

Como uso antileucotrienos no tratamento da asma

Leukotriene-modifying drugs in asthma treatment

Hisbello S. Campos

RESUMO*Pulmão RJ 2005; 14(1): 43-9*

O tratamento antiinflamatório ocupa a primeira linha no manejo de todos os graus de asma. Entretanto, embora os corticosteróides sejam os mais potentes antiinflamatórios disponíveis, eles não suprimem todos os mediadores inflamatórios envolvidos na reação asmática. Os leucotrienos, grupo de mediadores lipídicos gerados pelo metabolismo do ácido araquidônico, têm importante papel na patogênese da asma. Eles são broncoconstritores, aumentam a hiper-responsividade brônquica, a produção de muco e o edema de mucosa. Estimulam também a proliferação de células musculares lisas e o recrutamento de eosinófilos para as vias aéreas. Há evidências de que sua síntese ou liberação não sejam afetadas pela corticoterapia, o que faz com que fármacos que bloqueiem seus efeitos possam ser úteis. Foram demonstrados efeitos benéficos dos antileucotrienos no manejo de todos os estágios de gravidade da asma, havendo evidências de que, em determinados grupos de asmáticos, eles possam representar o tratamento adequado.

Descritores: asma, terapêutica, antagonista de leucotrienos.

ABSTRACT

Anti-inflammatory drug therapy is considered the first-line treatment in the management of all grades of asthma severity. Although corticosteroids are the most potent anti-inflammatory agent available, they do not suppress all inflammatory mediators involved in the asthmatic immune response. Leukotrienes, a group of lipid mediators generated from the metabolism of arachidonic acid, play an important role in the pathogenesis of asthma. They are bronchoconstrictors, increase bronchial hyperresponsiveness, mucus production and mucosal edema. They also enhance airway smooth muscle cell proliferation and eosinophil recruitment into the airways. There are evidences that their synthesis or release are not affected by corticosteroid administration what makes useful to have drugs able to block their effects. Beneficial effects of leukotriene-modifying drugs have been demonstrated in the management of all grades of asthma severity, and there is evidence that certain patient group may be particularly suitable for such therapy.

Keywords: asthma, therapeutics, leukotriene antagonists.

Introdução

Diversos fatores estão envolvidos na decisão do esquema medicamentoso a ser empregado no tratamento de um asmático. O primeiro compreende os mecanismos envolvidos na doença. O processo inflamatório único observado na asma é consequência de uma complexa interação entre todas as células presentes no pulmão e os diversos mediadores e

citocinas por elas produzidos, o que resulta na amplificação das respostas imunes aos antígenos inalados (hiper-responsividade brônquica) e leva à modificação da arquitetura brônquica (remodelamento), o que pode levar à cronicidade dos sintomas e disfunções. O segundo fator é representado pelo conhecimento existente sobre os mecanismos de ação e efetividade das opções terapêuticas. Atualmente, há

Médico do Centro de Referência Prof. Helio Fraga, MS.

Endereço para correspondência: Hisbello S. Campos. Rua do Catete, 311 / 708 Catete 22220-001 Rio de Janeiro – RJ.

Artigo recebido para publicação no dia 21/12/2004 e aceito no dia 15/01/2005, após revisão.

unanimidade entre os consensos de que a associação do corticosteróide inalatório ao beta 2 agonista de longa duração é o esquema medicamentoso que possibilita melhores resultados. Mesmo assim, o controle da doença ainda é deficiente, o que, provavelmente, justifica-se pelos seguintes fatores: preço da medicação, corticosteroidofobia, desinformação, dentre outros. Infelizmente, na elaboração dos consensos são usados o conhecimento e a experiência de profissionais renomados, sendo que a opinião dos doentes e de suas famílias é relegada a segundo plano, particularmente a das crianças e adolescentes asmáticos. Talvez essa seja uma das razões pelas quais o controle da doença ainda é inadequado em parcela significativa desse grupo etário. É possível que a corticosteroidofobia, certamente indevida se os cuidados adequados forem tomados, e a via inalatória sejam dois fatores grandemente responsáveis pelos fracassos terapêuticos. Outro fator, extremamente importante, é a aceitação daquela forma de tratamento pelo usuário. Dessa forma, no tratamento da asma, um ponto importante na definição de esquemas terapêuticos é levar em consideração o que crianças e adolescentes consideram apropriado ou não, assim como usar uma “bombinha” na frente dos outros. Certamente, parte deles prefere tomar um comprimido ou uma solução que atinja os resultados desejados. Independentemente daquilo que sabemos sobre as vantagens da via inalatória, temos que trabalhar considerando a realidade de que os doentes preferem a via oral¹. Finalmente, outro ponto a ser considerado é a heterogeneidade da asma, o que torna difícil padronizar a terapêutica. Nesse contexto, os antagonistas de leucotrienos (ALT) são alternativas efetivas para transpor os obstáculos citados.

