

ARTIGO DE REVISÃO/REVISION ARTICLE

Asma e leucotrienos

Asthma and leukotriens

NUNO NEUPARTH, P. ARAÚJO GONÇALVES, A. P. BUGALHO DE ALMEIDA, A. BENSABAT RENDAS

Departamento Universitário de Fisiopatologia, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Nova de Lisboa

RESUMO

A inflamação, componente importante da patogenia da asma, tem sido desde há muito referenciada nesta doença, existindo múltiplos trabalhos que demonstram a implicação de várias células e mediadores.

No presente artigo é efectuada uma revisão dos diversos protagonistas do processo inflamatório na asma brônquica, acentuando-se particularmente o papel dos leucotrienos na perpetuação da resposta inflamatória. Foca-se, de forma breve, a possível acção dos anti-leucotrienos e sua importância na modulação da resposta inflamatória das vias aéreas dos doentes com asma.

REV PORT PNEUMOL 1999; V (5): 487-497

ABSTRACT

Inflammation is a very important component of bronchial asthma and, during the last decades, several cells and mediators have been implicated in its pathogenesis.

In this paper, the role of these protagonists on the inflammatory process is reviewed with an emphasis on the role of leukotriens perpetuating inflammation. Leukotrien antagonists and their role on the modulation of airway inflammation are briefly commented.

REV PORT PNEUMOL 1999; V (5): 487-497

Recebido para publicação: 99.7.2
Aceite para publicação: 99.9.14

Os protagonistas do processo Inflamatório e a sua dinâmica

No final do século XIX a asma era considerada como uma forma de bronquite e, nessa altura, valorizava-se o componente inflamatório. Achados de autópsia, já na década de 60, confirmaram, nos casos fatais de mal asmático, a presença de eosinófilos na parede brônquica, bem como de outros elementos da resposta inflamatória (1). Mais tarde, vieram associar-se a estes dados necropsícos a constatação da existência de concentrações aumentadas de eosinófilos no sangue circulante e na expectoração de doentes asmáticos (2,3).

No entanto, o aparecimento de fármacos que relaxavam o músculo liso brônquico e que, consequentemente, aliviavam o broncospasma, fez incidir a atenção de investigadores e clínicos para o estudo dos mecanismos da broncoconstrição, com sucesso considerável quer para a compreensão da fisiopatologia da asma, quer para o tratamento dos doentes asmáticos.

Contudo, acabou por se constatar que a utilização dos broncodilatadores não abolia muitas vezes os sintomas e que não era capaz de impedir a evolução da asma (4,5,6,7). Nessa altura, voltou a valorizar-se o papel da inflamação na asma que não só pode agravar a redução do lumen brônquico associada a broncoconstrição, como também originar edema da mucosa e produção aumentada de secreções. Passou então a ser considerado o concerto de cronicidade da asma com todas as implicações daí decorrentes.

Com a utilização da fibroscopia na asma foi possível não só efectuar lavados brônquicos até de índole segmentar, mas também biópsias que demonstraram a presença de lesões inflamatórias, mesmo em casos de asma ligeira, tais como descamação epitelial, espessamento da membrana basal e infiltrado inflamatório na submucosa de predomínio eosinofílico (8,9,10,11).

Embora a crise de asma possa ser desencadeada por múltiplos estímulos tais como o ar frio, o exercício físico, vários agentes existentes em ambientes profissionais, alérgenos e vírus, o modelo que tem

sido mais utilizado para investigar os mecanismos patogénicos da asma tem sido a estimulação por alérgenos.

Quando se submete um doente asmático a um teste de provocação brônquica com um alérgeno, é possível demonstrar uma resposta imediata, cerca de 15 minutos após a exposição e caracterizada por broncoconstrição, seguida muitas vezes por uma resposta tardia, que ocorre cerca de 4 a 6 horas depois e onde, para além do broncospasma, se observa edema da mucosa e os outros elementos que caracterizam a resposta inflamatória (12).

Os trabalhos de investigação clínica e experimental efectuados nas últimas décadas, demonstraram que a resposta imediata, caracterizada pela broncoconstrição, depende da libertação de mediadores por parte dos mastócitos, enquanto que na fase tardia se registam alterações inflamatórias ao nível da parede brônquica com aumento da concentração de outras células tais como neutrófilos, linfócitos, eosinófilos, monócitos e macrófagos (13).

A reacção tardia caracteriza-se pela existência de múltiplos factores associados a reacção inflamatória que a perpetuam uma vez iniciada.

