

# PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

## MONTELUCASTE PARA TRATAMENTO DE ASMA PERSISTENTE EM CRIANÇAS

Carlos Henrique Botelho

Clarice Lopes Araujo

Dennys Ricardo Malouf

Larissa Munari Paulino

Tereza Setsuko Toma (coord.)

Outros colaboradores



**INSTITUTO DE SAÚDE**

**CENTRO DE TECNOLOGIAS DE SAÚDE**

**NÚCLEO DE ANÁLISE E PROJETOS DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS DE SAÚDE**

**PARECER TÉCNICO CIENTÍFICO**

**MONTELUCASTE PARA TRATAMENTO DE ASMA PERSISTENTE EM CRIANÇAS**

**Local e data:** São Paulo, setembro de 2014

**Órgão financiador:** Instituto de Saúde da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo

**Autores:**

- Tereza Setsuko Toma, médica, diretora do Centro de Tecnologias de Saúde para o SUS-SP do Instituto de Saúde, coordenou o trabalho e participou de todas as suas etapas;
- Carlos Henrique Botelho (economista), Clarice Lopes Araújo (psicóloga), Dennys Ricardo Malouf (psicólogo) e Larissa Munari Paulino (nutricionista), aprimorandos do Programa de Aprimoramento Profissional em Avaliação de Tecnologias de Saúde do Instituto de Saúde, participaram de todas as etapas do trabalho.
- Patricia Nieri Martins, cirurgiã dentista, pesquisadora do Instituto de Saúde, participou das etapas de elaboração da pergunta de investigação, busca, seleção e análise dos estudos;
- Mabel Fernandes Figueiró, bibliotecária do Hospital do Coração, participou da etapa de busca nas bases de dados de literatura científica;
- Alexandra Mariano Fidêncio Casarini e Emanuela Pires da Silva, farmacêuticas da Coordenadoria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos de Saúde da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo (CCTIES) participaram da etapa de análise dos estudos;
- Ricardo Paranhos Pires Moreira, farmacêutico da CCTIES, forneceu informações sobre dispensa de montelukaste por meio de ações judiciais e administrativas.

**Revisor:** Marcus Tolentino da Silva, farmacêutico, professor da Universidade Federal do Amazonas. Material apresentado ao Comitê de Asma e DPOC da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo.

**Apoio:** Hospital Alemão Osvaldo Cruz (acesso à EMBASE); bibliotecárias da Biblioteca da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (acesso a artigos na íntegra).

**Potenciais conflitos de interesse:** Os autores declaram não haver conflitos de interesse que possam influir na realização deste parecer.

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação – CIP

Biblioteca. Centro de Apoio Técnico–Científico. Instituto de Saúde

Montelucaste para tratamento de asma persistente em crianças:  
parecer técnico científico/coordenação de Tereza Setsuko Toma .  
São Paulo: Instituto de Saúde, 2014.  
66p.  
1. Asma/terap 2. Antagonistas de Leucotrienos/uso terap 3. Avaliação de Medicamento I. Toma, Tereza Setsuko, coord.

## RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** Montelucaste de Sódio

**Indicação:** Tratamento dos sintomas da asma, agindo de forma profilática às crises e prevenindo sintomas diurnos e noturnos.

**Caracterização da tecnologia:** O montelucaste de sódio é um antileucotrieno, com registro de seis empresas na ANVISA. É utilizado por via oral, apenas uma vez ao dia, e não tem interações com outros fármacos ou alimentos.

**Busca e seleção de estudos:** A pergunta de investigação, por meio do método PICO foi assim definida: P= população de interesse (crianças de zero a 12 anos com asma); I= intervenção ou tecnologia (montelucaste de sódio); C= comparador (corticosteroide inalatório, beta2-agonistas de longa duração e placebo); O= *outcome* ou desfecho (controle da asma). A busca por revisões sistemáticas foi realizada em maio de 2014, nas bases de dados PubMed, LILACS, *The Cochrane Library*, EMBASE, *Center for Reviews and Dissemination* e *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*, sendo incluídos apenas estudos publicados nos idiomas português, inglês e espanhol. O processo de busca, assim como a seleção e análise dos estudos foi realizada por pares de profissionais. As revisões foram avaliadas quanto à qualidade metodológica por meio do instrumento AMSTAR.

**Resultados dos estudos selecionados:** De 183 estudos identificados, 13 revisões sistemáticas foram selecionadas para análise. A qualidade desses estudos, avaliada pelo instrumento AMSTAR, resultou em cinco revisões de baixa qualidade (escore 0-3), cinco de qualidade moderada (escore 4-7) e três de alta qualidade (escore 8-11). Observou-se grande variabilidade nos ensaios clínicos randomizados analisados por essas revisões sistemáticas. A maioria dos estudos foi realizada com adultos. Há pouquíssimos estudos realizados com crianças, em particular aquelas menores de cinco anos de idade. Os resultados mostraram superioridade dos corticosteroides inalatórios no tratamento primário da asma. Ademais, não se demonstrou vantagem na adição de montelucaste aos corticosteroides inalatórios. De forma geral, as revisões concluíram que o montelucaste poderia ser indicado para crianças que não possam utilizar os corticosteroides inalatórios.

**Recomendações:**

- Recomendação forte a favor da tecnologia
- Recomendação fraca a favor da tecnologia
- Recomendação fraca contra a tecnologia
- Recomendação forte contra a tecnologia
- Evidências científicas insuficientes

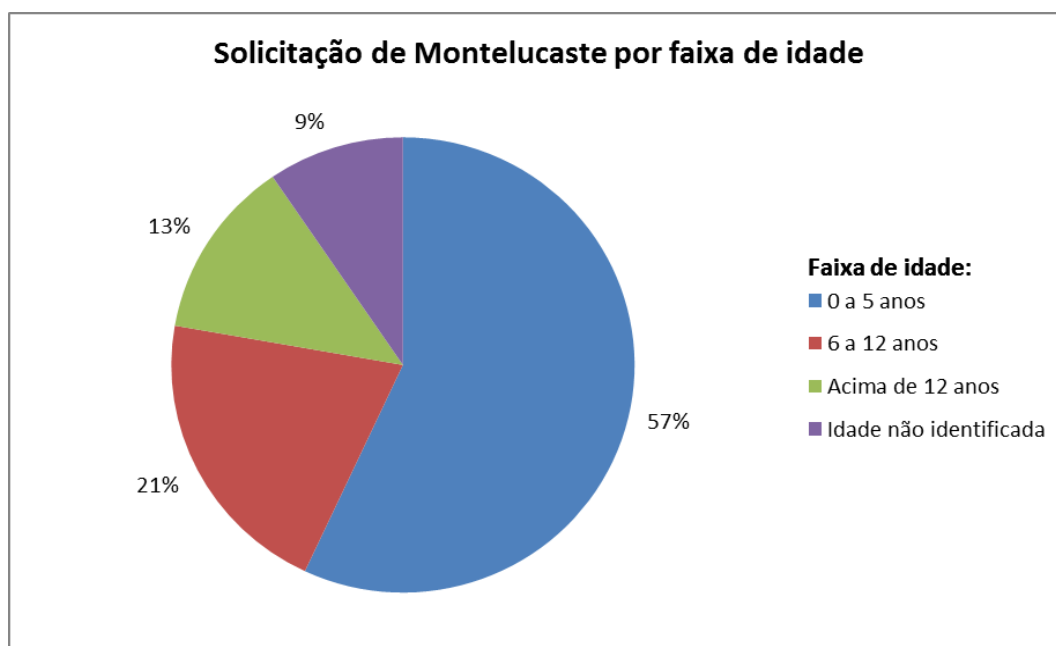
## PARECER TÉCNICO CIENTÍFICO

### CONTEXTO

Este parecer técnico-científico (PTC) teve como objetivo responder à demanda da Coordenadoria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo (CCTIES/SES-SP).

De acordo com informações da Comissão de Farmacologia, o montelucaste passou a ser disponibilizado pela Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo (SES-SP) a partir de 2006, por meio de ações judiciais e processos administrativos.

Em julho de 2014, havia 841 pacientes cadastrados, dos quais 57% correspondiam a crianças até cinco anos de idade ao custo mensal de R\$ 16.973,21 e 21% crianças de seis a doze anos ao custo mensal de R\$ 6.862,52. Os demais são adolescentes e adultos conforme dados apresentados nos gráficos abaixo. O custo total para o mês de julho de 2014 com a dispensa de montelucaste foi de R\$ 31.747,92.



## INTRODUÇÃO

### **Asma em crianças: etiologia, fisiopatologia e prevalência**

A asma é doença inflamatória crônica das vias aéreas inferiores determinada pela interação de fatores genéticos e ambientais, tais como exercício físico, alérgenos e infecções virais. A doença caracteriza-se por inflamação reversível, obstrução e hipersensibilidade das vias aéreas que interagem para determinar o quadro clínico do indivíduo. A obstrução na asma é causada por edema, hipersecreção de muco e contração da musculatura lisa dos brônquios. A maioria das crianças asmáticas apresenta quadro de sintomas intermitentes. Assim como em adultos, nas crianças com mais de 8 anos de idade esse quadro pode levar a alterações estruturais permanentes da parede das vias aéreas<sup>2,5,7</sup>.

A asma é uma causa importante de morbidade e mortalidade infantil, sendo comum seu tratamento em serviços ambulatoriais e de emergência. Sua prevalência aumentou em pelo menos dez vezes nas últimas décadas, especialmente em países desenvolvidos, mas também naqueles emergentes, incluindo o Brasil<sup>28</sup>. No período de janeiro de 1980 a dezembro de 2007, foram registrados 9.051 óbitos por asma no Brasil, entre indivíduos de até 19 anos incompletos. Destes, 69% (6.270 registros) foram de crianças menores de 5 anos de idade<sup>21</sup>.

Características que sugerem o diagnóstico de asma são: episódios frequentes de sibilos; sibilos/tosse induzida por exercícios, choro ou riso; sibilos/tosse induzida por alérgenos e infecções respiratórias virais; tosse noturna sem resfriado, sintomas que persistem após três anos de idade; duração de sintomas acima de 10 dias e melhora com medicamentos para asma<sup>2</sup>. Uma série de diagnósticos diferenciais importantes deve ser considerada na avaliação de uma criança com suspeita de asma, principalmente em crianças muito jovens ou quando são necessárias altas doses de corticosteroides inalatórios<sup>5</sup>.

A asma apresenta uma variabilidade ao longo do tempo, portanto, separar as crianças em faixas etárias é fundamental para um diagnóstico mais preciso: crianças de zero a quatro anos e crianças de cinco a doze anos de idade. Nenhum teste de laboratório

diagnostica especificamente a asma, no entanto determinados testes ajudam a diferenciá-la de outras condições. Em crianças acima de cinco anos, o diagnóstico da asma é facilitado, uma vez que a história clínica é mais definida, os sintomas mais claros, há menor incidência de sibilos por viroses respiratórias e também é possível realizar teste de avaliação da capacidade pulmonar (espirometria)<sup>2</sup>.

### **Tratamento da asma em crianças**

O objetivo da gestão do cuidado na asma é alcançar o controle da doença, de modo que a criança não apresente sintomas diurnos, não desperte durante a noite, não precise de medicamento de resgate, tenha exacerbações mínimas (e nenhuma exacerbação grave), não apresente limitações nas atividades e tenha a função pulmonar normal, com mínimos eventos adversos farmacológicos<sup>5</sup>.

O bom controle da asma, na maioria das vezes, pode ser alcançado com uma intervenção farmacológica. Esta, no entanto, é apenas um dos componentes da gestão do cuidado na asma, que deve incluir educação, treinamento para uso e adesão ao aparelho de inalação, controle do meio ambiente, monitoramento regular e revisão clínica<sup>13</sup>.

As opções farmacológicas são classificadas como: 1. Medicamentos de controle, usadas para o tratamento regular de manutenção; 2. Medicamentos de resgate, fornecidas para pacientes quando há necessidade de aliviar sintomas de crises, como piora ou exacerbação da asma; 3. Terapias de adição para pacientes com asma grave, quando os sintomas ou exacerbações persistem apesar de ótimo regime de tratamento<sup>13</sup>.

A Global Initiative for Asthma (GINA), em seu relatório de 2014, recomenda tratamento medicamentoso conforme etapas abaixo:



| Etapas   | Crianças até 5 anos de idade  | Crianças acima de 5 anos, adolescentes e adultos  |
|----------|---|---|
| <b>1</b> | <p>1ª opção: beta2-agonista de curta duração, quando necessário (nível de evidência D).</p>   | <p>1ª opção: beta2-agonista inalatório de curta duração, quando necessário (nível de evidência A).</p> <p>Outras opções: dose baixa diária de corticosteroide inalatório, mais beta2-agonista inalatório de curta duração, quando necessário, para pacientes com risco de exacerbação (nível de evidência B).</p>   |
| <b>2</b> | <p>1ª opção: dose baixa diária de corticosteroide inalatório (nível de evidência A) por pelo menos três meses, mais beta2-agonista de curta duração, quando necessário.</p> <p>Antileucotrienos: melhora alguns desfechos da asma em comparação a placebo, mas não reduz a frequência de hospitalização, uso de prednisona ou número de dias livres de sintomas (nível de evidência A).</p> | <p>1ª opção: dose baixa diária de corticosteroide inalatório, mais beta2-agonista inalatório de curta duração, quando necessário (nível de evidência A).</p> <p>Antileucotrienos como opção: para pacientes que não podem/não querem usar o corticosteroide inalatório, pacientes que apresentaram eventos adversos intoleráveis ao corticosteroide, pacientes com rinite alérgica concomitante (nível de evidência B).</p> |
| <b>3</b> | <p>1ª opção: se o quadro persistir, iniciar dose moderada de corticosteroide inalatório (nível de evidência C), mais beta2-agonista de curta duração, quando necessário.</p> <p>Antileucotrienos: podem ser</p>   | <p>1ª opção para crianças de 6 a 11 anos: dose moderada diária de corticosteroide inalatório, mais beta2-agonista inalatório de curta duração, quando necessário.</p>   |

|          |   |   |
|----------|---|---|
|          | considerados, com base em dados de crianças mais velhas (nível de evidência D). |   |
| <b>4</b> | 1ª opção: referir para avaliação e orientação de especialista.                  | 1ª opção para crianças de 6 a 11 anos: referir para avaliação e orientação de especialista.     |
| <b>5</b> | -   | 1ª opção: referir para avaliação e orientação de especialista quanto a tratamento complementar. |

Níveis de evidência: A (proveniente de ensaios clínicos randomizados controlados e meta-análises, com rico conjunto de dados); B (proveniente de ensaios clínicos randomizados controlados e meta-análises, com limitado conjunto de dados); C (proveniente de ensaios clínicos não randomizados e estudos observacionais); D (proveniente de painel de consenso de especialistas).

GINA é uma rede composta de indivíduos, organizações e autoridades de saúde pública que se preocupa com a difusão de conhecimentos sobre asma e seu relatório vem sendo atualizado desde 2002.

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Asma, do Ministério da Saúde, atualizado em 2013, utiliza como referência os parâmetros da GINA 2009 para o tratamento medicamentoso de adolescentes, adultos e crianças acima de cinco anos, do qual o montelucaste não faz parte<sup>7</sup>.

O efeito benéfico dos corticosteroides inalatórios está bem estabelecido<sup>6,23</sup>. Eventos adversos locais podem ser evitados, particularmente se os corticosteroides inalatórios forem administrados através de um espaçador, o que limita sua deposição na orofaringe. Em dose moderada de corticosteroide inalatório, os principais efeitos adversos observados são locais (por exemplo, candidíase) ou um retardamento transitório do crescimento. Existem preocupações relacionadas aos efeitos adversos sistêmicos dos corticosteroides inalatórios, especialmente em doses elevadas. De acordo com o protocolo do Ministério da Saúde, o risco de eventos adversos sistêmicos aumenta com a dose e o tempo de uso. Sugere-se que, em crianças, doses menores de 400mcg/dia são consideradas seguras ou de pouco risco para supressão do eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal. Apesar de redução transitória na velocidade

de crescimento, dados científicos indicam que a altura final de crianças asmáticas tratadas por longos períodos com corticosteroide inalatório não é comprometida<sup>7</sup>.

### Montelucaste de sódio

O fármaco montelucaste de sódio é um antileucotrieno. Leucotrienos são icosanóides oriundos da cascata do ácido araquidônico, e classificados como leucotrienos cisteínicos (CysLT), LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> e LTE<sub>4</sub>. Suas principais propriedades, oriundas de sua interação com receptores específicos de membrana incluem: broncoconstrição, aumento da permeabilidade vascular, produção de muco, liberação de enzimas lisossômicas, quimiotaxia, ativação de leucócitos e vasoconstrição da musculatura lisa, e refletem seu envolvimento em fisiopatologias inflamatórias como asma, rinite alérgica, artrite reumatoide e psoríase<sup>16</sup>.