Os leucotrienos são importantes na patogenia da asma

As alterações histopatológicas características da asma são produto do comportamento anormal de todas as células presentes no trato respiratório. A ativação dos mastócitos leva à liberação de mediadores inflamatórios, citocinas, proteases e quimiocinas que amplificam o processo inflamatório, além de promoverem a síntese de leucotrienos cisteínicos, que agem diretamente sobre o músculo liso peribrônquico, aumentando seu tônus e causando obstrução ao fluxo aéreo². Os eosinófilos são considerados os principais responsáveis pela maior parte das anormalidades teciduais e funcionais características da asma. Ao serem ativados, liberam diversos mediadores inflamatórios potentes: proteína básica principal (PBP), proteína

catiônica eosinofílica (PCE), peroxidase eosinofílica (PE), citocinas inflamatórias (interleucinas (IL) 3, 4 e 5; fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α); fator estimulador de colônias de granulócitos-macrófagos (GM-CSF), radicais reativos de oxigênio (RRO) e leucotrienos³. Os linfócitos T geram uma série de citocinas relevantes para a patogenia da asma e têm papel central na iniciação e na persistência da resposta inflamatória. Os macrófagos ativados contribuem para a patogênese da asma secretando uma ampla gama de mediadores inflamatórios, incluindo as IL-1 β , 6, 8 e 12, TNF- α e leucotrienos. Os neutrófilos também produzem uma série de mediadores inflamatórios, que incluem a IL-8, quimiocinas, RRO e leucotrienos, perpetuando a reação inflamatória. As células epiteliais⁴, as fibras musculares lisas⁵ e os fibroblastos⁶ também são fonte importante de mediadores inflamatórios, contribuindo para a patogênese da doença.

Dessa forma, depois de ativados, células epiteliais, mastócitos, macrófagos, neutrófilos, eosinófilos e fibroblastos liberam um grande número de mediadores inflamatórios incluindo histamina, proteases, fatores de crescimento, citocinas e leucotrienos. Esse conjunto de substâncias leva ao broncoespasmo, à hiper-responsividade brônquica (HRB), à hipertrofia e à hiperplasia da musculatura lisa, deposição de colágeno sob a membrana basal, ao desnudamento epitelial, à fibrose subepitelial, à hipersecreção de muco, à ativação dos nervos sensoriais, entre outros, todos contribuindo para a fisiopatologia da asma. A seguir, será comentado o papel dos leucotrienos na patogênese dessa doença.

Os leucotrienos (LT) são mediadores lipídicos sintetizados a partir do ácido araquidônico (AA), um constituinte normal da camada fosfolipídica presente na maior parte das membranas biológicas. Os LT são divididos em 2 grupos: os ácidos dihidroxi, como o B₄ (LTB₄), potente quimiotático de neutrófilos, e os cisteínicos (LTC₄, LTD₄ e LTE₄), potentes quimiotáticos de eosinófilos e broncoconstritores. Sua síntese é iniciada a partir de sinais biológicos (ativação de receptores, interação antígeno-anticorpo, alteração iônica no ambiente celular, aumento do cálcio intracelular, e frio, por exemplo) que ativam a fosfolipase A2 dando início ao metabolismo do AA. São gerados, então, um grupo de compostos farmacologicamente ativos, conhecidos como eicosanóides (prostaglandinas, tromboxano, leucotrienos e ácidos eicosatetraenóicos). O AA clivado da membrana celular interage com a proteína ativadora da 5 lipoxigenase (FLAP) e é metabolizado pela enzima 5-lipoxigenase (5-LO), gerando LT A₄, que é instável⁷ e

Quadro 1 - Efeitos dos leucotrienos na fisiopatologia da asma.

