

EFICÁCIA E SEGURANÇA NO USO DE FUROATO DE MOMETASONA PARA O TRATAMENTO DA ASMA EM PACIENTES PEDIÁTRICOS

EFFICACY AND SAFETY OF MOMETASONE FUROATE FOR THE TREATMENT OF ASTHMA IN PEDIATRIC PATIENTS

EFICACIA Y SEGURIDAD DEL FUROATO DE MOMETASONA PARA EL TRATAMIENTO DEL ASMA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS

Karla Cândida Parreira¹
Julia Grichtolik Cantagalli Paiva²
Luiza Tereza Horta Franco³
Maria Julia Carvalho Duarte⁴
Nayhara Karoline Pereira Macário⁵

RESUMO: A asma é a doença inflamatória crônica mais comum em crianças, sendo os corticosteróides inalados (CIs) o tratamento mais eficaz para asma persistente. O furoato de mometasona (FM) é um corticosteroide potente com baixa biodisponibilidade sistêmica e alta afinidade por glicocorticoides, mostrando eficácia na melhora da função pulmonar e na prevenção de exacerbações em estudos. No entanto, sua eficácia em crianças não está completamente estabelecida. Esta revisão avaliou a eficácia e segurança do FM em crianças asmáticas, indicando melhorias significativas na função pulmonar e poucos efeitos adversos. Comparado a outros tratamentos, como a budesonida, o FM mostrou-se superior em eficácia. No entanto, os efeitos no crescimento infantil a longo prazo com CIs ainda precisam ser totalmente compreendidos. Conclui-se que o FM é uma opção eficaz e segura para tratar a asma pediátrica, mas são necessários mais estudos para confirmar seu perfil de segurança a longo prazo.

3976

Palavras-chave: Furoato de mometasona. Asma. Eficácia.

ABSTRACT: Asthma is the most common chronic inflammatory disease in children, and inhaled corticosteroids (IC) are the most effective treatment for persistent asthma. Mometasone furoate (MF) is a potent corticosteroid with low systemic bioavailability and high affinity for glucocorticoids, showing efficacy in improving lung function and preventing exacerbations in studies. However, its efficacy in children has not been fully established. This review assessed the efficacy and safety of MF in asthmatic children, indicating significant improvements in lung function and few adverse effects. Compared to other treatments, such as budesonide, MF proved to be superior in efficacy. However, the effects on long-term child growth with ICs still need to be fully understood. It is concluded that MF is an effective and safe option for treating pediatric asthma, but more studies are needed to confirm its long-term safety profile.

Keywords: Mometasone Furoate. Asthma. Efficacy.

¹Acadêmica de Medicina da Faculdade de Minas - Faminas-BH.

²Acadêmica de Medicina da Faculdade de Minas - Faminas-BH.

³Acadêmica de Medicina da Faculdade de Minas - Faminas-BH.

⁴Acadêmica de Medicina da Faculdade de Minas - Faminas-BH.

⁵Acadêmica de Medicina da Faculdade de Minas - Faminas-BH.

RESUMEN: El asma es la enfermedad inflamatoria crónica más frecuente en niños, y los corticosteroides inhalados (CSI) son el tratamiento más eficaz para el asma persistente. El furoato de mometasona (FM) es un corticosteroide potente con baja biodisponibilidad sistémica y alta afinidad por los glucocorticoides, que ha demostrado su eficacia en estudios para mejorar la función pulmonar y prevenir las exacerbaciones. Sin embargo, no se ha establecido plenamente su eficacia en los niños. Esta revisión evaluó la eficacia y la seguridad de la FM en niños asmáticos, indicando mejorías significativas en la función pulmonar y pocos efectos adversos. En comparación con otros tratamientos, como la budesonida, la FM demostró ser superior en eficacia. Sin embargo, los efectos sobre el crecimiento infantil a largo plazo con los CI aún no se conocen por completo. Se concluye que la FM es una opción eficaz y segura para tratar el asma pediátrica, pero se necesitan más estudios para confirmar su perfil de seguridad a largo plazo.

Palabras clave: Furoato de mometasona. Asma. Eficácia.

