

Antileucotrienos: Mais Munição?

Hisbello S. Campos *

RESUMO

O autor aborda um novo grupo terapêutico que pode ser incluído no arsenal medicamentoso contra a asma: os antagonistas dos leucotrienos. Comenta sobre a gênese desse grupo de mediadores inflamatórios, anteriormente chamados de substância de reação lenta de anafilaxia (SRS-A), a partir do ácido araquidônico e sobre seus efeitos sobre as vias aéreas. Termina por discutir sua inserção como um efetivo medicamento antiasmático.

ABSTRACT

The author focus on a new therapeutic group that can be included into the medicines against asthma: the leukotrienes antagonists. He comments on the formation of these group of inflammatory mediators, previously named slow reaction substance of anaphylaxis, from the aradonic acid and on their effect on the airways. Finally, he discusses its inserction as an effective drug against asthma.

Palavras-chaves: antileucotrienos; tratamento da asma.

Key-words: leukotrienes antagonists; asthma treatment.

Pulmão-RJ 1998; 7(1): 24-34

INTRODUÇÃO

A asma é um dos agravos à saúde que mais vem se expandindo nos tempos atuais. Há inúmeras evidências de que a morbidade e a mortalidade por ela provocadas venham aumentando, e diversos fatores podem estar ligados a esse incremento; desde a simples "lembrança diagnóstica" até fatores ambientais (alérgenos e poluentes).

Por muito tempo, a ênfase terapêutica era dada ao uso de broncodilatadores. O avanço científico permitiu melhor delineamento dos complexos mecanismos celulares e neurais envolvidos e não apenas mudou o conceito anteriormente estabelecido de que a asma era uma doença, ou uma síndrome, caracterizada por broncoespasmos reversíveis, como também moveu o eixo terapêutico da ação broncodilatadora simples para o controle da infla-

mação crônica das vias aéreas, fazendo dos antiinflamatórios (principalmente os corticosteróides inalatórios) o principal grupamento medicamentoso da asma. Modernamente, a inflamação das vias aéreas é considerada o principal fator na patogênese e na determinação das manifestações clínicas da asma. Diversas são as células e os mediadores envolvidos na asma que, conjugados a mecanismos neurais e à repetição/persistência dos estímulos lesivos às vias aéreas, levam ao estágio irreversível da alteração estrutural do brônquio: o *remodelamento brônquico*. Tudo leva a crer que essa alteração da arquitetura brônquica, tornando as vias aéreas cada vez mais fortemente hiper-responsivas aos estímulos broncoespásticos, seja a principal responsável pela cronicidade da asma. Há indícios de que o remodelamento brônquico aconteça a partir

* Médico do Centro de Referência Prof. Hélio Fraga, FNS, MS.

Endereço para correspondência: Rua do Catete, 311 /710 - CEP 22220-001 - Rio de Janeiro, RJ

Artigo recebido para publicação no dia 13/01/1998 e aceito no dia 02/02/1998, após revisão.

do 2º ano pós-início dos sintomas asmáticos, caso tratamento antiinflamatório efetivo não seja instituído.

O envolvimento das diferentes células é complexamente articulado por linfocinas, mediadores e outros produtos celulares, e a esse conjunto de ações e efeitos costuma chamar-se de "cascata inflamatória". O regente dessa orquestra celular parece ser o linfócito T, mais precisamente o TH2. Os corticosteróides têm ação sobre grande parte das ativações / ações / efeitos celulares, inibindo / antagonizando / bloqueando, o que faz deles o principal agente antiasmático. Entretanto, apesar de não estar estabelecido o grau de importância dos mecanismos inflamatórios não atingidos pelos corticosteróides, estudos vêm sendo realizados visando ao desenvolvimento de fármacos ativos nesses pontos, que possam somar-se positivamente ao esquema terapêutico. Nessa linha, recentemente foram desenvolvidos "antileucotrienos", ou seja, substâncias que bloqueiam sua formação ou seus efeitos. Como são fármacos recentes, seu real papel/valor no tratamento da asma ainda está por ser definido e, para isso, o tempo e a experimentação clínica controlada são os instrumentos mais precisos.

O presente trabalho tem como objetivo sintetizar alguns aspectos considerados relevantes sobre o papel dos leucotrienos na asma e sobre sua antagonização no tratamento do asmático.

Leucotrienos e a cascata inflamatória

Asma e alergia costumam ter relações íntimas. É comum que a complexa série de eventos inflamatórios presentes na árvore brônquica tenham início com um processo de sensibilização das vias aéreas por antígenos inaláveis. O passo inicial da cascata imunológica se dá através do reconhecimento do antígeno pelo sistema imune. A partir daí, o linfócito T é ativado e uma série de linfocinas é produzida, levando à ativação de eosinófilos e à produção de IgE, entre outras conseqüências. O antígeno processado em pequenos fragmentos peptídeos pelas células apresentadoras de antígenos (macrófagos, células dendríticas, linfócitos B) liga-se às moléculas do complexo principal de histocompatibilidade na superfície dessas células. O contato posterior das células apresentadoras de antígenos com o linfócito CD4+ promove o conhecimento da estrutura antigênica pelos últimos (sen-

sibilização). A partir desse ponto, quando um segundo contato acontece, a célula T é ativada, prolifera, e sintetiza "mensageiros intracelulares" (citocinas). Esse segundo contato, essencial para a ativação do linfócito T, pode ser uma interação entre uma citocina - interleucina-1 (IL-1), p. ex. e um receptor de citocina, ou uma interação entre proteínas de superfície celular (B7, nas células apresentadoras de antígenos) e moléculas CD28, presentes na superfície do linfócito T, p. ex.

