REV PORT PNEUMOL V (3): 329-339

ARTIGO DE REVISAOIREVIEW ARTICLE

Antileucotrienos. As grandes

Antileukotrienes. Great expectations

MARIA JOAO MARQUES GOMES*

RESUMO

A Autora, numa breve passa em
revista a do conceito de asma. Reve o

papel dos leucotrienos no processo inflamatorio
cronico: broncoconstrictora, aumento da penneabilidade vascular, quimiotactismo, hiperse-de muco e aumento da reactividade bronqui-
ca. Refere-se aos varios tipos de antileucotrienos - inibidores da sintese e bloqueantes dos receptores-e as suas farmacologicas, bem como a sua clinic& e seu posicionamento no tratamen-
toda asma.

REV PORT PNEUMOL 1999; V (3): 329-339

Palavras,chave: Terapeutica da asma; Antileucotrie-nos; Zileuton; Zafirlukast; Montelukast.

• Professora Associada de Pneumologia da Faculdade de Cicncias Medicas da Univcrsidadc Nova de Lisboa. Chefe de de Pneumologia. Coordenadora do Departamento de Pneumologia do Hospital de Pulido Va.lentc. Lisboa

Recebido para 99.03.17
Aceite para 99.04.01

Maio/Junho 1999

ABSTRACT

The author reviews the concept of asthma and the role of leukotrienes in chronic inflammation of bronchial asthma: bronchoconstrition, bronchial hyperreadivity, increasing of vascular permeability, mucous hypersecretion and ceUular infiltration. PhamiacoJocical and clinical characteristics of

antileukotrienes and their place in the control of asthma are also reviewed.

REV PORT PNEVMOL 1999; V (3): 329-339

Key-words: Treatment of asthma; Antileukotrienes; Zileuton; Zafirlukast; Montelukast.

Vol. V N°3 329

REVIST A PORTUOUESA DE PNEUMOLOOIA

A Asma define-se como uma injlamato-ria cronica das vias aereas, em que varios tipos de celulas tem um papel, particularmente os mastocitos, eosino.filos e linfocilos r Nos individuos susceptive is esta injlama9io provoca episodios recorrentes de pieira, dispneia, opressio toracica e tosse, principal-mente 8 noire elou de madrugada. Estes sintomas estio habilualmente associados a uma /imitayio generali;ada mas variavel do jluxo aereo que e, pelo menos parcialmente, reversfve/ quer espontanea-mente querap6s rerapeutica. Esta in.flama((io causa tambem um aumenro da reacttvidade bronquica a varios estimulos" (46).
Para do processo inflamat6rio cr6nico, os doentes asmaticos podem sofrer epis6dios de infla-macrao aguda- exacerba¢es - caracterizados por uma infiltracrao intensa de celulas inflamat6rias, hipereac-tividade bronquica, do fluxo aereo e aparecimento de sintomas.
Esta cr6nica das vias aereas, caracte-riza-se pela contraccrao da musculatura lisa do.bron-quio, edema das vias aereas, infiltracrao celular e secrecrao de muco, envolvendo celulas inflamat6rias, que libertam grande variedade de mediadores da Sao inumeros os mediadores ate hoje identificados na asma, tendo os leucotrienos urn papel crucial.
Esta evolucrao do conceito de asma, conduziu nos ultimos anos a uma verdadeira revolucrao no trata-mento da asma, passando os anti-inflamat6rios, principal mente os corticoster6ides inalados, a terem urn papel crucial no controlo do processo inflamat6-rio e portanto da propria asma. Contudo, se bern que os resultados desta abordagem terapeutica tenham permitido uma enorme melhoria sintomatica e evolu-tiva da asma, e certo que ainda muito resta a fazer. Dai a necessidade de constante procura de outros farmacos, mais eficazes, de mais c6moda, capazes de motivarem uma melhor adesao
ao tratamento.

Sao actualmente incontaveis os trabalhos que comprovam a eficacia da terapeutica com corticoste-r6ides inalados no controlo da eficacia que se

330 Vol. VW 3

traduz numa melhoria dos sintomas e reduyao das exacerba¢es, melhoria dos parAmetros funcionais respirat6rios, uma do consumo de bron-codilatadores agonistas-P2

, como farmacos para
alivio dos sintomas, do numero de consultas e de idas aos serviyos de urgencia, etc ( 4, 1 1,23 ).

Leucotrienos e asma

No final dos anos 70, e conhecido urn novo grupo de mediadores derivados dos leucocitos, os leucotrie-nos· (7) com papel relevante como mediadores da asma bronquica.
Sao sintetizados a partir do acido araquid6nico, libertado pelos fosfolipidos de membrana, por da fosfolipase A2

• 0 acido araquid6nico,
pela via da 5-lipoxigenase (5LO) e transformado em leucotrienos. A 5-lipoxigenase contudo s6 tern capacidade para metabolisar o acido araquid6nico, ap6s se ligar a uma proteina de membrana designada por FLAP (5-lipoxigenase-activating protein). 0 acido araquid6nico e transformado em LTA 4 que por sua vez e metabolisado em LTB 4 ou em LTC 4

