

MONTELUCASTE NA ASMA PEDIÁTRICA: UMA REVISÃO

Resumo

A asma é uma doença de alta prevalência que pode impactar negativamente o bem estar de crianças e adolescentes, sendo a correta farmacoterapia essencial no manejo dos sintomas e na prevenção de exacerbações. O montelucaste é um antagonista de receptor de leucotrieno amplamente utilizado na asma e na rinite alérgica. Neste trabalho, nós discutimos os aspectos farmacológicos do montelucaste, evidenciando o seu papel no tratamento da asma pediátrica. Nós pesquisamos artigos e diretrizes no PubMed, MedLine ou Scielo, bem como sites de agências reguladoras. De acordo com diretrizes nacionais e internacionais, o montelucaste é uma alternativa ao corticosteroide inalatório na terapia de manutenção da asma de crianças e adolescentes, sendo capaz de reduzir a inflamação das vias aéreas e prevenir a broncoconstrição. Embora o montelucaste apresente perfil de eficácia e segurança satisfatórios, estudos de farmacovigilância têm mostrado a ocorrência de graves reações adversas neuropsiquiátricas nos pacientes pediátricos, o que contribui para os alertas emitidos pelas agências reguladoras. Futuros ensaios clínicos randomizados ou estudos observacionais sobre a segurança do montelucaste, além de ensaios mecanísticos, são necessários e contribuirão para fundamentar decisões clínicas acerca da manutenção do fármaco na farmacoterapia da asma pediátrica.

Palavras-chave: Asma; Pediatria; Montelucaste.

1. Introdução

A asma é uma das principais doenças da infância e da adolescência, acometendo principalmente o sexo masculino.^{1,2} Ela afeta, pelo menos, 13% das crianças na população em geral, e até 300 milhões de pessoas em todo o mundo.³

A doença é frequentemente marcada por um processo inflamatório crônico, consequência de complexas interações gene *versus* ambiente que irão contribuir para diferentes fenótipos clínicos, sendo que as principais manifestações incluem dispneia, sibilos, opressão torácica e tosse.^{1,4,5} Por ser uma condição patológica capaz de prejudicar a qualidade de vida do indivíduo de forma substancial e acarretar mortes evitáveis, a asma configura-se como um sério problema de saúde pública, especialmente na área de pediatria.^{1,6}

O tratamento da asma é direcionado para o manejo das manifestações clínicas e, também, para prevenção de alterações estruturais que podem levar à obstrução permanente

das vias aéreas.⁷ A base da farmacoterapia de manutenção do controle da asma constitui-se no uso de um corticosteroide inalatório (*inhaled corticosteroid*, ICS) associado ou não a um agonista β_2 de longa duração (*long-acting β_2 agonist*, LABA).⁵ O tratamento é dividido em etapas I a V, sendo a dose do ICS aumentada progressivamente e/ou outros grupos farmacológicos adicionados.^{5,7,8} Dentre os fármacos utilizados para melhor controle da doença ou como opção à terapêutica de primeira linha, podemos destacar o agonista β_2 de curta duração (*short-acting β_2 agonist*, SABA) e o antagonista de receptor de leucotrieno (*leukotriene receptor antagonist*, LTRA).

O montelucaste é o LTRA mais utilizado clinicamente, sendo capaz de reduzir a inflamação das vias aéreas e prevenir a broncoconstrição.^{9,10} No manejo da asma, o fármaco é utilizado no tratamento preventivo, a longo prazo, de adultos e crianças acima de 1 ano, bem como na prevenção da asma induzida por exercício em pacientes a partir de 6 anos. Para o controle de sinais e sintomas de rinite alérgica, o montelucaste é prescrito para pacientes acima de 6 meses.^{5,10}

A comercialização do montelucaste foi iniciada em 1998 com perfil favorável de segurança e eficácia.⁷ Embora o fármaco seja bem tolerado, estudos de farmacovigilância vêm relatando graves reações adversas neuropsiquiátricas decorrentes da utilização da droga, incluindo pensamentos ou atos suicidas. Em abril de 2020, a *Food and Drug Administration* (FDA) reforçou advertências prévias sobre o risco de aparecimento de eventos neuropsiquiátricos decorrentes do uso do montelucaste, e sugeriu que a prescrição do fármaco seja evitada no tratamento de pacientes asmáticos com sintomas leves e, especialmente, na rinite alérgica. A FDA recomenda ainda que os prescritores considerem os benefícios e riscos dos efeitos indesejáveis para a saúde mental antes de prescrever o fármaco.¹⁰

Considerando a ampla utilização do montelucaste no manejo da asma em crianças e adolescentes e os achados recentes referentes aos potenciais efeitos adversos neuropsiquiátricos, o objetivo do presente trabalho é realizar uma revisão da literatura acerca do fármaco, com enfoque no seu papel no tratamento da asma pediátrica.

