

Reações adversas do montelucaste no tratamento da asma pediátrica: uma revisão integrativa da literatura

Adverse reactions of montelukast in the treatment of pediatric asthma: an integrative literature review

Reacciones adversas de montelukast en el tratamiento del asma pediátrico: una revisión integrativa de la literatura

Joana Trosdolf Aidar¹, Ana Carolina Lopacinski Gomes², Elaine Rossi Ribeiro³,
Alexandra Czepula⁴, Gislayne Castro e Souza de Nieto⁵

1 Estudante de Medicina. Faculdades Pequeno Príncipe. Curitiba, Paraná

2 Estudante de Medicina. Faculdades Pequeno Príncipe. Curitiba, Paraná

3 Doutora em Medicina pela Universidade Federal do Paraná. Docente do Programa de Mestrado em Ensino nas Ciências da Saúde das Faculdades Pequeno Príncipe. Curitiba, Paraná

4 Doutora em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal do Paraná. Docente do Curso de Graduação em Medicina das Faculdades Pequeno Príncipe. Curitiba, Paraná

5 Mestre em Ensino nas Ciências da Saúde pelas Faculdades Pequeno Príncipe. Presidente do Departamento Científico de Neonatologia da SPP. Curitiba, Paraná

RESUMO

Buscou-se analisar as reações adversas do montelucaste quando prescrito para o tratamento da asma pediátrica. Revisão integrativa da literatura utilizando as bases de dados: *U.S. National*

Autor de Correspondência:

*Joana Trosdolf Aidar. E-mail: joana.aidar@hotmail.com

Library of Medicine (PubMed), Biblioteca Virtual da Saúde (BVS), SCOPUS e *Business Source Complete* (EBSCO), empregando os descritores: “*asthma*”, “*pediatric*”, “*montelukast*” e “*adverse effects*”, unidos pelo booleano “AND”. Incluíram-se artigos na íntegra; publicados nos últimos 5 anos; redigidos em português, inglês ou espanhol; pesquisados em humanos e com uma relação com o nosso objetivo. Excluíram-se os que se enquadravam em nossos critérios de exclusão. Foram identificados 53 artigos, dos quais 11 compuseram a amostra final desta revisão. A exposição ao montelucaste foi associada a uma chance 2 vezes maior de reações neuropsiquiátricas em um dos artigos analisados, porém os estudos ainda não forneceram uma explicação fisiopatológica em comum. Reações neuropsiquiátricas foram as de maior prevalência, representando mais de 90% da amostra.

Palavras-chave: Asma. Pediatria. Antiasmáticos.

ABSTRACT

We analyzed the adverse reactions of montelukast when prescribed for the treatment of pediatric asthma. This is an integrative literature review using the databases: U.S. National Library of Medicine (PubMed), Virtual Health Library (BVS), SCOPUS and Business Source Complete (EBSCO), using the descriptors: "asthma", "pediatric", "montelukast" and "adverse effects", connected by the Boolean “AND”. Articles in full were included, published in the last 5 years, written in Portuguese, English or Spanish, researched in humans and related to our objective. Those that met our exclusion criteria were excluded. Fifty-three articles were identified, of which 11 comprised the final sample of this review. Exposure to montelukast was associated with a 2-fold greater chance of neuropsychiatric reactions in one of the articles analyzed, but the studies have not yet provided a common pathophysiological explanation. Neuropsychiatric reactions were the most prevalent, representing more than 90% of the sample.

Keywords: Asthma. Pediatrics. Anti-Asthmatic Agents.

RESUMEN

Se intentó analizar las reacciones adversas de montelukast cuando se prescribe para el tratamiento del asma pediátrica. Revisión integrativa de la literatura usando las bases de datos: U.S. National Library of Medicine (PubMed), Virtual Health Library (BVS), SCOPUS y Business Source Complete (EBSCO), utilizando los descriptores: "asma", "pediátrico", "montelukast" y "efectos adversos", unidos por el booleano “Y”. Se incluyeron artículos completos, publicados en los últimos 5 años, escritos en portugués, inglés o español, investigados en humanos y relacionados con nuestro objetivo. Se excluyeron aquellos que cumplieron con nuestros criterios de exclusión. Se identificaron cincuenta y tres artículos, de los cuales 11 constituyeron la muestra final de esta revisión. La exposición a montelukast se asoció con una probabilidad 2 veces mayor

de reacciones neurosiquiátricas en uno de los artículos analizados, pero los estudios aún no han proporcionado una explicación fisiopatológica común. Las reacciones neurosiquiátricas fueron las más prevalentes, representando más del 90% de la muestra.

Palavras clave: Asma. Pediatria. Antiasmáticos.

INTRODUÇÃO

A asma é uma doença heterogênea, usualmente caracterizada por uma inflamação crônica das vias aéreas. É definida pela história de sintomas respiratórios como sibilo, falta de ar, opressão torácica e tosse, os quais variam com o tempo e intensidade, associados à limitação variável do fluxo aéreo¹.

Trata-se da doença crônica mais comum da infância, correspondendo uma causa importante de morbidade nessa população². Crianças com asma têm maior utilização dos cuidados de saúde devido a maiores taxas de hospitalizações, visitas ao departamento de emergência e consultas ambulatoriais. Assim, resulta em um fardo econômico significativo para pacientes, famílias e coletivamente para o País³.

Aproximadamente 30 a 70% das crianças têm pelo menos um episódio de sibilância ao longo da vida, no entanto somente 30% dos pré-escolares com sibilância recorrente terão asma aos 6 anos de idade. Em torno de 80% dos escolares e adolescentes asmáticos, iniciaram seus sintomas nos primeiros anos de vida⁴. Ressalta-se que na infância a asma se apresenta de forma mais prevalente no sexo masculino e, em adultos tal prevalência aumenta entre as mulheres, sugerindo uma possível relação com os hormônios sexuais³.