, e

este, em L TO 4 e L TE4

. Estes 3 ultimos sao designa-
dos por cisteinil-leucotrienos e actuam sobre os receptores cys-LT1

, enquanto que o LTB 4 actua sobre
os receptores BL T. Os receptores cys-L T 1 localizam--se no musculo liso, nas gl!ndulas mucosas, nas celulas inflamat6rias e noutros pontos das vias aereas
(38) (Fig. I).
Os cisteinil-leucotrienos tern biol6gicas muito potentes; que resultam da estimulayao dos referidos receptores nas vias aereas nas celulas inflamat6rias (Fig.2):
• broncoconstritora, accrao muito potente por contracyao do musculo liso bronquico ( 17), quer no individuo normal quer no doente asmatico. A sua inalacrao desencadeia uma broncoconstricrao superior a da metacolina (5)
e, no asmatico, uma hipereactividade a hista-mina que se mantem durante dias ( 1).
• Aumento da reactividade bronquica

Maio/Junho I 999

ANTILEUCOTRIENOS. AS GRANDES ESPERANCAS

Fosfolipldos da membrana celular

I Foafollpase A1
Acldo Arlulldonlco

Prostaglandlnas
Tromboxanos
Prostaclcllna

t

Fig. I - Sintese dos cisreinil · leucotrienos

lm unopatologia

daasma '

dos
Leucotrienos

Broncoconstricyao
Hipereactividade br6nquica
lnfilfragao por celulas inflamat6rias Hipersecreqao de muco
Edema

Fig. 2 -Jmunopa10logia da asma e acyoes dos leucotrienos

• Aumento da permeabilidade vascular. E outra
das importantes propriedades dos leucotrienos, ja que vai causar edema e espessamento da mucosae facil itar o tactismo de outros media-dores ao local da (26).
• Aumento da secrel(iiO de muco quer por esti-
das celulas produtoras de muco, quer
por nervosa (44).
• Recrutamento de celulas in.flamar6rias (6.34)
nomeadamente para os eosin6.filos (32.34).

Maio/Junho 1999

Estas acy0es silo precisamente as que descrevemos como caracteristicas da asma, sugerindo muito forte-mente o papel dos leucotrienos na asrna. Ha outras evidencias da dos leucotrienos na patogene-se da asma: sao produzidos por celulas nas vias aereas, sao detectados nos modelos humanos de asma, e em doentes asmaticos, durante as 0 L TE4 existe em quantidades aumentadas na urina dos indivi-duos com asma aJergica, ap6s alergenica. (63,64), ap6s o exercicio (8,21,43,30.53), ap6s a adrninis-

331

REVlSTA PORTUGUESA DE PNEUMOLOGIA

de acido acetil-salicllico (12,13), e durante as exacerba¢es agudas (10,55). Uma semana ap6s a estimulacao alergenica, assiste-se a uma
destes valores e da Tambem durante as exacerbacOes agudas, se assiste a urn au-mento dos nlveis de leucotrienos no sangue, no LLBA e na urina Os leucotrienos estao tam bern irnplicados na genese da asma de esforco, ja que o tratamento dos doentes com antagonistas dos leucotrienos antes do esforco inibem a resposta broncoconstrictora (43). Tambem na asma pela Aspirina® e outros anti-infla-mat6rios nao ester6ides os leucotrienos tern urn papel importante. A urina destes individuos tern niveis basais de L T A4 superior a dos indivfduos com asma sem a Aspirina® e dos indivlduos nonnais (56,57).
Os bloqueadores dos receptores cys-LT 1 demonstram capacidade para reduzirem a resposta asmatica precoce e a tardia (16,24,5 1,63.64). Sao celulas produtores de leucotrienos os eosin6flos, os mast6citos, os macr6fa-gos alveolares e os neutr6filos (Quadro I).

QUADROI
Celulas produtoras e estimulos desencadeantes dos leucotrienos

Celulas produtoras deL Ts Desencadeantes dos LTs

Eosin6filos Estimulos especificos
Mast6citos lgE
Bas<'>filos Endotoxinas
Mon6citos Complexos lgG
Neutr6filos Estimulos fagocitarios
Macr6fagos

Aotileucotrienos

0 conhecimento da import!ncia dos leucotrienos na asma, conduziram a pesquisa de farmacos capazes de interferirem com estes metabolitos. Estes novos farmacos- os antileucotrienos- constituem o primei-ro novo grupo dos farmacos surgidos nos ultimos 20 anos eo primeiro grupo dirigidos a urn alvo especlfi-co- os leucotrienos.

332

Actualmente existem varios grupos de farmacos com actividade antileucotrienos. Urn grupo capaz de inibir a accao da 5-lipoxigenase, outro que inibe a da FLAP, interferindo ambos com a sintese dos leucotrienos e outro grupo que inclui farmacos antagonistas dos receptores cysLT1

• 0 Zileuton
(Ziflo®) pertence ao primeiro grupo, ao segundo pertencem farmacos ainda em investigayao como os MK.-886, MK.59 1 e BAY -X-1 005, incluindo o terceiro o Montelukast (Singulair®), o Zafirlukast (Accolate®), o Pranlukast, etc.
Os estudos realizados mosrram a sua eficacia no controlo da asma, a sua seguranca e comodidade ( 16,20,22,27,28,29,31 ,33,35,37,39,40,41 ,42,52,59,60,61 ).

