

Leucotrienos, Antileucotrienos e Asma

Alexandre Pinto Cardoso

Introdução

Em 1938, Feldberg e Kellaway, ao estudarem os efeitos de cobra em pulmões de cobaia, identificaram um mediador químico que causava contração nos tecidos pulmonares, e não era a histamina^{1,2}. Comparado com a histamina, este novo mediador tinha uma ação mais prolongada. Eles a denominaram substância de ação lenta "*slow reacting substance*". Dez anos mais tarde, Brocklehurst demonstrou que após provocação imunológica, pulmões de cobaias sensibilizadas, o mesmo tipo de mediador era liberado. Ele a chamou de substância de ação lenta da anafilaxia "*slow reacting substance of anaphylaxis* ou SRS-A"³. SRS-A tornou-se, assim, o misterioso mediador da asma, pois sua estrutura e composição química era desconhecida.

Em 1979, três grupos distintos trabalhando indepen-

dentemente descreveram a estrutura da SRS-A e, pelo seu trabalho, o professor Beugt Samuelson recebeu o prêmio Nobel de Medicina⁴⁻⁶. A atividade biológica da SRS-A foi atribuída a um grupo de peptídeos-lipídios, chamados leucotrienos.

Desde então houve uma explosão de trabalhos de pesquisa sobre suas propriedades, bem como dos antagonistas dos seus receptores e dos inibidores de sua síntese. Estudos em modelos clínicos de asma apontam para a entrada das drogas desta classe na prática clínica, nos próximos anos.

Ressalte-se que desde 1970 não aparece uma nova classe de drogas anti-asmáticas, e sim o aperfeiçoamento dos já existentes.

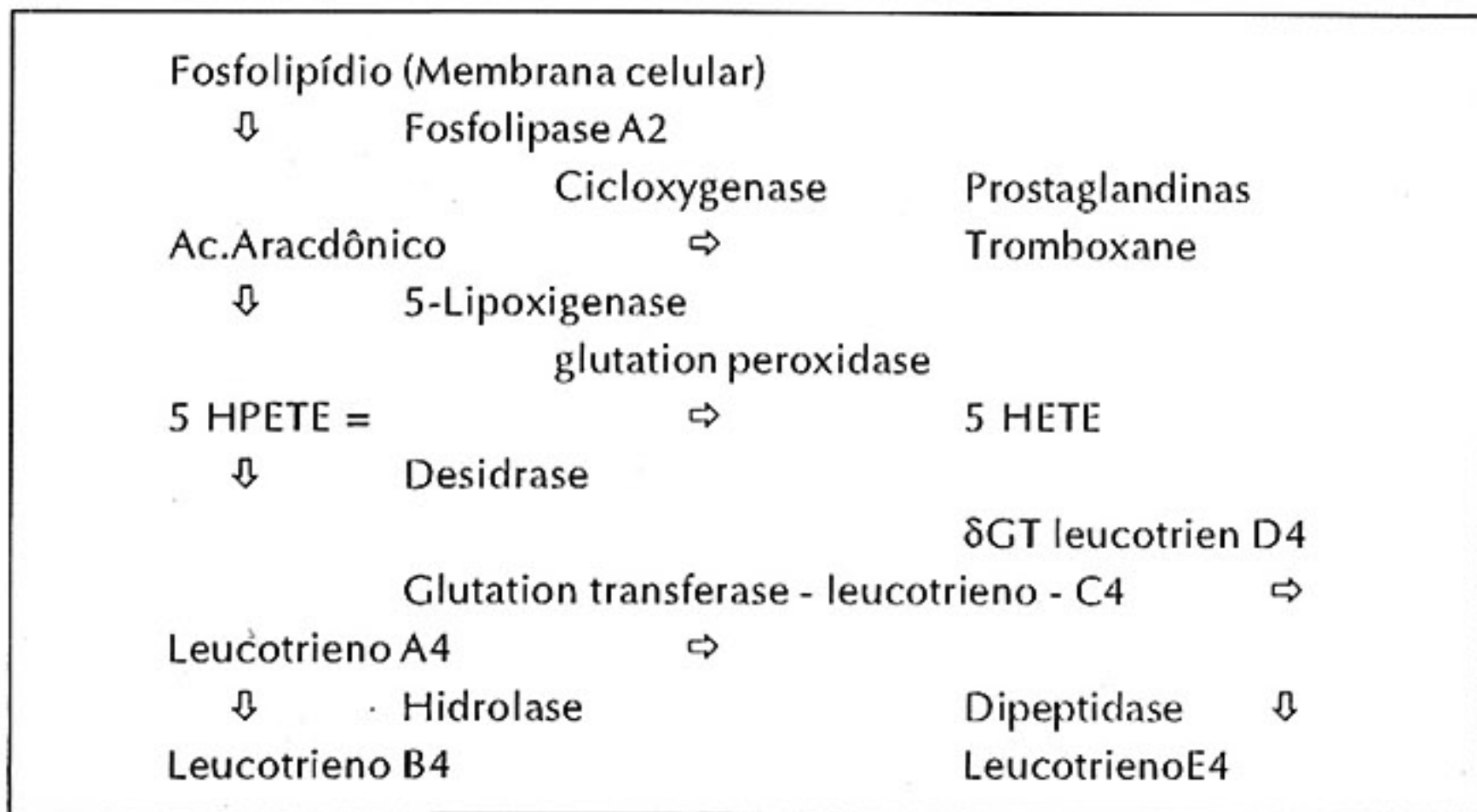
Bioquímica e Fontes Celulares de Leucotrienos