A heterogeneidade da asma é atestada por diversos fenótipos (características observáveis de um

indivíduo) e endótipos (mecanismo molecular ou fisiopatológico subjacente ao fenótipo) da doença⁵. É um somatório de processos fisiopatológicos que levam à obstrução intermitente e reversível das vias aéreas, inflamação crônica dos brônquios com eosinófilos, hipertrofia e hiper-reatividade das células musculares lisas brônquicas, aumentando a secreção de muco⁶.

O padrão inflamatório é composto por mastócitos ativados, macrófagos, eosinófilos e linfócitos T auxiliares (Th2). Os linfócitos atuam por meio de citocinas e quimiocinas, amplificando e perpetuando a resposta inflamatória, atraindo células adicionais que liberam mediadores como histamina, leucotrienos, prostaglandinas e bradicininas⁷.

Desse modo, nas últimas décadas, devido ao aumento da compreensão da heterogeneidade e da complexidade da asma, seu manejo farmacológico mudou consideravelmente. Atingir e manter o controle atual da doença, prevenindo riscos futuros, são os principais objetivos do tratamento⁵.

Dentre as opções farmacoterapêuticas disponíveis para o manejo do tratamento da asma pediátrica, o montelucaste, um antagonista dos receptores de leucotrieno, foi aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) em 1998 para prevenir ataques de asma e para o tratamento a longo prazo em adultos e crianças com 1 ano de idade ou mais.

Também foi aprovado para prevenir a asma induzida por exercícios em pacientes com 6 anos ou mais, ajudando a controlar os sintomas nasais de alergias externas e internas⁸.

O montelucaste é um composto oralmente ativo que se liga com alta afinidade e seletividade ao receptor de leucotrieno CysLT1 e atua bloqueando a broncoconstrição e reduzindo a inflamação da via aérea⁹. O medicamento liga-se a proteínas plasmáticas e é amplamente metabolizado por via hepática. Estudos demonstraram que o montelucaste melhora significativamente a inflamação das vias aéreas, a função pulmonar e os sintomas em asmáticos lactentes sibilantes em comparação com um grupo de placebo, além de reduzir as exacerbações da asma em crianças¹⁰.

Ressalta-se a importância dos leucotrienos no papel fisiopatológico da asma. Os leucotrienos cisteínicos (LTC₄, LTD₄, LTE₄) são eicosanoides oriundos da cascata do ácido araquidônico, liberados por várias células, incluindo mastócitos e eosinófilos. Os eicosanoides se ligam aos receptores de leucotrieno cisteínicos (CysLT). O receptor CysLT tipo 1 (CysLT1) é encontrado nas vias aéreas humanas (incluindo células do músculo liso e macrófagos das vias aéreas) e em outras células pró-inflamatórias (eosinófilos e certas células-tronco mieloides). Na asma, os efeitos mediados por leucotrieno incluem edema das vias aéreas, contração do músculo liso e atividade celular associada ao processo inflamatório⁹.

Apesar de ser geralmente bem tolerado, sendo suas reações adversas principalmente cefaleia e distúrbios gastrointestinais¹¹, houve um reconhecimento crescente na última década do potencial do montelucaste no aumento de reações adversas neuropsiquiátricas. A FDA emitiu um alerta pela primeira vez sobre o risco de tais reações adversas em 2008 e, em junho de 2009, exigiu que os fabricantes dos inibidores de leucotrienos incluíssem as reações neuropsiquiátricas como um alerta no rótulo do medicamento¹².

Em abril de 2020, o FDA reforçou as advertências existentes sobre os comportamentos graves e as mudanças relacionadas ao humor com o uso de montelucaste e solicitou que um “*Boxed Warning*” fosse adicionado às informações de prescrição do montelucaste. Além disso, orientou os profissionais de saúde a avaliarem os riscos e benefícios do uso do medicamento para o tratamento de asma, sendo que tais benefícios podem não compensar os riscos, principalmente em quadros mais leves, quando a doença pode ser adequadamente tratada com outras classes farmacológicas⁸.

Estabeleceu-se como objetivo do trabalho analisar se o montelucaste apresenta reações adversas quando prescrito para o tratamento da asma pediátrica.

MÉTODO

Este estudo é uma revisão integrativa de literatura. Tal método apresenta-se com o intuito de agrupar e resumir achados de pesquisas já executadas, permitindo um melhor entendimento da situação analisada, além de indicar espaços que ainda necessitam ser contemplados com a realização de novos estudos¹³. Neste contexto, contemplaram-se os seis passos da revisão integrativa¹⁴.

A Fase 1 foi iniciada com a elaboração da pergunta norteadora¹⁴, formulada através dos seguintes critérios: definição dos participantes (população pediátrica com asma); intervenções a serem avaliadas (uso de montelucaste para o tratamento da asma pediátrica) e os resultados a serem mensurados (reações adversas do montelucaste no tratamento da asma pediátrica). Portanto, a partir dos critérios citados, a seguinte questão norteadora foi formulada: “O montelucaste apresenta reações adversas quando prescrito para o tratamento da asma pediátrica?”.

A Fase 2 refere-se à busca na literatura de maneira ampla, incluindo tanto a busca em bases de dados quanto a pesquisa manual nas referências dos estudos