Há registros de montelucaste na ANVISA, comercializados por cinco empresas<sup>3</sup>.

| Empresa      | Apresentação                | Indicação           |
|--------------|-----------------------------|---------------------|
| ACHÉ         | Comprimidos revestidos 10mg | Acima de 15 anos    |
|              | Sachê de granulado 4mg      | De 6 meses a 5 anos |
| BIOSINTÉTICA | Comprimidos revestidos 10mg | Acima de 15 anos    |
|              | Sachê de granulado 4mg      | De 6 meses a 5 anos |
| EUROFARMA    | Comprimidos mastigáveis 4mg | De 2 a 5 anos       |
|              | Comprimidos mastigáveis 5mg | De 6 a 14 anos      |
| MERCK        | Comprimidos revestidos 10mg | Acima de 15 anos    |
|              | Comprimidos mastigáveis 4mg | De 2 a 5 anos       |
|              | Comprimidos mastigáveis 5mg | De 6 a 14 anos      |
|              | Sachê de granulado 4mg      | De 6 meses a 5 anos |
| ZYDUS NIKKHO | Comprimidos revestidos 10mg | Acima de 15 anos    |

Segundo a bula da empresa Eurofarma (2013)<sup>20</sup>, o montelucaste deve ser utilizado para manter estáveis os sintomas da asma, agindo de forma profilática às crises e prevenindo sintomas diurnos e noturnos. A empresa não informa para quais níveis de persistência da asma o fármaco é indicado, mas destaca que não há comprovação de

eficácia nos períodos de crise. O fármaco age diretamente nas inflamações asmáticas, reduzindo as broncoconstrição e secreção de muco, facilitando a respiração.

De acordo com a bula aprovada pela *Food and Drug Administration* (FDA, 2013)<sup>26</sup> a indicação para tratamento da asma em crianças é a partir de 12 meses de idade. Quanto a eventos adversos, na tabela abaixo podem ser observadas as diferenças entre as bulas do FDA e da empresa Eurofarma.

|                   | A partir de 15 anos   | De 6 a 14 anos  | De 2 a 5 anos   | De 6 a 24 meses  |
|-------------------|---|---|---|--|
| Eurofarma, Brasil | Dor abdominal e Cefaléia  | Cefaléia  | Sede  | Diarréia, hipercinesia, asma, dermatite eczematosa e erupção cutânea.                                    |
| FDA               | Dor abdominal, astenia/fadiga, febre, trauma, dispnéia, dor de dente, gastroenterites, infecções, dor de cabeça, tontura, gripe, tosse, congestão nasal, irritação da pele, aumento de ALT e AST, piúria. | Faringite, gripe, febre, sinusite, náusea, diarréia, dispepsia, otites, infecção viral e laringite. | Febre, tosse, dor abdominal, diarréia, dor de cabeça, coriza, sinusite, otite, gripe, alergia, dor de ouvido, gastroenterite, eczema, urticária, varicela, pneumonia, dermatites e conjuntivites. | Infecção do trato respiratório superior, sibilância; otite média; faringite, amigdalite, tosse e rinite. |

Os sintomas pós-comercialização do fármaco de acordo com o FDA foram: trombocitopenia, pancreatite, Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica. Além disso, tanto FDA quanto no país foram divulgados eventos como “pensamentos e comportamentos suicidas”<sup>26</sup>.

Características vantajosas do montelucaste seriam: uso oral apenas uma vez ao dia, não é um esteroide, não apresenta interações com outros fármacos ou alimentos, é registrado para crianças<sup>14</sup>.

## OBJETIVO

O objetivo deste PTC foi avaliar se o montelucaste de sódio é eficaz e seguro para o tratamento dos sintomas da asma em crianças.

## MÉTODO

A realização deste PTC seguiu recomendações das Diretrizes para elaboração de pareceres técnico-científicos do Ministério de Saúde<sup>19</sup>.

### Pergunta de investigação

A seguinte pergunta de investigação foi elaborada por meio do acrônimo PICO: O montelucaste de sódio é eficaz e seguro na prevenção e tratamento da asma persistente em crianças de zero a 12 anos de idade?

População de interesse – crianças de zero a 12 anos com asma persistente

Intervenção – montelucaste de sódio

Comparador – corticosteroide inalatório, beta2-agonistas de longa duração e placebo.

Outcome (desfecho) – controle da asma

### Bases de dados e estratégia de busca

As buscas foram realizadas nas bases de dados PubMed, LILACS, *The Cochrane Library*, EMBASE, *Center for Reviews and Dissemination* (CRD) e *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), utilizando-se combinação dos termos MeSH “asthma, montelukast e seus *entry terms*”, com child, children. Para busca na base LILACS foram utilizados os termos asma, montelucaste de sódio, criança, infante, infância e pré-escolar, no singular e plural, nos idiomas português, inglês e espanhol. A estratégia de busca limitou-se a revisões sistemáticas publicadas em português, inglês e espanhol. Não houve limitação quanto ao tempo, sendo incluídos estudos publicados até maio de 2014 (Anexo 1). O processo de busca foi realizado por 4 aprimorandos do Programa de Aprimoramento Profissional em Avaliação de Tecnologias de Saúde em conjunto com uma bibliotecária e uma pesquisadora.

### **Critérios de seleção e exclusão de artigos**

A seleção de artigos foi realizada por 4 aprimorandos, cada um em conjunto com um pesquisador do Instituto de Saúde ou técnico da CCTIES. Inicialmente, por meio de leitura dos títulos e resumos, foram excluídos os artigos repetidos e aqueles que não eram revisão sistemática ou não atendiam ao PICO definido. Após a leitura dos artigos completos, outros artigos foram excluídos.

### **Avaliação da qualidade da evidência**

Os artigos foram avaliados com relação à qualidade e rigor metodológico por meio do instrumento AMSTAR<sup>25</sup>. Todo o processo foi feito em duplas aprimorando-pesquisador e no caso de divergências um terceiro pesquisador auxiliou na discussão para chegar a um consenso.

## **RESULTADOS**

O processo de busca nas bases de dados de literatura científica identificou 183 artigos, dos quais 170 foram excluídos pelos seguintes motivos: 73 repetidos, 2 em alemão, 1 em holandês, 17 não eram revisões sistemáticas, 7 avaliações econômicas sem revisão sistemática e 70 não atendiam ao PICO (Anexos 2 e 3).

As 13 revisões sistemáticas analisadas (Blake, 1999; Storms et al, 2001; Ducharme, 2002; Ducharme, 2004; Jartti, 2008; Miceli Sopo et al, 2009; Castro-Rodrigues & Rodrigo, 2010; Scaparrotta et al, 2012; Rachelefsky & Farrar, 2013; Massingham & Smaldone, 2014; Chauhan et al, 2014; Chauhan & Ducharme, 2014; Aagaard & Hansen, 2014) são apresentadas a seguir de forma resumida. Mais detalhes são apresentados no Anexo 5.

A qualidade desses estudos, avaliada pelo instrumento AMSTAR, resultou em cinco revisões de baixa qualidade (escore 0-3), cinco de qualidade moderada (escore 4-7) e três de alta qualidade (escore 8-11). Os detalhes da avaliação de qualidade podem ser observados no Anexo 4.

#### **Blake (1999)<sup>4</sup>**

Revisão sistemática (AMSTAR= 3), cujo objetivo foi analisar a farmacologia, farmacocinética, eficácia clínica e eventos adversos do montelucaste no tratamento da asma. De dez ensaios clínicos randomizados incluídos, publicados de 1996 a 1999, apenas dois eram relativos a crianças. Um desses estudos tratava de asma induzida por exercícios físicos (n= 25). No outro ensaio foram estudadas crianças de seis a quatorze anos durante oito semanas, das quais 201 receberam montelucaste na apresentação de comprimido mastigável 5 mg em comparação a 135 que receberam placebo. O uso de corticosteroide ocorreu em 39% das crianças do grupo montelucaste e 33% do grupo placebo. O volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF<sub>1</sub>) aumentou em 8,23% no grupo montelucaste e 3,58% no grupo placebo (p<0,001). O efeito do montelucaste foi semelhante entre crianças que utilizaram ou não o corticosteroide. O uso de montelucaste também reduziu as concentrações séricas de eosinófilos (p=0,02). A frequência de eventos adversos comuns (infecção respiratória do trato superior, dor de cabeça, asma, faringite, dor abdominal, gripe, tosse e febre) foi similar em ambos os grupos, enquanto a rinite alérgica foi mais frequente no grupo placebo. Os autores concluíram que embora os dados sobre eficácia do montelucaste sejam limitados, parece ter potencial para controlar a asma persistente leve e efeitos adicionais no controle de certos tipos de asma induzida. Também poderia ser utilizado como terapia de longo prazo na asma intermitente leve ou como terapia adicional em pacientes com dificuldade de controle da asma com corticosteroides.

#### **Storms et al (2001)<sup>27</sup>**

Revisão sistemática com meta-análise (AMSTAR = 2) que avaliou a segurança e tolerabilidade do montelucaste em adultos e crianças, comparado a placebo e corticosteroides inalatórios. De 16 estudos selecionados, apenas um era com crianças de 6 a 14 anos. Não houve diferenças clinicamente importantes em relação a eventos adversos entre os três tratamentos utilizados. Os principais eventos adversos, analisados no conjunto dos estudos foram: infecções do trato respiratório superior, dor de cabeça e asma. Outro evento adverso relatado nos grupos corticosteroides e montelucaste foi o aumento nos valores de transaminases, contudo essas alterações

não foram consideradas relevantes. Os autores concluíram que o montelucaste mostrou perfil adequado de segurança e tolerabilidade para o tratamento da asma crônica em todas as faixas etárias estudadas.

### **Ducharme (2002)<sup>11</sup>**

Revisão sistemática com meta-análise (AMSTAR = 9), que avaliou a adição de anti-leucotrienos à terapia com glicocorticoides inalatórios em pacientes com asma. Entre os artigos publicados até agosto de 2001, treze foram selecionados para análise, dos quais apenas um envolvia crianças (n= 279), com idade média de 10 anos. O grupo intervenção recebeu montelucaste mais corticosteroides inalatórios e o grupo controle recebeu placebo mais corticosteroides inalatórios. A análise global dos estudos mostrou que não houve diferença significativa entre os grupos, sendo que em ambos foi preciso recorrer a esteroides sistêmicos para controlar exacerbações da asma e em nenhum dos casos foi possível diminuir a dose dos corticosteroides inalatórios. A conclusão dos autores foi que as evidências sugeriram um efeito modesto do montelucaste em adição à terapia com glicocorticoides inalatórios. Esses resultados foram considerados apenas especulativos, sendo o tratamento mais indicado as menores doses efetivas de glicocorticoides inalatórios.

### **Ducharme (2004)<sup>12</sup>**

Revisão sistemática com meta-análise (AMSTAR = 4), cujo objetivo foi atualizar revisão anterior sobre segurança e eficácia de antileucotrienos em comparação ao corticosteroide como monoterapia para asma. Entre os estudos publicados até agosto de 2003, vinte e sete foram selecionados, sendo quatorze novos ensaios em relação à revisão anterior. Apenas três estudos referiam-se a crianças (n= 216), com média de idade de dez anos em um dos estudos e média de doze anos nos outros estudos. Verificou-se que o tratamento com corticosteroide inalatório de beclometasona ou fluticasona teve melhor controle da asma do que o tratamento oral com antileucotrienos. Os autores concluíram que as evidências científicas não apoiam a substituição dos glicocorticosteroides por antileucotrienos e também argumentaram



que as evidências são insuficientes para tirar conclusões sobre o uso de antileucotrienos como monoterapia em crianças.

### **Jartti (2008)<sup>15</sup>**

Revisão sistemática com meta-análise (AMSTAR = 1), que analisou o uso de montelucaste em comparação a placebo e corticosteroides inalatórios, como tratamento de longo prazo em crianças com asma leve, moderada e persistente. A busca de artigos resultou na seleção de dez estudos publicados de 1998 a 2007, dos quais cinco comparavam montelucaste a placebo e cinco montelucaste ao corticosteroide fluticasona. Na comparação com placebo, o uso de anti-leucotrieno melhorou a função pulmonar e/ou controlou os sintomas de asma em crianças acima de dois anos de idade, porém não de crianças abaixo desta idade. O montelucaste controlou a bronco-constrição em crianças com asma induzida por exercício e ar frio. Os resultados da eficácia do montelucaste como terapia adjuvante não foram consistentes. Os autores argumentam que apesar do grande tamanho da amostra (689 crianças de dois a cinco anos, 336 crianças de seis a quatorze anos), as características dos pacientes estudados não levaram à indicação de quais poderiam se beneficiar mais de tratamento com montelucaste. Na comparação do montelucaste com fluticasona, meta-análise realizada com os dois principais desfechos dos estudos selecionados, Volume expiratório forçado (VEF<sub>1</sub>) e Dias de controle da asma (DCA), confirmou a superioridade do tratamento com fluticasona. Concluiu-se que o montelucaste poderia ser útil para crianças com asma leve não atópica e/ou com sintomas induzidos por exercício, assim como terapia adjuvante para pacientes insuficientemente controlados por corticosteroides inalatórios.

### **Miceli Sopo et al (2009)<sup>18</sup>**

Revisão sistemática (AMSTAR = 5), cujo objetivo foi avaliar a prevenção da asma comparando montelucaste a corticosteroides inalatórios. Foram selecionados 8 estudos, que incluíram indivíduos entre 2 e 18 anos de idade. Em 7 estudos, os autores verificaram que o tratamento induziu uma melhoria dos sintomas da asma em relação

à linha de base. Em dois deles (142 crianças) não se encontrou diferença estatisticamente significativa entre montelukaste e corticosteroides inalatórios. Em 5 estudos (1.828 crianças) encontrou-se diferença estatisticamente significativa em favor de corticosteroides inalatórios. Um dos estudos era o primeiro até aquele momento que havia incluído crianças pré-escolares (2-5 anos). Embora ele tenha mostrado diferença estatisticamente significativa a favor de fluticasona em relação a placebo, a amostra do estudo foi muito pequena (n= 63). Um dos estudos mostrou menor taxa de crescimento infantil com o uso dos corticosteroides inalatórios, porém os autores concluíram que mesmo assim os corticosteroides seriam a primeira opção no tratamento de asma persistente em crianças. O montelukaste deveria ser utilizado somente nos casos em que a criança não pode ou não consegue utilizar os corticosteroides.

#### **Castro-Rodrigues & Rodrigo (2010)<sup>8</sup>**

Revisão sistemática com meta-análise (AMSTAR = 7), que comparou eficácia do uso de corticosteroides inalatórios com montelukaste ou corticosteroide + montelukaste (dose de corticosteroide mantida durante o período de intervenção) em escolares e adolescentes com asma persistente leve a moderada. A busca por ensaios clínicos controlados randomizados ou cruzados identificou 18 estudos (n = 3.757 pacientes) que preenchiam os critérios de inclusão: 13 compararam corticosteroide a montelukaste; 3 compararam corticosteroide a montelukaste-corticosteroide; e 2 compararam corticosteroide a montelukaste e a montelukaste-corticosteroide. Sete estudos utilizaram budesonida, 4 beclometasona, 5 propionato de fluticasona e 2 triancinolona. Apenas um estudo incluiu crianças com idade inferior a 8 anos (2-8 anos); os restantes tinham 5-18 anos de idade. Segundo os autores a monoterapia com corticosteroide obteve melhores resultados do que monoterapia com montelukaste. O estudo também menciona que não houve diferença significativa nos desfechos primários e secundários quando se adicionou montelukaste ao corticosteroide inalatório em comparação ao uso de corticosteroide sozinho. Contudo, os autores fazem uma ressalva que a análise baseou-se em apenas 2 estudos.

### **Scaparrotta et al (2012)<sup>24</sup>**

Revisão sistemática (AMSTAR = 3) que teve como objetivo analisar eficácia de montelucaste versus corticosteroide inalatório no manejo da asma leve persistente em crianças. Considerou-se para a inclusão ensaios clínicos controlados randomizados, realizado com populações pediátricas, com escore de Jadad > 3, e pelo menos quatro semanas de tratamento. De 16 estudos analisados, 9 indicaram eficácia de montelucaste similar a corticosteroide. Esses estudos apresentavam grande variedade quanto à duração, desde quatro semanas até doze meses, e incluíram indivíduos de dois a dezoito anos, sendo que apenas um estudo referia-se a crianças abaixo de seis anos. Por outro lado, 7 estudos indicaram eficácia de montelucaste inferior a corticosteroide. A duração destes estudos variava de quatro a cinquenta e duas semanas, os indivíduos participantes tinham de dois a dezoito anos, sendo apenas um com crianças abaixo de oito anos. Concluiu-se que o corticosteroide inalatório continua a ser o tratamento de primeira linha recomendado para crianças com asma. Os autores sugerem que o montelucaste poderia ser uma alternativa no controle dos sintomas asmáticos em crianças que não conseguem usar o corticosteroide inalatório ou apresentem eventos adversos.