Os leucotrienos (LTs) são produtos do metabolismo ácido aracônico (AA)⁷ (Figura 1).

Esta substância é estocada nos fosfolipídios das paredes celulares. Numerosos estímulos, incluindo a ativação do receptor da imunoglobulina E (IGE), interação antígeno anticorpo, ativação da fosfolipase A2 por microorganismos, resultam em liberação de AA dos fosfolipídios⁸. O AA é substrato de numerosas enzimas e no pulmão é primeiramente metabolizado por dois caminhos: o da ciclooxigenase que produz tromboxane e prostaglandinas e o da 5-Lipoxygenase (5LP) que leva a formação dos LTs. O ácido peroxeicostatetraenóico é o 1º produto do metabolismo de 5-LP, e é enzimaticamente convertido em LTA₄, que é instável. Ele é hidrolizado até LTB₄ ou convertido em sulfopeptídeos, chamados de cisteinil leucotrienos (LTC₄, LTD₄, LTE₄), através da glutathione-S transferase.

Muitas células produzem LTs, entre os quais: neutrófilo,

Figura 1 - Degradação do Aracdônico



5 HPETE = ácido hidroperoxi-eicosatetraenoico.
5 HETE = 12 hidroxieicosatetraenoico.

mastócito, basófilo, eosinófilo, monócito do sangue periférico e macrófagos pulmonares. Há variações no predomínio deste ou daquele tipo de LTs nesta ou naquela célula⁹ conforme tabela 1.

Ação Biológica dos Leucotrienos

Leucotrienos B4 (LTB4) e os cisteinil leucotrienos (LTC4, D4 e E4) têm ações biológicas distintas bem como receptores independentes.

LTB4 é uma importante cinina, tem provavelmente um substantivo papel em numerosas doenças inflamatórias. tem sido detectado no fluido de lavado broncoalveolar de asmáticos após, provocação com antígeno específico¹⁰. No entanto, seu papel na asma, se é que existe, é desconhecido. A inalação de LTB4, não produziu alterações na função pulmonar nem alteração na hiper-responsividade brônquica¹¹. Até aqui, antagonistas de

receptores LTB4 não têm sido registrados na literatura, com finalidades de investigação em asma.