2. Metodologia

A metodologia do estudo baseou-se na realização de uma revisão narrativa de artigos, diretrizes e demais publicações relevantes sobre o tema, publicados nas bases de dados indexadas PubMed, MedLine e Scielo, bem como sites de agências reguladoras. Foram incluídos estudos em inglês e português que abordassem a fisiopatologia da asma; o

tratamento farmacológico da asma pediátrica; a associação entre eventos neuropsiquiátricos e o uso do montelucaste por crianças e adolescentes.

3. Resultados e discussão

3.1. Fisiopatologia da asma

A asma é, geralmente, uma condição inflamatória crônica caracterizada pela limitação variável do fluxo aéreo em resposta a diversos estímulos, resultando na diminuição da ventilação e manifestando-se clinicamente através de dispneia, sibilos, opressão torácica e tosse.^{5,11,12,13}

A patogênese da doença ainda não está totalmente esclarecida, todavia, existem três características que são de grande importância e estão correlacionadas: inflamação crônica, hiper-responsividade (HRA) e obstrução das vias aéreas.¹² As vias respiratórias apresentam HRA a estímulos externos e broncoconstrição devido à fibrose subepitelial, hipertrofia e hiperplasia do músculo liso.¹⁴ A combinação da resposta inflamatória com a HRA determina a obstrução das vias aéreas, o que reduz a capacidade de ventilação do indivíduo.¹³

A asma é caracterizada pela infiltração tecidual de linfócitos T, os quais liberam citocinas, como interleucinas IL-4, IL-5 e IL-13, que estimulam células inflamatórias, como mastócitos, eosinófilos e neutrófilos, a migrarem para as vias respiratórias.^{12,15} É provável que cerca de 100 mediadores inflamatórios estejam envolvidos na asma, gerando explicações para as características patológicas da doença.^{5,12} Mediadores como histamina, prostaglandinas e leucotrienos, em conjunto, diminuem o diâmetro das vias aéreas ao promoverem a contração do músculo liso bronquiolar, o aumento da secreção de muco e o extravasamento de plasma. Dentre o leucotrienos, inúmeros estudos mostram que os leucotrienos cisteínicos (*cysteinyl-leukotrienes*, cysLTs) C₄ (LTC₄), D₄ (LTD₄) e E₄ (LTE₄) desempenham papel importante na patogênese da asma.^{9,13,15}

Adicionalmente ao processo inflamatório *per se*, a remodelação tecidual que ocorre na parte inferior das vias aéreas, principalmente na mucosa e submucosa, pode explicar a resistência à terapia observada em pacientes com histórico de asma prolongada, sem adequado tratamento, e o declínio da função pulmonar observado com a idade.^{5,16} Quando induzida por inflamação crônica, a remodelação pode levar ao desenvolvimento irreversível de limitação do fluxo de ar e aumento da mortalidade por asma.^{7,9} O Quadro 1 evidencia as alterações histopatológicas em pacientes asmáticos.

Quadro 1 - Alterações histopatológicas na asma.

Hipertrofia e hiperplasia do músculo liso
Hiperplasia de células caliciformes
Hipertrofia das glândulas mucosas e submucosas
Fibrose subepitelial e deposição de colágeno
Aumento dos vasos sanguíneos na submucosa
Infiltrado celular inflamatório e edema submucoso

Fonte: Adaptado de Mims¹⁶, 2015.

3.2. Asma pediátrica

Conforme mencionado anteriormente, a asma é uma doença que acomete cerca de 13% das crianças na população mundial, e até 300 milhões de pessoas em todo o mundo.³ No Brasil, estima-se que a prevalência da asma ativa entre escolares esteja, aproximadamente, em 19%, com variações regionais.¹⁷ Segundo dados obtidos do DATASUS, anualmente, são registrados no Brasil perto de 120.000 hospitalizações decorrentes de desdobramentos da asma.¹⁸ Em 2014, de acordo com informações do Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS), 105,5 mil casos de internações pela doença foram computados, o que gerou um custo médio de R\$ 57,2 milhões para o Sistema Único de Saúde.¹⁹ A mortalidade pela asma no Brasil ainda é alta, em 2013, foram registrados 2.047 óbitos decorrentes da doença, o que corresponde a uma média de 5 óbitos por dia.¹⁸

Certamente, a asma é uma doença capaz de causar profundo impacto na vida de crianças e adolescentes, seus familiares e na sociedade como um todo. A grande parcela de jovens asmáticos que recorre aos serviços emergenciais necessitando, frequentemente, de internações, culmina em ausências escolares, preocupações paternas e, além disso, elevados gastos ao sistema de saúde.¹ O reconhecimento dos desdobramentos negativos da asma tem contribuído para os constantes debates sobre o correto manejo da condição patológica na pediatria, com ênfase na necessidade de diagnóstico precoce da doença e identificação do tratamento mais eficaz e seguro para controle a curto e a longo prazo.¹

Os objetivos principais do tratamento da asma incluem minimizar a gravidade e a frequência dos sinais e sintomas (sintomas do dia a dia, distúrbios do sono e limitação de atividades) e prevenir os riscos futuros (exacerbações das manifestações clínicas, limitação persistente do fluxo de ar e efeitos adversos dos medicamentos) contribuindo para melhorar a qualidade de vida do paciente.^{20,21}

