mais grave.<sup>25</sup>

## 1.4 Classificação

### **1.4.1 Classificação da gravidade da asma (após o início do tratamento) (GINA)**

A avaliação da gravidade da asma, segundo as diretrizes da *Global Initiative for Asthma* (GINA), caracteriza a gravidade de modo retrospectivo, depois de pelo menos dois a três meses de acompanhamento do paciente, devido a etapa de tratamento que é exigido para o controle de exacerbações e sintomas. A gravidade da asma pode mudar ao longo de meses ou anos. A GINA faz uma abordagem de crianças menores de 5 anos ou entre os 6 aos 11 anos de idade<sup>26</sup>. Com passos a serem seguido de acordo com os diferentes tipos de sintomas observados e quais os medicamentos mais adequados segundo a GINA.

Assim a GINA classifica a asma de acordo com a necessidade da utilização de medicamentos para o controle ou tratamento da asma, podendo ser classificada como leve, moderada ou grave. A asma considerada leve é aquela que tem fácil controle com os medicamentos indicados nos passos um e dois, como as doses diárias baixas de CIs.

A asma considerada moderada é aquela que é bem controlada com os medicamentos indicados nos passos três e quatro, como a combinação de CIs e beta2-gonistas de longa ação (LABA), ou ainda a adição de tiotrópio ou antagonistas de leucotrienos.

A asma grave é aquela que não é bem controlada com os medicamentos indicados no quarto passo e assim deve-se encaminhar o paciente a um especialista, que indicará a melhor opção dos medicamentos disponíveis no passo cinco, como o aumento da dose ou adição de outros medicamentos ao tratamento.

### **1.4.2 Classificação da gravidade da asma *National Asthma Education and Prevention Program* (NAEPP)**

A diretriz publicada pela *National Asthma Education and Prevention Program* (NAEPP), classifica a gravidade da asma por meio de avaliações de componentes que podem comprometer a vida do paciente como os sintomas, o SABA para controle dos sintomas, interferência nas atividades do dia a dia e se o paciente acorda durante a noite. Esses são os componentes utilizados para a classificação de severidade de asma em crianças menores de quatro anos.

A asma intermitente é classificada como aquela em que a criança apresenta sintomas menos de duas vezes por semana, e o uso de SABA menos de duas vezes na semana, sem acordar durante a noite e sem nenhuma limitação nas atividades do dia a dia.

A asma persistente leve é classificada de acordo com a diretriz se a criança apresentar os sintomas por mais de dois dias na semana, acorda durante a noite uma ou duas vezes no mês; utiliza o SABA por mais de duas vezes na semana, porém não diariamente e apresenta uma menor limitação nas atividades do dia a dia.

A classificação de asma persistente moderada se dá quando a criança apresenta sintomas diariamente, acorda durante a noite de três a quatro vezes por mês; necessita da utilização de SABA diário e apresenta algumas limitações nas atividades do dia a dia.

A classificação de asma persistente severa se dá quando a criança apresenta sintomas durante todo o dia; acorda de noite por mais de uma vez na semana; precisa utilizar o SABA muitas vezes durante o dia e as atividades do dia a dia são extremamente limitadas.

Já crianças entre os 5 e 11 anos de idade, os componentes são os mesmos, porém com adição da testagem de função pulmonar. O teste de função pulmonar é dado pelas variáveis da capacidade vital forçada (CVF) e o volume expiratório forçado no primeiro segundo de expiração (VEF1).

Sendo assim, a classificação de asma intermitente se dá pela observação de sintomas menos duas vezes na semana; acorda durante a noite duas ou menos vezes durante o mês; utiliza SABA por dois ou menos dias na semana; não apresenta nenhuma limitação nas atividades do dia a dia e sua função pulmonar é normal, sendo o VEF1 previsto maior de 80% e a razão entre as duas variáveis (VEF1/CVF) maior de 85%.

A asma persistente leve se dá pela observação de sintomas mais de duas vezes na semana, porém não todo o dia; acorda durante a noite de três a quatro vezes por mês; utiliza SABA por mais de dois dias na semana, porém não diariamente, apresenta uma leve limitação nas atividades do dia a dia e sua função pulmonar prevista é de VEF1 maior ou igual a 80%, e a razão de VEF1/CVF é maior de 80%.

A asma persistente moderada se dá pela observação de sintomas diários, acorda durante a noite mais de uma vez na semana, porém não todas as noites; utiliza SABA diariamente; apresenta alguma limitação nas atividades do dia a dia e seu VEF1 previsto é entre 60 a 80% e a razão entre VEF1/CVF está entre 75-80%.

A asma persistente grave se dá pela observação de sintomas durante o dia; acorda durante a noite frequentemente; necessita utilizar SABA muitas vezes durante o dia; apresenta grande limitação em atividades do dia a dia e seu VEF1 previsto é menor que 60% e a razão entre VEF1/CVF é menor de 75%. [27]

### 1.5 Critérios diagnósticos internacionais para asma

As diretrizes internacionais da GINA recomendam uma abordagem provável, por meio de sintomas clínicos durante ou entre infecções virais respiratórias. Assim alguns dos sintomas mais comuns apresentados por crianças que apresentam asma são considerados como: a tosse recorrente e persistente, podendo piorar durante a noite, ou com risadas e choro, com atividades físicas principalmente quando a criança não está apresentando infecção respiratória; outro ponto

é a sibilância, que pode ocorrer durante o sono, quando a criança faz alguma atividade física, ri ou chora; a criança apresenta dificuldade de respirar quando está fazendo atividades físicas, quando chora ou ri; não consegue acompanhar as outras crianças brincando, correndo e rindo ou quando sai para caminhar se cansa muito rápido e pede colo, quando tem casos de histórico familiar de alergias (dermatite atópica, rinite alérgica), parentes de primeiro grau com asma e quando a criança apresenta melhora nos sintomas utilizando corticosteróides inalados e SABA quando necessário, porém quando há a retirada dos medicamentos há a piora novamente dos sintomas.<sup>26</sup>

Segundo as diretrizes da GINA, a asma é diagnosticada, em pacientes com seis anos de idade ou mais, pela identificação de um histórico de sintomas respiratórios, como tosse, sibilância, dispneia e constrição torácica, o padrão em que esses sintomas se apresentam também é importante dado que esses mesmos sintomas podem estar relacionados com outras doenças que não a asma.<sup>26</sup> Alguns dos sintomas padrões que são apresentados e característicos de asma são a tosse, dispneia e sibilância, que podem ser piores durante a noite ou de manhã. Esses sintomas podem variar com o tempo e variam de intensidade, são geralmente provocados por exercícios, exposição a alérgenos, mudanças no clima, ou irritantes como fumaça e cheiros fortes.