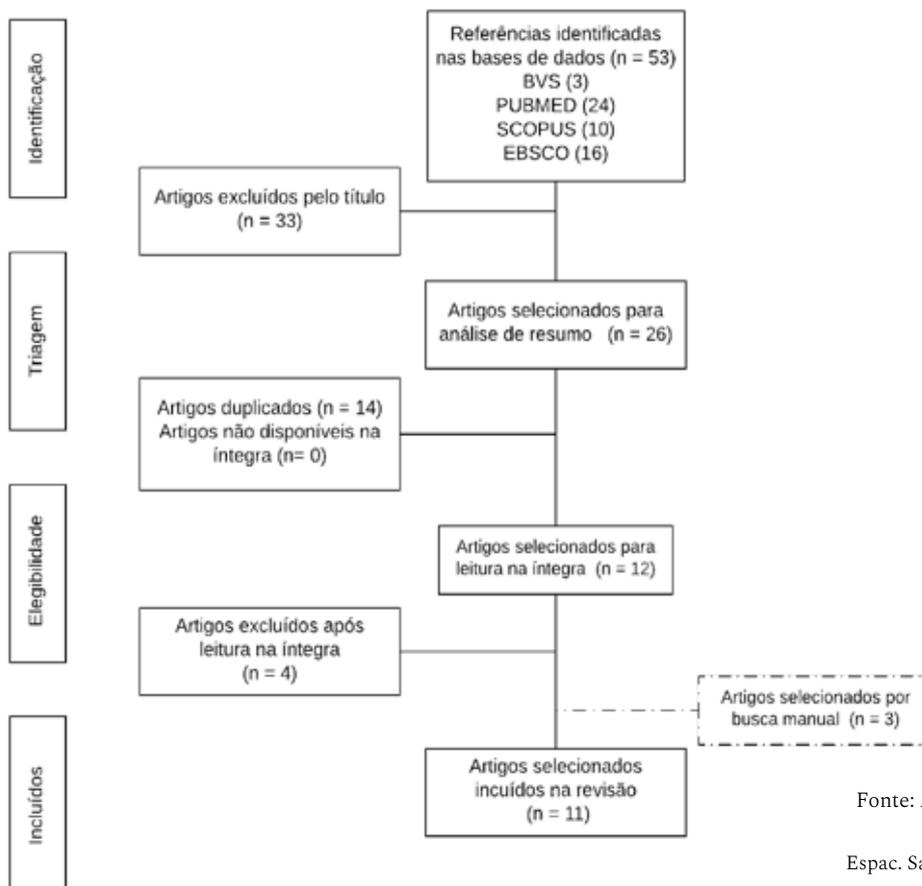
selecionados¹⁴. Foi realizado um levantamento de literatura utilizando as bases de dados: *U.S. National Library of Medicine (PubMed)*, *Biblioteca Virtual da Saúde (BVS)*, *SCOPUS* e *Business Source Complete (EBSCO)*. Incluíram-se as palavras-chave previamente consultadas no *Medical Subject Headings (MeSH)*, utilizando os descritores: “*asthma*”, “*pediatric*”, “*montelukast*” e “*adverse effects*”, unidos pelo operador booleano “*AND*”. A combinação dos termos em todas as bases foi: “*asthma*” AND “*pediatric*” AND “*montelukast*” AND “*adverse effects*”.

Ainda na fase 2, e relacionando-se com a questão norteadora, foram determinados os critérios de inclusão e exclusão¹⁴. Os critérios de elegibilidade incluíram: artigos na íntegra; publicados nos últimos 5 anos (2015-2020); redigidos em português, inglês ou espanhol; pesquisados em humanos e que demonstrassem uma abordagem total e/ou parcial

com o objetivo deste estudo. Os artigos excluídos foram os que tratavam de outras doenças respiratórias que não fossem a asma, pacientes não pediátricos e estudos comparativos entre os fármacos utilizados no tratamento da asma.

A seleção dos artigos foi efetuada em duas etapas, inicialmente com a leitura dos títulos e resumos e, posteriormente, com a análise completa dos artigos. A triagem ocorreu de forma independente por duas pesquisadoras, autoras deste estudo, com base nos critérios de inclusão e exclusão pré-determinados. Uma busca manual foi realizada em todas as referências dos artigos selecionados, tendo como critério de elegibilidade os artigos que mais fossem citados nos estudos iniciais e que corroborassem para o objetivo primário deste trabalho. A descrição completa dos artigos incluídos e excluídos está disposta na Figura 1.

Figura 1 - Fluxo do processo de seleção dos artigos para revisão integrativa.



Fonte: As autoras (2020).

Na sequência, realizou-se a coleta de dados (Fase 3), retirando dos artigos selecionados os seguintes pontos: definição dos sujeitos, metodologia, tamanho da amostra, mensuração de variáveis, método de análise e conceitos embasadores empregados¹⁴.

Na etapa 4, uma análise crítica dos estudos incluídos foi efetuada, ponderando o rigor e as características de cada estudo. Por último, foram realizadas as fases 5 e 6, correspondendo à discussão dos resultados e apresentação da revisão integrativa, respectivamente¹⁴.

RESULTADOS

Neste estudo, foram previamente identificados 53 artigos nos bancos de dados, pertencendo 3 a BVS, 24 ao PubMed, 10 a SCOPUS e 16 ao EBSCO. Após a leitura do título e *abstract* de todos esses artigos, selecionou-se um total de 26 títulos. Entretanto, houve a exclusão de 14 títulos duplicados, resultando em 12 artigos escolhidos para leitura na íntegra. Posteriormente à análise crítica dos estudos pré-selecionados, elencaram-se 8 artigos como objeto de estudo, uma vez que apresentavam aspectos que respondiam à questão norteadora desta revisão. Após essa primeira seleção, a partir das bases de dados, foi realizada uma busca manual de artigos, utilizando-se as referências dos 8 artigos selecionados, incluindo-se mais 3 estudos. Com isso, 11 artigos compuseram a amostra final desta revisão.

Em relação ao ano de publicação, haviam 2 (18,9%) de 2015; 3 (27,3%) de 2016; 2 (18,9%) de 2017; 3 (27,3%) de 2019 e 1 (9,1%) de 2020. Dos 11 artigos selecionados, 5 (45,5%) são estudos documentais retrospectivos com análise das reações adversas relatadas em banco de dados de farmacovigilância, 3 (27,3%) são relatos de caso, 2 (18,2%) são estudos de caso-controle e 1 (9,1%) estudo de coorte retrospectivo.

A maioria dos estudos incluídos nesta revisão de literatura foram estudos retrospectivos com análise de dados de farmacovigilância.

Os estudos utilizaram as seguintes bases de farmacovigilância: *Netherlands Pharmacovigilance Center Lareb*¹⁵, *WHO Global Individual Case Safety Report (ICSR) - VigiBase*^{15,16}, *American Association of Poison Control Centers (AAPCC) - National Poison Data System (NPDS)*¹⁷, *US Population-Based Effectiveness in Asthma and Lung Diseases (PEAL)*¹⁸, *Danish Health and Medicines Authority (DDMA)*¹⁸, *Health Canada Vigilance Adverse Reaction Online Database*¹⁸, *UK Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA)*¹⁸, *US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS)*¹⁸, *Australian Adverse Event Reporting System*¹⁸, *LifeLink Health Plan Claims Database*¹⁹, *EudraVigilance Database*²⁰.