A ativação dos linfócitos T dá início a um processo de amplificação da resposta inflamatória, atraindo/ativando outras células e afetando sistemas neurais da árvore brônquica, provocando uma série de interações que resultarão, em última instância, na redução do calibre brônquico e conseqüente obstrução ao fluxo aéreo. Poder-se-ia dizer que a asma é um produto do desequilíbrio celular nas vias aéreas. Se considerado o linfócito T, esse desequilíbrio fica aparente quando se constata que o balanço entre o TH1 (que produz interferon-alfa (que inibe síntese de IgE) e IL-2 (que ativa macrófagos e células T), mas não produz IL-4 (que estimula os linfócitos B a produzirem IgE) e IL-5 (que ativa eosinófilos), e o TH2 (que produz IL-4 e IL-5), favorece esse último. Como resultado desse desequilíbrio, diversas células e mediadores são lançados nas vias aéreas (Quadro 1), onde promoverão todas as alterações anatomopatológicas e funcionais observadas na asma.

Quadro 1

Células e mediadores envolvidos na asma.

Células	Mediadores
Mastócitos	Histamina
Eosinófilos	Leucotrienos
Macrófagos	Prostaglandinas
Linfócitos T	Fator ativador de plaquetas
Células epiteliais	Bradicina
Neutrófilos	Adenosina
Plaquetas	Citocinas
Fibroblastos	Anafilotoxinas
Basófilos	Taquicininas
Neurônios	Endoteliais
Monócitos	Fator de crescimento

Células endoteliais	Outros
Células dendríticas	diminuída
Outras	diminuída
Doenças do colágeno	diminuída
restrições extra-pulmonares (fraqueza muscular, deformidade esquelética, doença pleural)	diminuída
hemorragias pulmonares	aumentada

O eosinófilo é uma das principais células responsáveis pelo dano tecidual observado na asma. Seu citoplasma contém grânulos protéicos básicos (proteína básica principal, proteína catiônica eosinofílica, peroxidase eosinofílica, neurotoxina derivada do eosinófilo) ricos em arginina e lesivos ao epitélio respiratório. O eosinófilo também produz mediadores lipídicos (fator ativador de plaquetas e leucotrieno C4 (LT C4) capazes de promover broncoconstrição e edema, além de produzir citocinas (IL-5), o que amplifica ainda mais o processo inflamatório.

Anatomopatologicamente, a asma é caracterizada por um infiltrado celular crônico nas vias aéreas, no qual predominam eosinófilos e linfócitos. Essa anormalidade, em conjunto com a descamação epitelial, com maior massa de musculatura lisa peribrônquica, com o edema do epitélio brônquico e com tampões mucosos endobrônquicos formam a base da hiper-responsividade brônquica (HRB) e da obstrução ao fluxo aéreo. Conforme citado anteriormente, essa plêiade de anormalidades estruturais e funcionais é produto da ação de células e de mediadores "desequilibrados" nas vias aéreas. Esse "desequilíbrio", por sua vez, possivelmente é a expressão de anormalidades genéticas moduladas pelo meio ambiente.

Entre os diversos mediadores envolvidos na patogênese da asma, os leucotrienos ocupam papel de destaque (1). Há indícios crescentes de que os leucotrienos, particularmente os cisteínicos (LTs C4, D4 e E4), têm participação importante no processo inflamatório das vias aéreas asmáticas. São potentes broncoconstrictores da musculatura lisa peribrônquica, estimulam neurônios aferentes, induzem a permeabilidade microvascular e o ede-

ma, estimulam a secreção de muco e o transporte iônico através das células epiteliais (2,3). Além disso, o LTD4 tem sido implicado na maior proliferação da musculatura lisa do brônquio (4) e o LTE4 aumenta a HRB atraindo/ativando eosinófilos na mucosa brônquica (5).

Historicamente, o estudo dos leucotrienos teve início há mais de 50 anos, quando Kellaway e Trethewie demonstraram que os pulmões de cobaio sensibilizados, ao serem estimulados por antígenos, liberavam uma substância que contraía a musculatura lisa (6). Essa substância foi então chamada *substância de reação lenta* e, posteriormente, denominada *substância de reação lenta de anafilaxia* (SRS-A). Na década de 50, diversos trabalhos científicos demonstraram que a SRS-A era um potente constrictor brônquico e que quantidades elevadas dela eram liberadas pelos pulmões asmáticos, sugerindo sua participação no processo asmático (7). Na década de 70, foi demonstrado que a SRS-A era, na verdade, um conjunto de metabólitos do ácido araquidônico (AA) (8) composto por três leucotrienos cisteínicos - LTs C4, D4 e E4. Desde então, evidências crescentes apontam para o íntimo envolvimento destes agentes com o processo inflamatório característico da asma. Nas vias aéreas, são potentes indutores da contração da musculatura lisa, da vasodilatação, da secreção de muco (LT B4) e do recrutamento de eosinófilos.

Os leucotrienos não existem armazenados nas células. São sintetizados a partir do ácido araquidônico pela ação da enzima fosfolipase A (FLA2) sobre os fosfolipídeos da membrana nuclear. Subseqüentemente, o ácido araquidônico é metabolizado ou pela enzima 5-lipoxigenase (5-LO), gerando leucotrienos, ou pela cicloxigenase, levando à formação de prostaglandinas e tromboxano (Figura 1). Os leucotrienos cisteínicos, aparentemente os mais ligados ao processo inflamatório da asma, são produzidos a partir de diversas células inflamatórias, incluindo eosinófilos (7,9), mastócitos (10), macrófagos (11), monócitos (12) e basófilos (12) (Quadro 2), todas incluídas na patogênese da asma. Demonstrou-se que os LTs cisteínicos eram liberados após estimulação antigênica (6) e que seu nível no sangue de asmáticos é elevado quando comparado ao encontrado em não-asmáticos (13). São 100 vezes mais potentes que a histamina e 10.000 vezes mais potentes que a metacolina na indução do broncoespasmo (14). Os diversos efeitos observados experimen-

talmente - broncoconstricção, edema de mucosa brônquica, secreção de muco e infiltração celular - dos leucotrienos cisteínicos são apresentados nos Quadros 3-6. Todos são resultantes de sua ligação com um único receptor no homem - receptor de leucotrieno cisteínico do tipo 1.