Caso o paciente tenha mais de 6 anos, pode-se utilizar os testes de limitação de fluxo aéreo expiratório variável para o diagnóstico da asma, sendo observado se há variabilidade excessiva da função pulmonar. Se o teste revelar uma variabilidade excessiva, maior será a probabilidade do diagnóstico de asma.<sup>26</sup>

## 1.6 Abordagem (tratamento não farmacológico e farmacológico)

O tratamento não farmacológico tem como objetivo o auxílio no controle dos sintomas por meio de estratégias como a diminuição à exposição à fumaça do cigarro; atividades físicas para uma melhora geral de saúde; evitar medicamentos que podem piorar a asma, como os anti-inflamatórios não esteroidais e caso o paciente perceba a piora da asma deve parar de usar o medicamento e consultar o médico; evitar alérgenos dentro de casa; evitar alérgenos externos, tais como pólen e mofo; evitar poluentes ou condições de tempo não favoráveis, como clima frio ou ar muito poluído; evitar algumas comidas e químicos alimentícios, caso a criança apresente sensibilização a esses químicos.<sup>26</sup>

Já o tratamento medicamentoso da asma tem como objetivo alcançar o controle dos sintomas e exacerbações e manter a asma controlada, diminuindo também os riscos futuros de mortalidade. São divididos em cinco passos, para crianças entre 6 a 11 anos, sendo o primeiro passo, a utilização de CIs juntamente com SABA. O segundo passo preferencialmente é o uso de uma dose baixa regular de CIs e caso necessário utilização do SABA, uma alternativa é a combinação de CIs toda vez que a criança precisar do SABA e outra opção ainda é a utilização de antagonistas de leucotrienos diariamente. O passo três apresenta opções de aumento de dose do CIs para dose média, ou mudança para uma combinação de CIs-LABA de baixa dose, com a utilização de SABA quando necessário.

O quarto passo requer o aumento da dosagem de CIs-LABA, como sendo uma dose média, quando a asma não é controlada de forma adequada. Caso seja viável pode haver aumento para dose alta de CIs-LABA, porém deve ser levado em consideração os possíveis efeitos adversos, adição de tiotrópio a terapia (apenas em crianças maiores de 6 anos) e caso não tenha sido utilizado o antagonista de leucotrienos pode ser adicionado também.

Benefícios podem ser alcançados com o tratamento correto e individualizado, assim o controle e a prevenção de exacerbações futuras são de extrema importância, já que estudos de



duplo-cego em pacientes dos 5 aos 66 anos de idade com 7.165 pacientes acompanhados, apresentaram resultados de que as exacerbações estão relacionadas com um declínio rápido da função pulmonar e o tratamento com doses baixas de CIs foi relacionado com a atenuação desse declínio.<sup>28,29</sup>

Em situações de asma pediátrica, as orientações feitas pelo médico são de extrema importância, já que é necessário explicar o uso dos medicamentos, dos inaladores e suas técnicas para utilização e a individualização de tratamento para cada paciente.<sup>30</sup>

Assim, o objetivo desse trabalho foi identificar nas bases de dados as intenções medicamentosas potenciais de natureza farmacodinâmica dos medicamentos mais utilizados para o tratamento de asma em crianças segundo os Guidelines.

## 2 MÉTODOS

Foram avaliados foram aqueles medicamentos indicados pelas diretrizes GINA e NAEPP como de escolha para o tratamento da asma em crianças, o brometo de ipratrópio, brometo de tiotrópio, formoterol, salmeterol, salbutamol, budesonida, beclometasona, prednisona e montelucaste. A pesquisas foi feita nas seguintes bases de dados: *UptoDate*, *Clinical Pharmacology*, *Dynamed*, *Micromedex*, *Drug.com* e *Drug Information*. Dentre as interações medicamentosas potenciais de cada medicamento foram selecionadas aquelas classificadas como reações adversas sérias devido às interações medicamentosas farmacodinâmicas!

Para fins de análise foram consideradas aquelas interações potenciais em acordância em três ou mais bases de dados. Os medicamentos incluídos não levaram em consideração a disponibilidade no mercado brasileiro. Os medicamentos usados no tratamento da asma e os sítios onde ocorreram as intenções medicamentosas potenciais foram identificados conforme o

ATC/DDD <sup>53</sup> . As interações farmacodinâmicas foram subdividida em sinergismo de efeito adverso ou antagonismo de reação adversa.

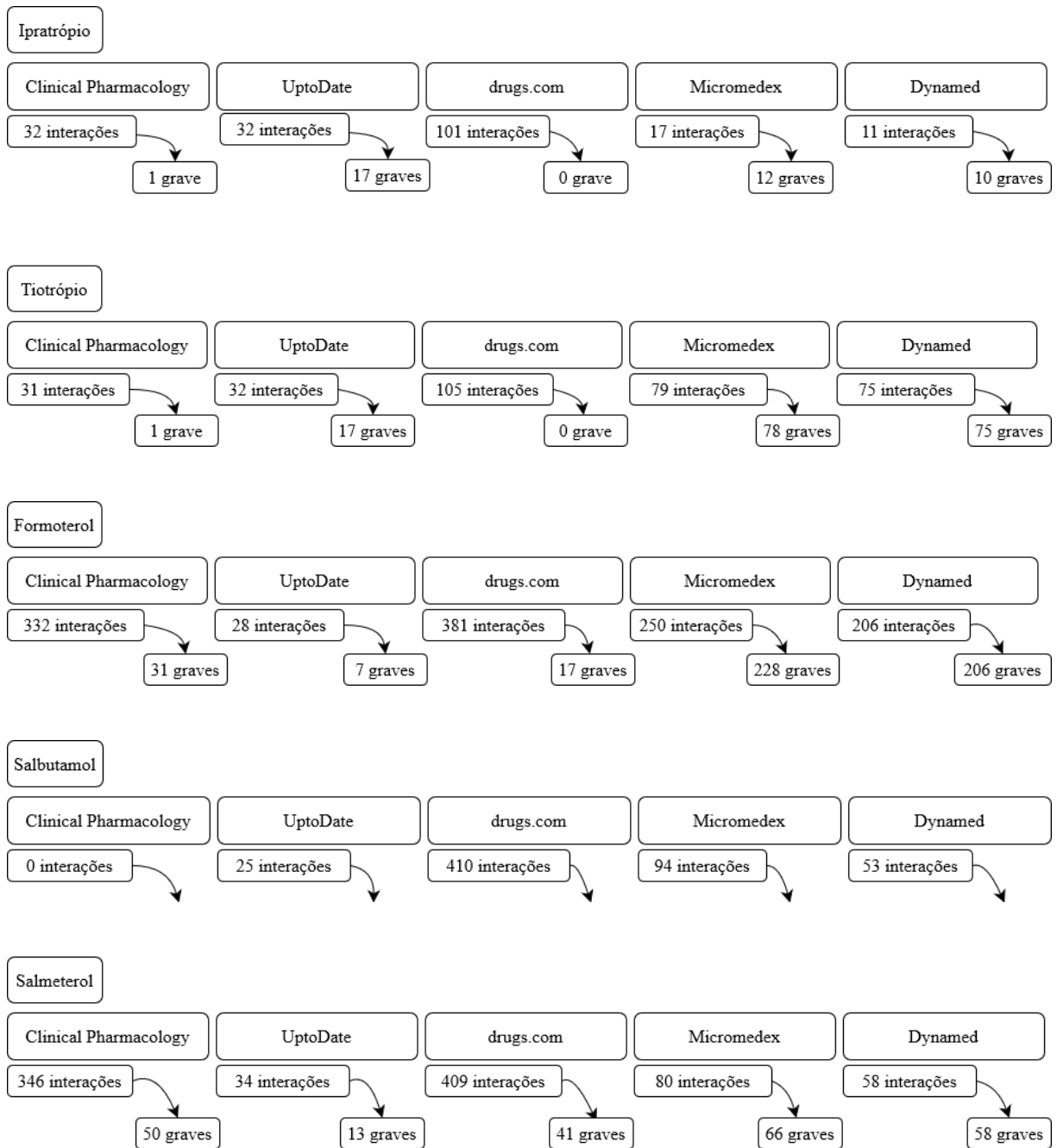
Tanto o sinergismo de efeito adverso quanto o antagonismo de efeito adverso são definidos como sendo uma interação farmacodinâmica. Entende-se interação farmacodinâmica como aquelas que alteram o efeito fisiológico devido a presença de outro fármaco no mesmo sistema ou sítio de ação, podendo ocorrer o sinergismo (potencializando o efeito farmacológico) e o antagonismo (com diminuição do efeito pela competição ou bloqueio de receptor) <sup>54</sup>.

