

NOTA TÉCNICA 008-21



EVENTOS PSIQUIÁTRICOS CAUSADOS POR MONTELUCASTE

Autores:

Giovanna de Souza Garotti

Karina Batista Gonçalves

Renata Maria Leal de Souza

Centro de Informações sobre Medicamentos
(CIM)

Universidade Federal de Alfenas (UNIFAL-MG)

Email: cimunifal@gmail.com

Instagram: [@cim.unifal](https://www.instagram.com/cim.unifal)

Facebook: Cim Unifal-MG

Blog: cimunifalmg.blogspot.com

Telefone: (35) 9136-0717 – Dra. Luciene Alves
Moreira Marques

Assessoria Técnica - CRF/MG

Telefone: (31) 3218 1012

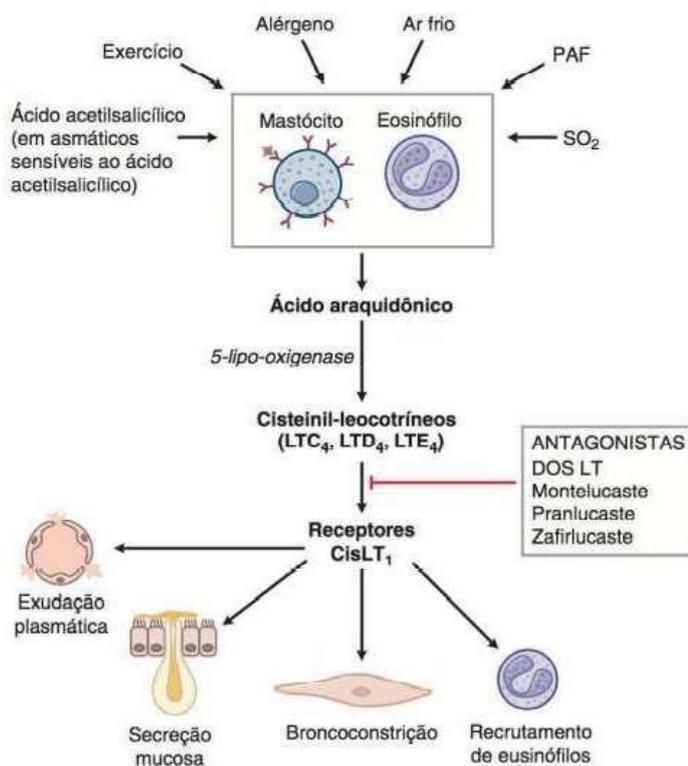
duvidastecnicas@crfmg.org.br



O que é e qual o seu mecanismo de ação e o seu efeito?

- Há evidências de que os cisteinil-leucotrienos (LT) são produzidos na asma e que eles têm efeitos potentes sobre a função das vias respiratórias, induzindo broncoconstrição, hiper-responsividade das vias respiratórias, exsudação do plasma, secreção de muco e inflamação eosinofílica. Estes dados sugerem que o bloqueio da via dos leucotrienos com modificadores de leucotrienos pode ser útil no tratamento da asma, levando ao desenvolvimento de antagonistas do receptor Cys-LT1, incluindo o montelucaste, zafirlucaste e pranlucaste (BENARD et al., 2017).
- O montelucaste é um antagonista seletivo do receptor de leucotrieno (LTRA) que bloqueia especificamente o receptor de cisteinil-leucotrieno tipo 1 (Cys-LT1). Os Cys-LTs (LTC 4, LTD 4 e LTE 4) são importantes mediadores lipídicos pró-asmáticos que se ligam aos receptores Cys-LT. O receptor CysLT1 está localizado nas vias aéreas humanas e é sintetizado por uma variedade de células, incluindo mastócitos, eosinófilos, basófilos e macrófagos. Inibe o efeito broncoconstritor do LTD 4 inalado em voluntários normais e asmáticos e também inibe a broncoconstrição induzida por uma variedade de estímulos provocatórios, incluindo alérgeno, exercício e ar frio, em aproximadamente 50% (CALAPAI et al., 2014).
- Esse fármaco é ativo por via oral, possivelmente uma vantagem importante no tratamento crônico (CALAPAI et al., 2014). Em pacientes com asma branda a moderada, causa melhora significativa na função pulmonar e nos sintomas da asma, com uma redução no uso de beta2-agonistas inalatórios de resgate. Vários estudos mostram evidências de um efeito broncodilatador, com melhora da função pulmonar de base. O montelucaste é comumente prescrito para pacientes com asma como terapia adjuvante aos corticosteróides inalados (BENARD et al., 2017).