LTC4 e LTD4 são 1000 vezes mais potentes do que a histamina nos seus efeitos broncoconstritores e o LTE4 é menos potente, porém tem um efeito mais prolongado do receptor que os outros sulfidopeptídios¹²⁻¹³. Estes três são os responsáveis pelas ações biológicas da SRS-A. Todos três se fixam em um só receptor LT1 presente na musculatura lisa do brônquio, a maioria dos antagonistas de receptores de LTs bloqueia este receptor¹⁴.

Recentemente, outro receptor foi descoberto e está situado na vasculatura pulmonar¹⁴, porém seu significado clínico é desconhecido. Outros efeitos biológicos dos LTs em modelos animais são: contração da musculatura brônquica, edema, hipersecreção de muco etc^{15,16}, conforme Tabela 2.

Tabela 1 - Sítio Celular e Produção Relativa de Leucotrienos

Tipo Celular	LTB4	LTC4
Macrófago alveolar	++++	+
Basófilos	b	++
Eosinófilos	+	+++
Mastócito pulmonar	+c	++
Monócitos	++	+
Neutrófilos	+++	+

Lt= leucotrienos
+ pouca quantidade
++++ muita quantidade
b Produção LTB não determinada
c Produção alta e variável

Tabela 2 - Principais Efeitos Biológicos dos Leucotrienos^{17,18}

LTC4	LTD4	LTE4
<ul style="list-style-type: none"> - Contração musculatura lisa de bronquiolos e artéria coronária, vasoconstrição de vênulas de pós-capilar e formação de edema. - Estimulação de fosfolipase A2 e conseqüente liberação de prostaglandina e tromboxane - Secreção de muco no trato respiratório 		
LTBA		
<ul style="list-style-type: none"> - Potente mediador quimiotático leucocitário, aumenta permeabilidade vascular com exudação de plasma - Indução da transformação linfocitária em supressor ou citotóxico 		

Leucotrienos e Asma Brônquica

Como pode a liberação destes mediadores estar envolvida na patogênica da asma? Como se sabe, indivíduos alérgicos apresentam uma dupla resposta broncoespasmática à inalação de alérgenos específicos, a primeira, dita precoce, ocorre logo após a provocação alérgica e é secundária a ação de moléculas broncoconstritoras - LTC₄, prostaglandinas D₂ (PGD₂), fator de ativação plaquetária, tromboxane A₂ TBA₂ e histamina - liberadas pelos mastócitos do pulmão humano em consequência da degranulação medida pela IGE. Elevados níveis de LTC₄, TXB₂ e histamina, quando comparados com os níveis de antes da provocação são achados no LBA de pacientes asmáticos e atópicos após broncoprovocação^{19,20}. Da mesma forma, como são achados LTE₄ e TXB₂ na urina de pacientes duas horas após broncoprovocação²¹. Ocorre, a seguir, um processo inflamatório que é caracterizado por um aumento do fluxo de neutrófilo e eosinófilos no epitélio das vias aéreas e no fluido brônquico. Esta inflamação corresponde a fase de resposta tardia dos asmáticos à provocação, ocorrendo de 6 a 12 horas após o estímulo²¹. A liberação de leucotrienos, fatores de ativação plaquetária, entre outros mediadores, parece estar envolvida na con-

tração da musculatura lisa, edema da mucosa, hipersecreção que se observa nesta fase.

Os leucotrienos têm sido implicados também na patogênese de asma induzida por aspirina. Neste grupo de pacientes os níveis basais de LTE₄ são seis vezes maiores do que em asmáticos que toleram aspirina²¹.

Drogas que Interferem na Ação dos Leucotrienos

Desde que a estrutura dos LTs foi elucidada a indústria farmacêutica fez enorme esforço no desenvolvimento de drogas que pudessem inibir sua ação ou sua síntese. No entanto, esta tarefa foi surpreendentemente difícil e, somente há pouco tempo, drogas seguras e eficazes foram desenvolvidas. Antagonistas dos leucotrienos como ICI-204-219² ou MK571²³ ou ONO 1078²⁴, promovem desvio de curva dose resposta à inalação do LTD₄, estatisticamente significativo^{24,25}.

