

Modificadores dos leucotrienos – papel no tratamento de manutenção da asma em crianças

SUSANA VILAS BOAS,* CATARINA GOMES**

RESUMO

Introdução: A asma é uma das doenças crônicas mais prevalentes na infância. Os modificadores dos leucotrienos (ML) constituem fármacos anti-inflamatórios recentemente introduzidos na terapêutica da asma e amplamente utilizados na prática clínica.

Objetivos: Determinar se nas crianças os ML, quando comparados com placebo ou outros fármacos controladores, são seguros e eficazes no tratamento de manutenção da asma. Determinar as indicações em crianças para utilização dos ML, no tratamento de manutenção da asma.

Metodologia: Foi realizada uma pesquisa nas bases de dados MEDLINE, Guidelines Finder, National Guideline Clearinghouse, Canadian Medical Association Infobase, The Cochrane Library, DARE, Bandolier e TRIP utilizando as seguintes palavras-chave: asthma, leukotriene modifiers e children. Limitou-se a pesquisa a artigos publicados até Janeiro de 2007, em Inglês e Português. Foram também pesquisadas recomendações de Sociedades Científicas. Para avaliar o nível de evidência, foi utilizada a escala da American Family Physician.

Resultados: Segurança: Os ML são seguros e bem tolerados, apresentando uma incidência baixa de efeitos adversos ligeiros.

Eficácia: Os ML são eficazes no tratamento da asma, embora menos do que os glicocorticóides inalados (GCI) em baixas doses. A adição de ML aos GCI resulta em melhoria modesta do controlo da asma.

Indicações: Os ML constituem medicações de controlo, alternativas a doses baixas de GCI. Em crianças com asma não controlada, medicadas com uma dose média a alta de GCI ou com a associação de uma dose média de GCI e de um agonistas β_2 de acção longa, a adição de um ML demonstrou proporcionar benefício. Em crianças que apresentam broncoconstrição induzida pelo exercício, os ML constituem uma alternativa terapêutica eficaz aos agonistas β_2 de acção curta.

Discussão: A escassez de estudos pediátricos metodologicamente fortes contrasta com as elevadas taxas de prescrição dos antagonistas dos leucotrienos. São necessários estudos controlados e aleatorizados, de longa duração e de boa qualidade, sobre a segurança e a eficácia dos ML.

Palavras-chave: Asma; Tratamento; Modificadores dos Leucotrienos; Crianças.

INTRODUÇÃO

Em todo o mundo, a asma constitui um importante problema de Saúde Pública, estimando-se que esta afecte 300 milhões de indivíduos.¹

Ao longo das últimas décadas e um pouco por todo o mundo, a prevalência da asma tem vindo a aumentar. Este aumento tem ocorrido sobretudo nas crianças,² sendo im-

portante referir que, nos países industrializados, a asma é, juntamente com a rinite alérgica, a doença crónica mais prevalente nesta idade.³

Em Portugal a prevalência estimada de asma é de 11,0% na faixa etária dos 5-6 anos e de 11,8% na faixa etária dos 13-14 anos.⁴

Em todo o mundo, a asma é responsável por 250.000 mortes por ano.¹ É, ainda, responsável por importantes custos sociais e económicos, tanto em termos directos (internamentos hospitalares e medica-

*Interna Complementar de Medicina Geral e Familiar, Unidade de Saúde Familiar de Serpa Pinto

**Interna Complementar de Medicina Geral e Familiar, Centro de Saúde São João

mentos), como em termos indirectos (absentismo laboral e escolar e anos de vida potencialmente perdidos).⁵ Estudos efectuados indicam que o custo de tratar exacerbações asmáticas é superior ao do tratamento programado da asma e que, apesar de os custos de tratar e controlar a asma de forma correcta serem elevados, os custos de a tratar de forma incorrecta são superiores.⁵

A asma é uma doença inflamatória crónica das vias aéreas, na qual muitas células e elementos celulares desempenham um papel activo, particularmente mastócitos, eosinófilos e linfócitos T; esta inflamação crónica está associada a um aumento da reactividade das vias aéreas, que condiciona episódios recorrentes de pieira, dispneia, aperto torácico e tosse, principalmente durante a noite ou no início da manhã. Estes episódios estão geralmente associados a obstrução generalizada, embora variável, das vias aéreas, que na maioria das vezes é reversível, espontaneamente ou com tratamento.⁵ Sabe-se que a inflamação das vias

aéreas nos doentes asmáticos é persistente, embora os sintomas sejam episódicos.⁵