INTRODUÇÃO

A asma é a doença inflamatória crônica mais comum em crianças, e os corticosteróides inalados (CIs) são o tratamento mais eficaz e comumente usado para asma persistente. Os CIs atualmente aprovados e comumente usados por crianças com asma incluem dipropionato de beclometasona, budesonida, propionato de fluticasona, furoato de mometasona, ciclesonida e acetonido de triancinolona. Entretanto, potenciais efeitos adversos dos CIs, sobretudo endócrinos, foram observados ao longo do tempo, como efeitos de crescimento e da própria asma. Sabe-se que as propriedades do medicamento/dispositivo de administração na carga sistêmica de esteroides influenciam diretamente em sua eficácia e segurança no tratamento da asma. Ademais, ainda há uma falta de consenso sobre qual é a melhor opção de tratamento baseado em CIs para tratar asma persistente em crianças (ALLEN, 2020 e SONG, et al., 2021).

O furoato de mometasona (FM), um agente corticosteroide de ação potente, demonstra uma forte afinidade de ligação ao receptor de glicocorticoides, o que resulta na supressão da produção de mediadores inflamatórios e citocinas. Sua formulação inalatória exibe baixa biodisponibilidade sistêmica e uma elevada capacidade de se ligar às proteínas plasmáticas, devido à sua absorção lenta pela corrente sanguínea e sua limitada disseminação para outros tecidos do organismo. Estudos têm indicado que o furoato de mometasona é eficaz na melhoria da função pulmonar, na redução dos sintomas e na prevenção de exacerbções em pacientes asmáticos. Contudo, a eficácia deste medicamento em crianças asmáticas ainda não foi completamente estabelecida e tem sido alvo de estudos (SONG, et al., 2021).

Objetivo: Avaliar a eficácia e a segurança do uso de furoato de mometasona para o tratamento da asma em pacientes pediátricos.

METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão da literatura por meio de buscas nas plataformas PubMed e Cochrane Library no dia 10 de março de 2024 com os descritores “mometasone furoate”, “asthma” e “pediatric”. Foi incluído o filtro “the last 5 years”. Assim, foram encontrados 16 resultados no total. 7 destes artigos foram excluídos pelo título, pois abordaram outros temas além do tratamento da asma, por exemplo análise do uso do corticoesteróide em rinites alérgicas. 1 artigo foi excluído pois foi retirado pela revista Elsevier devido a preocupações com publicações repetitivas. 2 outros artigos foram excluídos pelo texto, pois se tratavam revisões bibliográficas dos efeitos dos corticoesteróides na asma, mas sem distinção entre eles. Com isso, foram selecionados 6 artigos para esta revisão.

RESULTADOS

Uma revisão sistemática e meta-análise pesquisou a eficácia e segurança do furoato de mometasona (FM) na asma pediátrica nos bancos de dados PubMed, Embase, Web of science, EBSCO e biblioteca Cochrane até outubro de 2019 por ensaios clínicos randomizados que avaliaram o efeito do FM versus placebo para asma pediátrica. Quatro ensaios clínicos randomizados (ECRs) publicados entre 2006 e 2017 foram incluídos na meta-análise. Os tamanhos das amostras variaram de 89 a 225, com um total de 704. Os estudos relatam FM 100 µg uma ou duas vezes ao dia. Em comparação com o placebo para a asma pediátrica, o FM está associado a um aumento substancial do volume expiratório forçado previsto em 1 segundo (VEF₁) (diferença média (DM) = 7,53; IC 95%: 7,02-8,04; $p < 0,00001$), VEF₁ (DM = 0,11; IC 95%: 0,10-0,12; $p < 0,00001$) e pico de fluxo expiratório matinal (PFEMA) (DM = 17,70; IC 95%: 9,91-25,49; $p < 0,00001$), sem heterogeneidade entre os estudos ($I^2 = 0\%$, heterogeneidade $p = 0,70$). Em comparação com o placebo para asma pediátrica, o FM não tem impacto óbvio em infecções do trato respiratório superior (RR = 0,73; IC 95%: 0,50-1,05; $p = 0,09$) ou eventos adversos (RR = 1,05; IC 95%: 0,84-1,31; $p = 0,69$) (SONG, et al., 2021).