### **Rachelefsky & Farrar (2013)<sup>22</sup>**

Revisão sistemática (AMSTAR = 3) de 12 ensaios clínicos randomizados e 4 estudos controlados, sobre diferentes drogas (esteroide nasal, anti-histamínico oral e nasal, e montelucaste) utilizadas no tratamento de rinite em crianças, comparadas com placebo ou uma droga comparada a outra. Com 3090 crianças de 2 a 18 anos (3.046 com rinite alérgica e 44 saudáveis, não alérgicas), os estudos avaliaram a debilitação (dificuldades nas atividades) e o risco (comorbidades, eventos adversos). O montelucaste foi avaliado somente no quesito “sono”, juntamente com a cetirizina, os dois foram comparados com placebo e mostraram superioridade em relação a esses. Os autores chegaram à conclusão que todos os medicamentos melhoram os sintomas, mas os esteroides nasais mostraram também a possibilidade de prevenção de piora ou de uma doença severa e o risco de comorbidades (asma e apneia). Isso vai de encontro

aos *guidelines* que indicam esteroides nasais no tratamento de rinite, independente da idade.

### **Massingham & Smaldone (2014)<sup>17</sup>**

Revisão sistemática (AMSTAR = 5), que avaliou o tratamento de asma persistente leve e moderada, comparando montelucaste a corticosteroide inalatório, ambos como monoterapia. Foram analisados oito ensaios clínicos controlados randomizados, perfazendo um total de 2.833 crianças, das quais 62% eram do sexo masculino. A idade dos participantes variou de dois a dezessete anos (média  $8,6 \pm 1,9$  anos), sendo que apenas dois estudos incluíram crianças menores de cinco anos, e a duração do seguimento variou de dois meses a dois anos (média de 8,2 meses). As dosagens de montelucaste e corticosteroide também variaram bastante entre os estudos. Os autores recomendaram cautela quanto à generalização dos resultados para crianças com asma persistente moderada, uma vez que estas foram incluídas em apenas três estudos. Da mesma forma ponderaram ser difícil a generalização dos resultados para crianças abaixo de cinco anos, incluídas em apenas dois estudos.

### **Chauhan et al (2014)<sup>9</sup>**

Revisão sistemática Cochrane de ensaios clínicos randomizados (AMSTAR = 10), comparou a eficácia e segurança da combinação de antileucotrienos com corticosteroide inalatório em crianças e adolescentes com asma persistente que permaneceram sintomáticos apesar do uso de corticosteroide de manutenção. Foram analisados cinco ensaios, porém um não contribuiu com dados, perfazendo um total de 559 crianças com idade de seis anos ou mais e adolescentes com asma leve ou moderada. Dois eram ensaios clínicos controlados randomizados e dois ensaios cruzados. Um ensaio recrutou crianças de seis a quatorze anos de idade; os demais eram relativos a crianças com idades de seis anos ou mais e adolescentes. Todos os estudos utilizaram montelucaste (5 mg para crianças de seis a quatorze anos e 10 mg para adolescentes com quinze anos ou mais) por 4 a 16 semanas; três ensaios utilizaram budesonida e um utilizou fluticasona. Na análise do desfecho primário - exacerbações com uso de corticosteroides oral - não se observou diferença entre os

grupos de tratamento com antileucotrieno versus a mesma dose de corticosteroide inalatório (RR 0,80; IC95% 0,34 a 1,91), assim como com antileucotrieno versus a mesma dose mais elevada de corticosteroide inalatório (RR 0,82; IC95% 0,54 a 1,25). Os autores concluíram que a adição de antileucotrienos ao corticosteroide não mostrou redução estatisticamente significativa na necessidade de resgate com corticosteroide oral ou internação em comparação ao uso de apenas corticosteroide na mesma dosagem ou em dosagem mais elevada. Concluiu-se que até o momento não há evidências que apoiem a eficácia e segurança de antileucotrienos como terapia adjuvante para crianças com asma não controlada por uso de baixas doses de corticosteroide. Os autores comentam que embora os antileucotrienos tenham recebido licença em muitos países para uso em crianças, há mais de dez anos, as limitações importantes quanto a provas científicas devem-se ao número reduzido de estudos em crianças, ausência de dados em pré-escolares e grande variedade no relato de desfechos clinicamente relevantes.

#### **Chauhan & Ducharme (2014)<sup>10</sup>**

Revisão sistemática Cochrane de ensaios clínicos randomizados (AMSTAR = 9), comparou eficácia e segurança da adição de beta2 agonistas de ação prolongada versus antileucotrienos ao regime de tratamento para crianças e adultos com asma que permanecem sintomáticos apesar do uso regular com corticosteroide. Foram encontrados 18 ensaios (7.208 pacientes), sendo que 16 recrutaram adultos e adolescentes (6.872) e 2 recrutaram crianças de seis a dezessete anos de idade (336); 14 ensaios foram considerados de alta qualidade metodológica. Oito ensaios contribuíram com dados para o desfecho primário - exacerbações com uso de corticosteroides oral. Apenas um ensaio referia-se a crianças, com idades de 6 a 17 anos, totalizando 5.923 adultos e 334 crianças. A duração do seguimento variou de quatro semanas a dois anos. Entre os que usaram beta2 agonistas de ação prolongada associado a corticosteroide inalatório observou-se uma redução significativa no risco de exacerbação com necessidade de corticosteroide sistêmico, em comparação aos que usaram antileucotrieno associado a corticosteroide inalatório (RR 0,87; IC95% 0,76

a 0,99; I<sup>2</sup> 0%), com um NNTB<sup>i</sup> = 62 (IC95% 34 a 794). Os autores relataram que em relação ao desfecho primário não foi possível concluir com firmeza qual associação terapêutica é melhor para crianças, devido à escassez de estudos pediátricos. Na análise de desfechos secundários a associação de corticosteroide inalatório com beta2 agonistas de ação prolongada mostrou superioridade à associação com antileucotrieno, exceto quanto ao FEV<sub>1</sub> após exercício físico. Nesta situação em que 288 crianças de 6 a 17 anos de idade foram analisadas, houve redução significativa na porcentagem de queda do FEV<sub>1</sub> devido a exercício, em favor de antileucotrieno associado a corticosteroide em comparação a beta2 agonista de longa duração associado a corticosteroide (Diferença de médias 3,20; IC95% 0,31 – 6,09). Quanto a eventos adversos graves analisados em nove estudos (5.658 adultos e 630 crianças) não se observou diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

#### **Aagaard & Hansen (2014)<sup>1</sup>**

Revisão sistemática (AMSTAR = 5), cujo objetivo foi avaliar a ocorrência e as características das reações adversas a medicamentos para asma licenciados para uso pediátrico. Dos 12 estudos selecionados, incluindo 2.018 participantes que completaram o tratamento com idade de cinco meses a dezessete anos de idade, 80% referiam-se a montelucaste e zarfilucaste. Todos os estudos relataram reações adversas aos medicamentos, sendo os mais relatados: asma, infecção respiratória, tosse, febre, dor de cabeça, tremores, falta de eficácia, pneumonia, desidratação, infecção respiratória, overdose de drogas, erupção cutânea e refluxo. Segundo os autores, apesar do grande número de estudos clínicos sobre medicação para a asma em crianças existem poucos estudos na literatura sobre reações adversas aos medicamentos focados na população pediátrica.

---

<sup>i</sup> NNTB significa número necessário para tratar para causar benefício; neste caso seriam necessários tratar cerca de 62 pessoas para que 1 seja beneficiada com o desfecho.

## DISCUSSÃO

A maioria das revisões sistemáticas analisadas apresentou falhas importantes quanto aos relatos de aspectos metodológicos.

Observou-se uma grande variabilidade nos ensaios clínicos randomizados analisados pelas revisões sistemáticas selecionadas.

A maioria dos estudos foi realizada com adultos. Estudos realizados com crianças são raros, em particular aquelas menores de cinco anos de idade.

Os resultados mostraram superioridade dos corticosteroides inalatórios no tratamento primário da asma. Ademais, não se demonstrou vantagem na adição de montelucaste aos corticosteroides inalatórios.

Duas revisões discutem possível benefício do uso de montelucaste em pacientes com asma induzida por exercício físico, Jartti (2008) e Chauhan & Ducharme (2014). No entanto, informações detalhadas foram apresentadas apenas na revisão de Chauhan & Ducharme, com relação a um único estudo com crianças acima de cinco anos e cuja qualidade metodológica não ficou clara.

## RECOMENDAÇÃO

Conclui-se pela falta de evidências científicas que fundamentem o uso de montelucaste para tratamento de asma em crianças, seja como monoterapia seja como adjuvante ao corticosteroide inalatório. Algumas revisões sugerem que o montelucaste poderia ser indicado para crianças que não possam utilizar os corticosteroides inalatórios, assim como possível benefício no tratamento de asma induzida por exercício em crianças acima de cinco anos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aagaard L, Hansen EH. Adverse Drug Reactions Associated with Asthma Medications in Children: Systematic Review of Clinical Trials. *Int J Clin Pharm.* 2014; 36:243–252.
2. Alvim, CM. Asma na adolescência: Prevalência, gravidade e associação com transtornos emocionais e comportamentais [tese de doutorado]. Belo Horizonte:

Universidade Federal de Minas Gerais; 2005. [acesso em 14 abr 2014]. Disponível em: [http://www.bibliotecadigital.ufmg.br/dspace/bitstream/handle/1843/BUOS-8P9G4G/tese\\_cristina\\_alvim.pdf?sequence=1](http://www.bibliotecadigital.ufmg.br/dspace/bitstream/handle/1843/BUOS-8P9G4G/tese_cristina_alvim.pdf?sequence=1)

3. ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária [base de dados da internet]. Brasília. Bulário Eletrônico [acesso em 14 de julho de 2014]. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmResultado.asp](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmResultado.asp)

4. Blake KV. Montelukast: Data from Clinical Trials in the Management of Asthma. *The Annals of Pharmacotherapy*. 1999; 33:1299-314.

5. BMJ Best Practice. Asma em Crianças. Guideline. Brasil; 2013.

6. Brand PLP. Inhaled corticosteroids should be the first line of treatment for children with asthma. *Paediatric Respiratory Reviews*. 2011; 12:245–9.

7. Brasil. Portaria N° 1.317, de 25 de novembro de 2013. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Asma. *Diário Oficial da União*. 26 nov 2013. Seção 1:99 [acesso em 14 abr 2014]. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2013/prt1317\\_25\\_11\\_2013.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2013/prt1317_25_11_2013.html)

8. Castro-Rodriguez JA, Rodrigo GJ. The Role of Inhaled Corticosteroids and Montelukast in Children with Mild–Moderate Asthma: Results of a Systematic Review with Meta-analysis. *Arch Dis Child* 2010; 95:365–370.

9. Chauhan FB, Ben SR, Ducharme FM. Addition of Anti-Leukotriene Agents to Inhaled Corticosteroids in Children with Persistent Asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. In: *The Cochrane Library*, Issue 4, Art. No. CD009585. DOI: 10.1002/14651858.CD009585.pub10. [acesso em 14 de julho de 2014]. Disponível em: <http://cochrane.bvsalud.org/cochrane/show.php?db=reviews&mf=&id=CD009585&lang=&dblang=&lib=COC&print=yes>

10. Chauhan FB, Ducharme FM. Addition to Inhaled Corticosteroids of Long-Acting Beta2-Agonists versus Anti-Leukotrienes for Chronic Asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. In: *The Cochrane Library*, Issue 4, Art. No. CD003137. DOI:10.1002/14651858.CD003137.pub1. [acesso em 14 de julho de 2014]. Disponível em: <http://cochrane.bvsalud.org/cochrane/show.php?db=reviews&mf=&id=CD003137&lang=&dblang=&lib=COC&print=yes>

11. Ducharme FM. Anti-leukotrienes as add-on Therapy to Inhaled Glucocorticoids in Patients with Asthma: Systematic Review of Current Evidence. *BMJ*. 2002; Vol 324, p. 1 – 7 [acesso em 15 abr 2014]. Disponível em: <http://www.bmj.com/content/bmj/324/7353/1545.1.full.pdf>



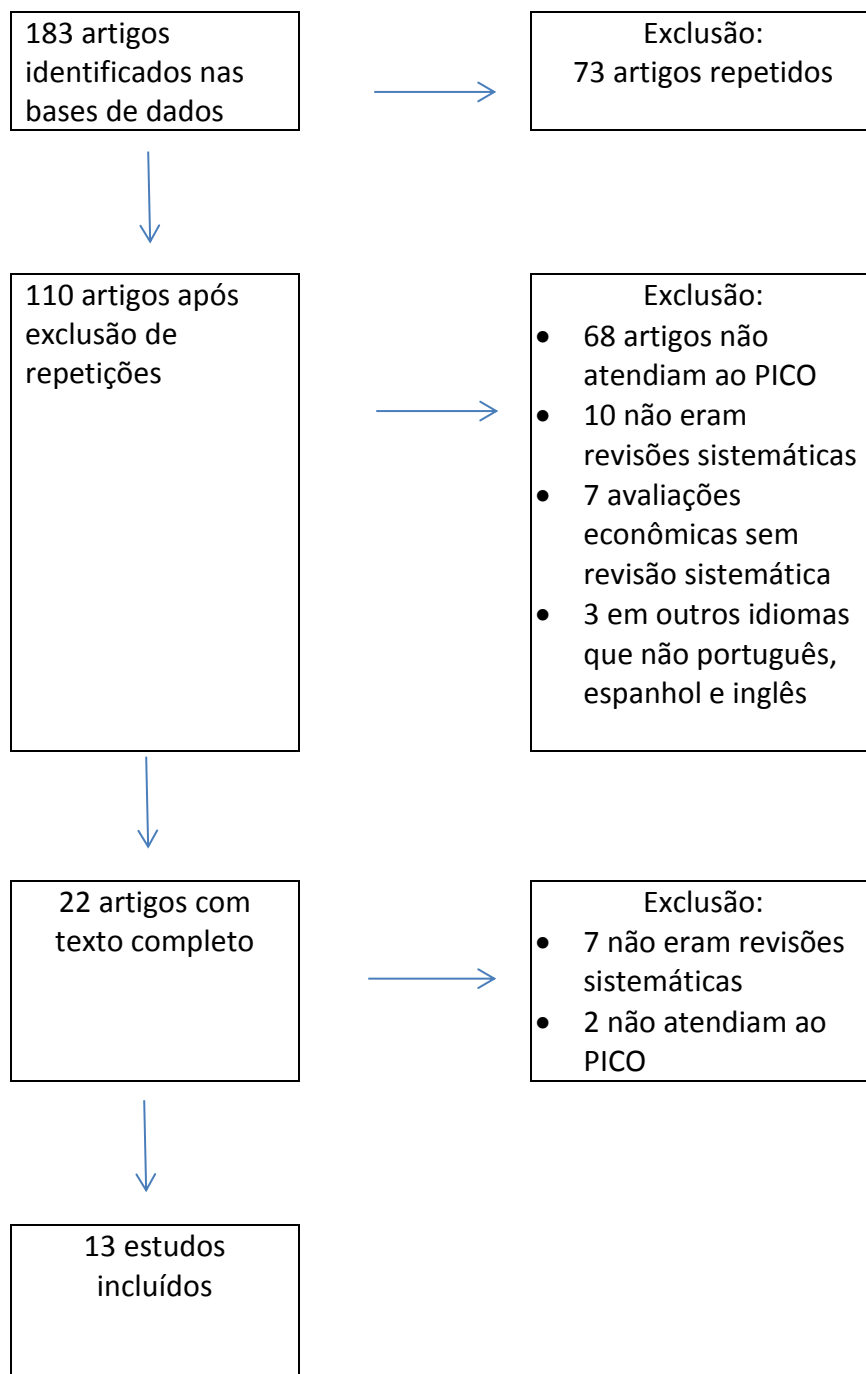
12. Ducharme FM. Inhaled Corticosteroids versus Leukotriene Antagonists as First-Line Therapy for Asthma: A Systematic Review of Current Evidence. *Treat Respir Med*; 2004; 3 (6): 399-405.
13. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention 2014. [acesso em 17 de set 2014]. Disponível em: <http://www.ginasthma.org/documents/4>
14. Green RJ, Weinberg EG. Problems in the Management of Asthma in Young Children – A Potential Role for Montelukast. *SAMJ*. 2004; 94(9): 746-748 [acesso em 14 de abr 2014]. Disponível em: [http://blues.sabinet.co.za/WebZ/Authorize?sessionid=0:autho=pubmed:password=pubmed2004&/AdvancedQuery?&format=F&next=images/ejour/m\\_samj/m\\_samj\\_v94\\_n9\\_a7.pdf](http://blues.sabinet.co.za/WebZ/Authorize?sessionid=0:autho=pubmed:password=pubmed2004&/AdvancedQuery?&format=F&next=images/ejour/m_samj/m_samj_v94_n9_a7.pdf)
15. Jartti T. Inhaled Corticosteroids or Montelukast as the Preferred Primary Long-Term Treatment for Pediatric Asthma? *Eur J Pediatr*. 2008; 167:731–736
16. Lima LM, Fraga CAM, Barreiro EJ. Agentes Antiasmáticos Modernos: Antagonistas de Receptores de Leucotrienos Cisteínicos. *Quim. Nova*, Vol. 25, No. 5, 825-834, 2002. [acesso em 12 mai 2014]. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/qn/v25n5/11414.pdf>
17. Massingham K, Fox S, Smaldone A. Asthma Therapy in Pediatric Patients: A Systematic Review of Treatment With Montelukast Versus Inhaled Corticosteroids [acesso em 14 maio 2014]. Disponível em: <http://www.jpmedhc.org/article/S0891-5245%2812%2900264-7/pdf>
18. Miceli Sopo S, Onesimoa R, Radzikb D, Scalac G, Cardinaled F. Montelukast versus Inhaled Corticosteroids as Monotherapy for Prevention of Asthma: Which one is best? *Allergo et Immunopathol*; 2009; 37(1):26-30.
19. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Pareceres Técnico-Científico. Brasília (DF); 2011 [acesso em 15 abr 2014]. Disponível em: <http://200.214.130.94/rebrats/publicacoes/DiretrizesPTC.pdf>
20. Piemonte [bula]. Itapevi. Eurofarma Laboratórios S.A. 2013 [acesso em 10 jun 2014]. Disponível em: <http://www.3farma.com.br/Content/Bulas/49dea84d-771c-4629-bf38-308a9c79ac8e.pdf>
21. Prietsch SOM, Zhang L, Catharino AR, Vauchinski L, Rodrigues FE. Mortalidade por Asma em Crianças Brasileiras de até 19 anos de Idade no Período Entre 1980 a 2007. *J Pediatr*, Rio de Janeiro. 2012; 88(5): 384-8 [acesso em 14 maio 2014]. Disponível em: <http://bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-656027>