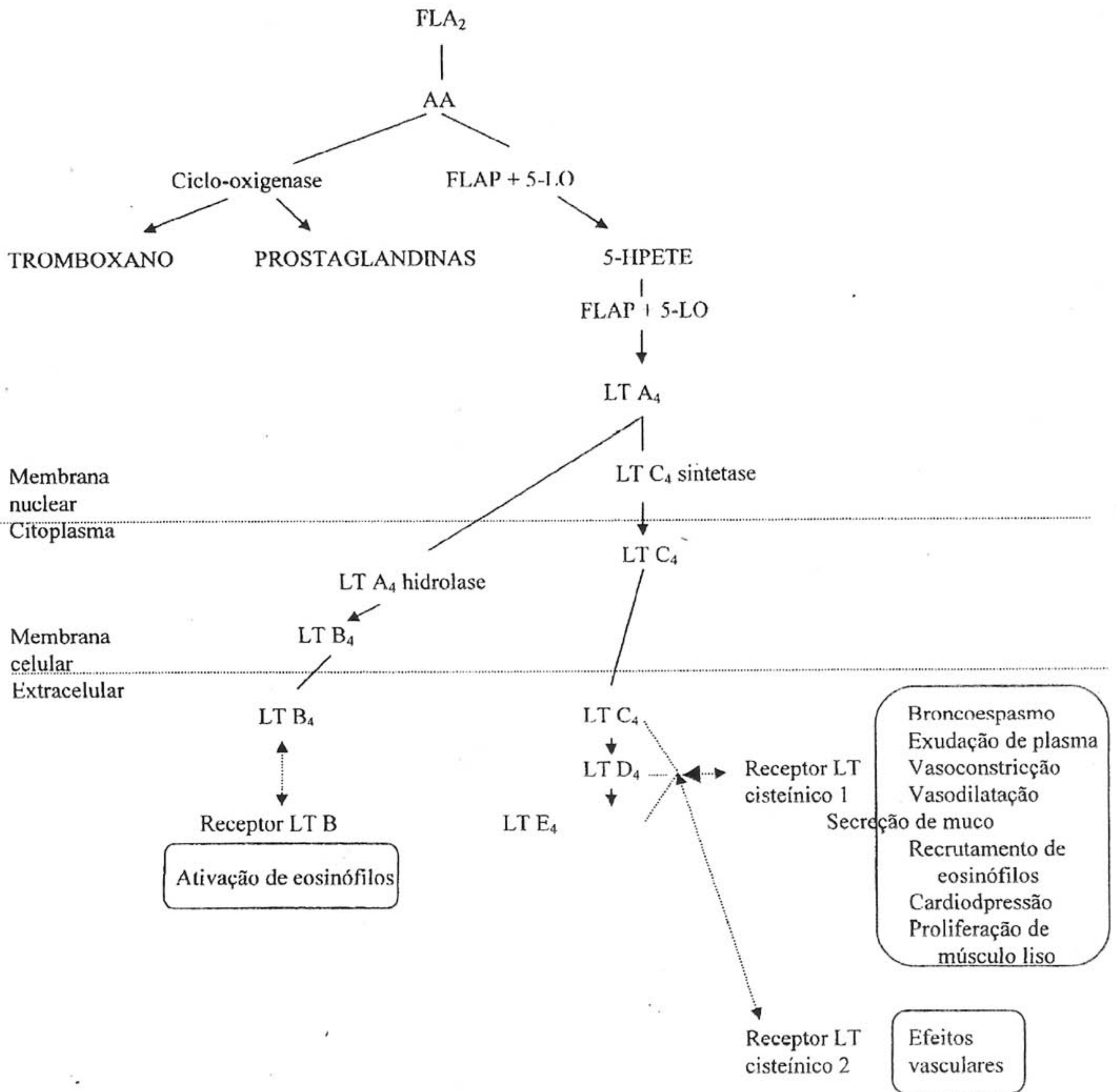
Quadro 2 - Produção relativa de leucotrienos a partir de células envolvidas na patogênese da asma

Célula	LTB4	LTC4
Macrófago alveolar	++++	+
Eosinófilo	+	+++
Mastócito pulmonar	+	++
Neutrófilo	+++	+

A síntese de leucotrienos é claramente determinada pela distribuição celular das enzimas e proteínas que governam a seqüência das reações biossintéticas. A ação da proteína ativadora da 5-lipoxigenase (FLAP) ativando a 5-LO inicia o metabolismo do ácido araquidônico (AA) na membrana nuclear, dando origem ao leucotrieno A4 (LT A4). Esse último, pela ação da LTA4 hidrolase, dá origem ao leucotrieno B4, cujo papel na asma ainda carece de determinação. Por outro lado, a ação da LT C4-sintetase sobre o LT A4 leva à formação de LT C4, do qual se originam o LT D4 e o LT E4. A distribuição da 5-LO está limitada às células mielóides, incluindo neutrófilos, eosinófilos, monócitos, macrófagos, mastócitos e basófilos. A LT C4-sintetase foi identificada em mastócitos, eosinófilos, células endoteliais e em plaquetas. A LT A4-hidrolase foi identificada no plasma humano, nos eritrócitos, nas células inflamatórias, no lavado broncoalveolar e nas células epiteliais das vias aéreas. Estudos imunohistoquímicos de tecido pulmonar de asmáticos e de não-asmáticos demonstraram a presença da 5-LO e da FLAP no epitélio ciliado, em macrófagos e em células subepiteliais inflamatórias, incluindo mastócitos e eosinófilos (15). Como essas enzimas estão distribuídas tanto entre células inflamatórias como entre não-inflamatórias, elas participam da síntese transcelular de leucotrienos (16,17). Monócitos e macrófagos,