Um ensaio clínico randomizado multicêntrico e controlado de fase III avaliou a eficácia e a segurança a longo prazo do furoato de mometasona-formoterol (FM/F) e da monoterapia com FM em crianças de 5 a 11 anos de idade, com histórico de asma por pelo menos 6 meses e

reversibilidade broncodilatadora confirmada. Após administração de 2 semanas com FM 100 µg BID os pacientes elegíveis receberam 24 semanas de tratamento duplo-cego e foram acompanhados quanto à segurança por até 26 semanas. 181 participantes entre maio de 2016 a dezembro de 2017 em 47 locais de 9 países receberam pelo menos uma dose de FM/F (n = 91) ou FM (n = 90). As melhorias da função pulmonar em relação à linha de base pulmonar foram notáveis tanto em FM quanto em FM/F (P < .001). Melhoria significativa na mudança da linha de base pós dose na % prevista de FEV₁ foi alcançada no dia 1 aos 5 minutos, que se manteve até 4 horas após a dose (P < 0,001). Estes efeitos broncodilatadores rápidos também foram observados na semana 12. A porcentagem de indivíduos que aumentaram a utilização de SABA a partir da linha de base foi inferior no grupo FM/F (26,4%) em comparação com o grupo FM (37,8%). Aproximadamente metade (49,2%) dos participantes relataram um ou mais efeitos adversos. Dor de cabeça, gripe e infecção do trato respiratório superior foram os efeitos colaterais específicos mais comuns relatados. Um total de 18 (9,9%) participantes registraram uma exacerbação da asma, que incluiu dois casos de hospitalização e todos foram resolvidos com tratamento com corticosteroides sistêmicos; nenhum resultou em intubação endotraqueal (WEINSTEIN, et al., 2020).

Um ensaio clínico duplo-cego e com duração de 42 semanas realizado entre julho de 2014 e março de 2018 designou 295 pacientes com pelo menos 12 anos de idade e que apresentavam asma leve e persistente para receber mometasona, tiotrópio (um antagonista muscarínico de ação prolongada) ou placebo. Os pacientes foram categorizados de acordo com o nível de eosinófilos no escarro (<2% ou ≥2%). Dos 221 pacientes com baixo nível de eosinófilos, 176 (80%) completaram pelo menos dois períodos de ensaio e forneceram dados para a comparação entre mometasona e placebo. Entre os 74 pacientes com alto nível de eosinófilos, 67 (91%) completaram os períodos de análise para comparação entre mometasona e placebo. Um total de 73% dos pacientes apresentavam nível baixo de eosinófilos; destes pacientes, 59% tiveram uma resposta diferencial a um agente experimental. No entanto, não houve diferença significativa na resposta à mometasona ou ao tiotrópio, em comparação com o placebo. Entre os pacientes com baixo nível de eosinófilos que tiveram uma resposta diferencial ao tratamento, 57% (intervalo de confiança [IC] de 95%, 48 a 66) tiveram uma resposta melhor à mometasona, e 43% (IC 95%, 34 a 52) tiveram uma melhor resposta ao placebo (P = 0,14). Entre os pacientes com níveis elevados de eosinófilos, a resposta à mometasona foi significativamente melhor que a resposta ao placebo (74% vs. 26%), com p significantemente estatístico (p < 0,025). Houve

poucos eventos adversos, exacerbações de asma ou falhas de tratamento entre os pacientes. Não houve diferença significativa nos eventos adversos entre o estrato com alto teor de eosinófilos e o estrato com baixo teor de eosinófilos (LAZARUS, et al., 2019).

Sekerel BE, et al, (2023); avaliaram por meio de um estudo randomizado, duplo-cego e controlado a eficácia, a segurança e a exposição sistêmica do acetato de indacaterol (IND), um beta-agonista de longa ação em combinação com furoato de mometasona, uma vez ao dia na asma pediátrica. Este estudo de fase IIB selecionou crianças (idade ≥ 6 a < 12 anos) com asma persistente e as randomizou (1:1) para receber acetato de indacaterol. O estudo envolveu 80 pacientes que receberam uma dose de $75 \mu\text{g}$ ($n = 39$) ou $150 \mu\text{g}$ ($n = 41$) de IND. Ambas as doses mostraram melhorias no volume expiratório forçado no primeiro segundo (FEV_1) mínimo antes da dose desde o início até o dia 14, com uma média de aumento de 212 ml para o grupo de $75 \mu\text{g}$ e 171 ml para o grupo de $150 \mu\text{g}$. Além disso, outros parâmetros espirométricos secundários, como FEV_1 após uma hora da dose, capacidade vital forçada após a dose e pico de fluxo expiratório matinal e noturno, também melhoraram. No geral, 36,1% dos pacientes no grupo de $75 \mu\text{g}$ e 25% no grupo de $150 \mu\text{g}$ experimentaram uma diminuição de pelo menos 0,5 unidades na pontuação do Questionário de Controle de Asma administrado pelo Entrevistador Pediátrico em relação ao valor basal. Foi observado um aumento na concentração plasmática de IND dependente da dose entre os dois grupos. Ambas as doses de IND apresentaram um perfil de segurança aceitável. No geral, 13 pacientes (34,2%) no grupo IND $75 \mu\text{g}$ e 3 pacientes (7,3%) no grupo IND $150 \mu\text{g}$ relataram pelo menos 1 efeito adverso. Os efeitos adversos mais comuns foram infecções do trato respiratório superior e exacerbações de asma. Nenhum efeito colateral grave foi relatado.