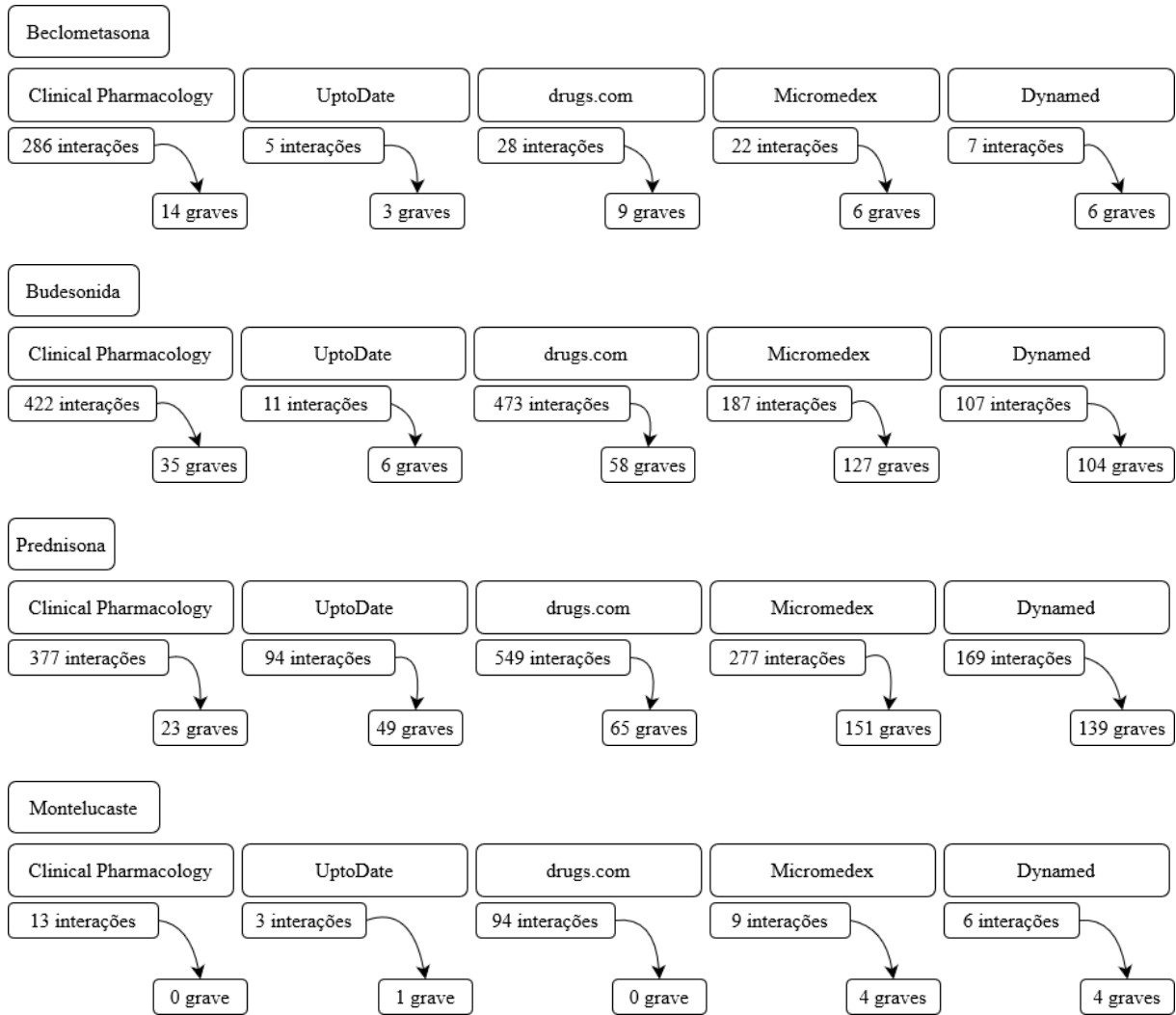
As reações adversas são classificadas como sendo um evento adverso. Dentre os eventos adversos causados por medicamentos há a classificação como comuns e sérios. As reações adversas a medicamentos (RAM) podem ser determinada como qualquer tipo de resposta prejudicial ou indesejável, que ocorre de forma não proposital ao uso de um certo medicamento, em que a posologia utilizada como profilaxia, diagnóstico ou para gerar mudanças fisiológicas ou terapia de doenças. Destaca-se que as doses que podem gerar a RAM são as doses que são recomendadas na bula do medicamento e caso a dose seja ultrapassada, é instaurado quadro de intoxicação medicamentosa. <sup>55</sup>.

### 3 RESULTADO

■ Na Figura 1, o fluxograma apresenta quantas foram as interações totais para cada um dos medicamentos selecionados em cada uma das bases de dados escolhidas.

**Figura 1 - Fluxograma de interações medicamentosas graves encontradas nas bases de dados**





. As interações do tipo sinergismo de efeito adverso estão descritas no quadro 1 sinergismo de efeito adverso.