Leucotrienos	Tipo celular	Efeito
Cisteínicos (LTC ₄ , LTD ₄ , LTE ₄)	Músculo liso da via aérea	Proliferação / constrição
	Vaso sanguíneo da via aérea	Vazamento de plasma
	Glândula mucosa	Hipersecreção de muco
	Células inflamatórias	Quimiotaxia de eosinófilo
	Fibras nervosas	Liberação de acetilcolina
LTB ₄	Neutrófilos	Quimiotaxia e ativação

rapidamente convertido em LTC₄ ou LTB₄. Nos eosinófilos, mastócitos e macrófagos alveolares, o LTA₄ é transformado em LTC₄ pela adição de glutathione na posição C-6. A seguir, o LTC₄ é exportado para o espaço extracelular, onde é clivado, formando o LTD₄. Esse é então clivado pelas dipeptidases extracelulares dando origem ao LTE₄. Como todos os três contêm o aminoácido cisteína em sua molécula, são chamados de leucotrienos cisteínicos. Já nos neutrófilos e monócitos, o LTA₄ é convertido em LTB₄. A origem dos LT dentre as diferentes células do trato respiratório é variada. Eosinófilos e mastócitos geram essencialmente LT cisteínicos e pouco LTB₄. Monócitos e macrófagos secretam tanto o LTB₄ como os cisteínicos, enquanto os neutrófilos produzem principalmente o LTB₄. Os efeitos biológicos dos LT ocorrem através de seus receptores nas membranas celulares. No homem, foram identificados três tipos de receptores, embora deva haver mais⁸. Os LT não-cisteínicos (LTB₄) ativam os receptores BLT, enquanto os cisteínicos ativam os receptores cisteínicos 1 e 2 (CysLT₁ e CysLT₂). O primeiro deles parece ser o mais relevante na fisiopatologia da asma⁹. Os receptores BLT mediam, predominantemente, a quimiotaxia, ao passo que os receptores cisteínicos mediam a constrição do músculo liso da vasculatura pulmonar¹⁰.

A produção de LT está aumentada na asma, sendo 5 a 10 vezes maior que entre os não-asmáticos¹¹. Possivelmente, isso está relacionado à regulação positiva do RNA mensageiro para 5-LO e FLAP, induzida pelos níveis elevados de IL-5¹². As propriedades biológicas dos leucotrienos estão listadas no quadro 1. Os LT cisteínicos são broncoconstritores mil vezes mais potentes que a histamina¹³, mediam a HRB¹⁴, induzem a hipersecreção de muco¹⁵, comprometem a atividade mucociliar e aumentam a permeabilidade microvascular¹⁶. A ação do LTD₄ sobre seu receptor induz a proliferação de músculo liso¹⁷, efeito que pode ser bloqueado por antagonistas do receptor CysLT₁¹⁸.

Os antileucotrienos no tratamento da asma

A eficácia dos corticosteróides (CS) no tratamento da asma é incontestável. O espectro de ação antiinfla-

matória dos CS é amplo, dá-se em diferentes níveis e envolve múltiplos mecanismos. Estudos *in vivo* demonstraram que o uso de corticosteróides está associado à inibição de citocinas Th2 (IL-4, IL-5 e IL-13) e que pode promover a produção de