22. Rachelefsky G, Farrar JR. A control model to evaluate pharmacotherapy for allergic rhinitis in children. *JAMA Pediatr.* 2013;167(4):380-6.
23. Ribeiro JD, Toro AAC, Bacarat ECE. Antileucotrienos no tratamento da asma e rinite alérgica. *J. Pediatr. (Rio J.)*. 2006;82(5 suppl.):S213-S221. [acesso em 14 maio 2014]. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/jped/v82n5s0/v82n5s0a12.pdf>
24. Scaparrotta A, Di Pillo S, Attanisi M, Rapino D, Cingolani A, Consilvio NP, et al. Montelukast versus Inhaled Corticosteroids in the Management of Pediatric Mild Persistent Asthma. *Multidisciplinary Respiratory Medicine*; 2012, 7:13 [acesso em 14 maio 2014]. Disponível em: [http://download.springer.com/static/pdf/822/art%253A10.1186%252F2049-6958-7-13.pdf?auth66=1407947331\\_cc249fcc8933b20542e51a6542fc69fc&ext=.pdf](http://download.springer.com/static/pdf/822/art%253A10.1186%252F2049-6958-7-13.pdf?auth66=1407947331_cc249fcc8933b20542e51a6542fc69fc&ext=.pdf)
25. Sharif MO, Sharif FNJ, Ali H, Ahmed F. Systematic Reviews Explained: AMSTAR – How to Tell the Good From the Bad and the Ugly. *OHDM.* 2013;12(1): 9-16.
26. Singulair [bula]. Whitehouse Station, NJ, EUA. Merck & Co., Inc. 2012 [acesso em 14 maio 2014]. Disponível em: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2009/020829s049,020830s051,021409s027lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/020829s049,020830s051,021409s027lbl.pdf)
27. Storms W, Michele TM, Knorr B, Noonan G, Shapiro G, Zhang J et al. Clinical Safety and Tolerability of Montelukast, A Leukotriene Receptor Antagonist, in Controlled Clinical Trials in Patients Aged  $\geq 6$  Years. *Clinical and Experimental Allergy*; 2001; Vol. 31, p. 77 – 87.
28. Wehrmeister FC, Peres KGA. Desigualdades regionais na prevalência de diagnóstico de asma em crianças: uma análise da Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios, 2003. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro; 2010: 26(9):1839-1852 [acesso em 14 maio 2014]. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/csp/v26n9/17.pdf>

## Anexo 1: Apresentação da estratégia de busca.

| Base de dados               | Termos utilizados  | Nº de Artigos Encontrados |
|-----------------------------|--|---------------------------|
| <b>CRD</b>                  | (Asthma or Asthmas) AND (child or children or infant or infants or Child, Preschool or Children, Preschool ) AND (montelukast)   | 16                        |
| <b>PubMed</b>               | Search (((("Asthma"[Mesh]or Asthmas Bronchial Asthma or Asthma, Bronchial)) AND (((("Child"[Mesh]or Children) OR "Infant"[Mesh]or Infants) OR ("Child, Preschool"[Mesh] or Preschool Child or Children, Preschool or Preschool Children)))) AND ("montelukast" [Supplementary Concept] or montelukast sodium or sodium 1-(((1-(3-(2-(7-chloro-2-quinolinyl)ethenyl)phenyl)-3-(2-(1-hydroxy-1-methylethyl)phenyl)propyl)thio)methyl)cyclopropylacetate or Singulair or Merck Sharp and Dohme brand of montelukast sodium or Merck Frosst brand of montelukast sodium or Cahill May Roberts brand of montelukast sodium or Merck brand of montelukast sodium or MK 0476 or MK-0476) Filters: Meta-Analysis; Systematic Reviews | 27                        |
| <b>The Cochrane Library</b> | (Asthma or Asthmas) AND (child or children or infant or infants or Child, Preschool or Children, Preschool ) AND (montelukast or montelukast sodium). Limits: Cochrane Reviews e Other Reviews   | 5                         |
| <b>Lilacs</b>               | (asma or asthma or Asma Brônquica) (criança or child or Niño or Crianças or Infant or Lactante or Child, Preschool or Preescolar or Pré-Escolar) (montelucaste or montelukast)   | 4                         |
| <b>Lilacs</b>               | (asma or asthma or Asma Brônquica) (criança or child or Niño or Crianças or Infant or Lactante or Child Preschool or Preescolar or Pré-Escolar) (montelucaste or montelukast or montelucaste de sódio or montelukast sodium)   | 21                        |
| <b>Embase</b>               | (montelukast/exp or montelukast and (asthma/exp or asthma or asthmas or asthmasian/exp or asthmasian) and (child/exp or child or children/exp or children or childhood/exp or childhood)) and systematic review/de   | 41                        |
| <b>Cadth</b>                | ( asthma ) ( child or Infant or Child Preschool) (montelukast or montelukast sodium) (Systematic Reviews)  | 27                        |

## Anexo 2: Fluxograma da seleção dos estudos.



### Anexo 3: Artigos excluídos

| Nº  | Artigo   | Autores  | Ano/base     | Observação                     |
|-----|--|--|--------------|--------------------------------|
| 1.  | [What helps for persistent symptoms of asthma during inhalative steroid therapy?]  | Kroegel, C.  | 2011/Pubmed  | Artigo em alemão               |
| 2.  | [Interventions in young children with obstructive airway diseases]   | IQWiG  | 2009/ CRD    | Artigo em alemão               |
| 3.  | [Montelukast for the treatment of children with asthma: A review]  | De Boeck, K.; Bodart, E.; De Baets, F.; De Bilderling, G.; Desager, K.; Franckx, H.; Hellinckx, J.; Leclercq-Foucart, J.; Malfroot, A.; Mossay, C.; Pierart, F.; Proesmans, M.; Raes, M.; Vandaele, S. | 2004/ Embase | Artigo em holandês             |
| 4.  | Cost-effectiveness analysis of fluticasone versus montelukast in children with mild-to-moderate persistent asthma in the pediatric asthma controller trial           | Wang L, Hollenbeak CS, Mauger DT, Zeiger RS, Paul IM, Sorkness CA, Lemanske RF, Martinez FD, Strunk RC, Szeffler SJ, Taussig LM  | 2011/ CRD    | Avaliação econômica            |
| 5.  | Cost effectiveness of leukotriene receptor antagonists versus inhaled corticosteroids for initial asthma controller therapy: a pragmatic trial                       | Wilson EC, Sims EJ, Musgrave SD, Shepstone L, Blyth A, Murdoch J, Mugford HM, Juniper EF, Ayres JG, Wolfe S, Freeman D, Gilbert RF, Harvey I, Hillyer EV, Price D                                      | 2010/CRD     | Avaliação econômica            |
| 6.  | Cost effectiveness of leukotriene receptor antagonists versus long-acting beta-2 agonists as add-on therapy to inhaled corticosteroids for asthma: a pragmatic trial | Wilson EC, Price D, Musgrave SD, Sims EJ, Shepstone L, Murdoch J, Mugford HM, Blyth A, Juniper EF, Ayres JG, Wolfe S, Freeman D, Gilbert RF, Hillyer EV, Harvey I                                      | 2010/ CRD    | Avaliação econômica            |
| 7.  | Asthma rescue and allergy medication use among asthmatic children with prior allergy prescriptions who initiated asthma controller therapy                           | Luskin A, Bukstein D, Kocevar V S, Yin D D   | 2005/ CRD    | Avaliação econômica            |
| 8.  | Comparative efficacy and safety of low-dose fluticasone propionate and montelukast in children with persistent asthma  | Ostrom N K, Decotiis B A, Lincourt W R, Edwards L D, Hanson K M, Carranza Rosenzweig J R, Crim C   | 2005/ CRD    | Avaliação econômica            |
| 9.  | Economic impact of asthma therapy with fluticasone propionate, montelukast, or zafirlukast in a managed care population  | Pathak DS, Davis EA, Stanford RH   | 2002/ CRD    | Avaliação econômica            |
| 10. | Inhaled corticosteroids plus salmeterol or montelukast: effects on resource utilization and costs  | Stempel D A, O'Donnell J C, Meyer J W  | 2002/CRD     | Avaliação econômica            |
| 11. | Leukotriene receptor antagonist for prolonged non-specific cough in children   | Chang Anne B, Winter Donna, Acworth Jason P  | 2006/CRD     | Não atende os critérios do PTC |
| 12. | Fenotipos de sibilancias en el preescolar / Preschool wheezing phenotyping   | Fielbaum C., Oscar; Palomino M., María Angélica  | 2011/LILACS  | Não atende os critérios do PTC |
| 13. | Evaluación clínica y funcional en niños asmáticos tratados con montelukast / Clinical and functional   | Sánchez Infante, Concepción; Razón Behar, Roberto; Reyes López,  | 2011/LILACS  | Não atende os critérios do PTC |

|   |  |             |                                |  |
|---|--|-------------|--------------------------------|--|
| evaluation in asthmatic children treated with montelukast   | Cristina; Cantillo Gámez, Haydeé; Barreiro Paredes, Beatriz.   |             |                                |  |
| <b>14.</b> Montelukaste na prevenção da asma induzida por exercício em crianças e adolescentes: estudo das fases imediata e tardia / Montelukast in the prevention of exercise-induced asthma in children and adolescents: immediate and late phase study                         | Melo, Raul Rmrich.   | 2001/LILACS | Não atende os critérios do PTC |  |
| <b>15.</b> Eficácia do montelukaste na prevenção da urticária e angioedema desencadeados pelo ácido acetil-salicílico em pacientes a ele intolerantes / Efficacy af mantelukast in the preventian af acetylsalicylic acid induced urticaria and angiaedema in intalerant patients | Antunes, Adriana A; Souza, Carla R. C; Wandalsen, Gustavo F; Naspitz, Charles K.   | 2005/LILACS | Não atende os critérios do PTC |  |
| <b>16.</b> Avaliação da hiperresponsividade brônquica à solução salina hipertônica em crianças e adolescentes / Bronchial hyperresponsiveness to hypertonic saline challenge in children and adolescents  | Kussek, Paulo; Rosario Filho, Nelson Augusto; Cat, Mônica.   | 2006/LILACS | Não atende os critérios do PTC |  |
| <b>17.</b> The treatment of allergic rhinitis improves the recovery from asthma and upper respiratory infections  | Sarti, Willy; Gomes-Monteiro, Lídia Alice; Machado, Cláudia Saad Magalhães.  | 1995/LILACS | Não atende os critérios do PTC |  |
| <b>18.</b> Efeito do tratamento da rinite alérgica sobre a evolução da asma brônquica em crianças / Effect of allergic rhinitis treatment on the course of bronchial asthma in children   | Sarti, Willy; Machado, Claudia S. M; Barbosa, José Elpidio.  | 1985/LILACS | Não atende os critérios do PTC |  |
| <b>19.</b> I Consenso Brasileiro sobre rinosinusite / I Brazilian Consensus in rhinosinusitis   | Araújo, Elisabeth; Sakano, Eulália; Wekcx, Luc L. M.   | 1999/LILACS | Não atende os critérios do PTC |  |
| <b>20.</b> Estudo de parâmetros salivares em crianças asmáticas usuárias de antiinflamatórios / Study of salivary parameters in asthmatic children using anti-inflammatory agents   | Medeiros Júnior, Antônio; Alves, Maria do Socorro Feitosa; Dantas, Vera Maria; Queiroz, José Wilton de                       | 1997/LILACS | Não atende os critérios do PTC |  |
| <b>21.</b> Cromoglicato en niños asmáticos de la Ciudad de México, expuestos a niveles altos de contaminación ambiental / Cromoglicate in asthmatic children of Mexico city exposed to high levels of pollution   | Pedroza Meléndez, Alvaro; López Pérez, Gerardo; Onuma Takane, Ernesto; García Caballero, Rodolfo; Huerta López, José G.      | 1995/LILACS | Não atende os critérios do PTC |  |
| <b>22.</b> Uso de cromoglicato de sodio por nebulizaciones en niños asmáticos menores de siete años / Use of sodium chromoglicate by nebulizations in asthmatic child under seven years old   | Sienra Monge, Juan José L; Baeza Bacab, Manuel A; Casillas Miranda, Raúl; Cavazos Galván, Mario; Real Sánchez, Humberto del. | 1990/LILACS | Não atende os critérios do PTC |  |
| <b>23.</b> Evaluación clínica del cromoglicato disódico y los glucocorticoides en asma bronquial infantil / Clinical evaluation of disodium chromoglicate and glucocorticoids in child bronchial asthma   | Huerta López, José G; Ortiz Ortega, Miguel Angel; Rivera Montero, Rafael.  | 1985/LILACS | Não atende os critérios do PTC |  |
| <b>24.</b> Tratamiento del asma bronquial del   | Ceruti Danús, Eliana.  | 1990/LILACS | Não atende os                  |  |