Ademais, a pesquisa de coorte retrospectivo²¹ foi realizada no Canadá, enquanto os artigos de relato de caso^{18,22,23} ocorreram na Turquia. O estudo de caso controle aninhado²⁴ também se deu no Canadá.

Bancos de dados de relatórios espontâneos são uma fonte importante de informações de segurança, além de figurarem como o meio mais frequente a partir do qual as ações regulatórias são iniciadas²⁰.

Dentre as vantagens de tais bancos de dados estão a cobertura de populações distintas, incluindo populações especiais, como as crianças, e a capacidade de detectar sinais e sintomas mais raros que podem ocorrer com o uso de certos medicamentos.

Os registros nos bancos de farmacovigilância são as fontes de dados mais abrangentes e robustas para responder questionamentos sobre a correlação de exposição a fármacos e suas reações adversas¹⁷.

Reações adversas encontradas

De acordo com os estudos analisados, encontraram-se 59 reações adversas diferentes, resultando em um total de 14.497 relatos relacionados ao uso do montelucaste no manejo do tratamento da asma pediátrica. Tal número de efeitos foi resultado da soma das reações adversas demonstradas em cada tabela dos respectivos artigos utilizados. Os dados

de cada estudo foram compilados em uma tabela relacionando as reações adversas citadas por cada artigo.

Devido a tamanha variedade das reações adversas e para melhor compreensão dos resultados obtidos, categorizamos as reações em 7 grandes grupos: (1) vasculares; (2) oftalmológicas; (3) cardiorrespiratórias; (4) neuromusculares; (5) dermatológicas; (6) gastrointestinais e (7) neuropsiquiátricas.

Foram observadas um total de 14 reações vasculares (0,10%); 17 reações oftalmológicas (0,12%); 129 reações cardiorrespiratórias (0,89%); 163 reações neuromusculares (1,12%); 206 reações dermatológicas (1,42%); 459 reações gastrointestinais (3,17%) e 13.509 reações neuropsiquiátricas (93,18%).

Reações vasculares

As reações vasculares somaram um total de 14 relatos, representando 0,10% de todos os eventos adversos encontrados, sendo que 13 eventos se referiam à vasculite, sendo citados no estudo de Baan²⁰, sem explicações sobre as ocorrências.

Um relato de caso mostrou a possível relação do uso do montelucaste com a ocorrência de granulomatose eosinofílica com poliangiite, uma vasculite necrosante sistêmica de pequenos e médios vasos, caracterizada por granulomas extravasculares, eosinofilia e infiltrado tecidual eosinofílico²³. Diferentes hipóteses foram propostas para explicar tal relação, dentre elas o fato dos inibidores de leucotrieno terem um papel patogênico direto na fisiopatologia da doença, ou tratar-se de uma reação alérgica própria do montelucaste. Contudo, tal estudo não confirma essa relação, uma vez que a criança em questão utilizava concomitantemente Claritromicina²³.

Reações oftalmológicas

Até o momento, as reações oftalmológicas não estão incluídas nas reações adversas relatadas no resumo das características do montelucaste¹⁸. Entretanto,

foram relatadas um total de 17 ocorrências oftálmicas, o que representa 0,12% das reações adversas totais. Tais efeitos foram: distúrbios do movimento palpebral (10)²⁰; transtornos lacrimais (6)²⁰ e metamorfopsia (1)¹⁸.

Reações cardiorrespiratórias

As reações cardiorrespiratórias relatadas nos estudos incluídos totalizaram 129 relatos, representando 0,89% do número total de ocorrências encontradas. Tais reações foram: dispneia (120)¹⁵; taquicardia (7)¹⁷; síncope (1)¹⁷ e irritação da garganta (1)¹⁷.

Reações neuromusculares

Eventos neuromusculares foram relatados, resultando em um total de 163 ocorrências, representando 1,12% do número total de reações encontradas nesta revisão^{15, 19}. As reações adversas foram divididas em distúrbios do movimento (48)¹⁹, músculo espasmo (57)¹⁵ e mialgia (58)¹⁵.

Reações dermatológicas

Com relação às reações dermatológicas, foram relatadas 206 ocorrências, representando 1,42% do número total de relatos encontrados. Nessa categoria, foram incluídos: erupção cutânea (180)^{15,17}; lesões de pele (15)^{15, 17}; paniculite (5)²⁰ e alopecia (6)²⁰.

Reações gastrointestinais

As reações gastrointestinais, relatadas com o uso do montelucaste na população pediátrica somam 459 descrições, representando 3,17% do número total de relatos encontrados nesta revisão. Tais reações foram divididas da seguinte forma: dor abdominal (283)^{15, 17, 21}; náusea (131)^{15, 17}; vômito (36)¹⁷; flatulência, inchaço e distensão (6)²⁰ e diarreia (3)^{15, 17}.