quando adequadamente estimulados, liberam tanto LT B4 como LT D4, enquanto as outras células produzem um ou outro, mas não ambos. O leucotrieno B4 tem seu receptor específico (Receptor de LT B), e pode ser produzido pelos leucócitos polimorfonucleares e é metabolizado pelos neutrófilos (18). O papel do LT B4 ainda é obscuro. No pulmão humano, ele é um potente quimioattractante de neutrófilos (19), os quais, por sua vez, estão implicados na asma fatal, de evolução fulminante (20), e na asma noturna (21). Estudos *in vitro* demonstram que o LT B4 também exerce atração química sobre os eosinófilos, particularmente se eles já foram estimulados por um fator específico, como a IL-5 (22), por exemplo. O LT B4 induz o linfócito T a produzir IL-5 (23), o que está relacionado com a eosinofilia na asma e na atopia, e promove os efeitos da IL-4 estimulando a produção de IgE pelos linfócitos B. Já a produção a longo prazo dos LT cisteínicos, o que possivelmente é uma característica dos asmáticos, aponta para a determinação de três características cardinais do pulmão asmático: obstrução do fluxo aéreo, hiper-responsividade brônquica e eosinofilia. A interação dos LT cisteínicos com seus receptores certamente determina efeitos relevantes na patogenia da asma. Há indícios de que há mais de um receptor de leucotrienos cisteínicos. Atualmente, eles são classificados em dois tipos: 1 e 2. Essa divisão, por hora, tem como base a susceptibilidade e a resistência aos fármacos inibidores desses receptores. Entretanto, estudos em pulmão de cobaia indicam a existência de uma terceira subclasse de receptor cisteínico (LT Cis 3) (24). Para melhor compreensão do papel dos leucotrienos na asma será necessário não apenas caracterizar detalhadamente a estrutura molecular dos receptores como também desenvolver agonistas e antagonistas seletivos para cada subclasse de receptor. Apenas assim a definição exata do papel dos leucotrienos nas doenças pulmonares e extrapulmonares será possível. Fechando o círculo, há evidências *in vitro* (25), corroboradas por outras *in vivo* (26-29), de que citocinas elaboradas por linfócitos T ativados (IL-3, 4, 5 e outras) têm efeitos importantes no crescimento, sobrevivência e diferenciação de eosinófilos e mastócitos, direcionando a produção de leucotrienos por essas células, além de promoverem mudanças de isotipos de células B para a produção de IgE (30).

Figura 1 - Formação de leucotrienos a partir do ácido araquidônico e seus efeitos



Quadro 3 - Efeitos experimentais dos leucotrienos cisteínicos na broncoconstrição

Leucotrieno cisteínico	Potência	Efeito
LT C4, LT D4, LT E4	++	Potente broncoconstrictores in vivo e in vitro (2,31,32). Causam broncoconstrição em pessoas saudáveis e em asmáticos.
LT C4	++	Equipotente ao LT D4 (35). Início lento de ação devido à conversão para LT D4 (36).
LT D4	++	Duração da broncoconstrição 2,6 vezes maior que a provocada pela histamina (37). Equipotente ao LT C4 (31). Rápido início de ação (31). Provoca redução do VEF1 13% maior que a metacolina (38).
LT E4	+	30 a 100 vezes menos potente que o LT C4 e o LT D4 (35). Início rápido de ação (35). Agonista parcial do receptor do LT D4 (31,33,39, 40).

Quadro 4 - Efeitos experimentais dos leucotrienos cisteínicos no edema da mucosa*.

Leucotrieno cisteínico	Potência	Efeito
LT C4, LT D4, LT E4	++	Estimula o extravazamento de albumina e outras macromoléculas em modelos animais (41). Produz extravazamento de plasma e altera o tônus vascular, levando à mudanças no fluxo sanguíneo (42).

* - Edema acontece como resultado do aumento da permeabilidade vascular.
Outros mediadores estão envolvidos.

Quadro 5 - Efeitos experimentais dos leucotrienos cisteínicos na secreção de muco*

Leucotrieno cisteínico	Potência	Efeito
LT C4, LT D4, LT E4	+++	São alguns dos mais potentes secretagogos de muco conhecidos (43, 44).

* - Outros mediadores estão envolvidos.

Quadro 6 - Efeitos experimentais dos leucotrienos cisteínicos na infiltração celular

Leucotrieno cisteínico	Potência	Efeito
LT B4*	++	Produzido principalmente por neutrófilos. Desempenha papel pró-inflamatório: secretório e quimiotático (46). Induz adesão e passagem dos leucócitos pelo endotélio vascular, levando ao aumento da permeabilidade microvascular para proteínas plasmáticas (46).
LT E4	++	Estimulação com LT E4 leva ao recrutamento de eosinófilos e neutrófilos para a mucosa da via aérea (45). A infiltração eosinofílica e a liberação de leucotrienos cisteínicos formam a base para o mecanismo amplificador do recrutamento leucocitário para a mucosa asmática (45).

* - Exerce seu efeito através do receptor de leucotrieno B.

Efeitos dos antileucotrienos na asma

Os principais objetivos do tratamento da asma são reduzir os sintomas e normalizar a função pulmonar. Para atingi-los, mesmo nas formas não-graves da doença, na maior parte das vezes é necessário associar remédios. Atualmente, o arsenal terapêutico da asma inclui broncodilatadores, antiinflamatórios e antialérgicos (Quadro 7). Didaticamente, para fins de orientação ao asmático, a medicação é dividida em "de alívio" e "preventiva". Enquanto o primeiro grupo é indicado para anular os sintomas agudos, o segundo visa prevenir exacerbações e controlar a inflamação das vias aéreas. Nenhum dos remédios atualmente disponíveis tem a capacidade de "curar" a asma, embora alguns sejam efetivos "controladores" da doença. Ao mesmo tempo, o uso a longo prazo da medicação antiasmática está ligado a diversos problemas e limitações. Esse fato motiva a busca de outros fármacos que possam contribuir no tratamento da asma, o que levou ao desenvolvimento de um novo grupo de medicamentos antiasmáticos: os *antileucotrienos*.