|   |  |             |  |                                |
|---|--|-------------|--|--------------------------------|
| niño: segunda parte / Treatment of bronchial asthma in the childhood: second part   |  |             |  | critérios do PTC               |
| <b>25.</b> Terapéutica preventiva del asma / Therapeutic preventive of the asthma   | Chiappero, Marta Elena; Sánchez de González, Laura.  | 1992/LILACS |  | Não atende os critérios do PTC |
| <b>26.</b> El manejo del asma en la niñez. / Management of asthma in childhood  | Phelan, P.   | 1983/LILACS |  | Não atende os critérios do PTC |
| <b>27.</b> Tratamiento del asma bronquial del niño: Parte II / Treatment of the bronchial asthma in children: Part II   | Ceruti Danús, Eliana.  | 1991/LILACS |  | Não atende os critérios do PTC |
| <b>28.</b> Tratamiento del asma bronquial del niño: primera parte / Treatment of bronchial asthma in the childhood: first of 2 parts                                  | Ceruti Danús, Eliana.  | 1990/LILACS |  | Não atende os critérios do PTC |
| <b>29.</b> Asma bronquial: tratamiento, preventivos no esteroides / Bronchial asthma: treatment, preventives no steroid   | Salmún, Natalio.   | 1996/LILACS |  | Não atende os critérios do PTC |
| <b>30.</b> Dispensadores de fármacos / Nebulizers and vaporizers of drugs   | Poiron Pisani, J. M.   | 1995/LILACS |  | Não atende os critérios do PTC |
| <b>31.</b> Tratamento da asma brônquica na criança / Treatment of asthma in children  | Ribeiro, José Dirceu; Caetano, Adélia de Souza; Lazzarini, Sergio; Rezende, Silvio Moraes; Donadi, Eduardo Antonio; Vilela, Maria Marluce Santos; Junqueira, Ana Flavia C. | 1982/LILACS |  | Não atende os critérios do PTC |
| <b>32.</b> Asma brônquica: tratamento da intercrise / Bronchial asthma: treatment of the intercrisis  | Scalabrin, Deolinda Maria Felim; Guedes, Maria do Socorro.   | 1988/LILACS |  | Não atende os critérios do PTC |
| <b>33.</b> Tratamento atual da asma na infância / treatment actual of asthma in childhood   | Holanda, Márcia Alcântara; Pinheiro, Valéria Goes Ferreira.  | 1993/LILACS |  | Não atende os critérios do PTC |
| <b>34.</b> Comparación de los efectos del cromoglicato de sodio y el nedocromil sódico / Effects comparison of sodium chromoglycate and sodic nedochromyl: first part | Salcedo, Frieda A; Olivé Pérez, Alfonso.   | 1988/LILACS |  | Não atende os critérios do PTC |
| <b>35.</b> A control model to evaluate pharmacotherapy for allergic rhinitis in children  | Rachelefsky, G.  | 2013/Pubmed |  | Não atende os critérios do PTC |
| <b>36.</b> AHRQ Comparative Effectiveness Reviews   | Glacy, J.  | 2013/Pubmed |  | Não atende os critérios do PTC |
| <b>37.</b> Leukotriene receptor antagonists in allergic eye disease: a systematic review and meta-analysis  | Gane, J.   | 2013/Pubmed |  | Não atende os critérios do PTC |
| <b>38.</b> Inhaled corticosteroids should be the first line of treatment for children with asthma   | Brand, P. L.   | 2011/Pubmed |  | Não atende os critérios do PTC |
| <b>39.</b> Inter-country variations in anti-asthmatic drug prescriptions for children. Systematic review of studies published during the 2000-2009 period             | Bianchi, M.  | 2010/Pubmed |  | Não atende os critérios do PTC |
| <b>40.</b> Archimedes. Question 2. Is oral montelukast beneficial in treating acute asthma exacerbations in children?   | Capsomidis, A.   | 2010/Pubmed |  | Não atende os critérios do PTC |
| <b>41.</b> Exercise-induced asthma: critical analysis of the protective role of   | Carver, T. W.  | 2009/Pubmed |  | Não atende os critérios do PTC |

|             |   |  |              |                                |
|-------------|---|--|--------------|--------------------------------|
| montelukast |   |  |              |                                |
| 42.         | Exercise-induced bronchoconstriction in asthmatic children: a comparative systematic review of the available treatment options  | Grzelewski, T.   | 2009/Pubmed  | Não atende os critérios do PTC |
| 43.         | Montelukast in the treatment of allergic rhinitis: an evidence-based review   | Nayak, A.  | 2007/Pubmed  | Não atende os critérios do PTC |
| 44.         | Churg-Strauss syndrome: clinical presentation, antineutrophil cytoplasmic antibodies, and leukotriene receptor antagonists  | Keogh, K. A.   | 2003/Pubmed  | Não atende os critérios do PTC |
| 45.         | [Utilization and clinical validation of the Spanish version of the Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire (PAQLQ) and the Diary for Caregivers of Asthmatic Children (DCA). VALAIR study] | Alonso Lebrero, E.   | 2000/Pubmed  | Não atende os critérios do PTC |
| 46.         | The role of inhaled corticosteroids in management of asthma in infants and preschoolers   | Castro-Rodriguez, J. A. Pedersen, S.   | 2013/ Embase | Não atende os critérios do PTC |
| 47.         | Omalizumab and pregnancy: A case report   | Cortese, S.; Di Lizia, M.; Di Bartolo, M.; Cavallucci, E.; Di Tommaso, L.; Malandra, A. ; Pini, C. ; Di Gioacchino, M. | 2013/ Embase | Não atende os critérios do PTC |
| 48.         | An evaluation of data on the relative clinical impact of sublingual allergen immunotherapy tablets and symptomatic medications in grass-pollen-induced allergic rhinoconjunctivitis               | Devillier, P.; Dreyfus, J. F.; Demoly, P.; Didier, A.; De Beaumont, O.; Calderon, M.                                   | 2013/ Embase | Não atende os critérios do PTC |
| 49.         | Leukotriene receptor antagonist drugs: A tool to face chronic urticaria in children   | Pecoraro, R.; Parisi, G. F.; Lanzafam, A.; Trovato, A.; Barone, P.; Leonardi, S.                                       | 2013/ Embase | Não atende os critérios do PTC |
| 50.         | Subcutaneous immunotherapy for allergic rhinitis: An evidence based review of the recent literature with recommendations  | Purkey, M. T.; Smith, T. L.; Ferguson, B.J.; Luong, A.; Reisacher, W.R.; Pillsbury, H.C.; Toskala, E.                  | 2013/ Embase | Não atende os critérios do PTC |
| 51.         | The suicidality: Treatment occurring in paediatrics (stop) studies: Objectives and methods  | Santosh, P.  | 2013/ Embase | Não atende os critérios do PTC |
| 52.         | Safety of long-acting beta agonists and inhaled corticosteroids in children and adolescents with asthma   | Xia, Y.; Kelton, C. M.L.; Xue, L.; Guo, J. J.; Bian, B.; Wigle, P. R.  | 2013/ Embase | Não atende os critérios do PTC |
| 53.         | Have inadequate delivery systems hampered the clinical success of inhaled disodium cromoglycate? Time for reconsideration   | Keller, M.; Schierholz, J.   | 2011/ Embase | Não atende os critérios do PTC |
| 54.         | Evidence of effect of subcutaneous immunotherapy in children: Complete and updated review from 2006 onward  | Larenas-Linnemann, D. E. S.; Pietropaolo-Cienfuegos, D. R.; Calderon, M. A.  | 2011/ Embase | Não atende os critérios do PTC |
| 55.         | Salmeterol fluticasone propionate: A review of its use in asthma  | McKeage, K. ; Keam, S. J.  | 2009/ Embase | Não atende os critérios do PTC |
| 56.         | Inhaled corticosteroids and asthma control in children: Assessing impairment and risk   | Rachelefsky, G.  | 2009/ Embase | Não atende os critérios do PTC |



|     |  |   |              |                                |
|-----|--|---|--------------|--------------------------------|
| 57. | Regular treatment with formoterol for chronic asthma: Serious adverse events   | Cates, C.J.; Cates, M.J.; Lasserson, T. J.                  | 2008/ Embase | Não atende os critérios do PTC |
| 58. | Pre-school viral wheeze in primary care  |   | 2007/ Embase | Não atende os critérios do PTC |
| 59. | Inhaled corticosteroids in children with asthma: Pharmacologic determinants of safety and efficacy and other clinical considerations | Gulliver, T. ;Morton, R. ;Eid, N.                           | 2007/ Embase | Não atende os critérios do PTC |
| 60. | Treatment heterogeneity in asthma: Genetics of response to leukotriene modifiers   | Lima, J. J.   | 2007/ Embase | Não atende os critérios do PTC |
| 61. | The link between the Hippocratic Oath and evidence-based medicine  | Dinakar, C.; Simon, S.                                      | 2006/ Embase | Não atende os critérios do PTC |
| 62. | Leukotriene receptor antagonists in virus-induced wheezing: Evidence to date   | Fitzgerald, D. A. ; Mellis, C. M.                           | 2006/ Embase | Não atende os critérios do PTC |
| 63. | Cost effectiveness of leukotriene modifiers in adults with asthma  | Heaton, P. C.   | 2006/ Embase | Não atende os critérios do PTC |
| 64. | Antileukotrienes in the treatment of asthma and allergic rhinitis  | Ribeiro, J. D.; Toro, A. A. D.C.; Baracat, E. C. E.         | 2006/ Embase | Não atende os critérios do PTC |
| 65. | Childhood asthma: Treatment update   | Courtney, A. U.; McCarter, D. F.; Pollart, S. M.            | 2005/ Embase | Não atende os critérios do PTC |
| 66. | Advances in pediatric asthma and atopic dermatitis   | Foroughi, S.; Thyagarajan, A.; Stone, K. D.                 | 2005/ Embase | Não atende os critérios do PTC |
| 67. | Current concepts and therapeutic strategies for allergic rhinitis  | Gandhi, R. K.; Blaiss, M. S.                                | 2005/ Embase | Não atende os critérios do PTC |
| 68. | Leukotrienes and their antagonism: An innovative principle for treatment of asthma and allergic rhinitis                             | Lange, B.; Bachert, C.                                      | 2005/ Embase | Não atende os critérios do PTC |
| 69. | Viewpoint: Are doctors responsible for the increase in allergic diseases?  | Van Bever, H. P. ; Shek, L. P. C. ; Lim, D. L. ; Lee, B. W. | 2005/ Embase | Não atende os critérios do PTC |
| 70. | Allergic rhinitis and impairment issues in schoolchildren: A consensus report  | Blaiss, M. S.   | 2004/ Embase | Não atende os critérios do PTC |
| 71. | Update on national asthma education and prevention program pediatric asthma treatment recommendation                                 | Eid, N. S.  | 2004/ Embase | Não atende os critérios do PTC |
| 72. | Asthma   | Magnan, A.  | 2004/ Embase | Não atende os critérios do PTC |
| 73. | Asthma update: Part II. Medical management   | Mintz, M.   | 2004/ Embase | Não atende os critérios do PTC |
| 74. | The revised asthma guidelines: Summarizing the key points  | Stoloff, S. W.  | 2004/ Embase | Não atende os critérios do PTC |
| 75. | Asthma evaluation and management   | Adams, B. K.; Cydulka, R. K.                                | 2003/ Embase | Não atende os critérios do PTC |
| 76. | Treatment of Childhood Asthma: How Do the Available Options Compare?   | Coghlan, D.; Powell, C.                                     | 2003/ Embase | Não atende os critérios do PTC |
| 77. | Review: Antileukotrienes are less effective than inhaled corticosteroids in chronic asthma: Commentary                               | Ducharme, F. M.; Hicks, G. C.; Thien, F.                    | 2003/ Embase | Não atende os critérios do PTC |
| 78. | American Academy of Asthma, Allergy and Immunology - 55th Annual Meeting: 26 February - 3 March 1999, Orlando, FL, USA               | Lieberman, P.   | 1999/ Embase | Não atende os critérios do PTC |
| 79. | Anti-leukotriene therapy in asthma   | Diamant, Z.; Bel, E. H.; Dekhuijzen, P. N. R.               | 1998/ Embase | Não atende os critérios do PTC |

|            |  |  |              |                                |
|------------|--|--|--------------|--------------------------------|
| <b>80.</b> | Management of asthma. The potential role of zafirlukast  | Jarvis, B.; Adkins, J. C.  | 1998/ Embase | Não atende os critérios do PTC |
| <b>81.</b> | Fluticasone propionate-salmeterol versus inhaled corticosteroids plus montelukast: outcomes study in pediatric patients with asthma  | Stanford RH, Shah M, D'Souza AO  | 2013/ CRD    | Não é revisão sistemática      |
| <b>82.</b> | Management of Asthma in School age Children On Therapy (MASCOT): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel study of efficacy and safety   | Lenney W, McKay A, Tudur-Smith C, Williamson P, James M, Price D   | 2013/ CRD    | Não é revisão sistemática      |
| <b>83.</b> | Clinical and economic outcomes associated with low-dose fluticasone propionate versus montelukast in children with asthma aged 4 to 11 years   | Stanford RH, Shah M, Chaudhari SL  | 2012/ CRD    | Não é revisão sistemática      |
| <b>84.</b> | Comparative efficacy and cost of asthma care in children with asthma treated with fluticasone propionate and montelukast   | Stempel D A, Kruzikas D T, Manjunath R   | 2007/CRD     | Não é revisão sistemática      |
| <b>85.</b> | Montelukaste como monoterapia para asma e rinite alérgica persistentes / Montelukast as monotherapy for persistent asthma and allergic rhinitis  | Wandalsen, Gustavo F; Coppini, Michelle; Castro, Fabiana H. Silva; Moya, Maria da Fátima; Wandalsen, Neusa F.  | 2006/LILACS  | Não é revisão sistemática      |
| <b>86.</b> | Experiencia con montelukast, un antagonista de los receptores de leucotrienos en pacientes pediátricos con asma / Experience with montelukast, an antagonist of leukotrienes receptors in pediatric patients with asthma | Vega López, Manuel; Jiménez Ferral, Raúl.  | 2001/LILACS  | Não é revisão sistemática      |
| <b>87.</b> | Antileucotrienos em asmáticos corticodependentes – relato de seis casos / Antileukotriene in steroid dependent asthma – report of six cases  | Campos, Lucila de; Ensina, Luis F. C; Criado, Roberta F. J; Aun, Wilson T; Mello, João F. de.                  | 2001/LILACS  | Não é revisão sistemática      |
| <b>88.</b> | Tratamento da asma na criança / Treatment of asthma in child   | Criado, Roberto Fachini Jardim; Mori, José Carlos.   | 2000/LILACS  | Não é revisão sistemática      |
| <b>89.</b> | Asma pediátrica: actualización / Pediatric asthma: update  | Sifontes, José E; Mayol, Pedro M; Rodríguez Santana, José R; Rivera, José F; Vélez, Wilfredo; Vázquez, Samuel. | 1991/LILACS  | Não é revisão sistemática      |
| <b>90.</b> | Leukotriene Receptor Antagonists (LTRA) for the Treatment of Asthma  | Huimin, Li; Amanda, Hodgson  | 2007/CADTH   | Não é revisão sistemática      |
| <b>91.</b> | Effect of inhaled steroid and montelukast on clinical symptoms in children with newly diagnosed asthma: a pilot study  | Olszowiec-Chlebna, M.  | 2010/Pubmed  | Não é revisão sistemática      |
| <b>92.</b> | Administrative claims analysis of asthma-related health care utilization for patients who received inhaled corticosteroids with either montelukast or salmeterol as combination therapy                                  | Allen-Ramey, F. C.   | 2006/Pubmed  | Não é revisão sistemática      |
| <b>93.</b> | What is new in the prevention of exercise-induced bronchospasm (EIB) in children?  | Kelly, H. W.   | 2008/ Embase | Não é revisão sistemática      |
| <b>94.</b> | Long-term management of asthma   | Kabra, S. K.; Lodha, R.  | 2003/ Embase | Não é Revisão                  |

|            |   |  |              |                           |
|------------|---|--|--------------|---------------------------|
|            |   |  |              | sistemática               |
| <b>95.</b> | Use of oral montelukast in the treatment of asthma                      | Noonan, G. P.; Williams, B.; Angner, R.; Lu, S.; Knorr, B.; Reiss, T. F. | 2001/ Embase | Não é Revisão sistemática |
| <b>96.</b> | Montelukast: A review of its therapeutic potential in persistent asthma | Jarvis, B.; Markham, A.  | 2000/ Embase | Não é revisão sistemática |
| <b>97.</b> | Montelukast   | Markham, A.; Faulds, D.; Pauwels, R. A.; Burgess, C.; Crane, J.          | 1998/ Embase | Não é revisão sistemática |

**ANEXO 4. Qualidade da evidência de revisões sistemáticas, por meio da escala AMSTAR - A MEASUREMENT TOOL TO ASSESS REVIEWS. Para cada questão, os revisores precisam responder “Sim/Não/Não sei dizer/Não aplicável”.**

| Questão  | Blake, 1999 | Storms et al., 2001 | Ducharme, 2002 | Ducharme, 2004 | Jartti, 2008 | Miceli et al., 2009 | Castro-Rodrigues & Rodrigo, 2010 | Scaparrotta et al, 2012 | Rachelefsky & Farrar, 2013 | Massingham & Smaldone, 2014 | Chauhan et al, 2014 | Chauhan & Ducharme, 2014 | Aagard & Hansen, 2014 |
|--|-------------|---------------------|----------------|----------------|--------------|---------------------|----------------------------------|-------------------------|----------------------------|-----------------------------|---------------------|--------------------------|-----------------------|
| 1. Foi fornecido um projeto <i>a priori</i> ?  | Não         | Não                 | Não            | Não sei        | Não          | Não                 | Não sei                          | Não                     | Não                        | Não                         | Sim                 | Sim                      | Não                   |
| 2. Seleção de estudos e extração de dados foi realizada duplamente?  | Não         | Não sei dizer       | Sim            | Não            | Não          | Não sei dizer       | Sim                              | Não                     | Não sei dizer              | Sim                         | Sim                 | Não                      | Sim                   |
| 3. Foi realizada uma pesquisa/busca bibliográfica abrangente?  | Não         | Não sei dizer       | Sim            | Sim            | Não          | Não                 | Sim                              | Sim                     | Sim                        | Sim                         | Sim                 | Sim                      | Sim                   |
| 4. A situação da publicação (por exemplo, literatura cinzenta) foi utilizada como um critério de inclusão? | Sim         | Não sei dizer       | Sim            | Não            | Não          | Não                 | Não                              | Não                     | Não                        | Não                         | Sim                 | Sim                      | Sim                   |
| 5. Foi fornecida uma lista de estudos (incluídos e excluídos)?   | Não         | Não                 | Não            | Não            | Não          | Não                 | Não                              | Não                     | Não                        | Não                         | Sim                 | Sim                      | Não                   |
| 6. Foram fornecidas as   | Sim         | Sim                 | Sim            | Sim            | Sim          | Sim                 | Sim                              | Não                     | Sim                        | Sim                         | Sim                 | Sim                      | Sim                   |

|   |        |               |      |         |        |      |      |        |      |      |       |      |      |
|---|--------|---------------|------|---------|--------|------|------|--------|------|------|-------|------|------|
| características dos estudos incluídos?  |        |               |      |         |        |      |      |        |      |      |       |      |      |
| 7. A qualidade científica dos estudos incluídos foi avaliada e documentada?                                   | Não    | Não           | Sim  | Não sei | Não    | Sim  | Sim  | Não    | Sim  | Sim  | Sim   | Sim  | Não  |
| 8. A qualidade científica dos estudos incluídos foi utilizada de forma adequada na formulação das conclusões? | Sim    | Não sei dizer | Sim  | Não     | Não    | Sim  | Sim  | Sim    | Não  | Sim  | Sim   | Sim  | Não  |
| 9. Os métodos foram usados para combinar os resultados de estudos adequados?                                  | Não    | Sim           | Sim  | Sim     | Não    | Sim  | Sim  | Não    | Não  | Sim  | Sim   | Sim  | Não  |
| 10. A probabilidade de viés de publicação foi avaliada?   | Não    | Não           | Sim  | Não     | Não    | Não  | Não  | Não    | Não  | Não  | Sim   | Sim  | Não  |
| 11. O conflito de interesses foi informado?   | Não    | Não           | Sim  | Sim     | Não    | Sim  | Sim  | Sim    | Não  | Não  | Não   | Não  | Sim  |
| TOTAL   | 3 / 11 | 2/11          | 9/11 | 4/11    | 1 / 11 | 5/11 | 7/11 | 3 / 11 | 3/11 | 6/11 | 10/11 | 9/11 | 5/11 |