3980

Um estudo retrospectivo unicêntrico na China avaliou a eficácia e a segurança da terapia baseada em budesonida (BUD) versus a terapia com furoato de mometasona em crianças (idade entre 6 e 11 anos) com asma persistente leve. 71 crianças concluíram todo o tratamento do estudo e foram incluídas na análise. Observou-se uma melhora significativamente maior nos parâmetros espirométricos, como VEF_1 , índice de Tiffeneau-Pinelli ($\text{VEF}_1/\text{capacidade vital forçada [CVF]}$) e valores de pico de fluxo expiratório (PFE), na coorte tratada com medicamento FM em comparação com a coorte tratada com BUD ($p < 0,05$ para todos os parâmetros). Houve um aumento de aproximadamente 12% por criança nas relações VEF_1/CVF para ambas as coortes BUD e FM. Após 12 semanas de estudo, os valores de PFE matinal (PFEm) e noturno (PEFe) aumentaram para cerca de 50 L/min por criança na coorte

BUD e cerca de 98 L/min por criança na coorte FM. Não houve eventos de exacerbação da asma na coorte FM durante o estudo, enquanto uma criança na coorte BUD apresentou uma exacerbação da asma na semana 4. O uso de medicação de resgate foi necessário para 16,2% das crianças na coorte BUD e 6% na coorte FM durante o estudo. Devido à menor necessidade de dosagem frequente, o tratamento com FM pode oferecer uma abordagem mais eficaz do que o tratamento com BUD, devido à melhor adesão dos pacientes (GAO, et al., 2021).

Uma revisão sistemática realizada pela metodologia Cochrane buscou ensaios clínicos randomizados que comparassem os efeitos sobre o crescimento entre diferentes moléculas de corticosteroides inalados em doses equivalentes, administradas pelo mesmo tipo de dispositivo, ou entre diferentes dispositivos usados para administrar a mesma molécula de corticosteroide inalado na mesma dose. A pesquisa, até abril de 2019, identificou 6 ensaios randomizados envolvendo 1.199 crianças (com idades entre 4 e 12 anos) com asma persistente leve a moderada. A análise de subgrupo de ensaios utilizou doses semelhantes de CIs e mostrou uma diferença significativa entre cinco moléculas de CIs relativas ao tamanho do efeito na velocidade de crescimento linear, com reduções médias de: -1,0 cm/ano com beclometasona, -0,61 cm/ano com budesonida, -0,15 cm/ano com ciclesonida, -0,42 cm/ano com fluticasona e -0,67 cm/ano com mometasona. Também foi observada uma diferença de grupo pequena, mas estatisticamente significativa, na velocidade de crescimento entre doses baixas de CIs e doses baixas a médias de equivalente de beclometasona, favorecendo as doses baixas de CIs. As moléculas do fármaco (ciclesonida, fluticasona, mometasona) não influenciaram significativamente a magnitude do efeito dos CIs no crescimento. A revisão sugeriu que a molécula do fármaco e o dispositivo de administração podem afetar o tamanho do efeito dos CI no crescimento em crianças com asma persistente. No entanto, as evidências não foram suficientemente seguras para fazer uma recomendação definitiva para a prática clínica e recomendou que a seleção do corticosteroide inalado e do dispositivo de administração deve basear-se na eficácia, no perfil global de segurança, na facilidade de utilização, na disponibilidade, no custo do tratamento e na preferência da criança (AXELSSON, et al., 2019).

CONCLUSÃO

O furoato de mometasona (FM) demonstrou consistentemente eficácia e segurança em diversos estudos de relevância estatística, incluindo meta-análises e ensaios clínicos randomizados, os mais altos graus de evidência científica. A análise dos estudos selecionados

revelou melhorias significativas na função pulmonar, tanto em curto quanto em longo prazo, incluindo aumento do volume expiratório forçado e do pico de fluxo expiratório, sem impacto óbvio em infecções do trato respiratório superior. Além disso, os efeitos adversos foram mínimos e geralmente bem tolerados pelos pacientes. Comparado a outras opções de tratamento, como budesonida, o furoato de mometasona mostrou-se superior em termos de eficácia, proporcionando uma melhora mais acentuada nos parâmetros espirométricos e uma menor necessidade de medicação de resgate.