A variedade de mediadores envolvidos na patogênese da asma e a sua correlação com fatores ambientais, genéticos, socioeconômicos e gestacionais contribui para que a doença seja complexa e necessite de tratamento personalizado.^{1,22} De fato, o planejamento de ações deve incluir, além da terapia medicamentosa, a educação do paciente e o treinamento para o correto uso do dispositivo inalatório.¹

Ainda que a base do tratamento da asma em todas as faixas etárias seja farmacológica (conforme discutiremos a seguir), medidas não farmacológicas devem ser adotadas, especialmente em crianças. Estas incluem (1) o controle da exposição ambiental a alérgenos, como fumaça de cigarro e poeiras; (2) o cuidado no uso de fármacos que podem dificultar o controle da doença ou mesmo serem gatilhos para exacerbação do quadro, como ácido acetilsalicílico e propranolol.^{7,23}

A farmacoterapia da asma é, frequentemente, composta pela combinação da terapia de manutenção de longo prazo (farmacoterapia de manutenção) e a terapia de curto prazo para o alívio dos sinais e sintomas agudos da exacerbação (farmacoterapia de alívio).²³ As classes farmacológicas mais usadas no tratamento da asma são ICSs, LABAs, SABAs e LTRAs, usualmente o montelucaste. A base do tratamento geralmente é formada pelo ICS associado, ou não, a um LABA.²³

O tratamento de controle da asma preconizado pela *Global Initiative for Asthma* (GINA) e seguido mundialmente é dividido em etapas, que variam de I a V, conforme a gravidade.²⁴ A terapia começa na etapa mais apropriada para a gravidade inicial da asma, e é escalonada se o controle não é alcançado dentro de 3 meses.^{23,24} Destaca-se que, para pacientes em que não há a possibilidade de diagnóstico acurado, como crianças menores de 5 anos e algumas crianças mais velhas que não conseguem realizar a espirometria, recomenda-se iniciar tratamento monitorado com ICS por seis semanas.²⁵ Após o período, é realizada a avaliação do paciente e, aqueles que apresentarem melhora do quadro clínico mediante ao tratamento monitorado, tem a confirmação do diagnóstico e iniciam a terapia de manutenção.²⁵

A Figura 1 mostra uma adaptação do algoritmo de tratamento farmacológico da asma pediátrica recomendado pela SIGN 158, Diretriz Britânica de Manejo da Asma. Nele, o tratamento é simplificado em (I) Sibilância infrequente e de curta duração, quando ainda não há o diagnóstico de asma; (II) Terapia Preventiva Regular, quando há o diagnóstico de asma leve; (III) Terapia Suplementar Inicial, para casos moderados; (IV) Terapias de Controle Adicionais, para asma grave e (V) Terapias Especializadas, para pacientes sem controle da doença.

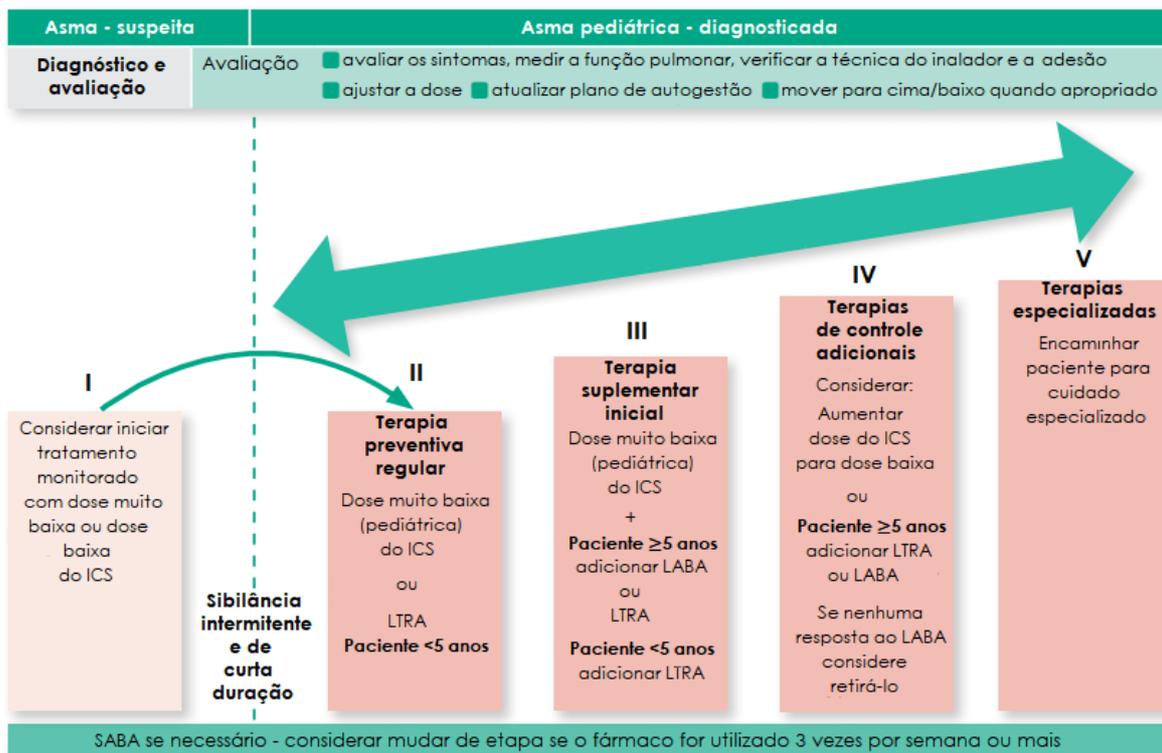
De acordo com o algoritmo, os pacientes que apresentam episódios de sibilância intermitente e de curta duração, devem receber SABA inalatório como terapia de alívio (*Etapa I*). Se for observado controle inadequado do quadro clínico, é necessário reavaliar o paciente e introduzir uma terapia preventiva regular, geralmente pautada no uso de baixas ou muito baixas doses do ICS (*Etapa II*). São considerados sinais de agravo para a prescrição do ICS: uso de SABA três vezes por semana ou mais; presença de sinais e sintomas três vezes por semana ou mais; acordar uma noite por semana; uso de corticosteroides orais nos últimos dois anos.