**Quadro 1- Reação adversa medicamentosa potencial séria dos broncodilatadores do tipo sinergismo de efeito adverso**

Reação adversa medicamentosa potencial séria dos broncodilatadores do tipo sinergismo de efeito adverso			
Classificação ATC	Broncodilatadores		Sistema/Reação adversa
Sistema Respiratório	Brometo de Ipratrópio ou Brometo de Tiotrópio +	Atropina, Escopolamina, Dimenidrinato, Brometo de ipratrópio, Hiosciamina, Brometo de aclidínio, Flavoxato, Glicopirrônio, Oxibutinina, Triexifenidil	Cardiovascular /Taquicardia <sup>59-67</sup>

		Atropina, Escopolamina, Dimenidrinato, Brometo de ipratrópio, Hiosciamina, Brometo de aclidínio, Flavoxato, Glicopirrônio, Oxibutinina, Triexifenidil	Órgãos sensoriais /Glaucoma, visão turva <sup>59-67</sup>
		Atropina, Escopolamina, Dimenidrinato, Brometo de ipratrópio, Hiosciamina, Brometo de aclidínio, Flavoxato, Glicopirrônio, Oxibutinina, Triexifenidil	Trato gastrintestinal e metabolismo /Boca seca <sup>59-67</sup>
	Formoterol +	Azitromicina, Cetoconazol, Cisaprida, Cloroquina, Dronedarona, Fluticasona + Salmeterol, Foscarnet, Halofantrine, Hidroxicloroquina, Indacaterol, Lopinavir + Ritonavir, Mesoridazina, Olodaterol, Pimozide, Racepinefrina, Salmeterol, Tioridazina, Tiotrópio + Olodaterol, Umeclidínio + Vilanterol	Cardiovascular/Prolongamento do intervalo Qt <sup>68-70</sup>
		Arformoterol, Lopinavir + Ritonavir, Isocarboxazida, Fenelzina, Procarbazina, Tranilcipromina	Cardiovascular/Taquicardia e Hipertensão <sup>68-70</sup>
	Salmeterol +	Atomoxetina, Alfuzosin, Amiodarona, Amitriptilina, Clorotalidona, Dextroanfetamina, Furosemida, Fenelzina, Indapamida, Isocarboxazida, Hidroclorotiazida, Linezolida, Mifepristona, Seleginina, Tranilcipromina, Metilfenidato, Pemolina, Nortriptilina	Cardiovascular/Prolongamento do intervalo Qt, taquicardia <sup>71-74</sup>
	Salbutamol +	Atomoxetina, Alfuzosin, Amiodarona, Indapamida, Hidroclorotiazida, Clorotalidona, Furosemida, Linezolida, Mifepristona, Fenelzina, Isocarboxazida, Seleginina, Tranilcipromina, Dextroanfetamina, Metilfenidato, Pemolina, Amitriptilina, Nortriptilina	Cardiovascular/Prolongamento do intervalo Qt <sup>75-77</sup>



O quadro 2 descreve o antagonismo de ação farmacológica dos broncodilatadores cujos eventos adversos sérios estão descritos abaixo.

**Quadro 2 - Reação adversa medicamentosa potencial dos broncodilatadores do tipo antagonismo de efeito adverso**

Reação adversa medicamentosa potencial dos broncodilatadores do tipo antagonismo de efeito adverso			
Classificação ATC	Broncodilatadores		Sistema/Reação adversa
Sistema Respiratório	Brometo de Ipratrópio ou Brometo de Tiotrópio +	Metacolina	Respiratório/Broncoespasmos <sup>59-67</sup>
	Salbutamol +	Atenolol, Betaxolol, Bevantolol, Carvedilol, Propranolol	Respiratório/Broncoespasmos <sup>75-77</sup>



O quadro 3 descreve as reações adversas potenciais dos glicocorticóides do tipo sinergismo de efeito adverso. A prednisona apresentou sinergismo de efeito adverso potencial sério a nível cardiovascular, músculo-esquelético, nervoso, anti-infectivo e trato gastrointestinal e metabolismo.

**Quadro 3 - Reação adversa medicamentosa potencial dos corticosteróides do tipo sinergismo de efeito adverso**

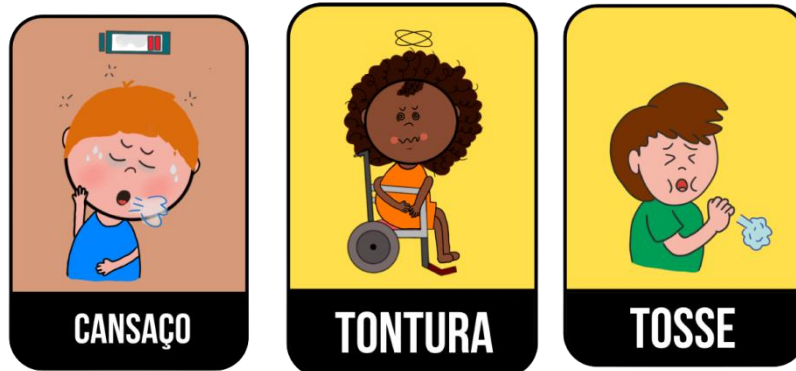
Reação adversa medicamentosa potencial dos Glicocorticóides do tipo sinergismo de efeito adverso			
Classificação ATC	Corticosteróides		Sistema/Reação adversa
Sistema respiratório	Budesonida +	Desmopressina	Cardiovascular/Hiponatremia <sup>78-80</sup>
		Diclofenaco, piroxicam, nimesulida, naproxeno	Trato gastrointestinal e metabolismo/Irritação gástrica <sup>78-80</sup>
	Beclometasona +	Desmopressina	Cardiovascular/Hiponatremia <sup>81-83</sup>
Preparações hormonais sistêmicas	Prednisona +	Digoxina, Halofantrina, Desmopressina, Acetazolamida, Hidroclorotiazida, Clortalidona, Indapamida, Levometadil, Asparaginase, Metformina, Alogliptina, Clorpropamida, Dulaglutida, Insulina, Pegaspargase, Fenilefrina, Citalopram, Droperidol, Haloperidol, Quetiapina, Trióxido de Arsênio	Cardiovascular/Hipocalcemia, Hiperglicemia, hipertensão, prolongamento do intervalo Qt <sup>84-86</sup>
		Rocurônio, Pancurônio, Telbivudina, Testosterona	Sistema músculo-esquelético/Miopatia, edema <sup>84-86</sup>
		Bupropiona	Nervoso/Convulsões <sup>84-86</sup>
		Abatacepte, Adalimumabe, Certolizumabe, Denosumabe, Golimumabe, Infliximabe, Natalizumabe, Ocrelizumabe, Oftamumabe, Rituximabe	Antiinfectivo/Imunossupressão <sup>84-86</sup>
		Deferasirox, Aspirina, Paracetamol, Erlotinibe	Trato gastrointestinal e metabolismo/Irritação gástrica <sup>84-86</sup>



Dentre os antagonistas de leucotrienos que são utilizados no tratamento da asma está o montelucaste o qual apresentou antagonismo de efeito adverso potencial sério a nível respiratório. As interações estão descritas no quadro 4.