A inflamação afecta as vias aéreas em toda a sua extensão, incluindo, na maioria dos doentes, as vias aéreas superiores e a mucosa nasal, mas os seus efeitos fisiológicos são mais pronunciados ao nível dos brônquios de médio calibre.⁵

É consensual que o tratamento da inflamação das vias aéreas deve ser a base do tratamento da asma.⁶⁻⁸

Apesar de vários fármacos, como o cetotifeno, o cromoglicato de sódio e o nedocromil sódico, apresentarem efeito anti-inflamatório comprovado, a base do tratamento anti-inflamatório na asma são os glicocorticóides inalados (GCI), pela sua eficácia, tolerabilidade e início de acção rápido.⁶⁻⁸

Os modificadores dos leucotrienos (ML) constituem fármacos anti-inflamatórios recentemente introduzidos na terapêutica da asma.^{6,7}

Os cisteinil-leucotrienos são sintetizados em células inflamatórias, a partir do ácido araquidónico, pela

via da 5-lipoxigenase, em resposta a uma grande diversidade de estímulos, incluindo a exposição a alérgenos em indivíduos sensibilizados. Os seus efeitos biológicos resultam da estimulação de receptores específicos. Estes importantes mediadores pró-inflamatórios desempenham um papel importante na fisiopatologia da asma, produzindo broncoconstricção, aumento da reactividade brônquica, aumento da permeabilidade vascular, aumento da secreção de muco e, ainda, recrutamento de células inflamatórias, nomeadamente de eosinófilos.⁹

Os ML incluem os inibidores da síntese de leucotrienos, que actuam pela inibição da 5-lipoxigenase e os antagonistas dos receptores dos leucotrienos.⁹

Os antagonistas dos leucotrienos incluem o montelukaste, o zafirlucaste e o pranlucaste, dos quais apenas os dois primeiros estão disponíveis no nosso país.⁹ (Quadro I e II)

O único inibidor da síntese de leucotrienos é o zileuton, que não foi aprovado em Portugal.⁹

QUADRO I

FORMAS COMERCIAIS DE MONTELUCASTE DISPONÍVEIS EM PORTUGAL^{10,11}

Nome do medicamento	Dosagem	Forma farmacêutica	Embalagem	PVP (€)	Comparticipação
Singulair®	10 mg	Comp. revest. p/ película	Blister - 28 unidade(s)	41.56	69%
Singulair®	10 mg	Comp. revest. p/ película	Blister - 14 unidade(s)	23.09	69%
Singulair® Infantil 4 mg Granulado	4 mg	Granulado	Saqueta - 28 unidade(s)	42.94	0%
Singulair® Infantil	4 mg	Comp. p. mastigar	Blister - 28 unidade(s)	42.59	0%
Singulair® Junior	5 mg	Comp. p. mastigar	Blister - 14 unidade(s)	23.09	69%
Singulair® Junior	5 mg	Comp. p. mastigar	Blister - 28 unidade(s)	41.56	69%

QUADRO II

FORMAS COMERCIAIS DE ZAFIRLUCASTE DISPONÍVEIS EM PORTUGAL^{10,11}

Nome do medicamento	Dosagem	Forma farmacêutica	Embalagem	PVP (€)	Comparticipação
Accolate®	20 mg	Comprimidos revestidos	Blister - 60 unidade(s)	35.34	69%
Accolate®	20 mg	Comprimidos revestidos	Blister - 20 unidade(s)	13.87	69%

QUADRO III

INTERPRETAÇÃO DA ANÁLISE SUMÁRIA DA URINA

Modificadores dos leucotrienos	Posologia em crianças
Montelucaste	4 mg qhs* (6 meses-5 anos) 5 mg qhs* (6 -14 anos) 10 mg qhs* (≥15 anos)
Zafirlucaste	20 mg bid ¹ (≥12 anos)