citocinas Th1 [interferon-gama (IFN-γ) e IL-12)]¹. Acredita-se que o efeito antiinflamatório dos CS esteja relacionado não só a sua ação inibitória na síntese de diversas citocinas [IL-1β, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, e IL-13, fator de necrose tumoral-alfa, fator estimulador de colônia de granulócito-macrófago (GM-CSF), proteína inflamatória de macrófago 1-α (MIP-1α)]², como também de enzimas [(óxido nítrico-sintase³, ciclo-oxigenase⁴, fosfolipase A₂ (PLA₂)⁵ e endotelina 1⁶]. Os efeitos antiinflamatórios dos CS também ocorrem por meio de outros mecanismos: a) aumento da síntese de lipocortina-1, que tem efeito inibitório sobre a PLA₂, inibindo a produção de mediadores lipídicos²⁴; b) aumento da síntese do inibidor da protease de leucócito secretório (SLPI)⁷, que é a antiprotease predominante nas vias aéreas; c) inibição da transcrição de genes que codificam receptores que mediam a ação de substâncias inflamatórias (substância P, por exemplo)⁸; d) redução da sobrevivência de certas células inflamatórias, como o eosinófilo⁹; e) efeito inibitório direto sobre a expressão de moléculas de adesão (ICAM-1 e selectina-E, por exemplo)¹⁰, importantes para a ampliação do processo inflamatório; f) efeito inibitório sobre a exudação plasmática nas vênulas pós-capilares nos locais da inflamação¹¹; g) redução no número de mastócitos na mucosa brônquica quando usado por longo prazo¹² e h) inibição da expressão aumentada de fatores inflamatórios no epitélio brônquico¹³. Entretanto, apesar de ampla, a ação dos CS não é capaz de suprimir todas as respostas inflamatórias da asma. Parte dos asmáticos, particularmente aqueles com formas mais graves da doença, mantêm-se sintomáticos e com provas de função respiratória comprometida¹⁴. Aparentemente, apesar de reduzirem a concentração de eosinófilos e de PCE nas vias aéreas de asmáticos graves, os CS não têm efeito sobre a quantidade de neutrófilos, fibrinogênio e IL-5¹⁵; seu efeito supressor sobre a produção de LT é limitado¹⁶. Dessa forma, como são mínimos ou inexistentes os efeitos dos CS sobre a síntese de LT, fica aberto um espaço para a inclusão de medicamentos que antagonizem os LT.

Os antileucotrienos (ALT) representam o único grupo de medicamentos realmente novo lançado no arsenal terapêutico da asma nas últimas décadas. Há diversos estudos demonstrando o valor benéfico dos ALT na prática clínica. Há quatro tipos de ALT: zafirlukast, montelukast, pranlukast e zileuton. Os três primeiros bloqueiam a ligação dos LT cisteínicos aos seus receptores (por isso também chamados de *antagonistas de receptores de leucotrienos*), enquanto o zileuton bloqueia a síntese dos LT, inibindo a 5-lipoxigenase¹⁷.

Na asma crônica persistente, o uso regular dos ALT melhora a função pulmonar, reduz significativamente a necessidade de beta 2 de alívio e os despertares noturnos em asmáticos leves a moderados¹⁸⁻¹⁹. Em asmáticos graves, que permanecem sintomáticos mesmo com altas doses de CS inalatórios, agregar um ALT reduz os sintomas e as crises de asma, assim como a necessidade de medicação de resgate ou de corticosteróide oral²⁰. O uso regular de antileucotrienos permite, também, reduzir a dose de CS inalatório necessária para manter o asmático controlado²¹.

Além do efeito antiinflamatório, os ALT também são broncodilatadores. A ação broncodilatadora desses fármacos indica que parte da obstrução das vias aéreas é causada pela produção dos LT durante a resposta inflamatória. O efeito broncodilatador é maior nos asmáticos com maior grau de broncoconstrição e sua magnitude é cerca da metade da atingida com os beta 2 agonistas. Os efeitos aditivos dos dois tipos de fármacos sugerem que eles tenham diferentes mecanismos de relaxamento brônquico, indicando que podem ser usados juntos no tratamento da broncoconstrição³⁵.

O papel benéfico dos ALT também é observado em determinadas situações particulares da asma. Por exemplo, na asma induzida por aspirina (AIA), situação presente em 3 a 8% dos asmáticos e que pode levar à morte²², o uso prévio de ALT previne as respostas fisiológicas à administração oral da aspirina²³. Outra situação é a asma induzida pelo exercício (AIE), situação presente em 70 a 80% dos asmáticos²⁴. Nesses doentes, assim como nas formas de asma induzida pela inalação de ar frio ou pela hiperventilação, o uso de ALT inibe a resposta broncoconstrictora²⁵. No tratamento da rinite, componente inseparável da asma na maior parte dos doentes, os ALT também têm valor.