Como supramencionado, o ICS é reconhecido como primeira linha de escolha no manejo preventivo da asma.²⁵ Entretanto, em crianças menores de 5 anos com asma persistente e que não devem receber o ICS, a utilização de um LTRA, marcadamente o montelucaste, resulta em benefício clínico.^{24,25} Por tal razão, os LTRAs são tidos como segunda linha alternativa.⁹

Em algumas crianças e adolescentes, o tratamento com dose muito baixa do ICS isoladamente pode não ser suficiente para atingir o controle da asma, o que requer a associação de uma terapia suplementar inicial (*Etapa III*). Para crianças maiores de 5 anos, existem evidências que apoiam a introdução de um LABA ou de um LTRA. Embora o SIGN 158 reforce o uso de ambas as classes farmacológicas como equivalentes na terapia suplementar, devido a falta de evidências quanto a superioridade de uma das classes no tratamento de crianças, a associação a um LABA é tida como preferencial por alguns autores.^{7,24,26,27} Entretanto, para crianças menores de 5 anos, o tratamento adicional com um LABA não é indicado, uma vez que não há dados suficientes sobre a eficácia e segurança da associação de ICS e LABA em pacientes desta faixa etária.^{24,25} Por tal razão, a opção de terapia suplementar inicial para crianças pré-escolares limita-se à introdução do LTRA.²⁵

Se mesmo após a associação de um LABA ou LTRA ao ICS a frequência e/ou gravidade dos sinais e sintomas da asma não forem controladas de maneira satisfatória, recomenda-se a introdução de terapias de controle adicionais (*Etapa IV*). Neste momento, caso o paciente em uso de LABA apresente melhora em seu quadro clínico, mas o controle da doença ainda esteja inferior ao esperado, deve-se considerar preferencialmente o aumento da dose do ICS para uma dose baixa ou a adição de um LTRA ao tratamento de controle. Caso não haja controle satisfatório da asma, mesmo após a introdução das terapias adicionais, aconselha-se o encaminhamento da criança ou adolescente para o cuidado especializado (*Etapa V*), onde será avaliada a introdução de outros fármacos ao tratamento, incluindo corticosteroide oral, tiotrópio e anticorpos monoclonais.

Figura 1 - Algoritmo de tratamento farmacológico da asma pediátrica.



Fonte: Adaptado do SIGN 158²⁵, Diretriz Britânica de Manejo da Asma, 2019.

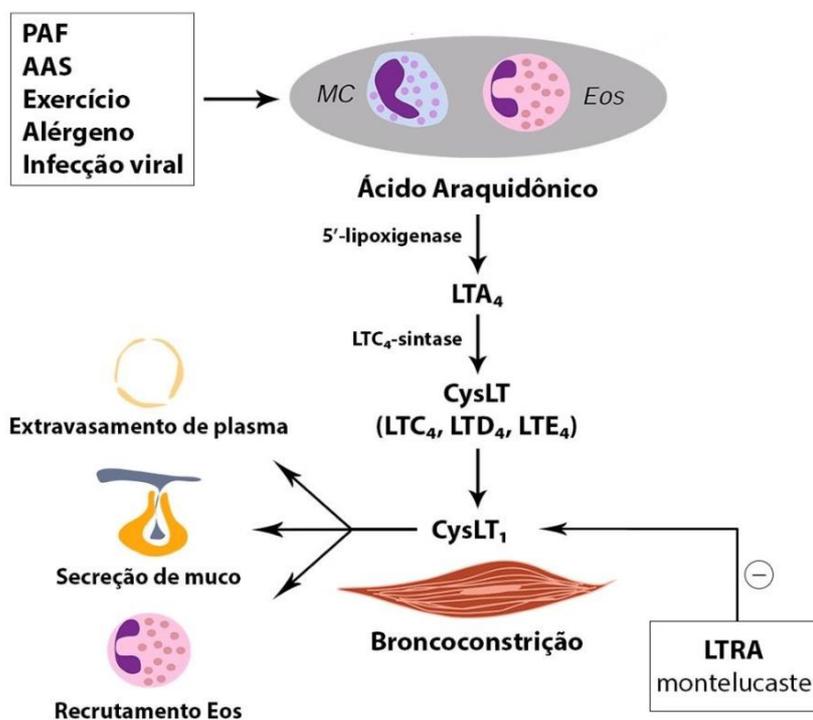
Agonista β_2 de curta duração (SABA); Agonista β_2 de longa duração (LABA); Antagonista de receptor de leucotrieno (LTRA); Corticosteroide inalatório (ICS).