*uma vez por dia, antes de deitar; ¹duas vezes por dia

O montelucaste é administrado por via oral em toma única diária (Quadro III). Em Portugal, está aprovado para o tratamento da asma em doentes a partir dos seis meses de idade, embora com a ressalva de que a experiência da sua utilização dos seis aos 12 meses de idade é limitada.¹⁰⁻¹¹

O zafirlucaste é administrado por via oral em duas tomas diárias e, em Portugal, está aprovado para o tratamento da asma em doentes com idade superior a 12 anos.¹⁰⁻¹¹ Noutros países, o zafirlucaste está aprovado para o tratamento da asma em doentes com idade superior a cinco anos. Uma vez que os alimentos podem reduzir a biodisponibilidade do zafirlucaste, este não deve ser tomado durante as refeições.

Sendo os ML fármacos relativamente recentes, é importante determinar qual o seu posicionamento no tratamento de manutenção da asma em crianças.

OBJECTIVOS

Neste contexto, foi efectuada uma revisão baseada na evidência, com o objectivo de responder às seguintes questões:

Determinar se nas crianças os ML, quando comparados com placebo ou outros fármacos de controlo,

são seguros e eficazes no tratamento de manutenção da asma.

Determinar as indicações em crianças para utilização dos ML, no tratamento de manutenção da asma.

METODOLOGIA

Foi realizada uma pesquisa nas bases de dados MEDLINE, Guidelines Finder, National Guideline Clearinghouse, Canadian Medical Association Infobase, The Cochrane Library, DARE, Bandolier e TRIP, de guidelines, meta-análises, revisões sistemáticas e ensaios clínicos aleatorizados, publicados até Janeiro de 2007, em Inglês e Português, utilizando as seguintes palavras chave (termos MESH): *asthma, leukotriene modifiers e children*. Foram também pesquisadas recomendações de Sociedades Científicas, tendo sido seleccionadas apenas aquelas em que foi analisado o nível de evidência.

No Índice de Revistas Médicas Portuguesas, a pesquisa foi feita com os seguintes termos: asma e anti-leucotrienos ou antagonistas dos leucotrienos.

Os critérios utilizados para a inclusão dos artigos nesta revisão foram os seguintes:

- População: indivíduos asmáticos, com idades compreendidas entre os dois e os 18 anos.
- Intervenção: administração diária durante um período mínimo de quatro semanas de um fármaco ML, em monoterapia ou em associação com outros fármacos, nomeadamente GCI e/ou agonistas beta de acção longa.
- Comparação: ML versus placebo; ML versus GCI; associação ML e GCI versus associação ML e agonista beta de acção longa.

- Resultados: exacerbações, dias e/ou noites sem sintomas, efeitos adversos.

A pesquisa efectuada resultou na identificação de 54 artigos. Destes, foram excluídos os artigos repetidos, aqueles em que se verificou discordância com o objectivo da revisão e aqueles que não cumpriam os critérios de inclusão previamente descritos. Obtiveram-se, deste modo, 10 artigos (cinco *guidelines*, três meta-análises, uma revisão sistemática e uma revisão baseada na evidência), os quais foram incluídos na revisão.

Para avaliar o nível de evidência, foi utilizada a escala da *American Family Physician*: Nível A (ensaios clínicos aleatorizados controlados/ meta-análises); Nível B (outra evidência) e Nível C (consensos/opinião de peritos).

RESULTADOS

Segurança dos Modificadores dos Leucotrienos

Os ML, quando comparados com o placebo, o cromoglicato, o nedocromil sódico ou com os GCI, são geralmente seguros e bem tolerados. A maioria dos ensaios clínicos em crianças mostrou consistentemente uma incidência baixa de efeitos adversos ligeiros.^{5-7,12}

Em adultos, foi relatada uma associação aparente entre os ML e o síndrome de Churg-Strauss. Provavelmente, esta associação resulta de reduções nas doses de glicocorticóides sistémicos e/ou inalados, aquando da instituição dos ML, desmascarando, assim, um síndrome de Churg-Strauss previamente existente.¹² Nalguns doentes, no entanto, uma associação causal não pôde ser completamente excluída.⁵ Até à data, tal associação não foi reportada em crianças.¹²

Sendo o zafirlucaste metabolizado no fígado, ao nível do citocromo P450, este pode interferir com o metabolismo de outros fármacos que utilizam a mesma via.¹²