Figura 1. Efeitos de cisteinil-leucotrienos nas vias respiratórias e sua inibição por antileucotrienos. Fonte: Goodman & Gilman: As Bases Farmacológicas da Terapêutica, 12. ed.



Quais são os riscos relacionados ao seu uso?

O montelukaste é, em geral, um fármaco bem tolerado, tanto em pacientes adultos como pediátricos. Os efeitos adversos mais comuns observados nos ensaios clínicos foram cefaleia, distúrbios gastrointestinais, fadiga, faringite, infecção do trato respiratório superior e erupção cutânea. No entanto, os ensaios clínicos são frequentemente conduzidos em subgrupos de pacientes altamente seletivos e isso deve ser levado em consideração ao se tirar conclusões do fármaco (BENARD et al., 2017).

Vários relatos de casos descrevem a síndrome de Churg-Strauss induzida por montelukaste. Essa rara vasculite apresenta uma ampla gama de manifestações clínicas, às vezes caracterizadas por um prognóstico grave e sequelas permanentes. Afeta principalmente pacientes adultos de ambos os sexos. Infelizmente, até o momento, os mecanismos subjacentes ao início dessa síndrome não são totalmente

compreendidos (CALAPAI et al., 2014).

Os distúrbios neuropsiquiátricos e os distúrbios do sono, que afetam mais a população pediátrica, têm impacto negativo na qualidade de vida dos pacientes. A evidência da presença de Cys-LT1 no cérebro sugere que a via dos receptores Cys-LT é mais complexa do que se supunha inicialmente. Vários experimentos pré-clínicos, explorando a função desta via no Sistema Nervoso Central, revelam uma super expressão no processo reparativo que ocorre durante condições patológicas particulares. Embora faltem estudos em crianças, pode-se supor que, em pacientes pediátricos suscetíveis, o bloqueio de Cys-LT1 por seus antagonistas específicos pode causar reações adversas neuropsiquiátricas (CALAPAI et al., 2014).

O montelucaste pode causar disfunção hepatobiliar e pancreática. Notavelmente, foi descrito em um caso de hepatotoxicidade fatal. Entretanto, neste caso não foi possível descrever o mecanismo que a desencadeou (CALAPAI et al., 2014).

Existem riscos de eventos neuropsiquiátricos causados pelo Montelucast?

O FDA (Food and Drug Administration) exigiu uma rotulagem atualizada para o montelucaste sobre o risco de comportamento suicida e outros eventos neuropsiquiátricos graves associados ao seu uso, devido ao aumento nas notificações de reações adversas (RAM) deste tipo (BENARD et al., 2017; THE MEDICAL LETTER, 2020). Desde 2009, o FDA inclui advertências sobre o risco de eventos neuropsiquiátricos, mas agora está exigindo atenção redobrada por causa de casos contínuos de suicídios consumados ou eventos relacionados ao comportamento e humor durante e após seu uso (THE MEDICAL LETTER, 2020).

Em vários estudos, o montelucaste teve relação com o aparecimento de novos eventos psiquiátricos, inclusive em um estudo de caso-controle, que o aparecimento desses eventos foi duas vezes maior no grupo que o utilizou o que no grupo tratado com outros medicamentos (GLOCKLER-LAUF et al., 2019).

Conduta em relação ao risco de eventos neuropsiquiátricos

O FDA recomenda que o uso do montelucaste para o tratamento de rinite alérgica aconteça somente quando outros tratamentos não forem eficazes. E o seu uso para tratamento da asma deve possuir acompanhamento clínico, assim como uma comparação cautelosa entre os riscos e benefícios do

medicamento, visando, em ambos os casos, diminuir os eventos neuropsiquiátricos (THE MEDICAL LETTER, 2020).

BIBLIOGRAFIA

BENARD, B. et al. Neuropsychiatric adverse drugreactions in children initiatedon montelukast in real-lifeppractice. European Respiratory Journal, 2017.

BRUNTON, L. L.; CHABNER, B. A.; KNOLLMANN, B. C. Goodman & Gilman: As Bases Farmacológicas da Terapêutica. 12. ed. Rio de Janeiro: McGraw- Hill, 2012.

CALAPAI, G. et al. Montelukast-induced adverse drugreactions: a reviewof case reports in the literature. Pharmacology, v. 94, n. 1-2, p. 60-70, 2014.

GLOCKLER-LAUF, S. D. et al. Montelukast and Neuropsychiatric Events in Children with Asthma: A Nested Case–Control Study. The Journal of Pediatrics, 2019.

In Brief: Neuropsychiatric Events with Montelukast. The Medical Letter, 2020.