Caracterizam-se pela rapidezdo inlcio de 1-2 horas ap6s a oral. Os efeitos beneticos surgem logo no primeiro dia de e mantem-se ao Iongo do tratamento, noo surgindo wn agravamento "rebound" da asma ap6s a sua suspensao (38).
Os antileucotrienos inibem a broncoconstnyao induzida pel (58), pelo fiio e pelo exercicio (21) e reduzem a resposta imediata e tardia da asma (51). Tern tambem eficacia comprovada na asma provocada pela ingestao de acido acetil-salicilico e outros anti-inflamat6rios nao ester6ides. Cerca de 5 a 30% dos asmaticos sofrem de asma desencadeada por estes anti-inflamat6rios, forrnas de asma que exigem doses em geral elevadas de corttc6ides inalados ou mesmo sistemicos. A eficacia dos anti--leucotrienos nestes doentes ( 12. 13,33) e do maior interesse.
Estes farmacos tern comprovada eficacia clinica permitindo uma quer do uso dos corticoste-r6ides inalados quer do consumo de agonistas-P2

•

Num estudo realizado em doentes medicados com cortic6ides inalados (media de 1900 de BOP) associados a Pranlukast ou placebo, constatou-se uma de 50% da dose de cortic6ides inalados sem
perda de controlo da asma (62).
Existem alguns estudos que comparam a eficacia dos antileucotrienos com outros grupos de farmacos usados no controlo da asma. Num ensaio cUnico (45) comparou-se 20 mg de Zafirlukast duas vezes ao dia

Maio/Junho 1999

com I ,6 mg de cromoglicato diss6dico 4 vezes ao dia em doentes com asma ligeira-moderada durante 13 semanas. Ambos os farmacos foram mais eficazes que o placebo, tendo o Zafirlukast sido o mais efcaz nos doentes mais graves. Noutros estudos comparou--se o Zafirlukast com conicoster6ides inalados (35,49,65). Num dos estudos os doentes com asma ligeira foram medicados com 20 ou 80 mg de Zafirlu-kast ou com 200-250 J.lg de dipropionato de beclome-tasona durante 6 semanas. Ambos os farmacos foram eficazes e bern tolerados, mas a eficacia dos cortic6i-des foi maior (35).
Num estudo efectuado em doentes com asma moderada medicados com conic6ides inalados, a de Montelukas! permitiu reduzir em
47% a dose de cortic6ides inalados (41).
Uma das vantagens dos antileucotrienos e a sua administrac;:ao por via oral, pennitindo uma melhor adesao ao tratamento. Ringdal et al. (54) em 1997 analisou as preferencias referidas pelos doentes entre 2 terapeuticas de controlo, o Zafirlukast eo dipropio-nato de beclometasona, referindo 66% dos doentes preferencia pelo primeiro e 21% pelo segundo, niio referindo qualquer preferencia os restantes.
A comodidade da administrac;:iio, I a 4 vezes ao dia consoante o fannaco e. sobretudo, a boa toleran-cia siio outro dos aspectos a 'ter em conta.
Urn aspecto que tem sido amplamente discutido e o aparecimento de casos de sindroma de Churg--Strauss nos doentes rnedicados corn antileucotrienos. Ernbora os primeiro casos tenharn sido descritos ern doentes a fazerern Zafirlukast (66), neste momento ja ha descric;:oes em doentes submettdos a Montelukast (36.66). A Sindroma de Churg-Strauss e uma vasculite eosinofilica alergica granulomatosa, caracterizada pelo aparecimento tardio de asma. doenc;:a das vias aereas superiores e vasculite sistemica. A doenc;:a caracteriza-se numa primeira fase por rinite alergica em geral associada a sinusite e asma de tratarnento progressivamente mais diflcil; numa segunda fase surge eosinofilia periferica e infltrados pulmonares eosin6flos e agravamento da asma e finalmente, vasculite sistemica, geralmente acompanhada de

Maio/Junho 1999

ANTILEUCOTRIENOS. AS GRANDES ESPERANCAS

neuropatia periferica e doenc;:a cardiaca grave. A gravidade desta justifica os temores levanta-dos pelo uso dos antileucotrienos. Contudo o numero de casos descritos, I por cada 25.000 doentes-ano ( 15) medicados com estes farmacos, niio justifica os alannismos. Estes casos tem surgido sobretudo em doentes que para controlarem a asma necessitavam de fazer corticoster6ides ora is. Nestes doentes a Sindro-ma de Churg-Strauss surgiu alguns meses ap6s a suspensao dos corticoster6ides orais, pelo que se pen sa que estes doentes poderiam a part ida ja ter esta sindroma "mascarada" pela conicoterapia (66). Alias, verificou-se retrospectivamente que em 213 dos doentes descritos por Wechsler, ja havia sinais de Churg-Strauss.
No Quadro II descrevem-se as principais caracte-rfsticas de alguns dos farmacos an tileucotrienos.