O zileuton tem sido associado com toxicidade hepática e é recomendada a monitorização da função hepática durante o tratamento com este fármaco.⁵

Em ensaios clínicos aleatorizados e controlados efectuados em idade pediátrica, o risco global de efeitos adversos pareceu similar em crianças tratadas com ML *versus* GCI.⁶

Eficácia

MODIFICADORES DOS LEUCOTRIENOS *VERSUS* PLACEBO

De acordo com uma revisão da literatura, incluída nas *guidelines* canadianas publicadas em 2005 acerca do uso de ML em monoterapia, há forte evidência, derivada de quatro ensaios clínicos aleatorizados controlados e de boa qualidade, de que os ML são mais eficazes do que o placebo no controlo da asma persistente ligeira a moderada, nas crianças com idades compreendidas entre os dois e os 17 anos, nos *outcomes* número de dias sem sintomas e necessidade de agonista β_2 de alívio.¹²

MODIFICADORES DOS LEUCOTRIENOS *VERSUS* GLICOCORTICÓIDES INALADOS

Uma revisão da Cochrane⁶ publicada em 2006 com 27 ensaios clínicos, comparou a eficácia dos ML com a dos GCI, no tratamento da asma persistente ligeira a moderada em crianças e adultos. De acordo com esta revisão, os doentes tratados com ML tinham uma probabilidade 65% maior de sofrer uma exacerbação requerendo glicocorticóides sistémicos do que os tratados com GCI (Risco Relativo: 1,65; Intervalo de Confiança 95%: 1,36 a 2,00). Outros benefícios significativos dos GCI foram verifica-

dos para os sintomas, os acordares nocturnos, o uso de medicação de alívio, os dias livres de sintomas e a qualidade de vida. Na mesma revisão, foi efectuada uma análise de sub-grupo com os três ensaios em que foram incluídos participantes exclusivamente em idade pediátrica. O risco de exacerbação necessitando de tratamento com glicocorticóide sistémico e a suspensão do fármaco por mau controlo dos sintomas, não foram diferentes nos dois grupos. Contudo, o poder destes estudos foi insuficiente para demonstrar equivalência entre estas duas alternativas terapêuticas. A necessidade de agonistas β_2 de alívio foi significativamente mais baixa no grupo medicado com GCI, quando comparado com o grupo a fazer ML.

Estes resultados são consistentes com os de uma revisão baseada na evidência,¹² que se refere a dois ensaios clínicos exclusivamente em idade pediátrica, de boa qualidade, segundo as quais os GCI são superiores aos ML na redução da necessidade do uso de β_2 de alívio.

Uma revisão sistemática¹³ com 13 ensaios clínicos, dos quais 12 em idade adulta e um em idade pediátrica, demonstrou que 400 $\mu\text{g}/\text{dia}$ de beclometasona ou equivalente são superiores a 10mg/dia de montelukaste ou 40mg/dia de zafirlucaste.

ADIÇÃO DE MODIFICADORES DOS LEUCOTRIENOS AOS GLICOCORTICÓIDES INALADOS

De acordo com uma revisão da Cochrane⁷ com 27 ensaios clínicos controlados e aleatorizados, dos quais apenas dois com participantes exclusivamente em idade pediátrica, publicada em 2006, em doentes sintomáticos medicados com GCI a adição de ML resultou numa redução não estatisticamente significativa do risco de exacerbações re-

querendo glicocorticóides sistémicos (Risco Relativo 0,64; Intervalo de Confiança 0,38 a 1,07) e numa redução modesta do uso de agonistas β_2 de alívio (- 0,3 *puffs*/dia). De acordo com a mesma revisão, três ensaios compararam a adição de ML aos GCI com a duplicação da dose de GCI. Apesar de não se terem verificado diferenças significativas no risco de exacerbações e noutros *outcomes* que reflectem o controlo da asma, não foi possível, dada a escassez dos ensaios, estabelecer uma equivalência entre as duas alternativas terapêuticas.

Os ML foram também avaliados como agentes poupadores de GCI. Em doentes bem controlados com GCI, a adição de ML resultou numa redução modesta, não estatisticamente significativa, da dose de GCI (Diferença Média Ponderada: -21 $\mu\text{g}/\text{dia}$, Intervalo de Confiança 95%: -65 a 23 $\mu\text{g}/\text{dia}$).