Quadro 7 - Terapia farmacológica da asma

Preventiva	De alívio
Corticosteróides inalatórios	Beta 2 agonistas de ação rápida inaláveis
Corticosteróides sistêmicos	Beta 2 agonistas de ação rápida orais
Cromoglicato sódico	Corticosteróides sistêmicos
Nedocromil sódico	Anticolinérgicos
Teofilina de liberação lenta	Teofilina
Beta 2 agonistas de ação prolongada	
Antialérgicos	

A medicação antileucotriênica tanto pode inibir a formação de produtos do metabolismo do ácido araquidônico produzidos pela via da 5-LO, como antagonizar a ligação dos leucotrienos a seus receptores. Dessa forma, as drogas com atividade antileucotriênica que vêm sendo testadas em ensaios clínicos podem ser divididas em três grupos: *inibidores da 5-LO*, *inibidores da FLAP* e *antagonis-*

tas do receptor de leucotrienos cisteínicos do tipo 1 (Quadro 8). A inibição da biossíntese de leucotrienos ao nível da 5-LO tem vantagens teóricas sobre sua antagonização ao nível dos receptores. Nesse particular, o primeiro modo leva à inibição não apenas dos LT cisteínicos como também do LT B4, mediador de respostas inflamatórias através da ativação linfocitária (46).

Quadro 8

Fármacos com atividade na via 5-LO que mostraram efetividade em ensaios clínicos (47).

Inibidores da 5-LO	Inibidores da FLAP	Antagonistas do receptor LT cis 1
Zileuton	BAY X 1005	LY-171883
ZD 2138	MK-591	MK-571
	MK-886	MK-679
		ONO-RS-411
		RG-12525
		Pobilukast
		Zafirlukast
		Montelukast
		Pranlukast
		Sulukast

Os diversos ensaios terapêuticos realizados com os antileucotrienos visavam avaliar seu papel antagonizando alguns dos principais desencadeantes de sintomas agudos da asma. Abaixo, são sintetizados alguns dos resultados encontrados.

Asma induzida pelo exercício / hiperventilação isocápnica em ar frio - Embora o estímulo fisiopatológico da asma induzida pelo exercício (AIE) e da broncoconstrição resultante da hiperventilação isocápnica em ar frio (HIAF) seja comum - perda de água e de calor pelas vias aéreas - foi demonstrado que, enquanto um inibidor da 5-LO atenua a broncoconstrição provocada pela inalação de ar frio (48), são os antagonistas dos receptores de leucotrienos que são efetivos no controle da AIE (49).

Asma induzida pela inalação de alérgenos - O papel dos antileucotrienos no controle do broncoespasmo induzido pela inalação de antígenos ain-

da é passível de controvérsias. Ao mesmo tempo em que estudos indicam que eles bloqueiam as respostas imediata e tardia (50,51), outros não demonstram este efeito (52,53).

Asma induzida pela aspirina - O papel desses fármacos bloqueando a asma induzida pela ingestão de aspirina (AIA) está estabelecido (54-56). Postula-se que a sensibilidade à aspirina seja devida ao desvio do metabolismo do AA para a via da 5-LO pela inibição da ciclo-oxigenase pelo ácido acetilsalicílico e por outros antiinflamatórios e analgésicos não-esteroidais (AINE). Essa hipótese é reforçada pela observação de níveis elevados de LT E4 na urina de asmáticos sensíveis à aspirina quando por ela estimulados, o que não é encontrado em asmáticos não-sensíveis à aspirina quando estimulados da mesma forma (48,57). Essa diferença é observada mesmo em condições basais (58,59). Há evidências de que a ingestão de aspirina por indivíduos que apresentam AIA não só está associada com excreção urinária aumentada de LT E4 como, possivelmente, com a geração de produtos liberados pelos mastócitos (60). Diversos experimentos demonstraram que drogas que atuem na via da 5-LO melhoram a função pulmonar e, em alguns casos, inibem totalmente o espectro das respostas associadas à aspirina. Isso indica que a patobiologia desse quadro é totalmente dependente da elaboração de leucotrienos, fazendo dos antileucotrienos o tratamento de escolha dessa situação.

Asma induzida pelo fator ativador de plaquetas - A broncoconstrição induzida pela inalação do *fator ativador de plaquetas* (PAF) é um outro estímulo broncoconstrictor dependente dos LTs. Doses únicas de PAF inalável aumentam a excreção urinária de LT E4. Num estudo controlado, com grupo placebo, a dose única de 40 mg de Zafirlukast inibiu 59% da broncoconstrição provocada pelo PAF em voluntários normais (61).

Mais do que prevenir AIA, AIE, HIAF ou PAF, há indícios de que os antagonistas seletivos dos leucotrienos são também efetivos no tratamento continuado da asma. Embora os ensaios terapêuticos iniciais tenham sido feitos em portadores de formas leves da doença, o que dificulta aferir o grau de melhora da função pulmonar obtido (em geral os valores de VEF1 ou de PFE estão acima de 90% do predito), grande parte dos estudos evidencia efeitos benéficos. Inicialmente, supunha-se que os antagonistas dos leucotrienos não atuariam na presen-

ça de corticosteróides inaláveis (CSi), visto que a ação desses últimos, prevenindo a ativação da FLA2, seria maior (62). Entretanto, sabe-se hoje que os corticosteróides não são particularmente efetivos no bloqueio da produção de leucotrienos pós-exposição alergênica, tornando os antileucotrienos importantes coadjuvantes terapêuticos (56). Já foi demonstrada a ação broncodilatadora dos antagonistas dos receptores dos leucotrienos cisteínicos, sugerindo que esse grupo de LTs contribua para o tono basal da via aérea (63). A ação broncodilatadora é aditiva à do salbutamol, mesmo em pacientes em uso de CSi (58). Característica importante de um remédio para a asma (64).

Nos asmáticos que mantêm padrão obstrutivo fixo, o uso experimental de antileucotrienos parece causar broncodilatação por mecanismos diferentes daqueles envolvidos com a ação dos agentes beta 2 agonistas (63,65,66). O rápido efeito broncodilatador dos fármacos que atuam na via da 5-LO sugere que a ação dos leucotrienos sobre seus receptores seja um dos componentes da redução do calibre das vias aéreas (67). Naqueles asmáticos cronicamente sintomáticos, alguns estudos demonstram que, na forma dose-dependente, o uso de antileucotrienos pode reduzir a necessidade de beta 2 de alívio, a interferência com o sono e a sintomatologia (68,69). Ainda há especulação sobre os mecanismos pelos quais os antileucotrienos seriam úteis nos asmáticos cronicamente sintomáticos. Uma possibilidade estaria ligada à ação dos leucotrienos modulando o tono da musculatura lisa brônquica, o edema das vias aéreas e, possivelmente, a inflamação brônquica.