Zileuton

Num estudo efectuado por Israel et al. (27.28) em doentes com asma lige1ra-moderada, o Zileuton administrado na dose de 600mg 4 vezes ao dia durante 4 semanas, mostrou eficacia e boa tolerancia: melhorou a func;:iio respirat6ria, reduziu os sintomas eo uso de broncodilatadores agonistas-P2 e assistiu--se a uma reduc;:iio da elimina9ao de pela urina. Num estudo semelhante com a durac;:3o de 6 meses (42), assistiu-se a identica melhoria, mantendo-se os efeitos ao Iongo de todo o tempo de ensaio e noutro, assistiu-se a uma menor necessidade de uso dos conicoster6ides inalados (27.28). Em todos os estudos observou-se das transaminases que nalguns doentes obrigaram a suspensao do farmaco.

Zafirlukast

E absorvido ap6s administrac;:iio oral e atinge a concentrayiio plasmatica maxima 3 horas ap6s a ingestao, sendo a sua vida media de 10 horas e obtendo-se concentray<)es plasmaticas estaveis ao tim de 3 dias de 20 mg duas vezes ao dia (9).

Vol V W3 333

REVlSTA PCRTUGUESA DE PNEUMOLOGIA

QUADROU
Antileucotrienos comercializados

Nome Chuse Doses Notas

Montelukast Antagonista dos Adultos I 0 mg ao deitar Nenhuma Unico aprovado
(Smgulau· R.) receptores CisL T1 5mg(6-12 anos) de 98) para idades <6-12 anos

Zafirlukast Idem 20 mg2 x dia Aumemo reversivel Maior n° de
(Accolate das PFH nas doses >reco- ate a data
mendadas. Raros casos de
vasculite.

Pranlukast Idem 225 mg x 2 dia Disponivel so no Japao

Zileuton lnibidor da 5-LO 600 mg 2 x dia Necessita de monitoriza- Unico desta classe

Em doentes com asma ligeira, o Zafirlukast tern
uma protectora dose-dependente da
broncoconstrictora da L TD4 quando administrada
por via inalat6ria 12 horas antes da provoca9a0 (57),
atenua a fase precoce (1 4) e a fase tardia (20) da
resposta a urn alergeno, bern como a
induzida pelo exercicio (21) e pela inalayao de so2 (37).
Estudos cllnicos mostram que o Zafirlukast reduz os sintomas de asma, melhora a respirat6ria e reduz a (59-61 ), para alem de diminuir a hipereactividade bronquica Tern urn efeito bronco-dilatador, nao s6 por impedir 0 efeito broncocons-trictor nos leucotrienos mas tambem por reduzir o edema da mucosa. A sua eficacia na asma ligei-ra/rnoderada esta comprovada e os efeitos ctrnicos surgem 2 horas ap6s a ingestiio. Ao tim de uma semana de administrayao nota-se uma diminui9iio do numero de exacerba90es e do consumo de

agonistas-132 (59-61 ).
Tambem os ensaios duplarnente cegos control ados

334 Vol VW3

das PFH no inicio do
tratamento. todos os me-

ses nos primeiros 3 e peri-
odicarneme a partir do 3°
Parar se PFH >5xN To-
das as altera¢es foram
reversiveis

com placebo em doentes asmaticos ligeiros/modera-dos nao medtcados com conic6ides inalados, efectua-dos com Zafirlukast na dose de 20 mg duas vezes ao dia e com a durayao de 6 (59) e 13 (22) semanas mostraram uma melhoria da fun9ao respirat6ria, dos sintomas dturnos e noctumos, uma reduyao do uso dos agonistas-132 e uma melhoria da qualidade de vtda, tendo sido bem tolerado em ambos os estudos. Apenas as cefaleias e queixas gastro-intestinais e a eleva9ao das transaminases foram mais frequentes nos doentes a fazerem Zafirlukast, comparativamente com os doentes sob placebo.

Montelukast

Tambem este antagonista tern demostrado a sua eficacia e boa tolerancia na crian9a e no adulto. Num esrudo em doentes adultos com asma ligeira- modera-da, na dose de I 0 mg dianos no adulto, admjnistrados ao deitar, obteve-se uma melhoria dos sintomas

Maio/Junho 1999

diurnos e nocturnos, da pulmonar, do numero de exacerbar.;oes e do uso de agonistas-B2 e na quali-dade de vida (52).
Num estudo semelbante efectuado em crianr.;as obtiveram-se resultados clfnicos e funcionais sobre-poniveis, usando a dose unica diaria de 5 mg (29.31 ). Tal como os restantes antileucotrienos, o Montelu-kast e eficaz na asma induzida pelo exercicio, tendo em estudos conduzidos por LefT et al. (39-40) mostra-do tuna boa tolerancia e ausencia de agravamento da asma ap6s suspensao do farrnaco.
Os diversos ensaios clinicos efectuados com Montelukast revelaram uma boa tolenlncia. No ensaio de Reiss et al. (52), que incluiu 681 doen tes o perfil de adversas foi igual no grupo tratado com Montelukast e no grupo a fazer placebo.