Até à data, não há evidência suficiente para sugerir que o ML utilizado (montelukaste, zafirlucaste ou pranlukaste) influencie a resposta ao tratamento, nomeadamente no risco de exacerbações e noutros *outcomes* que reflectem o controlo da asma.⁷

ASSOCIAÇÃO MODIFICADORES DOS LEUCOTRIENOS E GLICOCORTICÓIDES INALADOS *VERSUS* AGONISTAS β_2 DE ACÇÃO LONGA E GLICOCORTICÓIDES INALADOS

Não há evidência derivada de estudos pediátricos, sobre a comparação da eficácia da associação de ML com GCI *versus* agonistas β_2 de acção longa com GCI. No entanto, uma revisão recente da Cochrane⁸, comparou a adição de agonistas β_2 de acção longa com a adição de ML, em doentes sintomáticos tratados com GCI. Esta foi uma revisão com 15 ensaios clínicos aleatorizados e controlados de boa qualidade, dos quais

oito incluíram participantes com idade igual ou superior a 15 anos, dois incluíram participantes com idade igual ou superior a 12 anos e um incluiu apenas participantes em idade pediátrica. Relativamente aos ensaios em que participaram adolescentes, o contributo destes para o número total de elementos, não foi referido em nenhum dos estudos.

Este estudo concluiu que, em adultos com asma não controlada por GCI em baixas doses, a adição de agonistas β_2 de acção longa foi superior à adição de ML na prevenção de exacerbações requerendo glicocorticóides sistémicos (Risco Relativo: 0,83, Intervalo de Confiança 95%: 0,71 a 0,97). Relativamente a este *outcome*, o estudo exclusivamente com participantes em idade pediátrica não contribuiu com resultados.

Relativamente a outros parâmetros avaliados, para os quais todos os 15 estudos contribuíram com dados, verificou-se uma superioridade da adição de agonistas β_2 de acção longa quando comparada com a adição de ML, nos *outcomes* uso de agonistas β_2 de alívio, dias sem sintomas, acordares nocturnos, qualidade de vida e satisfação do doente.

Indicações para utilização dos Modificadores dos Leucotrienos, no tratamento de manutenção da asma, em crianças

Diversas Sociedades Científicas têm

produzido *guidelines* sobre o tratamento da asma.

Seguem-se as recomendações relativas ao uso dos ML no tratamento de manutenção da asma em crianças, baseadas nas orientações das diferentes *guidelines* analisadas com referência ao nível de evidência, avaliado de acordo com a escala da *American Family Physician*.

Em crianças com asma não adequadamente controlada com terapêutica de alívio, é necessário instituir uma terapêutica controladora regular.

Os ML constituem medicações controladoras alternativas a doses baixas de GCI.^{5,14,15} (Nível de Evidência A). Como alternativa aos GCI, os ML são apropriados, particularmente para os doentes que não conseguem ou não querem usar GCI, para aqueles que experimentam efeitos laterais intoleráveis dos GCI, tais como rouquidão persistente, e para aqueles com rinite alérgica concomitante.⁵ (Nível de Evidência B)

Em crianças com asma não adequadamente controlada com uma dose baixa de GCI, a adição de um ML pode constituir uma alternativa à adição de um agonista β_2 de acção longa inalado ou ao aumento da dose de GCI.^{5,14,16} (Nível de Evidência A). A opção de adicionar um ML a uma dose baixa de GCI não foi completamente estudada em crianças com idade igual ou inferior a cinco anos.⁵

Em crianças com asma não adequadamente controlada com a associação de uma dose média de GCI e de um agonista β_2 de acção longa inalado, a adição de um ML pode constituir uma alternativa terapêutica.^{14,17} (Nível de Evidência B). Após três a quatro semanas sem melhoria, este fármaco deve ser descontinuado.¹⁴

Em crianças com asma não adequadamente controlada com uma dose média a alta de GCI, a adição de um ML demonstrou proporcionar benefício, embora usualmente inferior ao conseguido com a adição de um agonista β_2 de acção longa inalado.⁵ (Nível de Evidência A).