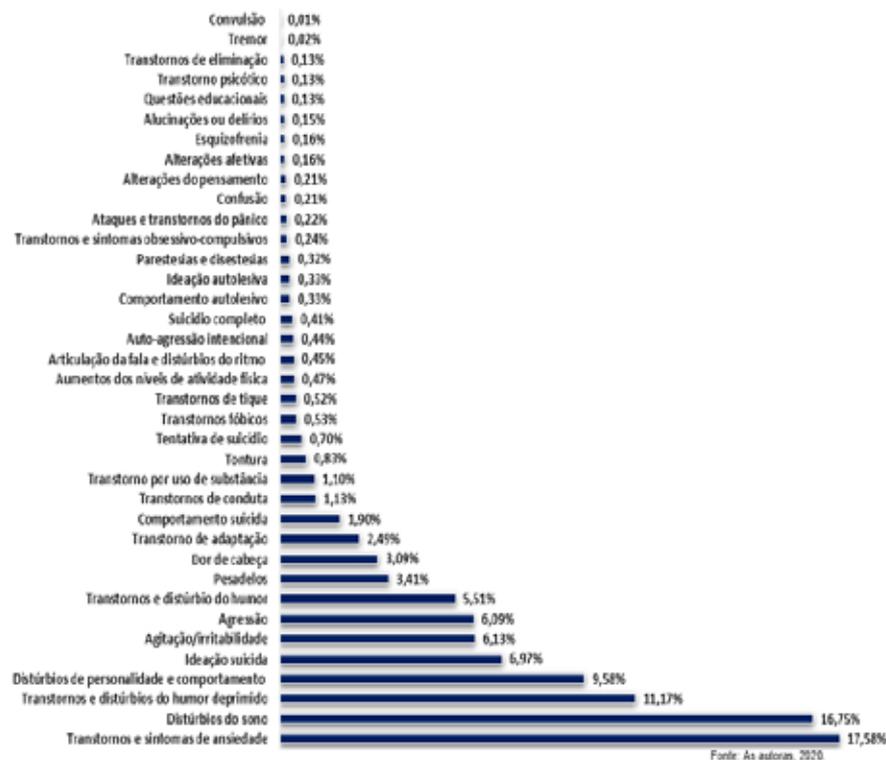
Reações neuropsiquiátricas

Foram relatadas um total de 13.509 ocorrências neuropsiquiátricas com o uso do montelucaste,

representando 93,18% do total de relatos encontrados. Tais reações foram divididas da seguinte forma: convulsão (2)²²; tremor (3)¹⁷; transtornos de eliminação (17)²⁰; transtorno psicótico (18)²⁰; questões educacionais (18)²⁰; alucinações ou delírios (20)^{17, 19}; esquizofrenia (21)^{19, 24}; alterações afetivas (21)²⁰; alterações do pensamento (28)²⁰; confusão (29)^{17, 20}; ataques e transtornos do pânico (30)²⁰; transtornos e sintomas obsessivo-compulsivos (32)²⁰; parestesias e disestesias (43)²⁰; ideação autolesiva (44)¹⁶; comportamento autolesivo (44)¹⁶; suicídio completo (56)¹⁶; autoagressão intencional (60)¹⁶; articulação da fala e distúrbios do ritmo (61)²⁰; aumentos dos níveis de atividade física (63)²⁰; transtornos de tique (70)^{19, 20}; transtornos fóbicos (72)²⁰; tentativa de suicídio

(95)¹⁶; tontura (112)^{15, 17}; transtorno por uso de substância (148)^{19, 24}; transtornos de conduta (153)¹⁹; comportamento suicida (256)^{16, 19, 20}; transtorno de adaptação (337)¹⁹; dor de cabeça (417)^{15, 17, 21}; pesadelos (461)¹⁵; transtornos e distúrbio do humor (744)^{19, 20, 21, 24}; agressão (823)^{15, 21}; agitação/irritabilidade (828)^{17, 19, 21, 24}; ideação suicida (942)^{15, 16}; distúrbios de personalidade e comportamento (1.294)^{15, 19, 20, 21, 24}; transtornos e distúrbios do humor deprimido (1.509)^{15, 16, 19, 20, 21}; distúrbios do sono (2.263)^{15, 16, 19, 20, 21, 24}; transtornos e sintomas de ansiedade (2.375)^{15, 16, 19, 20, 21, 24}. O Gráfico 1 discrimina as reações adversas encontradas e suas respectivas porcentagens em relação aos efeitos neuropsiquiátricos.

Gráfico 1 - Reações adversas neuropsiquiátricas decorrentes do uso do montelucaste no tratamento de asma pediátrica.



Fonte: As autoras (2020)

Os sinais da não segurança dos medicamentos para asma estiveram, principalmente, relacionados a distúrbios neuropsiquiátricos, especialmente quando se trata dos inibidores dos leucotrienos²⁰. Nos relatórios de reações adversas associadas ao montelucaste, as crianças foram marcadamente super-representadas em comparação aos adultos, com mais relatos de sintomas depressivos e psicóticos, distúrbios do sono e comportamento suicida, sugerindo uma maior suscetibilidade nessa população²¹. Além disso, a exposição ao montelucaste foi associada a um aumento de 2 vezes nas chances de ocorrência de um evento neuropsiquiátrico, em comparação com outros medicamentos de manutenção da asma²⁴.

Até o momento, nenhum estudo forneceu uma explicação fisiopatológica objetiva e embasada para o desenvolvimento desses sintomas. Contudo, ao analisar um possível mecanismo para tais efeitos neuropsiquiátricos, viu-se que o medicamento poderia aumentar a permeabilidade cerebral ao sangue, bem como inibir a produção de neurotransmissores como a serotonina e a noradrenalina¹⁵.

Uma teoria de como essas reações adversas ocorrem seria de que o montelucaste, ao se ligar nos receptores de cisteinil-leucotrieno, produz óxidos nítricos que são tóxicos para o tecido cerebral¹⁹. Em contrapartida, um segundo estudo postulou que o montelucaste é um antagonista do receptor de leucotrieno tipo 1 específico (CysLT1), estando presente apenas nas células musculares lisas do pulmão, macrófagos pulmonares intersticiais e baço¹⁶. Deste modo, no cérebro estariam presentes apenas os receptores de leucotrieno tipo 2 (CysLT2), com o qual o montelucaste apresenta baixa afinidade de ligação. Por fim, de maneira geral, os estudos ainda apresentam grande discordância entre a capacidade de passagem do fármaco na barreira hematoencefálica e de como ele atuaria no tecido cerebral.

Há uma diferença na prevalência dos efeitos

neuropsiquiátricos apresentados de acordo com cada faixa etária. Em menores de 2 anos foram mais comumente relatados distúrbios do sono, enquanto em crianças entre 2 a 11 anos houve uma prevalência maior de depressão, ansiedade e distúrbios do sono e, em adolescentes (entre 12 a 17 anos), a ocorrência de sintomas depressivos, ansiosos e comportamento suicida foi muito maior^{16, 21}.