Notadamente as drogas atuais são, ao que parece, mais seguras, melhor toleradas e sem os marcados efeitos gastrintestinais dos primeiros antagonistas.

A broncoprovocação tem sido utilizada, na sua fase precoce, como instrumento de avaliação de drogas antiasmáticas, já sua relevância na fase tardia é matéria de considerável debate. Leucotrienos, como

o Accolato (ICI204-219), bloqueiam 80% das respostas precoce à inalação de alérgenos e 50% da resposta na fase tardia^{26,27}. Alguns estudiosos especulam algum papel como antiinflamatório para os LTs.

Na asma induzida pelo exercício, problema relativamente freqüente em crianças e adultos jovens, há trabalhos mostrando que antagonistas de LTs bloqueiam 60-70% da broncoconstrição induzida pelo exercício ou respiração de ar frio^{28,29}.

Existem estudos interessantes sobre o papel dos antileucotrienos como promotores de broncodilatação aguda. Quando ministrado intravenoso (MK571), a ação deste antileucotrieno ocorre rapidamente³⁰. Estes achados são interpretados como a remoção do tônus do músculo liso, promovido pela presença de LTs nas vias aéreas. O ganho medido em termos de VEF₁ é em torno de 5-15%, dependendo de que tratamento do base o paciente esteja utilizando. Existem dados que dão conta de certo efeito aditivo quando associado aos agonistas β-adrenérgicos³¹. Este fato também pode ocorrer em pacientes que usam corticóides inalados³¹. Certamente, mais estudos são necessários para confirmar e generalizar estes achados.

Na asma induzida por aspirina os antileucotrienos têm uma marcada ação ao proteger a função pulmonar. Este

pequeno grupo de pacientes certamente se beneficia do uso destas drogas³².

Na asma crônica alguns poucos trabalhos são registrados. Em um deles³⁴ usando 217883, um antagonista de leucotrienos em asmáticos moderados e severos, em uso de corticóides por seis meses, houve um aumento VEF1 em 10% e decréscimo do uso de β 2 agonista. Em outros estudos usando inibidores da 5HE (zilenton) observou-se aumento de 10-15% do VEF1 em seis semanas de acompanhamento³³. Alguns mostram a diminuição dos sintomas noturnos³⁴. No entanto, estes trabalhos ainda são iniciais, ainda que controlados versus placebo. Porém, há necessidade de comparar os efeitos dos antagonistas com os inibidores da síntese dos 2Ts e também compará-los com corticosteroídes inalados e outros antiinflamatórios.

Acreditamos que antileucotrienos vieram preencher uma lacuna importante, embora seu papel no tratamento de base dos asmáticos ou como tratamento coadjuvante, necessite, ainda, ser melhor definido.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. FELDBERG, W.; KELLAWAY, C.H. - Liberation of histamine and formation of histamine like substances by cobra venom. *J. Physiol.*; 94: 187-226, 1938.
2. KELLAWAY, C.H.; TRETHERWIE, R.E. - The liberation of a slow