Posicionamento dos antileucotrienos
no tratamento da asma

Os cortic6ides inalados continuam a ser o "gold standard" da terapeutica da asma, dada a sua rna1or eficacia. Num estudo realizado por Laitinen et al. (35) uma dose elevada de Zafirlukast (80 mg duas vezes por dia) e menos eficaz que uma dose baixa de dipropionato de beclometasona inalada (200-250 J.lg duas vezes por dia). Dai que o posicionamento dos antileucotrienos no controlo da asrna nao esteJa amda

ANTILEUCOTRIENOS. AS GRANDES ESPERAN<;:AS

bern definido (2.3,18,25,50). As suas propriedades anti-
- inflamat6rias colocam-no entre os farmacos para
controlo da asma e nao como farrnacos para alfvio imediato. A sua grande vantagem e a sua via de dado que e a via preferencial dos
doentes e como tal ha uma melhor adesao a estes farmacos.
De acordo com as norrnas de diagn6stico e trata-mento da asrna, os antileucotrienos ainda s6 tern na asma persistente ligeira (Quadro no (47)
e na asrna persistente moderada (Quadro IV), como altemat1va aos corticoster6ides inalados, principal-mente na asma por hipersensibilidade ao acido acetil--salicilico (48). Os antileucotrienos, tal como os agonistas-B2 de prolongada, podem ser tarnbem uma altemativa nos doentes que nao estao bem controlados com os conicoster6ides inalados, evnan-do aumentar a dose destes ultimos (2-3).
Menos controverso e o seu papel na prevenyao da asma de exercfcio e na asrna por hipersensibilidade ao acido acetil-salicil ico, adrnitido por muitos ( 12.13. so). No entanto muitas sao ainda as questoes por resolver. Urna das questoes que se poem e para as quais nao nos parece haver ainda dados suficientes consiste ern saber se os antileucotrienos podem ser adrninistrados isoladamente ou devem ser sempre associados aos conicoster6ides inalados.
Num curiosa editorial do "Blue Journal", Drazen
et al ( 19) e Wenzel (66) defendem posi9oes opostas.

Q UA ORO Ill
Pane/If

Degrau 2: Asma persistente ligeira

Farmacos para controlo F:irmacos para alivio

Contcoster6ides inalados (doses baixas). ou cromoglicato Broncodilatadores de cuna:
ou nedocromil Agonistas 132 inalados. quando necessario
Teofilina de lenta A intensidade do tratamento depende da gravidade das
Zafirlukast ou Zileuton nos doentes de tdade > 12 anos
0 uso diario de agonistas-131 ou um aumen1o do consumo,
indicam a necessidade de um tratamento de fundo mais
intenso

Maio/Junho 1999 Vol. VWJ 335

REVISTA POKTUGUESA DE PNEUMOLOGIA

QUADROTV
Abordagem da terapeutiea da asma em degraus no adulto e na com idade
superior a 5 anos (Gioballnitiatiwfor Asthma)

Degraus de controlo de alivio

2 diaria:

• Corticosteroides inalados Agonistas-01 inalados de curta
Persistente ligeira (200- 500 meg) ou Cromoglicato, nedo- para os sintomas (mas menos do que 3-4
cromil ou teofilina de lenta vezes por dia)
Podem considerar-se os antileucotrienos,
mas o seu posicionamento na terapeutica
. nao est a eompletamente estabelecido .

3 dillria:
• Corticosteroides inalados Agonistas-02 inalados de curta
Persistente moderada (800- 2000 meg). E. se necessario, para os sintomas (mas menos do que 3-4
• Broncodilntadores de prolonga- vezes por dia)
da· Agonistas-02 ou teofilina
Considerar os antileueotrienos, especial-
mente em doentes com hipersensibilidade
ao AAS ou para prevenir o broncospas-
mo induzido pelo esforco

Enquanto que os primeiros defendem o uso isolado
dos antileucotrienos na asma ligeira, Wenzel defende preciosamente o contrario. Defendem os primeiros
que embora aeficacia da anti-inflamat6ria seja maior nos conic6ides inalados, a comodidade da administrayao oral, acabam por permitir urn melhor controlo da asma pela melhor adesao ao tratamento com os antileucotrienos.

estudos de maior do que os actualmente publicados.

Sao tambem ainda necessarios estudos comparati-vos com outros farmacos, nomeadamente com os agonistas-P2 de acyao prolongada, com as xantinas, etc., nas formas de asma grave onde os estudos sao ainda muito reduzidos, e eventualmente noutras patologias como a rinite.
Outro aspecto ainda por esclarecer, e a acyao dos antileucotrienos na hist6ria natural da asma e na das vias aereas, sendo necessanos

336 Vol V N° 3

Cremos que os pr6ximos anos nos trarao segura-mente respostas a estas questoes e definir mais claramente o papel deste promissor grupo de farma-cos (Quadro V).

QUADRO V
lndica¢es dos antileueotrienos

• Asma persistenre ligeira

• Asma persistente rnoderada (?),
com ou sem cortieoster6ides inalados

• Asma por hipersensibilidade ao AAS
• Asma de esforco

Maio/Junho 1999

BmLJOGRAFIA

I. ARM. JP. SPUR BW. LEE TH. The effects of inhaled
leukotriene EJ on the airway responsiveness to histamine in subjects with asthma and nonnal subjects J Allergy Clin lmmunol. 1988. 82 654-660.