3.3. Montelukaste

A descoberta do papel dos leucotrienos, particularmente os cysLTs, na origem etiológica das doenças respiratórias, como a asma, desencadeou a busca por compostos que fossem capazes de modelar sua cascata de sinalização. Os LTRAs foram a primeira nova classe farmacológica introduzida no tratamento da asma em mais de 30 anos.²⁸

O montelukaste, principal LTRA, foi aprovado pela FDA em 1998 sendo primeiramente comercializado sob a marca Singulair[®].¹⁰ Os LTRAs atuam prevenindo os efeitos desencadeados pela ação dos cysLTs (LTC₄, LTD₄ e LTE₄) no receptor de cysLTs do tipo 1 (cysLT₁), incluindo broncoconstrição, aumento da produção de muco, edema e recrutamento de eosinófilos.^{23,28,29,30} Os cysLTs são produzidos a partir do ácido araquidônico que, por ação da enzima 5-lipoxigenase, é convertido em LTA₄, leucotrieno utilizado na síntese dos cysLTs.³⁰ Na asma, os cysLTs são derivados predominantemente de mastócitos e eosinófilos, sendo a maior produção proveniente de mastócitos na superfície das vias aéreas.²⁸ Os efeitos decorrentes da ativação dos receptores cysLT₁ nas vias aéreas e o mecanismo de ação do montelukaste são representados na Figura 2.

Figura 2 - Mecanismo de ação do montelucaste.



Fonte: Adaptado de Barnes²⁸, 2003.

Eosinófilo (Eos); Mastócito (MC); Fator de ativação plaquetária (*platelet-activating factor*, PAF); Ácido acetilsalicílico (AAS); Leucotrienos cisteínicos (cysLTs) C₄ (LTC₄), D₄ (LTD₄) e E₄ (LTE₄); Receptor de cysLTs do tipo 1 (cysLT₁).

Barbosa e colaboradores²⁹ apontam que o montelucaste, além de contribuir para restaurar a funcionalidade normal das vias aéreas, apresenta ação antialérgica. Desta forma, previne os sinais e sintomas da asma deflagrados por alérgenos e o quadro induzido por exercício. De fato, na pediatria, o montelucaste é indicado para o tratamento da asma e de alergias, especialmente a rinite alérgica.¹⁰ A sua utilização é aprovada para farmacoterapia de manutenção da asma em pacientes acima de 1 ano e na prevenção da asma induzida por exercício em pacientes com 6 anos ou mais.¹⁰

O montelucaste é prescrito, comumente, como terapia adjuvante ao ICS em pacientes com asma moderada a grave com a finalidade de melhorar a resposta clínica e reduzir os efeitos sistêmicos dos corticosteroides. Entretanto, a utilização do montelucaste como monoterapia alternativa é preconizada em situações onde o ICS não é tolerado, especialmente

para crianças menores de 5 anos que experimentaram efeitos indesejados relevantes ou pacientes que apresentam concomitantemente rinite alérgica.^{23,24,26,31,32}

Neste contexto de frequente busca do aprimoramento das diretrizes para manejo da asma pediátrica, vários grupos têm buscado comparar o perfil terapêutico do montelucaste frente aos outros grupos farmacológicos, especialmente os ICSs.^{26,27,33,34}

No início de sua comercialização, o montelucaste foi foco de diversos estudos de comparação com terapia de placebo em pacientes com asma leve a moderada.²⁸ Tais estudos apontavam para uma maior eficácia do montelucaste na redução dos sinais e sintomas da asma e da necessidade de uso da farmacoterapia de alívio.^{28,33} Corroborando estes achados, o estudo PREEMPT comparou o uso de montelucaste intermitente com placebo em mais de 100 crianças.²⁷ O benefício se deu em crianças mais jovens, onde houve uma redução de cerca de um terço do tempo em que a criança permaneceu longe da creche e do tempo em que o cuidador esteve fora do trabalho.²⁷ Ainda, o estudo PREVIA, realizado por Bisgaard et al.³⁵, apontou para uma menor gravidade das exacerbações de sibilância, induzida por infecção viral, em crianças com asma intermitente e idade entre 2 e 5 anos.