O uso prático dos ALT

No quadro 2 são apresentadas situações nas quais o uso dos ALT deve ser considerado. Conforme comentado anteriormente, os corticosteróides constituem o que há de melhor para o tratamento da

asma, dentre as opções disponíveis. No entanto, a corticosteroidofobia e o risco de efeitos indesejáveis não podem ser ignorados. Particularmente entre as crianças, em parte das vezes, a prescrição de um corticosteróide pode significar “não-tratamento”, mesmo que os responsáveis afirmem estar usando a medicação recomendada. Outro fator que deve ser considerado é a incapacidade que algumas pessoas têm de usar adequadamente a via inalatória para administração da medicação. Principalmente nos extremos etários ou na presença de distúrbios neurológicos ou psiquiátricos, é freqüente observar esse tipo de dificuldade. Nesse panorama, o emprego de ALT é uma opção que pode trazer bons resultados. Na população de asmáticos que têm sintomas apenas quando usam antiinflamatórios não esteroidais ou quando fazem exercício vigoroso e prolongado, principalmente entre aqueles que se sentem constrangidos em usar uma “bombinha” na frente dos outros, o uso de ALT costuma ser suficiente para mantê-los controlados.

Quadro 2 – Indicações dos antileucotrienos na prática clínica.

Asma leve a moderada (monoterapia opcional); Tratamento de co-morbidades (rinite alérgica, urticária); Broncoconstrição induzida por exercício; Asma induzida por aspirina; Na impossibilidade de uso da via inalatória; Agente poupador de corticosteróide (particularmente na asma grave); Corticosteroidofobia.
--

Os ALT disponíveis em nosso mercado são o Montelukast e o Zafirlukast, ambos aprovados para crianças a partir dos 5 anos de idade. O primeiro tem apresentações de 5 e de 10 mg (os de 5 mg têm a forma mastigável), sendo administrado uma vez ao dia, nas doses de 5 mg para aqueles com até 15 anos de idade e de 10 mg para os maiores que 15 anos. O Zafirlukast é apresentado em comprimidos de 10 e de 20 mg, sendo usado na dose de 20 mg duas vezes ao dia entre adultos e crianças com 12 anos ou mais. No tratamento de crianças de 5 a 11 anos de idade, deve-se usar 10 mg, duas vezes ao dia. O uso do ALT durante gravidez e a lactação deve ser ponderado, dado que sua segurança na gestação humana não foi estabelecida, além de ser excretado no leite materno humano.

As situações clínicas nas quais os ALT podem ser usados foram comentadas acima. Uma vez iniciados, critérios ou indicadores devem ser definidos para nortear sua manutenção ou suspensão. Uma opção é usar os sintomas usados para indicar sua prescrição; caso fique evidente seu papel reduzindo ou

controlando esses sintomas, devem ser mantidos. Uma dúvida habitual tem relação com o tempo de uso. Infelizmente, ainda não se sabe a resposta. Essa questão é válida para qualquer opção medicamentosa; qual o tempo ideal de uso do corticosteróide? Meses? Anos? Por toda a vida? Segundo estudos de coorte bem conduzidos, um asmático grave será sempre um asmático grave, independentemente da resposta ao tratamento recebido. Para alguns, o controle da asma pode ser efetivo com determinado esquema terapêutico, enquanto os medicamentos estiverem sendo usados; sua suspensão implica recrudescimento dos sintomas. Para outros, períodos de meses ou poucos anos de tratamento são seguidos por controle total dos sintomas por longos espaços de tempo, ou mesmo por toda a vida. Um fator importante deve ser lembrado em qualquer tratamento prolongado: a vontade do doente. É improvável que alguém, assintomático por longo período, continue usando medicamentos com riscos potenciais e que representam despesas elevadas. Nem sempre é o médico que define o fim do tratamento; na maior parte das vezes, a decisão é do usuário.