## ANEXO 5. Principais resultados dos estudos selecionados.

| Estudos             | Tipo de estudo   | População           | Desfechos   | Resultados (IC 95%)   | Limitações  |
|---------------------|--|---------------------|---|---|---|
| <b>Blake (1999)</b> | <p>Revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados,</p> <p>Analisou farmacologia, farmacocinética, eficácia clínica e eventos adversos do montelucaste no tratamento da asma.</p> | Adultos e crianças. | Todos os estudos analisaram os efeitos do uso do montelucaste nos sintomas da asma em crianças, adultos e idosos. | <p>De 10 estudos analisados, apenas 2 referiam-se a crianças.</p> <p>Um ensaio com crianças (n= 336), nas idades de 6 a 14 anos, comparou 201 que utilizaram o montelucaste em pastilha mastigável e 135 o placebo. A média da idade das crianças foi de 11 anos. O uso de corticosteroide ocorreu em 39% das crianças do grupo montelucaste e 33% do grupo placebo. A duração do seguimento foram de 8 semanas.</p> <p>VOLUME EXPIRATÓRIO FORÇADO (VEF<sub>1</sub>): houve um aumento de 8,23% no grupo montelucaste e 3,58% no grupo placebo.</p> <p>EVENTOS ADVERSOS: infecção respiratória, dor de cabeça, asma, faringite, dor abdominal, gripe, tosse e febre.</p> <p>O efeito do tratamento com montelucaste foi</p> | <p>Revisão sistemática de qualidade baixa na escala AMSTAR (3).</p> <p>Apenas 2 estudos eram relativos a tratamento de asma em crianças.</p> <p>Não houve menção a estudos com crianças menores de 6 anos.</p> <p>Segundo o autor ainda não era possível determinar a base farmacodinâmica para os efeitos de longa duração no uso de montelucaste.</p> |

|                             |  |  |  |  |   |
|-----------------------------|--|--|--|--|---|
|                             |  |  |  | <p>semelhante em pacientes com uso de corticosteroides.</p> <p>Não houve diferença nos resultados entre as crianças de 6-11 anos com aquelas de idade entre 12-14 anos.</p> <p>Outro estudo duplo-cego, randomizado, cruzado, foi realizado em 27 crianças (6-14 anos) com broncoconstrição induzida por exercício para avaliar os efeitos do montelucaste 5 mg (comprimido mastigável) e placebo, administrados à noite, durante dois dias. Um teste padrão de exercício foi realizado cerca de 20-24 horas após a última dose de uma vez por dia (no final do intervalo de dosagem). Tratamento com montelucaste resultou em uma melhoria significativa em comparação com placebo na diminuição máxima induzida pelo exercício do VEF<sub>1</sub> (-26% e -18% para o placebo e montelucaste, respectivamente, p = 0,009) e a área acima da curva de variação percentual do VEF<sub>1</sub> em relação tempo de 0-60 minutos (-590% e mínimo de -265% mínimo para o placebo e montelucaste, respectivamente, p = 0,013).</p> |   |
| <b>Storms et al. (2001)</b> | <p>Revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados</p> <p>Os estudos avaliaram a</p> | <p>14 estudos de população adultos acima de 15 anos.</p> <p>2 estudos de</p> | <p>Todos os artigos mediram a segurança do montelucaste.</p> <p>Todos os artigos mediram</p> | <p>Nenhum dos estudos revelou diferenças clinicamente importantes nos eventos adversos em relação aos 3 tratamentos utilizados.</p>  | <p>Revisão sistemática de qualidade baixa na escala AMSTAR (1).</p> <p>A Revisão foi financiada</p> |

|  |   |   |  |   |   |
|--|---|---|--|---|---|
|  | <p>segurança e tolerabilidade do montelucaste em adultos e crianças, comparado à placebo e corticosteroides inalatórios.</p> <p>Foram selecionados 16 artigos, destes 5 eram estudos de longo prazo (1,5 – 4,1 anos).</p> | <p>população de crianças de 6-14 anos (um estudo clínico de fase III, duplo cego e um estudo clínico fase III de extensão, aberto).</p> | <p>os eventos adversos.</p> <p>Todos os artigos analisaram as desistências provadas por eventos adversos.</p> <p>A tolerabilidade foi medida em 2 estudos feitos com a população de adultos.</p> | <p>Os eventos adversos clínicos mais frequentes foram:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Estudo clínico fase III, cego (total de eventos adversos 75,6% placebo –75,1% montelucaste):</li> <li>• Infecções do trato respiratório superior (29,6% placebo – 23,9% montelucaste)</li> <li>• Dor de cabeça (21,5% placebo – 18,9% montelucaste)</li> <li>• Asma (23% placebo – 16,4% montelucaste)</li> <li>• Faringite (12,6% placebo – 13,9% montelucaste)</li> <li>• Dor abdominal (10,4% placebo – 5% montelucaste)</li> <li>• Gripe (4,4% placebo – 8,5% montelucaste)</li> <li>• Tosse (7,4% placebo – 6% montelucaste)</li> <li>• Febre (3,7% placebo – 7,5% montelucaste)</li> <li>• Náusea (3,7% placebo – 4% montelucaste)</li> <li>• Congestão nasal (5,2% placebo – 3,5% montelucaste)</li> <li>• Sinusite (1,5% placebo – 5% montelucaste)</li> <li>• Gastrenterite infecciosa (4,4% placebo – 2% montelucaste)</li> <li>• Vômito (4,4% placebo – 1,5% montelucaste)</li> </ul> <p>No estudo clínico fase III de extensão (total de eventos adversos 95,2% montelucaste – 86,8% corticosteroides</p> | <p>por um dos laboratórios que produz o montelucaste.</p> <p>Na população de crianças só foram analisados dois estudos.</p> |
|--|---|---|--|---|---|



|  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  | <p>inalatórios):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Infecções do trato respiratório superior (56,5% montelucaste – 50% corticosteroides inalatórios)</li> <li>• Asma (42% montelucaste – 34,2% corticosteroides inalatórios)</li> <li>• Dor de cabeça (32,9% montelucaste – 23,7% corticosteroides inalatórios)</li> <li>• Faringite (26.1% montelucaste – 26.3% corticosteroides inalatórios)</li> <li>• Sinusite (20,3% montelucaste – 15,8% corticosteroides inalatórios)</li> <li>• Tosse (19,3% montelucaste – 13.2% corticosteroides inalatórios)</li> <li>• Febre (15% montelucaste – 5,3% corticosteroides inalatórios)</li> <li>• Dor abdominal (11,1% montelucaste – 10,5% corticosteroides inalatórios)</li> <li>• Irritação na pele (10,6% montelucaste – 7,9% corticosteroides inalatórios)</li> <li>• Congestão nasal (11,11% montelucaste – 2,6% corticosteroides inalatórios)</li> <li>• Gastreenterite infecciosa (10,1% montelucaste – 5,3% corticosteroides inalatórios)</li> <li>• Tontura (2,9% montelucaste – 10,5%</li> </ul> |  |
|--|--|--|--|--|--|

|  |  |  |  |   |  |
|--|--|--|--|---|--|
|  |  |  |  | <p>corticosteroides inalatórios)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Rinorreia (1,4% montelukaste – 13,2% corticosteroides inalatórios) (significante entre as diferenças dos grupos).</li> </ul> <p>Os pacientes tiveram aumento nos valores de transaminase, ALT e AST: tratados com montelukaste 6,8% e 12,1%, respectivamente e corticosteroides inalatórios 15,5 e 13,5, respectivamente, entretanto quando os resultados foram avaliados e discutidos no conjunto (adultos e crianças) essas alterações não foram relevantes.</p> <p>No estudo clínico de fase III 1,5% dos pacientes do grupo placebo e 5,5% do grupo montelukaste tiveram eventos adversos laboratoriais.</p> <p>2 pacientes tratados com montelukaste deixaram o estudo por eventos adversos laboratoriais (elevação de ALT e caimento na contagem de neutrófilos.)</p> <p>No estudo clínico fase III de extensão 12,1% dos pacientes do grupo montelukaste e 8,1% dos corticosteroides inalatórios tiveram eventos adversos laboratoriais.</p> |  |
|--|--|--|--|---|--|

|                        |   |   |  |   |  |
|------------------------|---|---|--|---|--|
|                        |   |   |  | 4 pacientes pediátricos (1,5% do grupo placebo e 2,5% do grupo montelukaste) deixaram o estudo devido ao evento adverso “eventos relacionados a asma”.  |  |
| <b>Ducharme (2002)</b> | <p>Revisão Sistemática e meta-análise de Ensaio clínico randomizados.</p> <p>Foram realizadas buscas de artigos publicados até Agosto de 2001, nas bases: MEDLINE, EMBASE, CINAHL e Cochrane. O total final foi de 13 artigos.</p> <p>Avaliou a adição dos antileucotrienos ou placebo na terapia com glicocorticoides inalatórios em pacientes com asma.</p> | 13 artigos – 12 com população de adultos e 1 com população de crianças, com idade média de 10 anos. | <p>Os autores não especificaram quais os desfechos de cada artigo.</p> <p>Desfechos primários: A taxa de exacerbações com necessidade de medicação de resgate (glicocorticoides sistêmicos), quando a intervenção era comparada com a mesma ou o dobro da dose de glicocorticoides inalatórios. E a alteração necessária a partir da dose inicial de glicocorticoides inalatórios para manter o controle da asma, quando a intervenção teve como objetivo estabelecer o efeito poupador de esteroides.</p> <p>Desfechos secundários:</p> | <p>Os ensaios foram divididos em três protocolos, de acordo com a dose relativa de glicocorticoides inalatórios usados pelo grupo controle. E também estratificados pelo antileucotrieno utilizado e sua dosagem.</p> <p>1 estudo com população pediátrica com 279 participantes, idade média de 10 anos, sendo 67% do sexo masculino. Comparou a adição de antileucotrieno (montelukaste 5mg/dia) com a mesma dose de glicocorticoides inalatórios nos grupos “intervenção” e “controle” (Budesonida 400mcg), durante 4 semanas.</p> <p>Um grupo recebeu montelukaste mais esteroides inalatórios (grupo intervenção) e o outro placebo mais esteroides inalatórios (grupo controle).</p> <p>O único protocolo pediátrico não mostrou nenhuma diferença significativa entre os grupos. O montelukaste na dose padrão não foi associado com aumento dos efeitos adversos.</p> <p>Houve exacerbações que necessitaram de esteroides sistêmicos.</p> <p>E não houve redução na dose de esteroides de nenhum</p> | <p>O estudo foi avaliado como de alta qualidade pela escala AMSTAR.</p> <p>A autora considerou a meta-análise limitada pela quantidade e qualidade dos dados existentes, pois apesar da abundância de literatura sobre antileucotrienos, apenas 8% dos ensaios clínicos randomizados foram projetados para avaliar o papel dos antileucotrienos como terapia adjuvante aos glicocorticoides inalatórios.</p> <p>Como o número e tamanho dos estudos agrupados sob cada</p> |

|  |  |  |  |   |   |
|--|--|--|--|---|---|
|  |  |  | <p>testes de mudanças na função pulmonar; sintomas; uso de beta2agonistas, como medicação de resgate; qualidade de vida; exacerbações com admissão hospitalar; eventos adversos; desistências.</p> | <p>dos pacientes.</p> <p>Antes da randomização nenhum paciente deixou o estudo. Após o início do tratamento deixaram o estudo: 3 pacientes do grupo intervenção e 2 no grupo controle.</p> <p>A conclusão dos autores é que as evidências sugerem um efeito modesto das doses licenciadas do montelucaste em adição a terapia com glicocorticoides inalatórios, mas esses resultados são apenas especulativos e o tratamento mais indicado continua sendo as menores doses efetivas, de glicocorticoides inalatórios.</p> | <p>protocolo eram pequenos, a robustez das análises de diferentes glicocorticoides inalatórios e antileucotrienos, doses, idade, duração da intervenção, e função pulmonar não pôde ser avaliada.</p> <p>Somente um estudo com população pediátrica e com poucos pacientes.</p> <p>Tanto o Ensaio clínico pediátrico, quanto a Revisão Sistemática foram patrocinados por empresas que produzem o Montelucaste.</p> <p>Foram apresentados poucos dados da população pediátrica.</p> |
|--|--|--|--|---|---|

|                       |  |  |   |  |   |
|-----------------------|--|--|---|--|---|
|                       |  |  |   |  | A situação socioeconômica das crianças não foi relatada nos estudos.  |
| <b>Ducharme, 2004</b> | <p>Revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados com meta-análise, com objetivo de atualizar revisão anterior sobre segurança e eficácia de antileucotrienos em comparação a corticosteroide como monoterapia para asma.</p> <p>Buscou estudos publicados até agosto de 2003.</p> | <p>Crianças com 2 anos de idade ou mais e adultos em uso de glicocorticoides por pelo menos 28 dias.</p> | <p>Desfecho primário: exacerbação de asma com necessidade de uso de glicocorticoide sistêmico.</p> <p>Desfechos secundários: função pulmonar, sintomas, despertar noturno, uso de resgate com beta2 agonista.</p> | <p>Dos 27 estudos selecionados, 14 eram novos ensaios em relação à revisão anterior de 2003.</p> <p><b>EXACERBAÇÃO DA ASMA:</b> pacientes que receberam antileucotrienos apresentaram um risco 65% maior de exacerbação com necessidade de usar glicocorticoides sistêmicos do que aqueles tratados com glicocorticoide inalado [n= 18 ensaios; RR 1,65; IC95% 1,36 a 2,00].</p> <p><b>FUNÇÃO PULMONAR:</b> diferenças significantes foram observadas a favor do glicocorticoide inalado, com melhora do VEF<sub>1</sub> [DMPo 100ml; IC95% 50 a 140], no PFE matutino [DMP 19 L/min; IC95% 15 a 23], nos sintomas [DMP -0,24; IC95% -0,17 a -0,32], dias livres de sintomas [DMPo 10 dias; IC95% 7 a 13], no despertar noturno [DMP -0,21; IC95% -0,13 a -0,30] e no uso de beta2 agonista [DMP -0,40; IC95% -0,19 a -0,61].</p> <p><b>MARCADORES INFLAMATÓRIOS:</b> uma redução maior na contagem de eosinófilos foi observada em pacientes tratados com glicocorticoides [n= 4 ensaios; DMPo 0,06 x</p> | <p>Apenas 3 eram estudos com crianças (n= 216), com média de idade de 10 anos em um dos estudos e média de 12 anos nos outros estudos.</p> <p>Os autores argumentam que as evidências são insuficientes para tirar conclusões sobre o uso de antileucotrienos como monoterapia em crianças.</p> |