**Quadro 4 - Reação adversa medicamentosa potencial dos inibidores de leucotrienos do tipo antagonismo de efeito adverso**

Reação adversa medicamentosa potencial dos Inibidores de leucotrienos do tipo antagonismo de efeito adverso			
Classificação ATC	Inibidores de Leucotrienos		Sistema/Reação adversa
Sistema Respiratório	Montelucaste +	Loxapine	Respiratório/Broncoespasmos <sup>87-90</sup>





No tratamento de asma foram identificadas 135 interações potenciais sérias, que seriam as associações de medicamentos contraindicadas devido às reações adversas potenciais sérias. As principais interações identificadas foram as farmacodinâmicas do tipo sinergismo dos efeitos adversos, 127 (94%). Houve também antagonismo de ação farmacológica entre os medicamentos, 8 (6%). Entre os broncodilatadores foram identificadas 88 (65%) interações farmacodinâmicas, sendo 81 (92%) sinérgicas e 7 (8%) antagônicas. Entre os corticosteróides foram identificadas 46 (34%) interações, sendo todas elas sinérgicas. E entre os antagonistas de leucotrienos foi identificada apenas uma (1%) interação farmacodinâmica antagônica.

#### 4 DISCUSSÃO

As reações adversas sérias se devem aos possíveis desfechos da reação, determinado a quão ameaçadora e fatal ela pode ser, ou por poder produzir sequelas incapacitantes ao paciente<sup>56</sup>. Essas reações geralmente se manifestam nos sítios hematológicos e dermatológicos, identificadas pelas interações dos fármacos com o sistema imunológico. Como não são ocorrências que podem ser previstas, há uma significativa ameaça. Assim é muito importante a atenção aos medicamentos administrados e para a prevenção da ameaça séria, a não administração do medicamento<sup>57</sup>.

Como observado, existem diversas interações medicamentosas entre os medicamentos de tratamento para a asma, podendo levar a reações adversas potenciais sérias.

Importante ressaltar que existem algumas divergências entre as bases de dados selecionadas, como em questão de número e de classificação de gravidade entre as interações e reações adversas potenciais. Outro ponto de limitação foi a base de dados *DrugBank*, pois não apresenta quais são as interações que podem levar a uma reação adversa séria, pois a funcionalidade exige pagamento, assim foi apenas utilizada para a verificação de interação.

Selecionadas apenas as interações que poderiam levar a uma reação adversa séria, sendo essas classificações diferentes em cada base de dados: segundo o *UptoDate* as reações adversas sérias são aquelas que são demarcadas como risco X, já no *Clinical Pharmacology* são marcadas como severas ou *major*, o *Micromedex* são apresentadas como contraindicadas ou *major* e no *Drugs.com* são também classificadas como *major*. Sendo selecionadas apenas as interações que foram apresentadas como farmacodinâmicas pelas bases de dados e que apresentaram potencial efeito adverso.

A grande maioria do sinergismo de reações adversas potenciais sérias foram apresentadas no sistema cardiovascular e no caso de sinergismo de efeito adverso o sistema mais afetado foi o respiratório.

Os broncodilatadores, os corticosteróides e os antagonistas dos receptores de leucotrienos são os medicamentos mais utilizados tanto em crianças como em adultos para o tratamento de asma. Torna-se imprescindível desta forma a identificação de reações adversas medicamentosas potenciais.

Quando houver sinergismo de evento adverso devido a interação farmacodinâmica, pode-se optar pela substituição do medicamento ou observação dos efeitos adversos. Outra opção é o controle dos eventos adversos identificados pelos exames laboratoriais <sup>91</sup>.

A identificação destas interações medicamentosas antes que as mesmas ocorram leva-se a evitar os erros relacionados a medicamentos<sup>92</sup>. Caso o paciente pediátrico não tenha uma aderência ao tratamento da asma, é possível que a qualidade de vida seja menor<sup>93</sup>

Ainda é um assunto pouco aprofundado, sem uma abordagem padronizada para a avaliação das interações, já que existem diferentes bases de dados disponíveis que fornecem dados diferentes. Assim é muito importante, em qualquer ambiente de saúde, a presença de um

profissional farmacêutico para que possa avaliar as escolhas e, caso houver uma interação que seja evitável, o farmacêutico pode assistir e dar preferência a outro medicamento ou manejo clínico adequado.

## 5 CONCLUSÃO

Os resultados do presente estudo apresentam uma ocorrência significativa de interações potenciais sérias em medicamentos mais comumente utilizados para o tratamento da asma. Essas interações são uma causa frequente de efeitos adversos evitáveis. Desta maneira, são necessárias mais pesquisas aprofundadas nas interações tanto farmacodinâmicas quanto farmacocinéticas de medicamentos específicos para que possam auxiliar na melhora do manejo clínico e na prevenção das interações antes mesmo que ocorram.

## 6 REFERÊNCIAS

1. Asher MI, Montefort S, Bjorksten B, et al. ISAAC Phase Three Study Group. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet*. 2006 Aug 26;368(9537):733-43. [acesso em 19 dez 2022]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16935684/>.
2. Downs SH, Marks GB, Sporik R, et al. Continued increase in the prevalence of asthma and atopy. *Arch Dis Child*. 2001 Jan;84(1):20-23. [acesso em 19 dez 2022]. Disponível em: <https://adc.bmj.com/content/84/1/20.long>
3. Anderson HR, Gupta R, Strachan DP, et al. 50 years of asthma: UK trends from 1955 to 2004. *Thorax*. 2007 Jan;62(1):85-90. [acesso em 19 dez 2022]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17189533/>
4. Asher MI. Recent perspectives on global epidemiology of asthma in childhood. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2010 Apr;38(2):83-7. [acesso em 19 dez 2022]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20106581/>
5. Asher MI. Recent perspectives on global epidemiology of asthma in childhood. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2010 Apr;38(2):83-7. [acesso em 19 dez 2022]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20106581/>