2. BARNES NC. The place of antileukotriene therapy in
asthma management guidelines Eur. Respir. Rev 1998: 8:60:382-386

3 BARNES NC. The role ofleukotriene receptor antagonists
in the management of asthma Eur Respir Rev 1998. 8·59;356-357

4 BARNES PJ. PEDERSEN S.Efficacy and safety of inhaled
conicosteroids in asthma. Am Rev Resp Dis 1993. 148·S I-S26.

5 BEL EH. VAN DER VEEN H. KRAMP$ JA et al
Maximal airway narrowing to inhaled leukotriene D, in nonnal subjects Am Rev Resp Dis 1987. 136 524 289-
297
6 BOOTH H. RICHMOND I. WARD C. GARDINER PV.
HARK A WA T R. WALTERS EH. Effect of high-dose inhaled fluticasone propionate on airway inflammation in asthma Am J Respir. Crit Care Med. 1995; 152·45-52
7 BOURGEAT P. SAMUELSSON B Metabolism of
arachidonic acid in polymorphonuclear leukocytes Struc-tural analysis of novel hydroxylated compound J Bioi Chem 1979, 254 7865-7867
8 BRONSKY EA. KEMP JP. ZHANG J. GUERREIRO D.
REISS TF. Dose-related protection of exercise broncho-constriction by montelukast. a cysteinylleukotrienerecep-
tor antagonist. at the end of a once-daily dosing interval
Clin Phannacol. Therapeutics 1997. 62·556-61.
9 CALHOUN W. CHR VIRCHOW JR A new approach
animal and clinical phannacology of Zafirlukast (Accolate. ICI-204,219). Eur Respir. Rev 1997.7 46:264-268

10. HUNG KF Leukotriene receptor antagonists and bio-synthesis inhibitors· potential breakthrough in asthma therapy. Eur. Respir 1 1995; 8: 1203-13.
II DAHL R. LUNDBACK E MALO JL et al A dose-ran-
ging study of fluticasone propionate in adult patients with moderateasthma Chest 1993; 104; 1352- 1358
12. DAHLEN B. KUMLIN M. MARGOLSKEE OJ. et al. The leukotriene-receptar antagonist MK-0679 blocks airway obstruction induced by inhaled lysine-aspirin 111 aspirin-sensitive asthmatics. Eur Respir J 1993; 6: I 018-26
13. DAHLEN SE. NIZANKOWSKA E. et al Benefits from adding the 5-LO inhibitor zileuton to conventional therapy
in aspirin intolerant asthmatics. Am J Respir. Crit. Care Med. 1998. 157:1187-94.

Maio/Junho 1999

ANTILEUCOTR.IENOS. AS GRANDES ESPERANCAS

14. DAHLEN SE. ZETTERSTROM 0. BJORCK T. DAH-LEN SE The leukotrieneantagonist ICI-204-219 inhibits
the early airway reaction to cumulative bronchial challenge with allergen in atopic asthmatics Eur. Respir J. 1994; 7·324-331.
I 5. D'CRUZ DP. BARNES N. LOCKWOOD CM Ditfcult asthma or Churg-Strauss syndrome? B.Med. J 1999;
318 475-476
16 DIAMANT Z. TIMMERS MC. VA DEN VEE H. et al. Effect of oral montelukast (MK-0476). a potent leuko-triene receptor antagonist, on allergen-induced airway responses in asthmatic subjects Am J Respir Crit Care Med 1996: 153:A346.

17 DRAZEN JM Comparative contractile responses to sulfidopeptide leukotrienes in normal and asthmatic human subjects Ann Y Acad Sci 1988, 524 289-297
18 DRAZE JM. ISRAEL E. O'BYRNE PM Treatment of asthma with drugs modifYing the leukotriene pathway New Engl J.Med 1999. 340(3):197206
19 DRAZEN JM, ISRAEL E. Should leukotriene therapies be used instead ofinhalcd corticosteroids in asthma? Yes Am. J.Respir Crit CareMed 1998,1581697-1698
20. Fl DLA Y SR. BARDE JM. EASLEYCB. et al Effect of the oralleukotriene antagonist. lCI-204-219 on antigen-induced bronchoconstriction in subjects with asthma J.AIIergy Clin. lmmunol. 1992; 89· 1040- 1045.
21 FINNERTY JP. WOOD-BAKER R. THOMSON H. HOLGATE ST Role ofleukotrienes in exercise-induced asthma Am Rev Respir Dis 1992. 145 746-9
22 FlSH JE, KEMP JP, LOCKEY RF. GLASS M. HANBY LA, BONUCCELLI CM. Zafirlukast for symptomatic mild-to-moderate asthma· A 13-weck multicenter study. Clin Therapeutics 1997, 19:675-90
23 HAAHTELA T. JARVINEN M. KAVA.T et al Compari-son of a O!-ago111st, terbutaline. with an inhaled corticoste-roid. budesonide in newly detected asthma Engl J Med 1991.325 388-392