- reacting-smooth muscle stimulating substance in anaphylaxis. *J. Exp. Physiol.*; 30: 121-145, 1940.
3. BROCKLEHURST, W.E. - The release of histamine and formation of a slow-reacting substance (SRS-A) during anaphylactic shock. *J. Physiol.*; 151: 416-431, 1960.
4. MURPHY, R.C.; HAMMARSTRÖM, S.; SAMELSOM, B. - Leukotriene C: a slow-reacting substance from marine mastocytomacells. *Proc. Nat. Acad. Sci.*; 76: 4275-4279, 1979.
5. MORRIS, H. R.; TAYLOR, G. W.; PIPPER, P.J. et al. - Slow-reacting substances (SRSs): the structure of SRSs from rat basophil leu (RB2) cells. *Prostaglandins*, 19: 185-201, 1980.
6. LEWIS, R.A.; DRAZEN, J.M.; AUSTEN, K. F. et al. - Identification of the C(6) S-conjugate of leukotrienes A which cysteine as naturally occurring slow reacting substance of anaphylaxis (SRS-A) importance of the 11 cis geometry for biological activity *biochem. Biophys. Res. Commun.*; 96: 219-227, 1980.
7. LEWIS, R.A.; AUSTEN, K.F.; SOBERMAN, R.J. - Leukotrienes and other products of the 5 lipoxygenase pathway: biochemistry and relation to pathobiology in human diseases. *N. Engl. J. Med.*, 323: 645-55, 1990.
8. HENDERSON JR., W.R. - Eicosanoids and platelets activating factor in allergic respiratory diseases. *Am. Rev. Respir. Disease*, 143 (suppl.) 86-90, 1991.
9. AUSTEEN, K.F. - The role of arachidonic acid metabolites in local and systemic inflammatory pro-

- cesses. *Drugs*, 33(suppl): 10-17, 1987.
10. WARDLAW, A.J.; HAY, H; CROMWELL, O. et al. - Leukotrienes LTC₄ and LTD₄ and LTB₄ in bronchoalveolar lavage in bronchial asthma and other respiratory disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* 84: 19-26, 1984.
11. BLACK, P.; FULLER, R.W.; TAYLOR, G.W.; BARNES, P.J. - Dose my CT bronchial reactivity is not increased after inhalation of leukotrienes B₄ and prostaglandin D₂? *Br. J. Clin. Pharm.*; 25: 667P, 1988.
12. DAVIDSON, A. E.; LEETH; SCANLON, P. D.; SOLWAY, J.; McFADDEN JR.; E. R.; INGRAM, R. H. et al. - Bronchoconstrictor effects of leukotriene E₄ in normal and asthmatic patients. *Am. Rev. Respir. Dis.*; 135: 333-7, 1987.
13. DRAZEN, J. M.; AUSTEEN, K. F.; LEWIS, R. A.; CLARCK, D. A.; GOTO, G.; MARGAT, A. et al. - Comparative airway and vascular activities of leukotrienes C-1 and D in vivo and in vitro. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 77: 4354-8, 1980.
14. GAUDINER, P. J.; ABRAM, T.S.; TUDHOPE, S. R. et al. - Leukotrienes receptor and their selective antagonist A. In: *Prostaglandin. Res.*, 22: 49-61, 1994.
15. COLES, S. T.; NEILL, K. H.; REID, L.M. et al. - Effects of leukotrienes C₄ and D₄ on glycoproteins and lysosome secretion by human bronchial mucosa. *Prostaglandins*, 25(2): 155-170, 1983.
16. BARNES, N. C.; PIPPER, P. J.; COSTELLO, J. F. - Comparative effects of inhaled leukotrienes C₄ D₄ and histamine in normal hu-