Habitualmente, o ALT é bem tolerado, mas sua administração pode estar associada a cefaléias e distúrbios gastrintestinais. Esses sintomas geralmente são leves. Embora raros, foram descritos: erupções cutâneas, incluindo formação de bolhas; dispepsia, diarreia e cefaléia; reações de hipersensibilidade, incluindo urticária e angioedema; edema dos membros inferiores; manchas roxas, distúrbios de sangramento; agranulocitose; alterações na função hepática, que se apresentam como perda de apetite, dor na região do fígado, coceira, cansaço, mal-estar e icterícia. Podem ocorrer elevações nas transaminases séricas durante o tratamento com ALT. Essas elevações, normalmente assintomáticas e transitórias, podem representar evidência precoce de hepatotoxicidade; muito raramente foram associadas a danos hepatocelulares mais graves e insuficiência hepática. De qualquer modo, se surgirem sinais de agressão hepática, o uso de ALT deve ser suspenso. ALT não estão recomendados para pacientes com dano hepático, incluindo cirrose hepática. Raramente, pode surgir eosinofilia sistêmica, algumas vezes com padrões clínicos de vasculite sistêmica, consistentes com a síndrome de Churg-Strauss, que pode envolver vários sistemas corpóreos, incluindo eritema por vasculite, piora dos sintomas pulmonares, complicações cardíacas ou neuropatia. É importante lembrar que esses eventos foram associados a reduções na terapia oral com esteróides, não tendo sido estabelecida relação causal com o uso de ALT.

Não há descrição de interações medicamentosas significativas dos ALT com outros medicamentos, exceto com o warfarin. O uso combinado de ambos pode causar aumento de aproximadamente 35% no tempo máximo de protrombina.

Conclusão

O tratamento antiinflamatório é o grande pilar terapêutico de todas as formas de asma. Embora os CS sejam os mais potentes antiinflamatórios disponíveis, eles não controlam todo o espectro das respostas imunes presentes na asma. Os LT são mediadores lipídicos importantes na patogenia da doença, principalmente os LT cisteínicos, que produzem broncoespasmo, HRB, proliferação de músculo liso peribrônquico, produção excessiva de muco, edema de mucosa e eosinofilia na via aérea. Como os CS não inibem a produção ou a liberação dos LT, parece lógico agregar ALT no esquema medicamentoso da asma. Diversos estudos clínicos revelaram o valor benéfico dos ALT no manejo de diversas formas clínicas da doença. Particularmente no controle da AIE e da AIA, assim como nas situações nas quais a via inalatória representa um obstáculo, os ALT podem ser considerados medicamentos de primeira linha.

Agradecimento

Agradeço à Maria Beatriz Campos pela revisão gramatical feita nesse texto.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kelloway JS, Wyatt RA, Adlis SA. Comparison of patients' compliance with prescribed oral and inhaled asthma medications. *Arch Intern Med* 1994;154:1349-52.
2. Shimizu Y, Scharfz LB. Mast cell involvement in asthma. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven; 1997;87-104.
3. Bousquet J, Chanez P, Lacoste JY, Barneon G, Ghavanian N, Enander I, Venge P, Ahlstedt S, Simony-Lafontaine J, Godard P, et al. Eosinophilic inflammation in asthma. *N Engl J Med* 1990;323:1033-9.
4. Vignola AM, Chanez P, Siena L, Gagliardo R, Merendino AM, Bonsignore G, Bousquet J. Role of epithelial cells in asthma. *Pulm Pharmacol Ther* 1998;11:355-7.
5. Ghaffar O, Hamid Q, Renzi PM, Allakhverdi Z, Molet S, Hogg JC, Shore SA, Luster AD, Lamkhioued B. Constitutive and cytokine-stimulated expression of eotaxin by human airway smooth muscle cells. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1933-42.
6. Teran LM, Mochizuki M, Bartels J, Valencia EL, Nakajima T, Hirai K, Schroder JM. Th1- and Th2-type cytokines