24 HAMiL TON AL FAlFERMA I, STOBER P. WATSON PM, O'BYRNE PM Pranlukast (SB205312, ONO 1078)
a leukotriene receptor antagonist. attenuates allergen-in-duced early and late phase bronchoconstriction and airway hyperresponsiveness in asthmatic Eur Respir J 1997. 10:41 9S

25 HAY D. TROPHY T. UN OEM B Cysteinylleukotrienes in asthma old mediators up to new tricks Trends Pharma-
cal. Sci. l995. 16{9).304-309.
26. HUI KP, LOTV ALL J, CHUNG KF, et aJ Anenuation of

Vol. V N°3 337

REVJST A PCiUUGUESA DE PNEUMOLOGIA

inhaled allergen-induced airway microvaswlar leakage and airflow obslruction in guinea-pigs by a 5-lipoxy-genase inhibitor (A.Q3162). Am. Rev RespirDis 1991:143 1015-1018
27 ISRAEL E, COHN J, DUBE L, DRAZEN JM. Effect of treatment with zileuton, a 5-lipoxygenase inhibitor, in patients with asthma. J.A.M A. 1996. 275:931-6
28 ISRAEL E, RUBIN P, KEMP JP. et aJ. The effect of inhibition of 5-lipoxygenase by zileuton in mild-to-modera-
te asthma. Ann lnt Med 1993; 119·1059-66.
29 KEMP JP, DOCKHORN RJ. SHAPIRO GG. et al Monte-lukast once daily inhibits exercise-induced bronchoconstric-
tion in 6- to 14-year old children with asthma J Pediatrics 1998; 133·424-428.
30 KIKA WAY. MIY ANOMAE T, SAITO M, NAKAJ A, et al. Urinary leukotriene after exercise challenge in children with asthma. J.AIIergy Clin. lmmunol. 1992,
89 1111-9
31 KNORR BA, MATZ J, BERNSTEIN J, NGUYEN H. SEIDENBERG BC, REISS TF, BECKER A. Montelukast
for chronic asthma in 6- to 14-year old children JAMA 1998;279:1 181-1186
32 KRELL RD. DEHAAS CJ, LENGEL DJ,et al Preclinical exploration of the potential anti-inflammatory propenies of
the peptide leukouiene antagonist ICI-204,219 (Accola-teTM). Ann NY Acad Sci 1994, 744: 28.

33. KUNA P, MALSTROM K, DAHLEN SE. et al. Montelu-kast (MK-0476), a cysLTI receptor antagonist, improves asthma control in aspirin-intolerant asthmatic patients An1
J. Respir Crit. Care Med.l997: 155 A974 Abstract
34. LA1TlNEN LA, LAJTINEN A. HAAHTELA 1 . et al Leukotriene E4 and granulocyctic infiltration toto asthmatic airways Lancet 1993.341 989-99
35 LAITINEN LA. NA YA IP, SINKS S. HARRIS A Comparative efficacy of Zafirlukast and low dose steroids
in asthmatics on pm beta2agonists Eur Respir J 1997. I 0 (Suppl.):419s (Abstract)

36 LANHAM JG, ELK ON KB, et al Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: a clinical approach to the Churg-·Strauss syndrome. Medicine (Baltimore) 1984: 63.65-81.
37. LAZARUS SC. LAVINS BJ, WONG HH, et al Effect of Accolate (Zafirlukast) on sulphur dioxide (S02)-induced bronchoconstriction in patients with mild-to-moderate asthma. Am J.Respir Crit Care Med 1995, 151 (4) pan 2:A41.

38 LEFF JA Leukotriene modifiers as novel therapeutics in asthma. Clinical and Experimemal Allergy, 1998, Volume
28, Supplement 5, pages 14 7-153
39 LEFF JA, BRONSKY EA. KEMPJ. et al Montelukast improves patient global assesment and decreases 13-agonist requirernents.in patients with mild asthma and exercise-in-

338

duced bronchoconstriction. Eur. Respir. 1.1997; 10; Suppl. 25,436s (Abs 2809).
40. LEFF JA, BUSSE WW, PEARLMAN 0, et al. Montelu-kast, a leukotriene receptor antagonist, for the treatmem of mild asthma and exercise-induced bronchoconstriction.

New Engl. J Med. 1998; 339(3): 147-152.
41 LEFF JA. ISRAEL E, NOONAN MJ, et al Montelukast allows tapering of inhaled conicosteroids in asthmatic patients while maintaining clinical stability. Am J.Respir Crit.Care Med. l997, 155 (4,pt2).Abst A976.
42 LIU MC. DUBE LM. LANCASTER J. Acute and chronic effects of a 5 LO inhibitor in asthma a 6-month randomi-
zed multicenter trial. J Allergy Clin lmmunol. 1996; 98:859-71.