Em crianças que apresentam broncoconstrição induzida pelo exercício, apesar de a sua asma estar, sob outros aspectos bem controlada, e para aqueles em que a broncoconstrição induzida pelo exercício é a única manifestação da asma, os ML constituem uma alternativa à inalação de um agonista β_2 de acção curta.⁵ (Nível de Evidência A).

DISCUSSÃO

O Quadro IV sumariza os principais resultados relativos à segurança e à eficácia dos ML, com referência ao nível de evidência.

A evidência confirma que os ML, quando comparados com placebo ou outros fármacos de controlo da

QUADRO IV

SEGURANÇA E EFICÁCIA DOS MODIFICADORES DOS LEUCOTRIENOS

Segurança e eficácia	Níveis de evidência	Referências
Em crianças, os ML, quando comparados com placebo ou outros fármacos controladores, são seguros e bem tolerados.	A	5, 6, 7, 12
Em crianças, os ML são eficazes no tratamento da asma, embora menos do que os glicocorticóides inalados em baixas doses.	A	6,12,13
Em crianças, a adição de ML aos glicocorticóides inalados resulta em melhoria modesta do controlo da asma.	A	7

Legenda: ML - Modificadores dos leucotrienos

asma, são seguros e bem tolerados, apresentando uma incidência baixa de efeitos adversos ligeiros. No entanto, é importante ter em conta que os efeitos adversos tipicamente associados aos GCI, tais como supressão do crescimento, osteopenia e supressão do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal, não foram avaliados. Seriam importantes estudos de longa duração para avaliação destes efeitos adversos nos dois grupos terapêuticos.

Os ML são eficazes no tratamento da asma, embora menos do que baixas doses de GCI.

Assim sendo, a evidência não apoia os ML como substitutos dos GCI, devendo os últimos permanecer como fármacos de primeira linha no tratamento de manutenção da asma em crianças.

A adição de ML aos GCI resulta numa melhoria modesta do controlo da asma.

Apesar de alguns ensaios sugerirem uma equivalência entre a adição de um ML a uma dose baixa de GCI e a duplicação de uma dose baixa de GCI, não há evidência suficiente que assegure essa equivalência. Da mesma forma, não há evidência que permita afirmar os ML como fármacos com efeito poupador de GCI.

Apesar de existir evidência de que, em adultos, a adição de ML aos GCI é eficaz, embora menos do que a adição de agonistas β_2 de acção longa inalados, não existe evidência que permita comparar estas duas opções terapêuticas em crianças. Relativamente a esta questão, dados os ensaios pediátricos serem escassos e terem contribuído com poucos dados para os resultados apresentados, a sua generalização para a população pediátrica deve ser efectuada com precaução.

A escassez de estudos pediátricos

metodologicamente fortes contrasta com as elevadas taxas de prescrição destes fármacos. São, assim, necessários estudos controlados, aleatorizados, de longa duração e de boa qualidade sobre a segurança e eficácia dos ML em crianças.

CONCLUSÃO

Os ML, sendo uma arma terapêutica adicional ao dispor do médico com a responsabilidade de tratar crianças com asma, apresentam algumas características que podem acarretar benefício em situações particulares. A evidência disponível suporta a utilização dos ML no tratamento de manutenção da asma em crianças, quer em termos de segurança, quer em termos de eficácia, embora a equivalência desta opção terapêutica com opções terapêuticas de primeira linha, em cada degrau terapêutico, não tenha sido demonstrada. Assim sendo, a opção de medicar com ML deverá ser efectuada com cautela e atendendo ao perfil de cada doente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. Global Burden of Asthma Report. Global Initiative for Asthma (GINA) 2004. Disponível em: URL: <http://www.ginasthma.org>. [acedido em 26/02/2007].
- Plácido JL. A asma a nível nacional e mundial: perspectivas actuais e tendências de evolução. *Rev Port Clin Geral* 2004 Jan-Fev; 20 (1): 83-7.
- Nunes C, Ladeira S, Pinto JR. Definição, epidemiologia e classificação da asma na criança. In: Pinto JR, Almeida MM, editores. *A criança asmática no mundo da alergia*. Lisboa: Euromédice; 2003. p. 35-55.
- International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). Worldwide variations in the prevalence of asthma symp-

oms. *Eur Respir J* 1998 Aug; 12 (2): 315-35.

5. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2006. Disponível em: URL: <http://www.ginasthma.org> [acedido em 26/02/2007].

6. Ducharme FM, Hicks GC. Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (2): CD002314.

7. Ducharme F, Schwartz Z, Hicks G, Kakuma R. Addition of anti-leukotriene agents to inhaled corticosteroids for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (2): CD003133.

8. Ducharme FM, Lasserson TJ, Cates CJ. Long-acting beta2-agonists versus anti-leukotrienes as add-on therapy to inhaled corticosteroids for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (4): CD003137.

9. Ferreira NG. Antileucotrienos. In: Pinto JR, Almeida MM, editores. *A criança asmática no mundo da alergia*. Lisboa: Euromédice; 2003. p. 181-5.

10. Medicamentos de Uso Humano. Disponível em: URL: <http://www.infarmed.pt/infomed/inicio.php> [acedido em 01/03/2007].

11. Prontuário Terapêutico. Disponível em: URL: <http://www.infarmed.pt/prontuario/index.php> [acedido em 01/03/2007].

12. Pharmacotherapy: first-line maintenance therapy. *CMAJ* 2005 Sep 13; 173 (6 Suppl): S28-32.

13. Ducharme F. Inhaled glucocorticoids versus leukotriene receptor antagonists as single agent asthma treatment: systematic review of current evidence. *BMJ* 2003 Mar 22; 326 (7390): 621-3.

14. Keistinen T. Long-term management of asthma. *EBM Guidelines. Evidence-Based Medicine*. Helsinki: Duodecim Medical Publications; 2006.

15. Singapore Ministry of Health. Management of asthma. Singapore: Singapore Ministry of Health; 2002.

16. Michigan Quality Improvement Consortium. Management of persistent asthma in infants and children 5 years of age and younger. Southfield (MI): Michigan Quality Improvement Consortium; 2006. Disponível em: URL: http://www.guideline.gov/summary/summary.aspx?doc_id=9790&nbr. [acedido em 03/03/2007].

17. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), British Thoracic Society. British guideline on the management of asthma. A national clinical guideline. Edinburgh (Scotland): Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN); 2005.

Endereço para correspondência:

Susana Mesquita Vilas Boas
Unidade de Saúde Familiar de Serpa Pinto
Rua de Serpa Pinto, 417
4100-466 Porto
Telef: 965 820 227
E-mail: suvb@tvitel.pt

Recebido em 17/05/2007

Aceite para publicação em 11/02/2008

ABSTRACT

Introduction: Asthma is one of the most prevalent chronic diseases in childhood. Leukotriene modifiers (LM) are anti-inflammatory drugs recently introduced in asthma therapeutics and broadly used in clinical practice.

Objective: Determine if, in children, the LM, when compared to placebo or other controller drugs, are safe and effective in the maintenance treatment of asthma. Determine the indications to use LM in the maintenance treatment of asthma, in children.

Methods: We searched MEDLINE, Guidelines Finder, National Guideline Clearinghouse, Canadian Medical Association Infobase, The Cochrane Library, DARE, Bandolier and TRIP, using the terms asthma, leukotriene modifiers e children. We limited the search to articles published until January 2007, written in English or Portuguese. We also searched for Scientific Societies Recommendations. To evaluate the Level of Evidence, we used the rating system of the American Family Physician.

Results: Safety: LM are safe and well tolerated, exhibiting a low incidence of mild adverse effects.

Efficacy: LM are effective in the treatment of asthma, although less than inhaled corticosteroids. The result of adding LM to the inhaled corticosteroids is a modest improvement of asthma control.

Indications: LM are an alternative to low dose inhaled corticosteroids. In children with asthma inappropriately controlled with medium to high inhaled corticosteroids doses or with the association of low dose inhaled corticosteroids with long acting β_2 agonist, adding the LM brings benefit. In children with exercise induced bronchoconstriction, LM are an effective therapeutic alternative.

Discussion: The paucity of methodological well-built paediatric studies disparages with the high prescription rate of LM. It would be advisable to do high quality, long during, controlled and randomized studies about the safety and efficacy of LM.

Key-words: Asthma; Treatment; Leukotriene Modifiers; Children.