6. Guo X, Li Z, Ling W, et al. Epidemiology of childhood asthma in mainland China (1988-2014): a meta-analysis. *Allergy Asthma Proc.* 2018 May 1;39(3):15-29. [acesso em 19 dez 2022] Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5911512>
7. Toelle BG, Xuan W, Peat JK, et al. Childhood factors that predict asthma in young adulthood. *Eur Respir J.* 2004 Jan;23(1):66-70. [acesso em 19 dez 2022]. Disponível em: <https://erj.ersjournals.com/content/23/1/66.full>
8. Aberg N, Engstrom I. Natural history of allergic diseases in children. *Acta Paediatr Scand.* 1990 Feb;79(2):206-11. [acesso em 19 dez 2022] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2321483/>
9. Almqvist C, Worm M, Leynaert B; working group of GA2LEN WP 2.5 Gender. Impact of gender on asthma in childhood and adolescence: a GA2LEN review. *Allergy.* 2008 Jan;63(1):47-57. [acesso em 20 dez 2022] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17822448/>
10. Moorman JE, Rudd RA, Johnson CA, et al. National surveillance for asthma - United States, 1980-2004. *MMWR Surveill Summ.* 2007 Oct 19;56(8):1-54. [acesso em 20 dez 2022]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/ss5608a1.htm>
11. Brim SN, Rudd RA, Funk RH, et al. Asthma prevalence among US children in underrepresented minority populations: American Indian/Alaska Native, Chinese, Filipino, and Asian Indian. *Pediatrics.* 2008 Jul;122(1):e217-22. [acesso em 20 dez 2022]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18595967/>
12. Wu AC, Tantisira K, Li L, et al; Childhood Asthma Management Program Research Group. Predictors of symptoms are different from predictors of severe exacerbations from asthma in children. *Chest.* 2011 Jul;140(1):100-7. [acesso em 20 dez 2022]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3130529>
13. O'Byrne PM, Pedersen S, Lamm CJ, et al. Severe exacerbations and decline in lung function in asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009 Jan 1;179(1):19-24. [acesso em 20 dez 2022]. Disponível em: [https://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/rccm.200807-1126OC#.U\\_coafldU9I](https://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/rccm.200807-1126OC#.U_coafldU9I)
14. Koppelman GH, Los H, Postma DS. Genetic and environment in asthma: the answer of twin studies. *Eur Respir J.* 1999 Jan;13(1):2-4. [acesso em 20 dez 2022]. Disponível em: <https://erj.ersjournals.com/content/erj/13/1/2.full.pdf>
15. Kneyber MC, Steyerberg EW, de Groot R, et al. Long-term effects of respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis in infants and young children: a quantitative review. *Acta Paediatr.* 2000 Jun;89(6):654-60. [acesso em 20 dez 2022]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10914957/>
16. Jartti T, Gern GE. Rhinovirus-associated wheeze during infancy and asthma development. *Curr Respir Med Rev.* 2011 Jun 1;7(3):160-6. [acesso em 20 dez 2022]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23066381>
17. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, et al; The Group Health Medical Associates. Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Engl J Med.* 1995 Jan 19;332(3):133-8. [acesso em 20 dez 2022] Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199501193320301#t=article>

18. Sears MR, Greene JM, Willan AR, et al. A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *N Engl J Med*. 2003 Oct 9;349(15):1414-22. [acesso em 21 dez 2022]. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa022363#t=article>
19. Thacher JD, Gehring U, Gruzieva O, et al. Maternal smoking during pregnancy and early childhood and development of asthma and rhinoconjunctivitis - a MeDALL project. *Environ Health Perspect*. 2018 Apr 12;126(4):047005. [acesso em 21 dez 2022]. Disponível em: <https://ehp.niehs.nih.gov/doi/10.1289/EHP2738>
20. Feng H, Xun P, Pike K, et al. In utero exposure to 25-hydroxyvitamin D and risk of childhood asthma, wheeze, and respiratory tract infections: A meta-analysis of birth cohort studies. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 May;139(5):1508-17. [acesso em 21 dez 2022]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27639938>
21. van de Loo KF, van Gelder MM, Roukema J, et al. Prenatal maternal psychological stress and childhood asthma and wheezing: a meta-analysis. *Eur Respir J*. 2016 Jan;47(1):133-46. [acesso em 21 dez 2022]. Disponível em: <http://erj.ersjournals.com/content/47/1/133.long>
22. Hehua Z, Qing C, Shanyan G, et al. The impact of prenatal exposure to air pollution on childhood wheezing and asthma: A systematic review. *Environ Res*. 2017 Nov;159:519-30. [acesso em 21 dez 2022]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28888196>
23. McKenzie C, Tan J, Macia L, et al. The nutrition-gut microbiome-physiology axis and allergic diseases. *Immunol Rev*. 2017 Jul;278(1):277-95. [acesso em 21 dez 2022]. Disponível em: <https://www.doi.org/10.1111/imr.12556>
24. Todo-Bom, A. Pinto, AM. Fisiopatologia da asma grave: fisiopatologia. *Rev. bras. alerg. imunopatol.* - Vol. 29, nº 3, 2006. [acesso em 02 jan 2023]. Disponível em: <https://core.ac.uk/download/pdf/19132933.pdf>
25. Payne DN, Rogers AV, Adelroth E, et al. Early thickening of the reticular basement membrane in children with difficult asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 Jan 1;167(1):78-82. [acesso em 02 jan 2023] Disponível em: [https://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/rccm.200205-414OC#.U\\_c9PvldU9I](https://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/rccm.200205-414OC#.U_c9PvldU9I)
26. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2022. [acesso em 02 jan 2023]. Disponível em: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)
27. National Asthma Education and Prevention Program, Third Expert Panel on the Diagnosis and Management of Asthma. Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. Bethesda (MD): National Heart, Lung, and Blood Institute (US); 2007 Aug. [acesso em 02 jan 2023]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7232/>
28. Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009 Jul 1;180(1):59-99. [acesso em 02 jan 2023] Disponível em: [http://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/rccm.200801-060ST#.U\\_cpi\\_ldU9I](http://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/rccm.200801-060ST#.U_cpi_ldU9I)

29. O'Byrne PM, Pedersen S, Lamm CJ, et al. Severe exacerbations and decline in lung function in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009 Jan 1;179(1):19-24. [acesso em 02 jan 2023]. Disponível em: [https://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/rccm.200807-1126OC#.U\\_coafldU9I](https://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/rccm.200807-1126OC#.U_coafldU9I)
30. What are the effects of interventions to improve inhaler technique in children with asthma? Jane Burch (PhD) and Elie Mulhem (MD) (on behalf of Cochrane Clinical Answers Editors). *Cochrane Clinical Answers* 2019. DOI: 10.1002/cca.2622. [acesso em jan 2023]. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/cca/doi/10.1002/cca.2622/full>
31. Calpin C, Macarthur C, Stephens D, et al. Effectiveness of prophylactic inhaled steroids in childhood asthma: a systemic review of the literature. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Mar 18;362(11):975-85. [acesso em 03 jan 2023] Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9338536?tool=bestpractice.bmj.com>
32. Adams NP, Bestall JC, Jones P, et al. Fluticasone at different doses for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Oct 8;2008(4):CD003534. [acesso em 03 jan 2023]. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003534.pub3/full>
33. Abdullah AK, Khan S. Evidence-based selection of inhaled corticosteroid for treatment of chronic asthma. *J Asthma*. 2007 Jan-Feb;44(1):1-12. [acesso em 03 jan 2023]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17365197>
34. Rohatagi S, Luo Y, Shen L, et al. Protein binding and its potential for eliciting minimal systemic side effects with a novel inhaled corticosteroid, ciclesonide. *Am J Ther*. 2005 May;12(3):201-9. [acesso em 03 jan 2023]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15891262>
35. Shapiro GG, Tattoni DS, Kelley VC, et al. Growth, pulmonary, and endocrine function in chronic asthma patients on daily and alternate-day adrenocorticosteroid therapy. *J Allergy Clin Immunol*. 1976 May;57(5):430-9. [acesso em 03 jan 2023]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/177474?tool=bestpractice.bmj.com>
36. Raissy HH, Sternberg AL, Williams P, et al. Risk of cataracts in the Childhood Asthma Management Program Cohort. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Aug;126(2):389-92. [acesso em 03 jan 2023] Disponível em: <https://www.jacionline.org/article/S0091-6749%2810%2900741-4/fulltext>
37. Bhagat RG, Chai H. Development of posterior subcapsular cataracts in asthmatic children. *Pediatrics*. 1984 May;73(5):626-30. [acesso em 03 jan 2023]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6718118>
38. Cazeiro C, Silva C, Mayer S, et al. Inhaled corticosteroids and respiratory infections in children with asthma: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2017 Mar;139(3). [acesso em 03 jan 2023] Disponível em: <http://pediatrics.aappublications.org/content/139/3/e20163271.long>
39. Global Initiative for Asthma. Pocket guide for asthma management and prevention (for adults and children older than 5 years). 2020 [internet publication]. [acesso em 03 jan 2023]. Disponível em: <https://ginasthma.org/pocket-guide-for-asthma-management-and-prevention>