- regulate the expression and production of eotaxin and RANTES by human lung fibroblasts. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999;20:777-86.
7. Woods JW, Evans JF, Ethier D, Scott S, Vickers PJ, Hearn L, Heibein JA, Charleson S, Singer II. 5-lipoxygenase and 5-lipoxygenase-activating protein are localized in the nuclear envelope of activated human leukocytes. *J Exp Med* 1993;178:1935-46.
 8. Drazen JM, Austen KF. Leukotrienes and airway responses. *Am Rev Respir Dis* 1987;136:985-98.
 9. Sarau HM, Ames RS, Chambers J, Ellis C, Elshourbagy N, Foley JJ, Schmidt DB, Muccitelli RM, Jenkins O, Murdock PR, Herrity NC, Halsey W, Sathe G, Muir AI, Nuthulaganti P, Dytko GM, Buckley PT, Wilson S, Bergsma DJ, Hay DW. Identification, molecular cloning, expression, and characterization of a cysteinyl leukotriene receptor. *Mol Pharmacol* 1999;56:657-63.
 10. Yokomizo T, Izumi T, Chang K, Takuwa Y, Shimizu T. A G-protein-coupled receptor for leukotriene B4 that mediates chemotaxis. *Nature* 1997;387:620-4
 11. Brunjzcel PL, Virchow JC Jr, Ribs S et al. Lack of increased numbers of low-density eosinophils in the circulation of asthmatic individuals. *Clin Exp Allergy* 1993;23:261-9.
 12. Salvi S, Semper A, Blomberg A, Holloway J, Jaffar Z, Papi A, Teran L, Polosa R, Kelly F, Sandstrom T, Holgate S, Frew A. Interleukin-5 production by human airway epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999;20(5):984-91
 13. Kurosawa M, Yodonawa S, Tsukagoshi H, Miyachi Y. Inhibition by a novel peptide leukotriene receptor antagonist ONO-1078 of airway wall thickening and airway hyperresponsiveness to histamine induced by leukotriene C4 or leukotriene D4 in guinea-pigs. *Clin Exp Allergy* 1994;24:960-8.
 14. Hisada T, Salmon M, Nasuhara Y, Chung KF. Cysteinyl-leukotrienes partly mediate eotaxin-induced bronchial hyperresponsiveness and eosinophilia in IL-5 transgenic mice. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:571-5.
 15. Wanner A, Salathe M, O'Riordan TG. Mucociliary clearance in the airways. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1868-902.
 16. Ahmed T, Greenblatt DW, Birch S, Marchette B, Wanner A. Abnormal mucociliary transport in allergic patients with antigen-induced bronchospasm: role of slow reacting substance of anaphylaxis. *Am Rev Respir Dis* 1981;124:110-4.
 17. Hay DW. Pharmacology of leukotriene receptor antagonists. More than inhibitors of bronchoconstriction. *Chest* 1997;111:355-455.
 18. Wang CG, Du T, Xu LJ, Martin JG. Role of leukotriene D4 in allergen-induced increases in airway smooth muscle in the rat. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:413-7.
 19. Hamid QA. Effects of steroids in inflammation and cytokine gene expression in airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:636-8.
 20. Barnes PJ. Anti-inflammatory actions of glucocorticoids: molecular mechanisms. *Clin Sci* 1998;94:557-72.
 21. Robbins RA, Barnes PJ, Springall DR, Warren JB, Kwon OJ, Buttery LD, Wilson AJ, Geller DA, Polak JM. Expression of inducible nitric oxide synthase in human bronchial epithelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1994;203:209-18.
 22. Mitchell JA, Belvisi MG, Akarasereenont P, Robbins RA, Kwon OJ, Croxtall J, Barnes PJ, Vane JR. Induction of cyclo-oxygenase-2 by cytokines in human pulmonary epithelial cells: regulation by dexamethasone. *Br J Pharmacol* 1994;113:1008-14.
 23. Barnes PJ. Molecular mechanisms of steroid action in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:159-68.
 24. Vittori E, Marini M, Fasoli A, de Franchis R, Mattoli S. Increased expression of endothelin in bronchial epithelial cells of asthmatic patients and effect of corticosteroids. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:1320-5.
 25. Abbinante-Nissen JM, Simpson LG, Leikauf GD. Corticosteroids increase secretory leukocyte protease inhibitor transcript levels in airway epithelial cells. *Am J Physiol* 1995;12:L601-6.
 26. Adcock IM, Peters M, Gelder C, Shirasaki H, Brown CR, Barnes PJ. Increased tachykinin receptor gene expression in asthmatic lung and its modulation by steroids. *J Mol Endocrinol* 1993;11:1-7.
 27. Owens GP, Hahn WE, Cohen JJ. Identification of mRNAs associated with programmed cell death in immature thymocytes. *Mol Cell Biol* 1991;11:4177-88.
 28. Cronstein BN, Kimmel SC, Levin RI, Martiniuk F, Weissmann G. A mechanism for the antiinflammatory effects of corticosteroids: the glucocorticoid receptor regulates leukocyte adhesion to endothelial cells and expression of endothelial-leukocyte adhesion molecule 1 and intercellular adhesion molecule 1. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89:9991-5.
 29. Carnuccio R, Di Rosa M, Guerasio B, Iuvone T, Satebin L. Vasocortin: a novel glucocorticoid-induced anti-inflammatory protein. *Br J Pharmacol* 1987;90:443-5.
 30. Schleimer RP. Effects of glucocorticoids on inflammatory cells relevant to their therapeutic application in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:559-69.
 31. Kwon OJ, Jose PJ, Robbins RA, Schall TJ, Williams TJ, Barnes PJ. Glucocorticoid inhibition of RANTES expression in human lung epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1995;12:488-96.