43. MANNING PJ, WATSONRM, MARGOLSKEE OJ, et al Inhibition of exercise-induced bronchoconstriction by MK--571. a potentleukotriene 04-receptor antagonist N Engl
J Med 1990, 323 1736-1739.
44 MAROM Z, SHELHAMER JH, BACH MK, et al Slow--reacting substances. leukotrienes C4 and D4, increase the release of mucus from human airways in vitro Am Rev Respir Dis 1982 .126: 449-451.
45 NATHAN RA. GLASS M. SNADER L Effects of 13 weeks of treatment with ICI 204, 219 or cromolyn sodium
in patients with mild to moderate asthma J. Allergy Clin. lmmunol 1995, 97:388(Abstract)
46 NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. National Heart, Lung and Blood Institute. Global Initiative for asthma Workshop Repon 1995
NATIONAL HEART, LUNG, BLOOD INSTITUTE The E."<pert Panel II Guidelines for the diagnosis and manage-ment of asthma National Institutes of Health National

Hean, Lung, Blood Institute.
48. NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH National Heart, Lung and Blood Institute Global lnitiatjve for Asthma. Pocket Guide lor asthma management and prevention. Revised 1998
49 NAY AK AS, ANDERSON P, CHAROUS BL, et al Equivalence of adding Zafirlukast versus double-dose of inhaled corticosteroids in asthmatic patients symptomatic
on owdose inhaled conicosteroids. J Allergy Clio. lmmu-
nol 1998, 101 965
50 PAP! A. CARAMORI G. FABBRJ LM Current asthma therapies and issues in asthma management Eur Respir.
Rev 1998: 59·34 1-347.
51. RASMUSSEN JB, ERIKSSON LO, et al. Leukotriene D4 receptor blockade inhibits the immediate and late response
to inhaled antigen in patients with asthma. J. Allergy Clin lmmunol. 1992, 90.193-20 I.
52 REISS TF, CHERVJNSKY P. DOCKHORN RJ, SH1NGO S, SEIDENBERG 8, EDWARDS TB Montelukast, a

Maio/Juoho 1999

once daily leukotriene receptor antagonist in the treatment
of chronic asthma: A multicenter, randomized. double-blind
trial. Arch Intern Med 1998; 158:1213-20.
53. REISS TF, HILL 18. et al Increased urinary excretion of L after exercise and attenuation of exercise-induced

bronchospasm by montelukast, a cysteinyl leukotriene receptor antagonist. Thorax 1997; 52: I 030-1 035.
54. RJNGDALL N, WHITNEY JG, SUMMERTON L. A comparison of patient preference for treatment with oral Zafirlukast or inhaled beclomethasone. Eur. Respir. J. 1997; IO:Suppl 25:437s.
55 SAMPSON AP. CASTLING DP. GREEN CP. er al Persistent increase in plasma and urinary leukotrienes after acute asthma. Arch. Dis. Child. 1995; 73.221 -225.
56 SMITH CM. HAWKSWORTH RJ. THIEN FCK, et al. Urinary leukotriene in bronchial asrhma. Eur Respir J 1992, 5•693-699
57 SMITH LJ, GELLER S. EBRIGHT L. et al Inhibition of leukotriene bronchoconsrriction in normal subjects by the oral leukotriene receptor antagonist ICI 204-219 A Rev Resp Dis 1990: 141 ·988-992
58 SMITH LJ. GLASS M. MINKWITZ MC. Inhibition of leukotriene - induced bronchoconstriction in subjects
with asthma a concentration-effect study ofiCI-204. 219
Clin Pharmacol Ther 1993. 54·430-436
59. SPECTOR SL. SMlTH U, GLASS M. Effects of6 weeks of therapy with oral doses of ICI 204,219, a leukotriene D.

Maio/Junho 1999

ANTll..EUCOTR.IENOS. AS GRANDES ESPERAN<;AS

receptor antagonist, in subjects with bronchial asthma. Am
J Respir Crit Care Med 1994; 150:618-623.
60. SPECTOR SL. Management of asthma with zafirlukast. Drugs 1996; 52 (Suppl. 6):36-46.
61. T AMAOKI J, KONDO M, et al. Leukotriene antagonist prevents exacerbation of asthma during reduction of high-dose inhaled corticosteroids. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1997; 155:1235-1240.
62. TAYLOR IK, O'SHAUGHNESSY KM. FULLER RM, DOLLERY CT. Effect of cysteinylleukotriene receptor antagonist ICI 204-219 on allergen-induced bronchocons-triction and airway hyperreactivity in atopic subjects. Lancet 1991; 337:691-694.

63. TAYLOR GW, TAYLOR I, BLACK P. et al. Urinary leukotriene E4 after antigen challenge and in acute asthma
and allergic rhinitis Lancet I 584; 1989.
64. VlRCHOW JC, HASSALL SM, SUMMERTON L. et aJ Zafirlukast reduces the impact of asthma in patients taking inhaled corticosteroids. J. Allergy Clin lmmunol 1997, 9·888
65 WECHSLER ME. GARPEST AD E. FLIER SR et aJ Pulmonary infiltrates, eosinophilia and cardiomyopathy following conicosteroids withdraw! in patients with asthma receiving Zafirlukast. JAMA 1998, 279:455-457.
66 WENZEL SE. Should leukotriene therapies be used instead of inhaled conicosteroids in asthma? Yes. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1998; 158: 1699-1 70 I

Vol. v N" 3 339