|                      |   |                                |  |   |  |
|----------------------|---|--------------------------------|--|---|--|
|                      |   |                                |  | <p>10<sup>9</sup>; IC95% 0,03 a 0,08].</p> <p>EVENTOS ADVERSOS: pacientes tratados com antileucotrienos abandonaram o estudo com mais frequência devido ao controle inadequado da asma do que os tratados com glicocorticoides [RR 2,6; IC95% 2,0 a 3,4]; não houve diferença entre os grupos quanto a número de eventos adversos [RR 0,99; IC95% 0,93 a 1,04].</p> <p>Os autores concluem que as evidências científicas não apoiam a substituição dos glicocorticoides por antileucotrienos.</p> |  |
| <b>Jartti (2008)</b> | Revisão sistemática de ensaios clínicos com meta-análise, avaliou o uso do montelucaste em comparação a placebo e fluticasona como tratamento de longo prazo em crianças com asma leve, moderada e persistente. | Crianças de 6 meses a 18 anos. | <p>Despertar noturno.</p> <p>Qualidade de vida.</p> <p>Falta na escola.</p> <p>Dias livres de resgate.</p> <p>Volume expiratório forçado.</p> <p>Dias de controle da asma.</p> | <p>10 estudos foram selecionados e analisados, perfazendo um total de 3.760 crianças.</p> <p>O tamanho da amostra variou de 21 a 994, sendo a maioria de estudos multicêntricos.</p> <p>A idade dos participantes variou de 6 meses a 18 anos.</p> <p>A duração do seguimento variou de 6 semanas a 12 meses.</p> <p>Na comparação com placebo, o tratamento com montelucaste melhorou a função pulmonar e controle</p>   | <p>Alguns estudos relevantes de crianças em idade escolar não estão disponíveis.</p> <p>O autor relatou ser difícil avaliar os resultados de ensaios clínicos quando as ferramentas de medição são projetadas e pagas por investigadores com interesse comercial</p> |

|                                  |   |  |  |  |  |
|----------------------------------|---|--|--|--|--|
|                                  |   |  | Eventos adversos.  | <p>dos sintomas apenas em crianças asmáticas maiores de 2 anos.</p> <p>Na comparação com fluticasona, meta-análise dos dois principais desfechos, VEF<sub>1</sub> e DCA confirmou a superioridade do tratamento com fluticasona sobre o montelucaste. A diferença da média ponderada (DMPo) do VEF<sub>1</sub> foi de 4,6% do previsto (IC95% 3,5-5,5; p &lt;0,0001) e a DMPo de DCA foi de 5,6% (IC95% 4,3-6,9; p &lt;0,0001), ambos em favor de fluticasona.</p> <p>O montelucaste poderia ser útil para crianças com asma leve não atópica e/ou com sintomas induzidos por exercício, assim como terapia adjuvante para pacientes insuficientemente controlados por corticosteroides inalatórios.</p> | <p>nos resultados.</p> <p>Não analisou características individuais como etnia e situação socioeconômica.</p>   |
| <b>Miceli Sopo et al. (2009)</b> | <p>Revisão sistemática de Ensaio clínico randomizado</p> <p>As buscas foram realizadas até Dezembro de 2008, na base Medline e ao final 8 artigos foram selecionados.</p> | <p>2 a 18 anos, tratamentos com montelucaste ou corticosteroides inalatórios</p> | <p>4 estudos mediram o uso de medicamentos de resgate.</p> <p>3 mediram o uso de beta2 agonistas.</p> <p>2 mediram os dias sem o uso de serviço de</p> | <p>8 Ensaio Clínico, sendo um deles um estudo cruzado. Com população total de 2032 sujeitos.</p> <p>A variação de tempo foi de 8 a 48 semanas.</p> <p>Em todos os estudos mais de 80% da população chegou ao fim do tratamento.</p> <p>7 estudos concluíram que os dois tratamentos melhoram as condições dos pacientes em comparação ao período</p>   | <p>A busca só foi realizada em uma base, somente artigos em inglês.</p> <p>Revisão de qualidade Moderada segundo avaliação utilizando o método AMSTAR.</p> |

|  |  |  |   |   |  |
|--|--|--|---|---|--|
|  | <p>Os textos utilizados avaliaram a prevenção da asma, em crianças, comparando os corticosteroides inalatórios e o montelucaste.</p> |  | <p>emergência hospitalar.</p> <p>6 mediram os sintomas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 mediram a frequência e severidade dos sintomas.</li> <li>• 3 mediram os sintomas diários e noturnos da asma.</li> <li>• 1 mediu os dias por semana, livres de sintomas</li> </ul> <p>1 mediu os dias fora da escola por causa da asma.</p> | <p>em que estavam sem medicação.</p> <p>2 estudos não acharam diferenças estatisticamente significantes e nos outros 5 foram encontradas diferenças estatisticamente significantes em favor dos corticosteroides inalatórios.</p> <p>Um dos estudos colocou uma tolerância de até 7% de diferença entre os corticosteroides e o montelucaste, em relação aos dias livres de resgate (o que não demonstraria diferenças estatisticamente significantes no estudo, já que a diferença foi de 2,7%), mas para os autores da Revisão, com <math>p &lt; 0.05</math>, consideraram que a diferença é estatisticamente significativa.</p> <p>0.7 dias/ semanas a mais, para os corticosteroides, foi a diferença no controle diário/ semanal da asma, em um dos estudos e 11% a mais, também para os corticosteroides no controle diário da asma, em outro estudo.</p> <p>A taxa de crescimento infantil diminuiu com o uso dos corticosteroides, mas ainda assim, são a primeira opção para o tratamento de asma, sendo o montelucaste indicado, para a prevenção, quando a criança não puder utilizar os corticosteroides.</p> |  |
|--|--|--|---|---|--|



|   |  |  |   |   |   |
|---|--|--|---|---|---|
| <p><b>Castro-Rodrigues &amp; Rodrigo (2010)</b></p> | <p>Revisão sistemática com meta-análise comparou eficácia de corticosteroides inalados em relação a montelucaste em escolares e adolescentes com asma persistente leve a moderada.</p> <p>Buscou ensaios clínicos randomizados ou cruzados, publicados de janeiro 1996 a novembro de 2009.</p> | <p>Indivíduos abaixo de 18 anos com diagnóstico clínico de asma por pelo menos 6 meses antes de participar do ensaio.</p> <p>Pelo menos 4 semanas de tratamento com corticosteroides inalados comparado com montelucaste ou corticosteroide + montelucaste (dose de corticosteroide mantida durante o período de intervenção).</p> | <p>O desfecho primário foi exacerbação da asma que necessitou o uso de corticosteroides sistêmicos.</p> <p>Desfechos secundários foram: função pulmonar, abandono / hospitalização devido a corticosteroide sistêmico, mudança no escore de sintomas, dias livres de medicamento de resgate, uso de salbutamol, eventos adversos e adesão a tratamento.</p> | <p>18 estudos (n = 3.757 pacientes) preencheram os critérios de inclusão: 13 compararam corticosteroide com montelucaste; 3 corticosteroide com montelucaste + corticosteroide; e 2 corticosteroide vs montelucaste vs montelucaste + corticosteroide.</p> <p>7 estudos utilizaram budesonida, 4 beclometasona, 5 propionato de fluticasona e 2 triancinolona.</p> <p>A idade média dos pacientes foi de 9,7 anos (63% do sexo masculino), com um VEF<sub>1</sub> médio da linha de base de 81% dos valores normais previstos.</p> <p>Apenas um estudo incluiu crianças com idade inferior a 8 anos (2-8 anos); os restantes tinham 5-18 anos de idade.</p> <p>Havia 6 ensaios de longa duração (&gt; 24 semanas), e 8 eram de alta qualidade metodológica (Jadad ≥ 4).</p> <p><b>EXACERBAÇÃO DA ASMA</b></p> <p><b>ENSAIOS SOBRE CORTICOSTEROIDE VS MONTELUCASTE:</b><br/>7 estudos (2.429 asmáticos) analisaram exacerbação da asma. Os pacientes que receberam corticosteroide tiveram risco significativamente menor em comparação ao grupo montelucaste [RR = 0,83; IC95% 0,72-0,96; p =</p> | <p>A busca em bases de dados da literatura não foi tão ampla quanto o desejado para revisões sistemáticas.</p> <p>Somente 1 estudo com crianças abaixo de 8 anos.</p> |
|---|--|--|---|---|---|

|  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  | <p>0,01]; análise post-hoc sugere que este efeito foi independente da qualidade, patrocínio e duração do estudo. A incidência global cumulativa foi de 21,3% no grupo corticosteroide e 25,6% no grupo montelucaste, com a diferença de risco de 4,3% (IC95% 0,9% a 7,6%); 43/1000 pacientes se beneficiaram de terapia com corticosteroide (IC95% 9 a 76). O NNT com corticosteroide vs montelucaste para evitar um agravamento adicional foi de 24 (IC95% 13 a 110). Como apenas um estudo incluiu crianças entre 2 e 8 anos, realizou-se uma outra análise apenas com os demais estudos (idades de 5 a 18 anos), porém isso não alterou os resultados [RR 0,84; IC95% 0,72 a 0,99; I<sup>2</sup> 38%; p=0,03].</p> <p>ENSAIOS SOBRE CORTICOSTEROIDE VS CORTICOSTEROIDE + MONTELUCASTE: Apenas 2 estudos analisaram exacerbação da asma. Não houve diferença estatisticamente significativa [RR 0,53; IC95% 0,10 a 2,74; I<sup>2</sup> 86%; p=0,45].</p> <p>DESFECHOS SECUNDÁRIOS</p> <p>ENSAIOS SOBRE CORTICOSTEROIDE VS MONTELUCASTE</p> <p>FUNÇÃO PULMONAR: 12 estudos (n= 2.692) mostraram</p> |  |
|--|--|--|--|--|--|

|  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  | <p>que a função pulmonar final medido pelo Volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF<sub>1</sub> % do previsto) no grupo corticosteroide foi significativamente maior do que no grupo montelucaste [Diferença de média ponderada = 2,07; IC95% 1,20 a 2,94; p=0,0001; I<sup>2</sup> 35%]. As crianças tratadas com corticosteroide apresentaram maior média de mudança de base da função pulmonar (VEF1) – [n= 2.736; Diferença de Média Padrão (DMP)= 0,17; IC95% 0,02 a 0,33; p=0,03; I<sup>2</sup> 67%] e no Pico de fluxo expiratório (PFE) matutino [n= 915; DMP= 0,19; IC95% 0,06 a 0,32; p= 0,004; I<sup>2</sup> 30%].</p> <p>MELHORA DE PARÂMETROS CLÍNICOS: As crianças tratadas com corticosteroide apresentaram melhores resultados clínicos: foram menores as médias de dias livres de medicação de resgate [n= 1.904; DMP= 0,16; IC95% 0,07 a 0,25; p= 0,0005; I<sup>2</sup> 0], de uso de salbutamol [n= 1.823; DMP= 0,34; IC95% 0,16 a 0,53; p=0,002; I<sup>2</sup> 62].</p> <p>EVENTOS ADVERSOS: não houve diferenças significantes nas incidências gerais de eventos adversos, hospitalizações devido a exacerbação da asma, contagem final de eosinófilos, perdas e adesão ao tratamento entre os dois grupos.</p> <p>CONCLUSÃO: esta meta-análise mostrou que, em</p> |  |
|--|--|--|--|--|--|

|                                  |   |                                      |                               |   |  |
|----------------------------------|---|--------------------------------------|-------------------------------|---|--|
|                                  |   |                                      |                               | crianças em idade escolar e adolescentes com asma leve a moderada persistente, o corticosteroide (200-300 mg / dia de beclometasona ou equivalente) foi superior ao montelucaste (5-10 mg / dia) na prevenção de exacerbação da asma com necessidade de corticosteroides sistêmicos, na melhora da função pulmonar e controle da asma. A adição de montelucaste ao corticosteroide (200-400 mg / dia de beclometasona ou equivalente) não melhorou os resultados primário e secundário, em comparação com o tratamento com o corticosteroide sozinho; no entanto, estas análises foram baseadas em apenas dois estudos.   |  |
| <b>Scaparrotta et al. (2012)</b> | Revisão sistemática.<br><br>Buscou estudos de 2001 a 2008, em inglês, no PubMed/MEDLINE | Crianças com idade menor de 18 anos. | Controle dos sintomas da asma | De 16 estudos analisados, 9 indicaram eficácia de montelucaste similar a corticosteroide. Esses estudos apresentavam grande variedade quanto à duração, desde quatro semanas até doze meses, e incluíram indivíduos de dois a dezoito anos, sendo que apenas um estudo referia-se a crianças abaixo de seis anos. Por outro lado, 7 estudos indicaram eficácia de montelucaste inferior a corticosteroide. A duração destes estudos variava de quatro a cinquenta e duas semanas, os indivíduos participantes tinham de dois a dezoito anos, sendo apenas um com crianças abaixo de oito anos. Concluiu-se que o corticosteroide inalatório continua a ser o tratamento de primeira linha | Os estudos analisados apresentam faixas etárias diferentes |

|  |   |  |  |   |   |
|--|---|--|--|---|---|
|  |   |  |  | recomendado para crianças com asma. Os autores sugerem que o montelucaste poderia ser uma alternativa no controle dos sintomas asmáticos em crianças que não conseguem usar o corticosteroide inalatório ou apresentem eventos adversos.  |   |
| <b>Rachelefsky &amp; Farrar (2013)</b> | Revisão sistemática, com 16 artigos: 12 ensaios clínicos randomizados e 4 estudos controlados, sobre diferentes drogas (esteroide nasal, anti-histamínico oral e nasal, e montelucaste.) utilizadas no tratamento de rinite em crianças, comparadas com placebo ou uma droga comparada a outra. | 3090 crianças de 2 a 18 anos (3046 com rinite alérgica e 44 saudáveis, não alérgicas).<br><br>Os estudos avaliaram diferentes idades:<br><br>De 2 – 4 anos: 1<br><br>De 2 – 6 anos: 1<br><br>De 3 – 10 anos: 1<br><br>De 4 – 9 anos: 1 | A revisão foi dividida em dois tipos de desfecho:<br><br>• Debilitação<br><br>(sintomas preocupantes: uso de medicação de resgate; distúrbio do sono associado a fadiga durante o dia; redução do fluxo de ar; efeito negativo nas atividades diárias, incluindo desempenho e concentração e diminuição da qualidade de vida). | Para fazer a avaliação dos pacientes os estudos utilizaram questionários de qualidade de vida: Pediatric Rhinitis Quality of Life Questionnaire (PRQLQ), Caregiver Treatment Satisfaction Questionnaire (CGTSQ), Adolescent Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire (ARQLQ) e Rhinitis Quality of Life Questionnaire (RQLQ).<br><br>9 estudos avaliaram a debilitação (9 com anti-histamínicos, 5 com esteroides nasais e 1 com montelucaste):<br><br><b>Atividade</b><br><br>Dois estudos com crianças em idade escolar, um com rinite perene e outro com Rinite sazonal, com o uso de anti-histamínico e dois estudos com | Poucos estudos com crianças, estudos com medidas de avaliação diferentes, com poucos resultados e poucos estudos utilizando a mesma droga.<br><br>Não foi possível avaliar os eventos adversos, por falta de dados. |

|  |  |  |   |   |  |
|--|--|--|---|---|--|
|  |  | <p>De 6 – 11 anos: 2</p> <p>De 6 – 12 anos: 4</p> <p>De 6 – 16 anos: 1</p> <p>De 6 – 17 anos: 1</p> <p>De 4 – 9 anos: 1</p> <p>De 7 – 18 anos: 1</p> <p>De 8 – 16 anos: 1</p> <p>De 8 – 17 anos: 1</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Risco</li> </ul> <p>(sintomas de exacerbação, aumento progressivo do sintoma durante o tempo, comorbidades (asma, Rino-sinusite, otite, apneia do sono, hipertrofia da adenoide) e eventos adversos relacionados ao tratamento).</p> | <p>crianças em idade escolar, com rinite sazonal, usando hidrocloreto de olopatadina, mostraram melhora nas atividades físicas;</p> <p>Melhoras um pouco menores foram vistas com o uso de propionato de fluticasona e loratadina em crianças com rinite sazonal e</p> <p>Em 14 crianças em idade escolar os esteroides nasais melhoraram o “nível de energia” (marcador do RQLQ).</p> <p><b>Sono</b></p> <p>Dois estudos com crianças com rinite perene, um com pré-escolares e o outro com crianças em idade escolar, demonstraram a redução nos distúrbios do sono, no estudo com escolares foi observada a melhora nos escores de “sono durante o dia” (RQLQ), um possível reflexo da qualidade do sono durante a noite, além de melhora nos escores de “irritabilidade” e “nível de energia” que são considerados relacionados, indiretamente, com</p> |  |
|--|--|--|---|---|--|