Com relação ao tempo de uso do montelucaste e o desenvolvimento dos sintomas neuropsiquiátricos, ao analisar uma coorte de pacientes pediátricos retrospectivamente, viu-se que 75% dos efeitos ocorriam dentro de 14 dias após o início do tratamento, desaparecendo cerca de 84 horas após a interrupção²¹. Tal estudo evidenciou, ainda, que o tempo até a ocorrência da reação adversa pode variar de acordo com o sintoma apresentado, sendo que distúrbios do sono, agitação, nervosismo e distúrbios psicóticos foram mais propensos a ocorrer dentro de algumas horas e dias, enquanto depressão e comportamento suicida ocorreram em um espaço maior de tempo após o início do medicamento, dentro de meses e anos de tratamento.

Um outro estudo também avaliou a relação entre duração do tratamento e início da reação neuropsiquiátrica e tempo para recuperação dos pacientes¹⁶. Apesar das informações serem limitadas a um terço dos pacientes que compuseram a amostra do estudo, o tempo médio para o início variou de horas a alguns dias para distúrbios do sono e transtornos psicóticos e de uma a várias semanas para distúrbios depressivos. Além disso, para a categoria suicida, o tempo médio de início dos sintomas foi muito maior, variando de meses a anos¹⁶. Quanto ao tempo de recuperação, os dados, quando disponíveis, revelaram que a maioria dos pacientes se recuperou após interromper a medicação.

Em um estudo de coorte retrospectivo, a ocorrência de efeitos neuropsiquiátricos mostrou uma relação direta com a interrupção do uso do montelucaste²¹. Na coorte pediátrica analisada, a incidência de cessação

do tratamento após os efeitos neuropsiquiátricos foi de 15% com o uso de montelucaste e apenas de 1% com o uso de corticoides inalatórios, demonstrando um impacto significativamente maior com o uso do inibidor de leucotrieno.

Devido a tamanha desconformidade do número de ocorrências e dos tipos de efeitos neuropsiquiátricos encontrados, são discutidos abaixo os efeitos que apresentaram um conteúdo explicativo nos artigos incluídos. Ressalta-se que, apesar dos transtornos e sintomas ansiosos figurarem como os efeitos neuropsiquiátricos de maior prevalência dentre os estudos incluídos, os artigos não abordaram maiores detalhes sobre tal reação adversa.

Transtornos e distúrbios do humor deprimido

Os próprios sintomas da asma podem estar associados aos distúrbios do humor deprimido e a uma menor qualidade de vida¹⁵. Dessa forma elucida que, em alguns casos, o evento psiquiátrico pode não ser resultado do medicamento, mas sim, apenas, do quadro de asma não resolvido.

Há uma dificuldade em avaliar a relação causal entre o montelucaste e os distúrbios do humor deprimido, uma vez que existem vários fatores contribuintes para o desenvolvimento da depressão, incluindo a presença prévia de transtornos depressivos¹⁵. A autora complementa que, desde 1998, há relatos de transtornos depressivos, em crianças, relacionados ao uso do montelucaste, e que a partir de 2009, quando ocorreu o aviso da FDA, o número de casos relacionados às sintomatologias depressivas dobrou. Portanto, devido a esses avisos de longa data, a associação entre o uso de montelucaste e as queixas depressivas deve ser seriamente considerada.

Um estudo documental analisou, retrospectivamente, todas as reações adversas com montelucaste em crianças de 0 a 18 anos e em adultos com 19 anos ou mais, relatadas ao *Netherlands Pharmacovigilance Center Lareb* e ao *WHO Global Individual Case Safety*

Report (ICSR) - VigiBase e a depressão foi relatada como o efeito com maior frequência em toda a população do banco de dados global da VigiBase, com 493 notificações ocorrendo em menores de 19 anos¹⁵.

Transtornos do sono

Uma análise documental revelou uma forte relação estatística entre o montelucaste e a ocorrência de transtornos do sono em crianças, principalmente relacionados a pesadelos¹⁵. A ocorrência de pesadelos foi relatada tanto na população holandesa, avaliada através do *Netherlands Pharmacovigilance Center Lareb*, como na população mundial, através dos dados do *WHO Global Individual Case Safety Report (ICSR) - VigiBase*. O autor elucida que, embora os pesadelos sejam frequentemente transitórios na população pediátrica, eles podem ser fenômenos assustadores para as crianças e os pais, podendo influenciar seu cotidiano e, inclusive, ter um impacto no desempenho escolar. Dentre os distúrbios do sono, pesadelo e terror noturno foram os eventos mais relatados¹⁵.

Certa análise retrospectiva de dados do *WHO Global Individual Case Safety Report (ICSR) - VigiBase*¹⁶, também evidenciou a presença significativa de distúrbios do sono em crianças de 2 a 11 anos em uso de montelucaste, sendo relatados um total de 746 casos. Apesar das crianças entre 2 a 11 anos serem as mais frequentemente acometidas com tais efeitos, o estudo pontuou que os distúrbios do sono foram os únicos eventos relatados em menores de 2 anos que permitiram uma relação da sua ocorrência com o uso de montelucaste. No entanto, a autora esclarece que a escassez de dados na literatura e as dificuldades de interpretação dos achados em lactentes impedem uma análise mais robusta dos achados nessa população.

A maioria dos medicamentos antiasmáticos utilizados são capazes de causar distúrbios do sono, uma vez que a população de seu estudo utilizava

outros medicamentos associados ao montelucaste, sendo os mais frequentes Salbutamol (14%), Fluticasona (9%), Cetirizina (6%), Budesonida (6%) e Propionato de Fluticasona/Salmeterol (5%)¹⁶. Desta forma, a avaliação da causalidade entre os eventos e o uso do montelucaste são dificultados devido à polifarmácia destas crianças¹⁶.

Espectros da ideação suicida

Neste grupo foram encontrados um total de 1.497 relatos, correspondendo a 11,08% de todos os efeitos neuropsiquiátricos. O espectro da ideação suicida foi dividido da seguinte forma: comportamento auto lesivo (44)¹⁶; ideação auto lesiva (44)¹⁶; suicídio completo (56)¹⁶; autoagressão intencional (60)¹⁶; tentativa de suicídio (95)¹⁶; comportamento suicida (256)^{16, 19, 20} e, por fim, ideação suicida (942)^{15,16}.