Indiscutivelmente, os antileucotrienos têm potencial como agentes antiasmáticos. Embora o combate a um único grupo de mediadores possa ser cercado de ceticismo, dado o grande número de células e mediadores envolvidos no complexo mecanismo da asma (Isso, se for apenas *um* complexo mecanismo de *uma única* doença), a experimentação clínica cuidadosamente controlada demonstra a efetividade dessa abordagem terapêutica. As formulações mais recentes dos antagonistas dos receptores dos leucotrienos cisteínicos (Zafirlukast, MK-571 e Pobilukast) foram pelos menos 200 vezes mais potentes que os antagonistas do LT D4 iniciais (70). São efetivos e bem tolerados pelas vias oral, intravenosa e inalatória (70). Além disso, os antagonistas dos leucotrienos aparentemente têm ação broncodilatadora aditiva à obtida

com os beta 2 agonistas. Ao mesmo tempo, alguns estudos preliminares indicam efeito antiinflamatório nas vias aéreas. Finalmente, ao contrário da maior parte dos remédios para a asma, os antileucotrienos podem ser usados pela via oral. Até o momento, prefere-se a via inalatória pelas razões clássicas: 1) menor dose; 2) velocidade de ação e 3) menor grau de efeitos sistêmicos. Entretanto, é indiscutível que um remédio que possa ser usado pela via oral sem maiores efeitos indesejáveis é uma alternativa melhor e mais aceitável.

Mais do que a ação benéfica dos antileucotrienos na asma, o ponto mais adequado de inserção desse grupo medicamentoso no esquema terapêutico é motivo de discussão entre especialistas no momento. Novamente aí, talvez apenas o tempo e a experimentação clínica controlada possam responder a essa questão. Estudos a longo prazo que melhor avaliem os efeitos antiinflamatórios dos antagonistas dos leucotrienos; que os comparem com os CSI; que determinem seus efeitos e segurança entre as crianças; seu papel nas formas mais graves, etc, muito contribuirão para que possamos situá-los com maior propriedade no esquema terapêutico da asma. Pode ser que sejam uma alternativa para a elevação da dose dos corticosteróides inaláveis; pode ser que sua melhor inserção seja na fase de *step down*, após controle adequado dos sintomas e tentativa de retirada dos CSI. Talvez a experimentação não demonstre superioridade sobre os CSI, e indique que seu melhor papel será prevenindo as deteriorações agudas provocadas por desencadeantes específicos - aspirina, exercício, p. ex. Quem sabe sua maior vantagem seja o simples fato de serem efetivos pela via oral, o que os tornaria particularmente úteis naqueles pacientes com dificuldade de uso ou de adesão à via inalatória. Pode ser que sejam alternativas seguras para o uso da teofilina ou mesmo um agente profilático oral com propriedades broncodilatadora e antiinflamatória leve. Independentemente dos resultados alvissareiros dos ensaios clínicos com os antileucotrienos, deve-se ter em mente que, apesar de importantes geradores de alterações inflamatórias nas vias aéreas, os leucotrienos são um grupo dentre diversos mediadores inflamatórios envolvidos na patogênese da asma. Antagonizá-los diminui, mas não acaba com o processo inflamatório.

Agradecimento:

Agradeço à Maria Beatriz C. Campos pela correção gramatical deste texto.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1-Chung KF, Holgate ST. Leukotrienes: why are they important mediators in asthma? *Eur Respir Rev* 1997; 46: 259-263.
- 2-Dahlén S-E, Hedqvist P, Hammarstrom S et al. Leukotrienes are potent bronchoconstrictors of human bronchi. *Nature* 1980; 228: 486-496.
- 3-Drazen JM. Comparative contractile responses to sulfidopeptide leukotrienes in normal and asthmatic human subjects. *NY Acad Sci* 1988; 524: 289-297.
- 4-Bel EH, Van der Veen H, Kramps JA et al. Maximal airway narrowing to inhaled leukotriene D₄ in normal subjects. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 979-984.
- 5-Arm JP, Spur BW, Lee TH. The effects of inhaled leukotriene E₄ on the airway responsiveness to histamine in subjects with asthma and normal subjects. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82: 654-660.
- 6-Kellaway CH, Trethewie ER. The liberation of a slow-reacting smooth muscle-stimulating substance in anaphylaxis. *Quarterly Journal of Experimental and Physiological Cogn, Medical Science* 1940; 30: 121-145.
- 7-Brocklehurst WE. The release of histamine and formation of a slow-reacting substance (SRS-A) during anaphylactic shock. *Journal of Physiology* 1960; 151: 416-435.
- 8-Samuelsson B, Dahlen SE, Lingren Ja et al. Leukotrienes and lipoxins: structures, biosynthesis and biological effects. *Science* 1987; 237: 1171-1176.
- 9- Jorg A, Hendersen WR, Murphy RC et al. Leukotriene generation by eosinophils. *Journal of Experimental Medicine* 1982; 155: 390-402.
- 10-Schleimer RP, MacGlashan DWJr, Peters SP et al. Characterization of inflammatory mediator release from purified human lung mast cells. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 614-617.
- 11-Samuelsson B. Leukotrienes: mediators of immediate hypersensitivity reactions and inflammation. *Science* 1983; 220: 568-575.
- 12-MacGlashan DWJr, Schleimer RP, Peters SP et al. Comparative studies of human basophils and mast cells.. *Federation Proceedings* 1983; 42: 2504-2509.
- 13-Arm JP, Lee TH. Sulphidopeptide leukotrienes in asthma. *Clinical Science* 1993; 84: 501-510.
- 14-Dahlén B. Leukotrienes as mediators of asthma induced by aspirin and allergens. In *Leukotrienes as Mediators of Asthma Induced by aspirin and Allergen* (Thesis) pp. 1-68, 1993.
- 15-Haley K, Sunday M, Reilly J et al. Immunolocalization of five lipoxygenase activating protein and five lipoxygenase in normal and asthmatic lung. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: A677 (Abstract)