40. Aljebab F, Choonara I, Conroy S. Systematic review of the toxicity of short-course oral corticosteroids in children. *Arch Dis Child*. 2016 Apr;101(4):365-70. [acesso em 03 jan 2023]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26768830>
41. Aljebab F, Choonara I, Conroy S. Long-course oral corticosteroid toxicity in children. *Arch Dis Child*. 2016 Sep;101(9):e2. [acesso em 03 jan 2023]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27540239>
42. Chauhan BF, Chartrand C, Ni Chroinin M, et al. Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled corticosteroids for chronic asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Nov 24; (11):CD007949. [acesso em 03 jan 2023]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26594816>
43. Edwards SJ, von Maltzahn R, Naya IP, et al. Budesonide/formoterol for maintenance and reliever therapy of asthma: A meta analysis of randomised controlled trials. *Int J Clin Pract*. 2010 Apr;64(5):619-27. [acesso em 03 jan 2023]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20456215>
44. Wechsler ME, Szefler SJ, Ortega VE, et al. Step-up therapy in black children and adults with poorly controlled asthma. *N Engl J Med*. 2019 Sep 26;381(13):1227-39. [acesso em 03 jan 2023]. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1905560>
45. Lemanske RF Jr, Mauger DT, Sorkness CA, et al. Step-up therapy for children with uncontrolled asthma receiving inhaled corticosteroids. *N Engl J Med*. 2010 Mar 18;362(11):975-85. [acesso em 03 jan 2023]. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1001278#t=article>
46. Bisgaard H, Le Roux P, Bjåmer D, et al. Budesonide/formoterol maintenance plus reliever therapy: a new strategy in pediatric asthma. *Chest*. 2006 Dec;130(6):1733-43. [acesso em 03 jan 2023]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17166990>
47. Maspero JF, Duenas-Meza E, Volovitz B, et al. Oral montelukast versus inhaled beclomethasone in 6- to 11-year-old children with asthma: results of an open-label extension study evaluating long-term safety, satisfaction, and adherence with therapy. *Curr Med Res Opin*. 2001 Jan 1;17(2):96-104. [acesso em 03 jan 2023] Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11759189?tool=bestpractice.bmj.com>
48. Miligkos M, Bannuru RR, Alkofide H, et al. Leukotriene-receptor antagonists versus placebo in the treatment of asthma in adults and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015 Nov 17;163(10):756-67. [acesso em 03 jan 2023]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4648683>
49. Castro-Rodriguez JA, Rodriguez-Martinez CE, Ducharme FM. Daily inhaled corticosteroids or montelukast for preschoolers with asthma or recurrent wheezing: a systematic review. *Pediatr Pulmonol*. 2018 Dec;53(12):1670-7. [acesso em 04 jan 2023]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30394700>
50. Stelmach I, Grzelewski T, Majak P, et al. Effect of different antiasthmatic treatments on exercise-induced bronchoconstriction in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2008 Feb;121(2):383-9. [acesso em 04 jan 2023]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17980416?tool=bestpractice.bmj.com>

51. Fogel RB, Rosario N, Aristizabal G, et al. Effect of montelukast or salmeterol added to inhaled fluticasone on exercise-induced bronchoconstriction in children. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010 Jun;104(6):511-7. [acesso em 04 jan 2023]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20568384>
52. Chauhan BF, Ben Salah R, Ducharme FM. Addition of anti-leukotriene agents to inhaled corticosteroids in children with persistent asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Oct 2;(10):CD009585. [acesso em 04 jan 2023]. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD009585.pub2/full>
53. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Oslo, Norway. [acesso em 05 jan 2023]. Disponível em: [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/)
54. Vidotti CCF. Interações de medicamentos. In: Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Formulário terapêutico nacional 2010: Rename 2010/Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2010. p. 45-50.(Série B. Textos Básicos de Saúde). [acesso em 05 jan 2023]. Disponível em: [https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/formulario\\_terapeutico\\_nacional\\_2010.pdf](https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/formulario_terapeutico_nacional_2010.pdf)
55. Vieira FP, Redigueri CF, Redigueri CF. A regulação de medicamentos no Brasil. Porto Alegre: Artmed, 2013. 672 p.
56. Gandhi, T. K.; Seger, D. L.; Bates, D. W. Identifying drug safety issues: from research to practice. *Int. J. Qual. Health Care*, v. 12, n. 1, p. 69-76, 2000. [acesso em 05 jan 2023]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10733086/>
57. AUSTRALIAN DEPARTMENT OF HEALTH AND AGE CARE. Note for guidance on clinical safety data management: definitions and standards for expedited reporting. Sidney: TGA, 2000. [acesso em: 05 jan 2023]. Disponível em: <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/ich37795.pdf>
58. Agency for Healthcare Research and Quality. Medication Errors and Adverse Drug Events [Internet]. Rockville, MD: PSNet of the Agency for Healthcare Research and Quality; 2019. [cited 2020 Feb 10]. Available from: <https://psnet.ahrq.gov/primer/medication-errors-and-adverse-drug-events>.
59. Tiotropium Bromide. In: DynaMed [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995 - [updated 2019 Dec 19; cited 2020 Mar 6]. Available from: <https://www.dynamed.com/drug-monograph/tiotropium-bromide#GUIDA64C30B1-FABA-4EEA-9DBA-42D415A678F0>. Registration and login required.
60. Tiotropium. In: ClinicalKey [database on the Internet]. Amsterdam: Elsevier; 2020 [cited 2020 Oct 15]. Available from: <http://www.clinicalkey.com>. Registration and login required.
61. Tiotropium interactions. Drugs.com [Internet]. c2000-2021 [cited 2021 May 24]. Available from: <https://www.drugs.com/drug-interactions/tiotropium-index.html>