Alguns estudos têm apoiado a hipótese de uma associação entre a própria asma e os comportamentos relacionados ao suicídio na população em geral, tanto ideação, como tentativa e conclusão. Além disso, devido aos possíveis fatores de confusão relacionados ao suicídio, dentre eles as comorbidades progressas dos pacientes, há a necessidade de estudos longitudinais para que se tenha uma resposta mais conclusiva. No entanto, o estudo reitera que, devido à elevada desproporção das notificações envolvendo crianças, a associação positiva com a introdução do montelucaste, e ao fato do prescritor ter associado o comportamento inesperado ao medicamento, em algumas situações, é notável que os comportamentos suicidas podem se basear não apenas à presença da asma, mas também como um efeito específico do tratamento¹⁶.

DISCUSSÃO

Alterações após a mudança de rótulo da FDA

Em 2008, a FDA emitiu um alerta para o risco de eventos neuropsiquiátricos relatados durante a

vigilância pós-comercialização dos inibidores de leucotrienos¹⁷. No ano seguinte, em 2009, exigiu que os fabricantes incluíssem os eventos adversos neuropsiquiátricos como precaução no rótulo do medicamento, recomendando também que os prescritores e pacientes monitorassem a possibilidade de tais eventos com o uso do montelucaste¹².

Após a troca de rótulo, houve pequenas reduções do uso dos inibidores de leucotrienos em todas as faixas etárias, com uma diminuição relativa de 8,31% no uso de tal classe, com a substituição por tratamentos alternativos¹². Além disso, imediatamente após a alteração do rótulo, as visitas aos serviços de saúde mental aumentaram cerca de 0,25 pontos percentuais entre os usuários de inibidores de leucotrieno, com um aumento relativo de 3,56%. Por fim, o trabalho concluiu que essa mudança de rótulo pode ter aumentado a notificação de sintomas de saúde mental entre jovens e adultos, mas são necessários mais estudos para examinar os efeitos de tais alertas propostos pela FDA no uso dos inibidores de leucotrieno, em especial do montelucaste.

Em consonância com o estudo acima, uma pesquisa de coorte postulou quatro hipóteses principais para interrupção dos inibidores de leucotrienos devido à presença de efeitos neuropsiquiátricos, sendo uma delas o aumento do reconhecimento desta associação devido ao aviso da FDA em 2008²¹. As outras três teorias seriam: (1) ocorrência de uma verdadeira reação adversa, isto é, uma verificação precisa do efeito adverso relacionado ao uso do montelucaste em uma população real; (2) um efeito sinérgico do montelucaste com outros fármacos utilizados para o controle da asma e, por fim, (3) uma menor tolerância da família em relação aos comportamentos neuropsiquiátricos.

Apesar dos estudos mostrarem o impacto das mudanças no rótulo dos inibidores de leucotrienos e avisos da FDA, as opiniões entre as autoridades de saúde, FDA, *European Medicines Agency* (EMA) e os prescritores, são atualmente divergentes¹⁶. As

análises existentes frisam a importância de uma investigação dos relatos espontâneos em todo o mundo, após os avisos das autoridades, bem como pontuam a importância da comunicação clara entre as agências reguladoras e os prescritores.

Apesar do número expressivo de reações adversas e dos relatos encontrados com o uso do montelucaste no manejo do tratamento da asma pediátrica, os estudos incluídos nesta revisão citam algumas limitações que podem influenciar nos resultados apresentados.

Dentre os estudos que extraíram os dados dos bancos de farmacovigilância, as limitações apresentadas foram subnotificação das reações adversas^{15, 16, 18, 20}; dificuldade em avaliar a precisão dos dados utilizados¹⁷; falta de relatos sobre condições ou distúrbios pré-existentes em crianças¹⁷ e a possibilidade de ocorrer uma superestimação do problema, uma vez que apenas as reações adversas mais graves são relatadas¹⁸.

Os artigos que utilizaram a metodologia de coorte e caso-controle aninhado, reportaram as seguintes limitações: viés de seleção dos participantes^{19, 21, 24}; falta de informações sobre os participantes do estudo, principalmente relacionados aos fatores de risco¹⁹ e falta de informações com relação à adesão à terapia²⁴. Os artigos que se tratavam apenas de relato de caso^{22, 23} não citavam as possíveis limitações. Nesse contexto, as limitações da presente revisão resultam de uma somatória das limitações citadas acima.

CONCLUSÕES

Diante disso, pode-se observar que os dados apresentados nessa revisão integrativa da literatura apontam uma visão abrangente das reações adversas relatadas com o uso do montelucaste no tratamento da asma pediátrica. Deste modo, tal estudo cumpre com seu objetivo de analisar se o montelucaste apresenta reações adversas quando prescrito para

o tratamento da asma pediátrica. Enfatiza-se que, dentre os grupos elaborados nesta pesquisa, os efeitos neuropsiquiátricos foram os de maior prevalência, representando mais de 90% da nossa amostra.

Ressalta-se que o aviso da FDA pode ter aumentado o número de notificações de reações neuropsiquiátricas nos bancos de farmacovigilância. Portanto, é necessária a realização de estudos populacionais abrangentes que comprovem efetivamente essa relação. Por fim, é indispensável que os prescritores tenham um conhecimento sobre as reações adversas que podem ser desencadeadas pelo uso do montelucaste, principalmente quando se trata de reações neuropsiquiátricas.

AGRADECIMENTOS

A presente pesquisa científica contou com o apoio de diversos participantes, dentre os quais agradecemos:

As autoras que participaram deste projeto com muita dedicação, colaborando em todo processo de pesquisa e obtenção dos resultados.

As nossas orientadoras que durante meses de trabalho nos acompanharam pontualmente, dando todo o auxílio necessário para a elaboração do presente estudo.