|  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  | <p>dormir melhor.</p> <p>Melhoras significantes foram relatadas com o uso de montelucaste e cetirizina em relação ao placebo, em crianças com rinite perene.</p> <p>Pais e cuidadores relataram que as crianças tratadas com olopatadina dormiram mais pacificamente.</p> <p>A comparação entre fluticasona e loratadina, não mostrou melhora no sono e na fadiga durante o dia.</p> <p>Aprendizado</p> <p>O domínio “problemas práticos” do PRQLQ mostrou melhoras nos estudos que avaliaram o uso de anti-histamínicos (orais e nasais).</p> <p>Na comparação entre fluticasona e loratadina obteve melhoras na “memória” e em “melhoras tardias” os esteroides nasais mostraram melhoram, comparados ao placebo, mas os anti-</p> |  |
|--|--|--|--|--|--|

|  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  | <p>histamínicos não determinaram melhoras utilizando o “Teste de aprendizado verbal da Califórnia”.</p> <p>Emoções</p> <p>Fluticasona e loratadina produziram melhoras limitadas, comparadas a placebo, no domínio “função emocional” do ARQLQ. Nos escores de “desagregação familiar” e “irritabilidade”, no tratamento de crianças com rinite sazonal e perenial (respectivamente) o uso do olopatadina.</p> <p>5 estudos (4 com esteroides nasais e 1 com anti-histamínicos orais) avaliaram o risco:</p> <p>Asma</p> <p>O tratamento com um INS sozinha reduziu resultados relacionados ao risco de asma, medida por testes de função pulmonar e sintomas de asma escores.</p> <p>Um estudo com escolares com moderada a grave</p> |  |
|--|--|--|--|--|--|



|  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  | <p>rinite perene e sem histórico de asma descobriu que cerca de 25% tinham função pulmonar anormal (de menos do que 80%) e reversível obstrução das vias aéreas, tratadas com budesonida intranasal melhorou significativamente resultados dos testes de função pulmonar (P 0,04) em conjunto com redução nos sintomas de rinite.</p> <p>Um estudo com placebo, de crianças com rinite perene e asma moderada tratadas com cetirezina, mostrou redução no uso de medicamentos para asma.</p> <p>Apneia do Sono</p> <p>Com seis semanas de tratamento com esteroides nasais, crianças com rinite perene tiveram um aumento na qualidade e o padrão do sono, medidos pelo teste de polissografia, o tratamento também diminuiu o padrão de apneia.</p> <p>Conclusão</p> <p>Todas as drogas apresentaram melhoras nos</p> |  |
|--|--|--|--|--|--|

|  |   |                                  |  |  |   |
|--|---|----------------------------------|--|--|---|
|  |   |                                  |  | <p>sintomas de rinite, mas os esteroides nasais mostraram também a possibilidade de prevenção de piora ou de uma doença severa e o risco de comorbidades (asma e apneia). Isso vai de encontro aos <i>guidelines</i> que indicam esteroides nasais no tratamento de rinite, independente da idade.</p>   |   |
| <p><b>Massingham &amp; Smaldone (2014)</b></p> | <p>Revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados, avaliou o tratamento de asma persistente leve e moderada, comparando montelucaste e corticosteroide inalatório, ambos como monoterapia.</p> <p>Buscou estudos publicados em inglês nos últimos 10 anos (janeiro 2002 a</p> | <p>Indivíduos de 2 a 18 anos</p> | <p>Houve grande variação entre os estudos.</p> <p>Todos analisaram efeitos nos sintomas de asma.</p> <p>Avaliação da função pulmonar foi de interesse em 7 ensaios, porém apenas 1 deles mediu um parâmetro objetivo de função pulmonar.</p> <p>6 ensaios mediram dias</p> | <p>8 ensaios foram analisados, perfazendo um total de 2.833 crianças, das quais 62% eram do sexo masculino.</p> <p>A idade dos participantes variou de 2 a 17 anos (média <math>8,6 \pm 1,9</math> anos), sendo que apenas 2 estudos incluíram crianças menores de 5 anos.</p> <p>O tamanho das amostras variou de 62 a 994, sendo a maioria deles estudos multicêntricos.</p> <p>A duração do seguimento variou de 2 meses a 2 anos (média de 8,2 meses).</p> <p>As dosagens de montelucaste e corticosteroide também variaram bastante entre os estudos.</p> | <p>Revisão de qualidade moderada segundo avaliação pela escala AMSTAR.</p> <p>A busca de estudos não foi tão ampla quanto desejável para esse tipo de revisão.</p> <p>Os autores recomendam cautela com a generalização dos resultados para crianças com asma persistente moderada,</p> |

|  |                 |  |  |   |   |
|--|-----------------|--|--|---|---|
|  | novembro 2011). |  | <p>livres de resgate.</p> <p>Todos os estudos analisaram eventos adversos.</p> <p>Seis estudos analisaram adesão a tratamento.</p> | <p>MELHORA NOS SINTOMAS da asma em relação à linha de base: relatado em todos os estudos.</p> <p>FUNÇÃO PULMONAR: apresentou resultados favoráveis ao corticosteroide. No entanto, o único estudo que mediu objetivamente a função pulmonar não detectou diferenças entre os grupos.</p> <p>DIAS LIVRES DE RESGATE: Na maioria dos estudos houve relato de superioridade do corticosteroide.</p> <p>EVENTOS ADVERSOS: os resultados foram favoráveis ao corticosteroide.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A exacerbação da asma foi o evento mais relatado: 182/1.345 crianças com montelucaste (13,5%) versus 128/1.468 crianças (8,7% ) com corticosteroide. O risco foi 1,6 vezes maior para crianças do grupo montelucaste em comparação ao corticosteroide [RR 1,56; IC95% 1,3-1,9].</li> <li>• Cinco estudos relataram a necessidade de uso de corticosteroide via oral: [81/488</li> </ul> | <p>uma vez que estas foram incluídas em apenas 3 estudos.</p> <p>Da mesma forma, é difícil generalizar os resultados para crianças abaixo de cinco anos, incluídas em apenas 2 estudos.</p> <p>Com relação à qualidade dos ensaios analisados é possível haver problemas de cegamento, uma vez que apenas em 3 estudos houve relato sobre técnicas utilizadas para tornar o medicamento e o placebo semelhantes</p> |
|--|-----------------|--|--|---|---|

|                             |  |   |   |   |  |
|-----------------------------|--|---|---|---|--|
|                             |  |   |   | <p>crianças com montelukaste (16,6%) versus 58/498 crianças com corticosteroide (11,6%). O risco foi 1,4 vezes maior para crianças do grupo montelukaste em comparação ao corticosteroide [RR 1,43; IC95% 1,04-1,9]. Outros efeitos secundários menos frequentemente relatados foram dor de cabeça, infecção respiratória do trato superior e erupções cutâneas.</p> <p>ADESÃO A TRATAMENTO: O auto relato de adesão foi elevado (<math>\geq 80\%</math>), no entanto os achados foram inconsistentes entre os estudos quanto a favorecer um ou outro tratamento.</p> | <p>em odor/sabor.</p> <p>A medição da exacerbação da asma foi realizada com critérios subjetivos.</p> <p>Apenas 4 estudos analisaram características individuais como raça/etnia e nestes a maioria das crianças era branca.</p> <p>A situação socioeconômica das crianças não foi relatada nos estudos.</p> |
| <b>Chauhan et al (2014)</b> | Revisão sistemática Cochrane de ensaios clínicos randomizados, comparou a eficácia e | Crianças e adolescentes, com idades de 1 a 18 anos. | Exacerbação da asma com necessidade de uso de corticosteroide oral. | 5 ensaios foram analisados, porém 1 não contribuiu com dados, perfazendo um total de 559 crianças com idade de 6 anos ou mais e adolescentes com asma leve ou moderada. Os  | Embora o critério de seleção incluísse crianças a partir de 1 ano, só foram  |

|  |   |  |  |   |  |
|--|---|--|--|---|--|
|  | <p>segurança da combinação de antileucotrienos com corticosteroide inalado em crianças e adolescentes com asma persistente que permaneceram sintomáticos apesar do uso de corticosteroide de manutenção.</p> <p>Buscou ensaios clínicos publicados até janeiro de 2013.</p> |  | <p>Função pulmonar.</p> <p>Eventos adversos.</p> | <p>meninos representaram de 65% a 69% dos participantes dos estudos.</p> <p>2 eram ensaios clínicos randomizados e 2 eram do tipo cross-over.</p> <p>1 ensaio recrutou crianças de 6 a 14 anos de idade; os outros ensaios referiam-se a crianças com idade de 6 ou mais e adolescentes.</p> <p>1 ensaio envolveu crianças com obstrução aérea moderada e outro ensaio crianças com obstrução leve a moderada; outros 2 ensaios não relataram a gravidade da asma.</p> <p>Todos os estudos utilizaram o antileucotrieno montelucaste (5 mg para crianças de 6-14 anos e 10 mg para adolescentes com 15 anos ou mais) por 4 a 16 semanas; 3 ensaios utilizaram budesonida e 1 ensaio utilizou o fluticasona.</p> <p>USO DE MONTELUCASTE + CORTICOSTEROIDE INALADO COM CORTICOSTEROIDE SOZINHO NA</p> | <p>analisados estudos com crianças de 6 anos de idade ou mais.</p> <p>5 estudos foram selecionados, sendo 2 considerados como baixo risco de viés</p> <p>Os autores relataram confiança limitada nas estimativas de efeito devido à imprecisão estatística, uma vez que houve poucos estudos e baixo poder da análise. Os dados também foram insuficientes para avaliar o potencial de viés quanto à qualidade dos estudos</p> |
|--|---|--|--|---|--|

|  |  |  |  |   |                       |
|--|--|--|--|---|-----------------------|
|  |  |  |  | <p>MESMA DOSAGEM (3 ensaios) – resultados abaixo.</p> <p>DESFECHO PRIMÁRIO: PACIENTES COM EXACERBAÇÃO DA ASMA E NECESSIDADE DE CORTICOSTEROIDE ORAL: Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos do único ensaio sobre risco em crianças (com idades entre seis e 14 anos) de exacerbações que requereram corticosteroides orais ao longo de 12 semanas [N = 268 participantes; RR 0,80; IC95% 0,34-1,91].</p> <p>DESFECHOS SECUNDÁRIOS:</p> <p>FUNÇÕES PULMONARES: Nenhuma diferença significativa foi observada entre grupos no único ensaio que relatou mudança em relação à linha de base VEF<sub>1</sub> (%): [N = 251 participantes; diferença de médias (DM) 1,30; IC95% -0,09 a 2,69]. Diferenças significantes a favor dos antileucotrienos foram relatadas com relação à linha de base em PFEM - pico de fluxo expiratório matutino [N = 218 participantes; DM 9,70 L / min; IC95% 1,27-18,13]</p> | e viés de publicação. |
|--|--|--|--|---|-----------------------|

|  |  |  |  |   |  |
|--|--|--|--|---|--|
|  |  |  |  | <p>e linha de base em PFEN - pico de fluxo expiratório noturno [N = 218 participantes; DM 10,70 L / min; IC95% 2,41-18,99], mas não ficou claro se os resultados foram baseados em análise por intenção de tratar ou por protocolo.</p> <p>SEGURANÇA: Com base em apenas um estudo, não houve eventos adversos graves ou morte em ambos os grupos de tratamento. Eventos adversos relatados: total [N = 270 participantes; OR 0,87; IC95% 0,62-1,23], infecções do trato respiratório superior [N = 270 participantes; OR 0,85; IC95% 0,46-1,54]; cefaleia [N = 270 participantes; OR 1,02; IC95% 0,55-1,88]; náusea [N = 270 participantes; OR 0,39; IC95% 0,07-2,00]; elevação das enzimas hepáticas [N = 270 participantes; OR 1,96; IC95% 0,18-21,70].</p> <p>PERDAS: Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos quanto a perdas totais [N = 368 participantes: OR 1,93; IC95% 0,74-5,05] e como decorrência de eventos adversos [N = 270 participantes; OR 0,49; IC95% 0,04-5,43]. Nenhuma</p> |  |
|--|--|--|--|---|--|

|  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  | <p>perda foi observada devido à falta de controle / exacerbação da asma com qualquer estratégia.</p> <p>USO DE MONTELUCASTE + CORTICOSTEROIDE INALADO COM CORTICOSTEROIDE SOZINHO EM DOSAGEM MAIS ELEVADA (1 estudo) – resultados abaixo.</p> <p>DESFECHO PRIMÁRIO: PACIENTES COM EXACERBAÇÃO DA ASMA E NECESSIDADE DE CORTICOSTEROIDE ORAL: Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos de crianças e adolescentes com exacerbações que necessitaram de corticosteroides orais ao longo de 16 semanas [N = 182 participantes; RR 0,82; IC95% 0,54-1,25].</p> <p>DESFECHOS SECUNDÁRIOS:</p> <p>EXACERBAÇÕES: Não houve diferença significativa nas exacerbações com internação hospitalar [n = 182 participantes; RR 1,00; IC95% 0,06-15,87].</p> <p>SEGURANÇA: Não houve diferença</p> |  |
|--|--|--|--|--|--|



|                                      |   |   |   |  |   |
|--------------------------------------|---|---|---|--|---|
|                                      |   |   |   | <p>estatisticamente significativa entre os grupos quanto a perdas totais [N = 182 participantes; OR 1,30; IC95% 0,47- 3,57]. Não houve relato de perdas devido a eventos adversos, controle ruim de Asma / exacerbações, ou quaisquer parâmetros de segurança.</p> <p>CONCLUSÃO: A adição de antileucotrienos ao corticosteroide não se mostrou associado a redução estatisticamente significativa na necessidade de resgate com corticosteroide oral ou internação em comparação ao uso de apenas corticosteroide na mesma dosagem ou em dosagem mais elevada. Até o momento não há evidências que apoiem a eficácia e segurança de antileucotrienos como terapia coadjuvante para crianças com asma não controlada com uso de baixas doses de corticosteroide.</p> |   |
| <b>Chauhan &amp; Ducharme (2014)</b> | Revisão sistemática Cochrane de ensaios clínicos randomizados, comparou eficácia e segurança da adição de | Crianças e adultos com asma sintomática apesar do uso regular de corticosteroide. | Exacerbação da asma com necessidade de uso de corticosteroide oral. | 18 ensaios (7.208 pacientes), sendo que 16 recrutaram adultos e adolescentes (6.872) e 2 recrutaram crianças de 6 a 17 anos de idade (336); 14 ensaios (79%) eram de alta qualidade  | Com relação à qualidade dos ensaios analisados é possível haver problema de |

|                                    |  |  |  |  |  |
|------------------------------------|--|--|--|--|--|
|                                    | beta2 agonistas de ação prolongada versus antileucotrienos ao regime de tratamento para crianças e adultos com asma que permanecem sintomáticos apesar do uso regular com corticosteroide.                           |  | Função pulmonar.<br><br>Sintomas, qualidade de vida.<br><br>Eventos adversos e perdas.                                     | metodológica.<br><br>Devido à escassez de ensaios pediátricos, não puderam concluir que terapia adjuvante é melhor para uso em crianças.   | cegamento.   |
| <b>Aagaard &amp; Hansen (2014)</b> | Revisão sistemática de ensaios clínicos, que avaliou a ocorrência e características das reações adversas a fármacos para asma licenciados para uso pediátrico.<br><br>Pesquisas bibliográficas atualizadas até junho | Indivíduos com 5 meses a 17 anos de idade. | Todos os artigos avaliaram as reações adversas dos medicamentos para o tratamento da asma licenciados para uso pediátrico. | 7 estudos utilizaram placebo como comparador enquanto que 6 estudos utilizaram um comparador ativo.<br><br>12 estudos relataram reações adversas aos medicamentos montelucaste e zafirlucaste.<br><br>No total foram incluídas 3.150 crianças, sendo que 2.018 completaram o tratamento.<br><br>A porcentagem do gênero masculino foi maior do que o gênero feminino.<br><br>Das drogas estudadas, cerca de 80% eram | Os estudos incluídos foram estudos multicêntricos realizados em vários países e houve patrocínio das empresas farmacêuticas.<br><br>Poucos estudos referem-se a reações adversas com foco na |

|  |  |  |  |   |   |
|--|--|--|--|---|---|
|  | <p>de 2013.</p> <p>Não houve restrição de idiomas.</p> |  |  | <p>antagonistas dos receptores de leucotrienos. A maioria das crianças foi tratada com montelucaste e zarfilucaste.</p> <p>A duração do seguimento variou de 1 a 22 meses.</p> <p>As reações adversas mais relatadas foram: asma, infecção respiratória, tosse, febre, dor de cabeça, tremores, falta de eficácia, pneumonia, desidratação, infecção respiratória, overdose de drogas, erupção cutânea, refluxo.</p> <p>A maioria das crianças interrompeu o tratamento por causa de reações adversas aos fármacos.</p> <p>Não houve relatos de mortes nos estudos incluídos.</p> | <p>população pediátrica.</p> <p>Em crianças menores de 6 anos, que são as mais vulneráveis, os relatos são mais escassos.</p> |
|--|--|--|--|---|---|