No entanto, é importante considerar os potenciais efeitos no crescimento em crianças asmáticas em tratamento de longo prazo com CIs, embora as evidências sugiram que a seleção da molécula do fármaco e do dispositivo de administração pode influenciar o seu efeito na supressão do crescimento. Em suma, o FM representa uma opção eficaz e segura para o tratamento da asma em pacientes pediátricos, oferecendo melhorias significativas na função pulmonar e minimizando os efeitos adversos, desde que seja utilizada a dose eficaz mais baixa e tenha monitorização contínua de parâmetros endócrinos em tratamentos de longo prazo. Entretanto, são necessários mais estudos para compreender completamente seu perfil de segurança e seu impacto no crescimento a longo prazo.

REFERÊNCIAS

ALLEN DB. Inhaled Corticosteroids and Endocrine Effects in Childhood. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2020 Dec;49(4):651-665. doi: 10.1016/j.ecl.2020.07.003. Epub 2020 Oct 13. PMID: 33153672.

AXELSSON I, Naumburg E, Prietsch SOM, Zhang L. Effects of inhaled corticosteroids on growth in children with persistent asthma: Impact of drug molecules and delivery devices - An overview of Cochrane reviews. *Paediatr Respir Rev.* 2019 Nov;32:28-29. doi: 10.1016/j.prrv.2019.09.007. Epub 2019 Oct 1. PMID: 31732321.

Gao P, Ding Y, Yin B, Gu H. Inhaled Budesonide vis-à-vis Inhaled Mometasone in Chinese Children with Mild Persistent Asthma: A Single-Center, Retrospective Study. *Pharmacology.* 2021;106(11-12):616-622. doi: 10.1159/000518733. Epub 2021 Sep 9. PMID: 34518479.

LAZARUS SC, Krishnan JA, King TS, Lang JE, Blake KV, Covar R, Lugogo N, Wenzel S, Chinchilli VM, Mauger DT, Dyer AM, Boushey HA, Fahy JV, Woodruff PG, Bacharier LB, Cabana MD, Cardet JC, Castro M, Chmiel J, Denlinger L, DiMango E, Fitzpatrick AM, Gentile D, Hastie A, Holguin F, Israel E, Jackson D, Kraft M, LaForce C, Lemanske RF Jr, Martinez FD, Moore W, Morgan WJ, Moy JN, Myers R, Peters SP, Phipatanakul W, Pongracic JA, Que L, Ross K, Smith L, Szeffler SJ, Wechsler ME, Sorkness CA; National Heart, Lung, and Blood Institute AsthmaNet. Mometasone or Tiotropium in Mild Asthma with a

Low Sputum Eosinophil Level. *N Engl J Med.* 2019 May 23;380(21):2009-2019. doi: 10.1056/NEJMoar814917. Epub 2019 May 19. PMID: 31112384; PMCID: PMC6711475.

SEKEREL BE, Nell H, Laki I, Pak T, Contreras E, Kolarz A, D'Andrea P, Manga V, Jain M, Vaidya S, Valentin M, Sen B. Efficacy, Safety, and Systemic Exposure of Once-Daily Indacaterol Acetate in Pediatric Asthma: A Randomized, Double-Blind, Controlled Dose-Finding Study. *Clin Drug Investig.* 2023 Sep;43(9):719-728. doi: 10.1007/s40261-023-01300-8. Epub 2023 Sep 8. PMID: 37682405; PMCID: PMC10514176.

SONG Y, Pan K, Chen Y, Wang X, Tian J. The efficacy of mometasone furoate for children with asthma: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Postepy Dermatol Alergol.* 2021 Oct;38(5):740-745. doi: 10.5114/ada.2020.93273. Epub 2020 Feb 25. PMID: 34849118; PMCID: PMC8610064.

WEINSTEIN CLJ, Gates D, Zhang X, Varnell T, Mok W, Vermeulen JH, Amar NJ, Jain N. A phase 3 study evaluating the safety and efficacy of a pediatric dose of mometasone furoate with and without formoterol for persistent asthma. *Pediatr Pulmonol.* 2020 Apr;55(4):882-889. doi: 10.1002/ppul.24667. Epub 2020 Feb 5. PMID: 32022483.