Embora alguns estudos tenham verificado eficácia semelhante entre o LTRA e o ICS no manejo de pacientes com asma persistente, a maior parte deles aponta para a superioridade do ICS sobre o LTRA.^{27,33} À exemplo, um dos estudos descritos comparou a fluticasona, um ICS, e o montelucaste no tratamento de crianças maiores de 6 anos e adolescentes com asma persistente de leve a moderada, e evidenciou que apenas 5% das crianças responderam ao montelucaste, enquanto 23% responderam ao ICS. Em adição, também foi constatada uma resposta mais favorável ao montelucaste em crianças mais jovens.²⁷

Em outro trabalho, dessa vez elaborada por Castro-Rodriguez e colaboradores³⁴, também realizado com objetivo de comparar os tratamentos com ICS e com montelucaste, foi observado que o ICS pode ser uma melhor opção do que o LTRA para o controle diário dos sintomas da asma em crianças em idade pré-escolar. Em adição, o ICS parece ser mais eficaz na diminuição das exacerbações do que o LTRA, o que está em consonância ao posto por Pizzichini et al.⁷. De forma similar, também foi relatado redução do uso de farmacoterapia de resgate por pacientes asmáticos que estavam em monoterapia com ICS.³⁴

Outra importante questão levantada por alguns estudos de revisão é a utilização do montelucaste ou do LABA como terapia suplementar em crianças asmáticas. Neste contexto, o estudo BADGER, descrito por Bush²⁷, destaca que, embora algumas crianças tenham respondido à adição de montelucaste, pôde-se perceber que esta não foi uma estratégia bem

sucedida, uma vez que em grandes grupos de crianças em idade escolar, observa-se que o tratamento com montelucaste é inferior à terapia adicional com LABA.

Ainda nesta perspectiva, um estudo randomizado descrito por Haq et al.²⁶, analisou crianças maiores de 6 anos e adolescentes com asma mal controlada com fluticasona, um ICS, e a adição de salmeterol, um LABA, comparado à terapia adicional com montelucaste. O que se observou foi uma resposta mais eficaz ao salmeterol em comparação com o montelucaste ou aumento da dose de ICS.²⁶ Em adição, os autores ressaltaram uma variação na resposta, em que algumas crianças responderam melhor ao LTRA, indo em concordância com o posto por Bush²⁷ em estudos anteriores.

Se por um lado o montelucaste desempenha papel relevante como adjuvante no tratamento da asma, preocupações acerca da sua segurança, especialmente no público pediátrico, têm sido cada vez mais debatidas.^{3,9,10,36,37,38,39,40,41}

O montelucaste é geralmente bem tolerado, sendo dor de cabeça, diarreia, dor abdominal, náuseas, febre e tosse os efeitos indesejáveis mais relatados, especialmente em bebês.²⁹ Outros efeitos como piora da asma, faringite e infecção do trato respiratório alto também são comuns.⁴² Entretanto, desde a sua comercialização, avaliações de farmacovigilância levaram a FDA a emitir avisos acerca do aumento do risco de eventos neuropsiquiátricos associados ao montelucaste, que incluem comportamento agressivo, depressão, alucinações, ideação suicida, tentativas de suicídio e suicídio.¹⁰

Em 2009, a FDA anunciou a necessidade de uma alteração do rótulo do montelucaste, para incluir avisos sobre eventos neuropsiquiátricos na seção “precauções”.³ Mais recentemente, em abril de 2020, a instituição reafirmou o alerta sobre o risco de aparecimento de eventos neuropsiquiátricos decorrentes da utilização do montelucaste e evidenciou que os benefícios da terapia podem não compensar os riscos em alguns pacientes, particularmente quando os sintomas da doença são leves e adequadamente tratados com outros fármacos. A agência determina que na rinite alérgica, o montelucaste seja reservado para os pacientes que não são tratados de forma eficaz ou não toleram outros medicamentos para alergia. Para pacientes com asma, recomenda-se que seja prescrito o montelucaste somente após minuciosa análise dos benefícios e riscos sobre a saúde mental do paciente.¹⁰

De fato, vários estudos corroboram o potencial maléfico neuropsiquiátrico do montelucaste, particularmente no público pediátrico.^{3,9,10,36,38} Recentemente, Glockler-Lauf et al.³ mostraram, através de um elegante estudo caso-controle aninhado, a associação entre o uso de montelucaste e a ocorrência de eventos neuropsiquiátricos em crianças e adolescentes asmáticos na cidade de Ontário, Canadá. Os autores relatam que os pacientes que receberam

prescrição de montelucaste para tratamento da asma, apresentaram quase o dobro de chance de desenvolver eventos neuropsiquiátricos quando comparado à terapia com outros medicamentos fármacos de controle, sendo ansiedade (48,6%) e/ou distúrbios do sono (26,1%) os efeitos mais comuns. Tais achados são corroborados por análises de bancos de dados de relatórios de eventos adversos, incluindo o VigiBase da Organização Mundial de Saúde e o SWEDIS da Suécia.^{3,36,38}

De maneira similar, Benard e colaboradores⁹ observaram, através de um estudo de coorte retrospectivo em um grupo de 106 crianças e adolescente asmáticos, que 10% a 26% dos pacientes que receberam montelucaste desenvolveram sinais e sintomas neuropsiquiátricos que resultaram na cessação do tratamento pelos pais em cerca de 2 semanas. Ainda neste estudo, constatou-se um risco 12 vezes maior de interrupção do tratamento com montelucaste, devido à ocorrência de eventos neuropsiquiátricos, quando comparado à terapêutica com ICS.