- 16-Feinmark SJ, Cannon PJ. Endothelial cell leukotriene C4 synthesis results from intercellular transfer of leukotriene A4 synthesized by polymorphonuclear leukocytes. *J Biol Chem* 1986; 261: 16466-16472.
- 17-Bigby TD, Lee DM, Meslier N, Gruenert DC. Leukotriene A4 hydrolase activity in human airway epithelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1989; 164: 1-7.
- 18-Hansson G, Lindgren JA, Dahlén SE, Hedqvist P, Samuelsson B. Identification and biological activity of novel omega-oxidized metabolites of leukotriene B4 from human leukocytes. *FEBS Lett* 1981; 130: 107-112.
- 19-Koh YY, Dupuis R, Pollice M, Albertine KH, Fish JE, Peters SP. Neutrophils recruited to the lungs of humans by segmental antigen challenge display a reduced chemotactic response to leukotriene B₄. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1993; 8: 493-499.
- 20-Sur S, Crotty TB, Kephart GM et al. Sudden-onset fatal asthma. A distinct entity with a few eosinophils and relatively more neutrophils in the airway submucosa? *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 713-719.
- 21-Martin RC, Cicutto LC, Smith HR, Ballard RD, Szeffler SJ. Airways inflammation in nocturnal asthma. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 351-357.
- 22-Sehmi R, Wardlaw AJ, Cronwell O, Kurihawa K, Waltmann P, Kay AB. Interleukin-5 selectively enhances the chemotactic response of eosinophils obtained from normal but not eosinophilic subjects. *Blood* 1992; 79: 2952-2959.
- 23-Yamaoka KA, Kolb JP. Leukotriene B₄ induces interleukin 5 generation from human T lymphocytes. *Eur J Immunol* 1993; 23: 2392-2398.
- 24-Tudhope SR, Cuthbert NJ, Abram TS et al. BAY u9773, a novel antagonist of cysteinil-leukotrienes with activity against two receptor subtypes. *Eur J Pharmacol* 1994; 264: 317-323.
- 25-Robinson DS, Hamid Q, Ying S et al. Predominant TH-2 like bronchoalveolar T lymphocyte populations in atopic asthma. *N Engl J Med* 1992; 326: 298-304.
- 26-Hamid Q, Azzawi M, Ying S et al. Expression of mRNA for interleukin 5 in mucosal bronchial biopsies from asthma. *J Clin Invest* 1991; 87: 1541-1546.
- 27-Wierenga EA, Snock M, De Groot C et al. Evidence for compartmentalisation of functional subsets of CD4+ T lymphocytes in atopic subjects. *J Immunol* 1990; 144: 4651-4656.
- 28-Kay AB, Ying S, Varney V et al. Messenger RNA expression of the cytokine gene cluster, interleukin 3 (IL-3), IL-4, IL-5 and GM-CSF in allergen induced late phase cutaneous reactions in atopic subjects. *J Experim Med* 1991; 173: 775-778.
- 29-Durham SR, Ying S, Varney et al. Cytokine messenger RNA expression for IL-3, IL-4, IL-5 and GM-CSF in the nasal mucosa after local allergen challenge. *J Immunol* 1992; 148: 2390-2394.
- 30-Taylor IK, Shaw RJ. The mechanisms of action of corticosteroids in asthma. *Respir Med* 1993; 87: 261-277.
- 31-Holroyde MC, Altounyan REC, Cole M et al. Bronchoconstriction produced in man by leukotrienes C and D. *Lancet* 1981; 2: 17-28.
- 32-Weiss JW, Drazen JM, Coles N et al. Bronchoconstrictor effects of leukotriene C in humans. *Science* 1982; 216: 196-198.
- 33-Grifflin M, Weiss JW, Leitch et al. Effects of leukotriene D on the airway of asthma. *N Engl J Med* 1983; 308: 436-439.
- 34-Adelroth E, Morris MM, Hargreave FE et al. Airway responsiveness to leukotrienes C₄ and D₄ and to methacholine in patients with asthma and normal controls. *N Engl J Med* 1986; 315: 480-484.
- 35-Davidson AB, Lee TH, Scanlon PD et al. Bronchoconstrictor effects of LT E₄ in normal and asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 333-337.
- 36-Drazen JM. Comparative contractile responses to sulfidopeptide leukotrienes in normal and asthmatic human subjects. *Annals New York Academy of Sciences* 1988; 524: 289-297.
- 37-Barnes NC, Piper PJ, Costello JF. Comparative effects of inhaled leukotriene C₄, leukotriene D₄ and histamine in normal human subjects. *Thorax* 1984; 39: 500-504.
- 38-Bel EH, Vand Der Veen H, Kramps JA et al. Maximal airway narrowing to inhaled leukotriene D₄ in normal subjects. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 979-984.
- 39-Israel E, Robin JL, Drazen JM. Differential effects of calcium channel blockers on leukotriene C₄ and D₄ induced contractions in guinea pig pulmonary parenchymal strips. *J Pharmacol and Exper Therap* 1987; 243: 424-429.
- 40-Drazen JM. Leukotrienes. *Asthma and Rhinitis* 1995; 64: 838-851 (Eds Busse WW, Holgate ST) Blackwell Scientific Publications, London.
- 41-Piacentini GL, Kaliner MA. The potential roles of leukotrienes in bronchial asthma. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: S96-99.
- 42-Dahlén SE, Bjork J, Hedqvist P et al. Leukotrienes promote plasma leakage and leukocyte adhesion in post capillary venules: in vivo effects with relevance to the acute inflammatory response. *Proceedings from National Academy of Science USA* 1981; 78: 3887-3891.
- 43-Coles SJ, Neill KH, Reid LM et al. Effects of leukotrienes C₄ and D₄ on glycoprotein and lysozyme secretion by human bronchial mucosa. *Prostaglandins* 1983; 25: 155-170.
- 44-Peatfield AC, Piper PJ, Richardson PS. The effects of leukotriene C₄ on mucin release into the cat trachea in vivo and in vitro. *British J Pharmacol* 1982; 77: 391-393.