REFERÊNCIAS

1. GINA – Global Initiative for Asthma – Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2020 [acesso em 10 ago 2020]. Disponível em: www.ginasthma.org.
2. Chong Neto HJ, Solé D, Camargos P, Rosário NA, Asrinho EC, Chong-Silva DC et al.(Orgs.). Diretrizes da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia e Sociedade Brasileira de Pediatria para Sibilância e Asma no Pré-Escolar. Arq Asma Alerg Imunol. 2018 [acesso em 27 jul 2020]; 2(2):163-208. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5935/2526-5393.20180020>.

3. Esty B, Permaul P, Deloreto K, Baxi SN, Phipatanakul W. Asthma and Allergies in the School Environment. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. 2019 [acesso em 08 ago 2020]; 57(3):415-426. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12016-019-08735-y>.
4. Lopez FA, Campos Junior, DB. *Tratado de pediatria*. Barueri: Manole; 2017.
5. Pizzichini MMM, Carvalho-Pinto RM de, Cançado JED, Rubin, Cerci Neto A, Cardoso AP, et al. Recomendações para o manejo da asma da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia - 2020. *Jornal Brasileiro de Pneumologia* [Internet]. 2020;46(1). Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S180637132020000100400&script=sci_arttext&tlng=pt#B12
6. Vinay Kumar, Abbas AK, Aster JC, Wojciech Biernat, Włodzimierz Olszewski, Perkins JA, et al. *Robbins patologia*. Wrocław: Edra Urban & Partner, Copyright; 2019.
7. Kliegman RM. *Nelson textbook of pediatrics*. Philadelphia: Elsevier; 2016.
8. FDA. Drug safety and availability. [acesso em 10 ago 2020]. 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>.
9. FDA. Drugs.[acesso em 28 Jul 2020]. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/020829s051_020830s52_021409s028lbl.pdf
10. Lin Y-C, Huang M-Y, Lee M-S, Hsieh C-C, Kuo H-F, Kuo C-H, et al. Effects of montelukast on M2-related cytokine and chemokine in M2 macrophages. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 2018;51(1):18-26. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2016.04.005>.
11. Rang HP, Ritter JM, Flower RJ, Graeme Henderson, Gorio A, Maria A, et al. *Rang & Dale Farmacologia*. Milano Edra; 2016.
12. Lu CY, Zhang F, Lakoma MD, Butler MG, Fung V, Larkin EK, Kharbanda EO, Vollmer WM, Lieu T, Soumerai SB, Wu AC. Asthma Treatments and Mental Health Visits After a Food and Drug Administration Label Change for Leukotriene Inhibitors. *Clinical Therapeutics*. 2015 [acesso em 04 ago 2020]; 37(6):1280-91. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2015.03.027> 0149-2918/.
13. Mendes KDS, Silveira RCCP, Galvão CM. Revisão integrativa: método de pesquisa para a Incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto Contexto Enferm*, 2008; 17(4): 758-64. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0104-07072008000400018>
14. Souza MT, Silva MD, Carvalho R. *Revisão Integrativa: o que é e como fazer*. Einstein. 2010; 8(1):102-6. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1679-45082010RW1134>
15. Haarmann MG, Van Hunsel F, De Vries TW. Adverse drug reactions of montelukast in children and adults. *Pharmacology Research & Perspectives*. 2017 [acesso em 14 ago 2020]; 5(5). Disponível em: <https://doi.org/10.1002/prp2.341>.
16. Aldea Perona A, García-Sáiz M, Sanz Álvarez E. Psychiatric Disorders and Montelukast in Children: A Disproportionality Analysis of the Vigibase. *Drug Safety*. 2015; 39(1):69-78. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s40264-015-0360-2>.
17. Arnold Donald H, Bowman N, Reiss TF, Hartert TV, Akers WS, Seger DL. Adverse events associated with weight-based, high-dose montelukast exposures in children, *Clinical Toxicology*, 2019 [acesso em 08 ago 2020]; 58(2):145-6. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/15563650.2019.1609686>
18. Carnovale C., Gentili M, Antoniazzi S, Radice S, Clementi, E. Montelukast-induced metamorphopsia in a pediatric patient. A case report and a pharmacovigilance database analysis. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*. 2016 [Acesso em 04 ago 2020]. 116(4):370-1. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2016.01.013>.
19. 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. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2015; 24(4):435-45. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/pds.3758>.
20. Baan EJ, Smet VA, Hoeve CE, Pacurariu AC, Sturkenboom MCJM, Jongste JC, Janssens HM, Verhamme KMC. Exploratory Study of Signals for Asthma Drugs in Children, Using the EudraVigilance Database of Spontaneous Reports. *Drug Safety*, 2020 [Acesso em 08 ago 2020]; 43:7-16. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s40264-019-00870-x>.

21. Benard B, Bastien V, Vinet B. et al. Neuropsychiatric adverse drug reactions in children initiated on montelukast in real-life practice. *Eur Respir J.* 2017 [acesso em 16 ago 2020]; 50 (5). Disponível em: <https://doi.org/10.1183/13993003.00148-2017>.
22. Erdem SB, Karaman SK, Nacaroglu HT, Karkiner CSU, Yazici S, Can D. Seizures as a rare but serious adverse effect of leukotriene receptor. *Annals Allergy Asthma Immunol.* 2016 [acesso em 04 ago 2020]; 117(1):99-101. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2016.01.013>.
23. Acoglu EA, Yazililas F, Gurkan A, Sari E, Senel S, Akcaboy M. Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis in a 4-Year-Old Child: Is Montelukast and/or Clarithromycin a Trigger? *Archives of Iranian Medicine.* 2019;22(3):161-163. Disponível em <http://www.aimjournal.ir/Article/aim-3208>.
24. Glockler-Lauf SD, Finkelstein Y, Zhu J, Feldman LY, TT. Montelukast and Neuropsychiatric Events in Children with Asthma: A Nested Case-Control Study. *The Journal of Pediatrics.* 2019 [Acesso em 26 Jul 2020]; 146(4): 371-2. Disponível em: https://pediatrics.aappublications.org/content/146/Supplement_4/S371.2

DATA DE SUBMISSÃO: 28/04/22 | DATA DE ACEITE: 29/08/22