Embora vários trabalhos evidenciem o potencial tóxico do montelucaste, até o presente momento, a clara associação entre o uso do fármaco e os efeitos neuropsiquiátricos em crianças e adolescentes ainda é debatida. Alguns trabalhos não encontram correlação satisfatória, o que tem levantado dúvidas e fomentado a discussão sobre a comercialização do fármaco.^{37,39,40,41}

4. Conclusão

A asma é uma doença crônica muito prevalente na pediatria, cujas repercussões podem atingir negativamente os pacientes e seus familiares, sendo a correta farmacoterapia essencial no manejo dos sintomas e na prevenção de agravos. De maneira geral, o montelucaste é utilizado como alternativa ao ICS na terapia de manutenção. Embora apresente perfil de eficácia e segurança satisfatórios, estudos de farmacovigilância têm apontado para a ocorrência de eventos adversos neuropsiquiátricos, especialmente no público pediátrico, o que contribui para os alertas de agências reguladoras, como a FDA. Futuros estudos clínicos randomizados ou observacionais de grande amplitude sobre a segurança do montelucaste, além de ensaios mecanísticos, são necessários e contribuirão para fundamentar decisões clínicas acerca da manutenção do fármaco na terapia medicamentosa da asma pediátrica, bem como da asma em adultos.

Referências bibliográficas

- 1- Chatkin MN, Menezes AM. Prevalência e fatores de risco para asma em escolares de uma coorte no Sul do Brasil. *J Pediatr.* 2005; 81(5): 411-416.
- 2- Leynaert B, Sunyer J, Garcia-Esteban R, Svanes C, Jarvis D, Cerveri I, et al. Gender differences in prevalence, diagnosis and incidence of allergic and non-allergic asthma: a population-based cohort. *Thorax.* 2012; 67(7): 625-631.
- 3- Glockler-Lauf SD, Finkelstein Y, Zhu J, Feldman LY, To T. Montelukast and Neuropsychiatric Events in Children with Asthma: A Nested Case-Control Study. *J Pediatr.* 2019; 209: 176-182.
- 4- Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2019.
- 5- Ducharme FM, Tse SM, Chauhan B. Diagnosis, management, and prognosis of preschool wheeze. *Lancet.* 2014; 383(9928): 1593-1604.
- 6- Joseph CL, Ownby DR, Peterson EL, Johnson CC. Does low birth weight help to explain the increased prevalence of asthma among African-Americans?. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2002; 88(5): 507-512.
- 7- Pizzichini MM, Carvalho-Pinto RM, Caçado JE, Rubin AS, Neto AC, Cardoso AP, et al. Recomendações para o manejo da asma da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia - 2020. *J Bras Pneumol.* 2020; 46(1): e20190307.
- 8- Pearlman DS, van Adelsberg J, Philip G, Tilles SA, Busse W, Hendeles L, et al. Onset and duration of protection against exercise induced bronchoconstriction by a single oral dose of montelukast. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006; 97(1): 98-104.
- 9- Benard B, Bastien V, Vinet B, Yang R, Krajcinovic M, Ducharme FM. Neuropsychiatric adverse drug reactions in children initiated on montelukast in real-life practice. *Eur Respir J.* 2017; 50(2): 1700148.
- 10- U.S. Food and Drug Administration [Internet]. Maryland: Food and Drug Administration; c2020 [acesso em 30 ago. 2020]. Drug Safety and Availability: FDA requires Boxed Warning about serious mental health side effects for asthma and allergy drug montelukast (Singulair); advises restricting use for allergic rhinitis. Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-requires-boxed-warning-about-serious-mental-health-side-effects-asthma-and-allergy-drug>
- 11- Lourenço AR. Fisiopatologia e farmacoterapia da asma [tese]. Coimbra: Universidade de Coimbra, Faculdade de Farmácia; 2015. Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