- man subjects thorax, 39: 500-504, 1984.
17. GOETZL, E. J.; PICKETT, W. C. - The human Phm leukocytes chemotactic activity of complex hydroxy eicosatetraenoic acids (HETES). *J. Immunol.*, 125: 1789-91, 1980.
 18. SAMMELSON, B. - Leukotrienes: mediators of immediate hypersensitivity reactions and inflammation science, 220: 568-75, 1983.
 19. WENZEL, S. E.; LARSEN, G. L.; JOHNSTON, K. et al - Elevated levels of leukotriene C4 in bronchoalveolar lavage fluid mediator levels 5 minutes after challenge in atopic subjects with asthma: relationship to the development of late asthmatic responder. *J. Allergy Clin. Immunol.*; 87: 540-8, 1991.
 20. LIU, M. C.; BLEEKER, R.; LICHTENSTEIN, L. M. et al. - Evidence for elevated histamine, prostaglandin D2 and other bronchoconstrictor prostaglandins in the airway of subjects with asthma. *Am. Respir. Dis.*; 42: 126-32, 1990.
 21. HENDERSON, W. R. - Role of leukotrienes in asthma. *Annual of Allergy*; 72, 272-278, 1994.
 22. KRELL, R. D.; AHARONY, D.; BUCKNER, C. K. et al. - The preclinical pharmacology of ICI-204, 219. *Am. Rev. Respir. Dis.*; 141: 978-987, 1990.
 23. JONES, T. R.; ZAMBONI, R.; BELLEY, M. et al. - Pharmacology of 2660.711 (MK-571): A novel potent and selective leukotriene D4 receptor antagonist. *J. Physiol. Pharmacol.*; 67:17-28, 1989.
 24. OBATAR, T.; KATSUBE, N.; MIYAMOTO, T. et al. - New antagonist leukotrienes: ONO RS-411 and ONO RJ 347. *Adv. Prostaglandin Thromboxane Leukotrienes Res.*; 15: 229-231, 1985.
 25. SMITH, L. J.; GELLER, S.; ELBNIGHT et al. - Inhibition of leukotriene B4 induced in normal subjects by the LTD4n receptor antagonist ICI 204 219. *Amer. Rev. Dis.*; 144: 617-621, 1991.
 26. TAYLOR, F. K.; O'SHAUGHNESSY, K. M.; FULLER, R. W.; DOLLERY, C. T. - Effect of cysteinyl - leukotrienes receptor antagonist ICI 204, 219 on allergen induced bronchoconstriction and airways hyperactivity in atopic subjects. *Lancet*; 337: 690-694, 1991.
 27. DAHLEN, S. E.; DAHLEN, B.; ELIANOU, E. et al. - Inhibition of allergic bronchoconstriction in asthma by the leukotrienes antagonist ICI 204-219 - *Adv. Prostaglandin Thromboxane Leukotrienes Res.* 21A: 461-464, 1991.
 28. MANNING, P. J.; WATSON, R. M.; MARGOLSKEE, D. J. et al. - Inhibition of exercise induced bronchoconstriction by MK 571 a potent leukotriene D4 receptor antagonist. *N. Eng. J. Med.*; 323: 1736-1739, 1990.
 29. ISRAEL, E.; DERMAKIAN, R.; ROSENBERG, M. et al. - The effects of a 5 lipoxygenase inhibitor on asthma induced by cold dry air. *N. Eng. J. Med.*; 323: 1740-1744, 1990.
 30. HUI, K. P.; BAURA, N. C. - Lung function improvement in asthma with acetylnyl leukotrienes receptor antagonist. *Lancet*; 337: 1062-1063, 1991.
 31. IMPEUS, N.; REISS, T. F.; TEAHAM, J. A. et al. - Acute bronchodilatation with an intravenously administered leukotrienes D4 antagonist, MK 679. *Am. Rev. Dis.* 147: 1442-1446, 1993.
 32. DAHLEN, B.; MARGOLSKEE, D. J.; ZETTERTNOEM, O.; DAHLEN, S. E. - Effect of leukotrienes antagonist MK D 679 on baseline pulmonary function in aspirin-sensitive asthmatics thorax; 48:1205-1210, 1993.
 33. CLOUD, M. L.; ENAS, G. C.; KEMP, J. et al. - Specific LTD4/LTE4 receptor antagonist improves pulmonary function in patient with mild chronic asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.*; 140: 1336-1339, 1989.
 34. ISRAEL, E.; RUBIN, P.; KEMP, J. P. et al. - The effects of inhibition of 5-lipoxygenase by zileuton in mild to moderate asthma. *Am. Int. Med.*; 119: 1059-1066, 1993.
 35. SPECTOR, S. L.; SMITH, L. J.; GALSS, M. et al. - Effects of 6 weeks of therapy oral doses of ICI 204-219, a leukotrienes D4 receptors antagonist in subjects with bronchial asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.*; 150: 618-623, 1994.