62. Tiotropium. In: Micromedex [database on the Internet]. Greenwood Village (CO): IBM Corporation; 2021 [cited 2021 May 24]. Available from:<http://www.micromedexsolutions.com>. Subscription required to view.
63. Ipratropium interactions. Drugs.com [Internet]. c2000-2021 [cited 2021 Jul 24]. Available from:<https://www.drugs.com/drug-interactions/ipratropium-index.html>
64. Ipratropium Bromide. In: ClinicalKey. [database on the Internet]. Amsterdam: Elsevier; 2020 [cited 2020 May 17]. Available from:<http://www.clinicalkey.com>. Registration and login required.
65. Ipratropium. In: Micromedex [database on the Internet]. Greenwood Village (CO): IBM Corporation; 2021 [cited 2021 Jul 2]. Available from:<http://www.micromedexsolutions.com>. Subscription required to view.
66. Ipratropium Bromide: pediatric drug information. In: UpToDate Inc. [database on the Internet]. Waltham (MA); 2020 [cited 2020 May 17]. Available from:<http://www.uptodate.com>. Subscription required to view.
67. Ipratropium Bromide. In: DynaMed [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995 - [updated 2019 Dec 19; cited 2020 May 17]. Available from:<https://www.dynamed.com/drug-monograph/ipratropium-bromide>. Registration and login required.
68. Formoterol. In: UpToDate Inc. [database on the Internet]. Waltham (MA); 2020 [cited 2020 May 1]. Available from:<http://www.uptodate.com>. Subscription required to view.
69. Formoterol Inhalation Powder. In: ClinicalKey [database on the Internet]. Amsterdam: Elsevier; 2020 [cited 2020 May 6]. Available from:<http://www.clinicalkey.com>. Registration and login required.
70. Formoterol interactions. Drugs.com [Internet]. c2000-2021 [cited 2021 Jul 19]. Available from:<https://www.drugs.com/drug-interactions/formoterol.html>
71. Salmeterol: pediatric drug information. In: UpToDate Inc. [database on the Internet]. Waltham (MA); 2020 [cited 2020 Apr 2]. Available from:<http://www.uptodate.com>. Subscription required to view.
72. Salmeterol. In: DynaMed [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995 - [updated 2019 Dec 19; cited 2020 Mar 6]. Available from:<https://www.dynamed.com/drug-monograph/salmeterol#GUID-F2F7F59A-9AAD-4ADE-BEC2-4EA8AFB74698>. Registration and login required.
73. Salmeterol. In: Clinical Pharmacology [database on the Internet]. Waltham (MA); 2020 [cited 2020 Oct 15]. Available from:<http://www.clinicalpharmacology.com>. Subscription required to view.
74. Salmeterol interactions. Drugs.com [Internet]. c2000-2021 [cited 2021 Jul 19]. Available from:<https://www.drugs.com/drug-interactions/salmeterol.html>
75. Albuterol (salbutamol): pediatric drug information. In: UpToDate Inc. [database on the Internet]. Waltham (MA); 2020 [cited 2020 Apr 2]. Available from:<http://www.uptodate.com>. Subscription required to view.

76. Albuterol. In: DynaMed [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995 - [updated 2019 Dec 19; cited 2020 Mar 6]. Available from:<https://www.dynamed.com/drug-monograph/albuterol>. Registration and login required.
77. Albuterol interactions. Drugs.com [Internet]. c2000-2021 [cited 2021 Jul 19]. Available from:<https://www.drugs.com/drug-interactions/albuterol.html>
78. Budesonide: drug information. In: UpToDate Inc. [database on the Internet]. Waltham (MA); 2020 [cited 2020 May 30]. Available from:<http://www.uptodate.com>. Subscription required to view.
79. Budesonide. In: ClinicalKey [database on the Internet]. Amsterdam: Elsevier; 2020 [cited 2020 May 10]. Available from:<http://www.clinicalkey.com>. Registration and login required.
80. Budesonide: patient drug information. In: UpToDate Inc. [database on the Internet]. Waltham (MA); 2020 [cited 2020 May 4]. Available from:<http://www.uptodate.com>. Subscription required to view.
81. Beclomethasone. In: Micromedex [database on the Internet]. Greenwood Village (CO): IBM Corporation; 2020 [cited 2021 Jun 7]. Available from:<http://www.micromedexsolutions.com>. Subscription required to view.
82. Beclomethasone (oral inhalation): pediatric drug information. In: UpToDate Inc. [database on the Internet]. Waltham (MA); 2020 [cited 2019 Nov 4]. Available from:<http://www.uptodate.com>. Subscription required to view.
83. Beclomethasone dipropionate. In: DynaMed [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995 - [updated 2020 Feb 6; cited 2020 Apr 1]. Available from:<https://www.dynamed.com/drug-monograph/beclomethasone-dipropionate>. Registration and login required.
84. Prednisone. In: DynaMed [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995 - [updated 2020 Feb 11, cited 2020 Apr 4]. Available from:<https://www.dynamed.com/drug-monograph/prednisone#GUID-2A1839E5-B144-4B77-BA41-E9D2DF9C5331>. Registration and login required.
85. Prednisone: pediatric drug information. In: UpToDate [Internet]. Waltham (MA); 2020 [cited 2020 Apr 4]. Available from:<https://www.uptodate.com>. Subscription required to view.
86. Prednisone. Drugs.com [Internet]. c2000-2021 [cited 2021 Jun 8]. Available from:<https://www.drugs.com/prednisone.html>
87. Montelukast: pediatric drug information. In: UpToDate Inc. [database on the Internet]. Waltham (MA); 2020 [cited 2020 Mar 6]. Available from:<http://www.uptodate.com>. Subscription required to view.
88. Montelukast. In: DynaMed [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995 - [updated 2020 Feb 6; cited 2020 Mar 6]. Available from:<https://www.dynamed.com/drug-monograph/montelukast#GUID-2E6D6576-50B5-42BC-BAE5-E26B6953C00A>. Registration and login required.

89. Montelukast Interactions. Drugs.com [Internet]. c2000-2021 [cited 2021 Jun 15]. Available from:<https://www.drugs.com/drug-interactions/montelukast.html>
90. Montelukast: In: Micromedex [database on the Internet]. Greenwood Village (CO): IBM Corporation; 2021 [cited 2021 May 27]. Available from:<http://www.micromedexsolutions.com>. Subscription required to view.
91. Hansten PD. Drug interaction management. Pharm World Sci. 2003;25(3):94-7.
92. Wannmacher L. Erros: evitar o evitável. In: Uso racional de medicamentos: temas selecionados. ISSN 1810-0791 Vol. 2, Nº7. Brasília, junho de 2005. [acesso em 09 jan 2023]. Disponível em: [https://www.saudedireta.com.br/docsupload/1284734732novo\\_erro\\_medico.pdf](https://www.saudedireta.com.br/docsupload/1284734732novo_erro_medico.pdf)
93. Basharat S, Jabeen U, Zeeshan F, Bano I, Bari A, Rathore AW. Adherence to asthma treatment and their association with asthma control in children. J Pak Med Assoc. 2018 May;68(5):725-728. PMID: 29885170.