- 12- Adcock IM, Caramori G, Chung KF. New targets for drug development in asthma. *Lancet*. 2008; 372(9643): 1073-1087.
- 13- Sociedade Brasileira de Pediatria. Asma pediátrica: corticoterapia na asma infantil – mitos e fatos. 2002.
- 14- Kudo M, Ishigatsubo Y, Aoki I. Pathology of asthma. *Front Microbiol*. 2013; 4: 263.
- 15- Wenzel SE. The role of leukotrienes in asthma. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2003; 69(2-3): 145-155.
- 16- Mims JW. Asthma: definitions and pathophysiology. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2015; 5(S1): S2-S6.
- 17- Gorelick M, Scribano PV, Stevens MW, Schultz T, Shults J. Predicting need for hospitalization in acute pediatric asthma. *Pediatr Emerg Care*. 2008; 24(11): 735-744.
- 18- Cardoso TA, Roncada C, 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. *J Bras Pneumol*. 2017; 43(3): 163-168.
- 19- Tavares MG, Brümmer CF, Nicolau GV, Melo Jr JT, Nazário NO, Steidle LJ, et al. Translation and cultural adaptation of a specific instrument for measuring asthma control and asthma status: the Asthma Control and Communication Instrument. *J Bras Pneumol*. 2017; 43(4): 264-269.
- 20- Borges W, Burns D, Sarinho E, Guedes H, Pitchon R, Anderson MI, et al. Asma na infância: tratamento medicamentoso. *Rev Assoc Med Bras*. 2011; 57(4): 369-376.
- 21- Papi A, Brightling C, Pedersen SE, Reddel HK. Asthma. *Lancet*. 2018; 391(10122): 783-800.
- 22- Solé D, Wandalsen GF, Camelo-Nunes IC, Naspitz CK. Prevalence of symptoms of asthma, rhinitis, and atopic eczema among Brazilian children and adolescents identified by the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): phase 3. *J Pediatr*. 2006; 82(5): 341-346.
- 23- Tesse R, Borrelli G, Mongelli G, Mastroilli V, Cardinale F. Treating Pediatric Asthma According Guidelines. *Front Pediatr*. 2018; 6: 234.
- 24- Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2020.
- 25- British Thoracic Society. SIGN 158: British guideline on the management of asthma. 2019.
- 26- Haq I, Harris C, Taylor J, McKean MC, Brodli M. Should we use montelukast in wheezy children?. *Arch Dis Child*. 2017; 102(11): 997-998.

- 27- Bush A. Montelukast in paediatric asthma: where we are now and what still needs to be done?. *Paediatr Respir Rev.* 2015; 16(2): 97-100.
- 28- Barnes PJ. Anti-leukotrienes: here to stay?. *Curr Opin Pharmacol.* 2003; 3(3): 257-263.
- 29- Barbosa JS, Almeida Paz FA, Braga SS. Montelukast medicines of today and tomorrow: from molecular pharmaceuticals to technological formulations. *Drug Deliv.* 2016; 23(9): 3257-3265.
- 30- Calhoun WJ. Anti-leukotrienes for asthma. *Curr Opin Pharmacol.* 2001; 1(3): 230-234.
- 31- Chong-Neto HJ, Wandalsen GF, Pastorino AC, Bianca CD, Chong-Silva DC, Riedi CA, et al. Guia prático de abordagem da criança e do adolescente com asma grave: Documento conjunto da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia e Sociedade Brasileira de Pediatria. *Arq Asma Alerg Imunol.* 2020; 4(1): 3-34.
- 32- Ciólkowski J, Mazurek H, Hydzik P, Stasiowska B. Inflammatory markers as exacerbation risk factors after asthma therapy switch from inhaled steroids to montelukast. *Pulm Pharmacol Ther.* 2016; 39: 7-13.
- 33- Ribeiro JD, Toro AA, Baracat EC. Antileucotrienos no tratamento da asma e rinite alérgica. *J Pediatr* 2006; 82 (S5): S213-S221.
- 34- 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; 53(12): 1670-1677.
- 35- Bisgaard H, Zielen S, Garcia-Garcia ML, Johnston SL, Gilles L, Menten J, et al. Montelukast reduces asthma exacerbations in 2 to 5 year old children with intermittent asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 171(4): 315-322.
- 36- Perona AA, García-Sáiz M, Álvarez ES. Psychiatric Disorders and Montelukast in Children: A Disproportionality Analysis of the VigiBase. *Drug Saf.* 2016; 39(1): 69-78.
- 37- Ali MM, O'Brien CE, Cleves MA, Martin BC. Exploring the possible association between montelukast and neuropsychiatric events among children with asthma: a matched nested case-control study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2015; 24(4): 435-445.
- 38- Wallerstedt SM, Brunlöf G, Sundström A, Eriksson AL. Montelukast and psychiatric disorders in children. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2009; 18(9): 858-864.
- 39- Schumock GT, Stayner LT, Valuck RJ, Joo MJ, Gibbons RD, Lee TA. Risk of suicide attempt in asthmatic children and young adults prescribed leukotriene-modifying agents: a nested case-control study. *J Allergy Clin Immunol.* 2012; 130(2): 368-375.

- 40- Philip G, Hustad CM, Malice M, Noonan G, Ezekowitz A, Reiss TF, et al. Analysis of behavior-related adverse experiences in clinical trials of montelukast. *J Allergy Clin Immunol.* 2009; 124(4): 699-706.e8.
- 41- Law SW, Wong AY, Anand S, Wong IC, Chan EW. Neuropsychiatric Events Associated with Leukotriene-Modifying Agents: A Systematic Review. *Drug Saf.* 2018; 41(3): 253-265.
- 42- Bisgaard H, Skoner D, Boza ML, Tozzi CA, Newcomb K, Reiss TF, et al. Safety and tolerability of montelukast in placebo-controlled pediatric studies and their open-label extensions. *Pediatr Pulmonol.* 2009; 44(6): 568-579.