- 45-Laitinen LA, Laitinen A, Haahtela T et al. Leukotriene E₄ and granulocytic infiltration into asthmatic airways. *Lancet* 1993; 341: 989-990.
- 46-Hansson G, Lindgren JA, Dahlén S-E, Hedqvist P, Samuelsson B. Identification and biological activity of novel w-oxidized metabolites of leukotriene B₄ from human leukocytes. *FEBS Lett* 1981; 130: 107-112.
- 47-Israel E. Leukotriene inhibitors. *Asthma* 1997; 2: 1731-1736.
- 48-Israel E, Dermarkarian R, Rosenberg M, Sperling R, Taylor G, Rubin P, Drazen JM. The effects of a 5-lipoxygenase inhibitor on asthma induced by cold, dry air. *N Engl J Med* 1990; 323: 1740-1744.
- 49-Manning PJJ, Watson RM, Margolskee DJ, Williams VC, Schwartz JL, O'Byrne PM. Inhibition of exercise-induced bronchoconstriction by MK-571, a potent leukotriene D₄-receptor antagonist. *N Engl J Med* 1990; 323: 1736-1739.
- 50-Rasmussen JB, Eriksson L-O, Margolskee DJ, Tagari P, Williams VC, Andersson K-E. Leukotriene D₄-receptor blockade inhibits the immediate and late bronchoconstrictor responses to inhaled antigen in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 193-201.
- 51-Friedman BS, Bel EH, Buntinix A, Tanaka W, Han Y-HR, Shingo S, Spector R, Sterk P. Oral leukotriene inhibitor (MK-866) blocks allergen-induced airway responses. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 839-844.
- 52-O'Shaughnessy KM, Taylor IK, O'Connor B, O'Connell F, Thomson H, Dollery CT. Potent leukotriene D₄-receptor antagonist ICI 204,219 given by the inhaled route inhibits the early but not the late phase of allergen-induced bronchoconstriction. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 1431-1435.
- 53-Dahlén B, Zetterstrom, Bjorck T, Dahlén S-E. The leukotriene-antagonist ICI-204,219 inhibits the early airway reaction to cumulative bronchial challenge in atopic asthmatics. *Eur Respir J* 1994; 7: 324-331.
- 54-Lee TJ. Mechanisms of bronchospasm in aspirin-sensitive asthma. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 1442-1443.
- 55-Israel E, Fisher AR, Rosenberg MA, Lilly CM et cols. The pivotal role of 5-lipoxygenase products in the reaction of aspirin-sensitive asthmatics to aspirin. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 1447-1451.
- 56-Christie PE, Smith CM, Lee TJ. The potent and selective sulfidopeptide leukotriene antagonist, SK&F 104353, inhibits aspirin-induced asthma. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 957-958.
- 57-Knapp HR, Sladek K, FitzGerald GA. Increased excretion of leukotriene E₄ during aspirin induced asthma. *J L Clin Invest* 1992; 119: 48-51.
- 58-Christie PE, Tagari P, Ford-Hutchinson AW et al. Urinary leukotriene E₄ after lysine-aspirin inhalation in asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 1531-1534.
- 59-Kumlin M, Dahlen B, Bjorck T et al. Urinary excretion of leukotriene E₄ and 11-dehydro-tromboxane B₂ in response to bronchial provocations with allergen, aspirin, leukotriene D₄ and histamine in asthmatics. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 96-103.
- 60-Lee TJ, Smith CM, Arm JP, Christie PE. Mediator release in aspirin-induced reactions. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88: 827.
- 61-Kidney JC, Ridge SM, Chung KF, Barnes PJ. Inhibition of platelet-activating factor-induced bronchoconstriction by the leukotriene D₄ receptor antagonist ICI 204,219. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 147: 215-217.
- 62-O'Shaughnessy KM, Wellings R, Gillies B, Fuller RW. Differential effects of fluticasone propionate on allergen-evoked bronchoconstriction and increased urinary leukotriene E₄ excretion. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 1472-1476.
- 63-Gaddy JN, Margolskee DJ, Bush RK, Williams VC, Busse WW. Bronchodilatation with a potent and selective leukotriene D₄ (LTD₄) receptor antagonist (MK-571) in patients with asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 358-364.
- 64-Barnes NC, Black B, Syrett N, Cohn J. Reduction of exacerbation of asthma in multinational clinical trials with zafirlukast ("Acculate") (Abstract). *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154 Part 2:A802.
- 65-Hui KP, Barnes NC. Lung function improvement in asthma with a cysteinyl-leukotriene receptor antagonist. *Lancet* 1991; 337: 1062-1063.
- 66-Welch MJ, Nelson HS, Paull BR, Smith JA, Freiss G, Tobey RE. Effect of RG 12525, a new leukotriene antagonist, on pulmonary function of asthmatic adults. *Ann Allergy* 1994; 72: 348-352.
- 67-Impens N, Reiss TF, Teahan JA et als. Acute bronchodilatation with an intravenously administered leukotriene D₄ antagonist, MK-679. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 1442-1446.
- 68-Spector SL, Smith LJ, Glass M. Accolate Asthma Trialist Group. Effects of a 6 weeks of therapy with oral doses of ICI 204,219, a leukotriene D₄ receptor antagonist, in subjects with bronchial asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 618-623.
- 69-Israel E, Rubin P, Kemp J et al. The effect of inhibition of 5-lipoxygenase by zileuton in mild to moderate asthma. *Ann Intern Med* 1993; 119: 1059-1066.
- 70-Cheng JJB. Early efficacy data with a newer generation of LT D₄ antagonists in anti-asthma trials: early promise for a single mediator antagonist. *Pulmon Pharmacol* 1992; 5: 77-80.