32. Wenzel SE, Szefer SJ, Leung DY, Sloan SI, Rex MD, Martin RJ. Bronchoscopic evaluation of severe asthma. Persistent inflammation associated with high dose glucocorticoids. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:737-43.
 33. Pizzichini MM, Pizzichini E, Clelland L, Efthimiadis A, Pavord I, Dolovich J, Hargreave FE. Prednisone-dependent asthma: inflammatory indices in induced sputum. *Eur Respir J* 1999;13:15-21.
 34. Yoss EB, Spannhake EW, Flynn JT, Fish JE, Peters SP. Arachidonic acid metabolism in normal human alveolar macrophages: stimulus specificity for mediator release and phospholipid metabolism, and pharmacologic modulation in vitro and in vivo. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1990;2:69-80.
 35. Drazen JM, Israel E, O'Byrne PM. Treatment of asthma with drugs modifying the leukotriene pathway. *N Engl J Med* 1999;340:197-206.
 36. Spector SL, Smith LJ, Glass M. Effects of 6 weeks of therapy with oral doses of ICI 204, 219, a leukotriene D4 receptor antagonist, in subjects with bronchial asthma. ACCOLATE Asthma Trialists Group. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;150:618-23.
 37. Barnes NC, Pujet JC. Pranlukast, a novel leukotriene receptor antagonist: results of the first European, placebo controlled, multicentre clinical study in asthma. *Thorax* 1997;52:523-7.
 38. Virchow JC, Hassall SM, Summerton I. Improved asthma control > 6 weeks with zafirlukast in patients on high dose inhaled corticosteroid. *Eur Respir J* 1997;10:437S.
 39. Tamaoki J, Kondo M, Sakai N. Leukotriene antagonist prevents exacerbation of asthma during reduction of high-dose inhaled corticosteroid: The Tokio Joshi-Ildai Asthma Research Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1235-40.
 40. Kumlin M, Dahlen B, Bjorck T, Zetterstrom O, Granstrom E, Dahlen SE. Urinary excretion of leukotriene E4 and 11-dehydro-thromboxane B2 in response to bronchial provocations with allergen, aspirin, leukotriene D4, and histamine in asthmatics. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:96-103.
 41. Knorr B, Matz J, Bernstein JA, Nguyen H, Seidenberg BC, Reiss TF, Becker A. Montelukast for chronic asthma in 6- to 14-year-old children: a randomized, double-blind trial. Pediatric Montelukast Study Group. *JAMA* 1998;279:1181-6.
 42. Anderson SD. Is there a unifying hypothesis for exercise-induced asthma? *J Allergy Clin Immunol* 1984;73:2:660-5.
 43. Meltzer SS, Hasday JD, Cohn J, Bleecker ER. Inhibition of exercise-induced bronchospasm by zileuton: a 5-lipoxygenase inhibitor. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:931-5. ■
-