Está hoje bem demonstrado o papel do mastócito na fase imediata da asma, uma vez que logo após a actuação do estímulo antigénico cada célula liberta centenas de grânulos contendo mediadores pré-formados (Fig. 1), tais como a histamina, triptase, e citocinas, como as interleucinas 4, 5 e 6 (IL-4, IL-5 e IL-6) e também o factor de necrose tumoral alfa (TNF- α), que, entre outras alterações, provocam lesões das membranas celulares com produção de mediadores lipídicos a partir do ácido araquidónico, nomeadamente o leucotrieno (LT) C₄ e a prostaglandina (PG) D₂ (14,15,16).

A histamina, o LTC₄ e a PGD₂, envolvidos na resposta imediata, para além de serem broncoconstritores potentes, originam vasodilatação e aumentam a produção de muco (16). O papel da triptase na asma humana é menos claro embora se tenha demonstrado que hidrolisa a fibronectina e activa colagenases (17). Verifica-se assim que, mesmo na fase aguda já

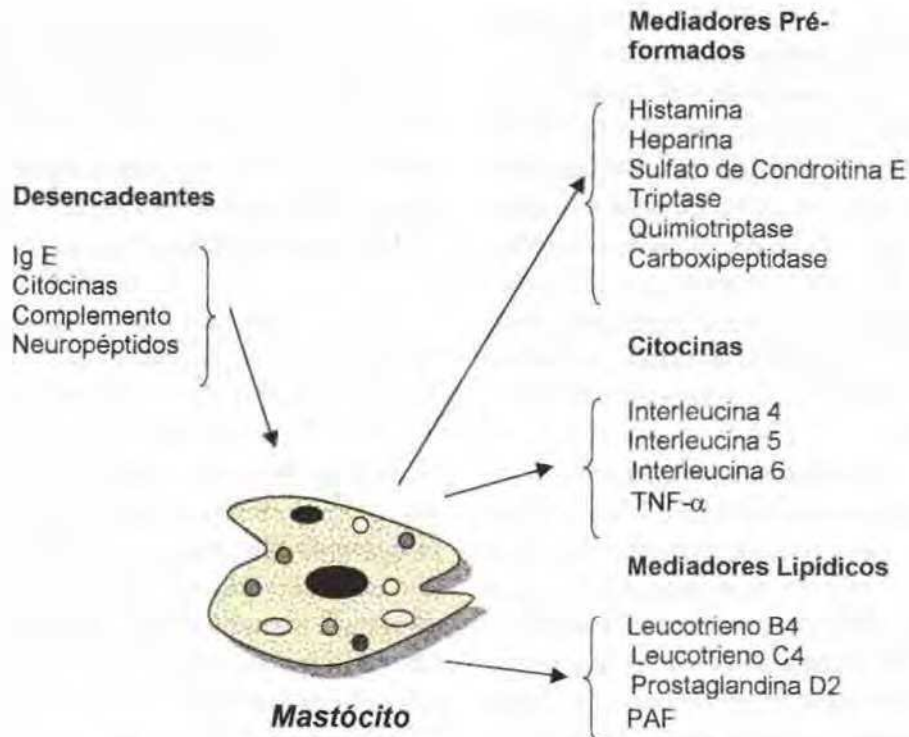


Fig. 1 – Desencadeantes da activação do mastócito e mediadores por ele libertados

existem agentes que provocam não só broncoconstrição, mas também edema da mucosa e aumento da produção de muco.

As interleucinas 4, 5 e 6 e o TNF- α , envolvidos na resposta tardia, são particularmente importantes no recrutamento e activação doutras células. A IL-4 aumenta a produção IgE pelos linfócitos B e a expressão de moléculas de adesão ao nível das membranas das células endoteliais, no que é secundada pelo LTC₄ e o TNF- α (18). A IL-5 é particularmente importante no recrutamento, activação e diferenciação dos eosinófilos (19).

Antes de abordar com maior detalhe o papel dos eosinófilos na asma é importante lembrar o papel de outras duas células que participam em qualquer reacção inflamatória e cujo papel na patogenia da asma está menos esclarecido: os macrófagos e os neutrófilos.

Os macrófagos são células residentes no pulmão

sobretudo na parede alveolar onde desempenham um papel essencial nos processos de defesa produzindo enzimas que têm uma capacidade importante de destruição dos tecidos. Têm receptores de baixa afinidade para a IgE pelo que podem ser activados durante a reacção alérgica. Produzem também citocinas como por exemplo TNF- α que aumenta a capacidade de adesão celular das células endoteliais.

De igual modo os neutrófilos são capazes de originar lesões tecidulares consideráveis porque libertam enzimas, radicais de oxigénio e citocinas. No entanto, embora se tenha demonstrado, nalguns casos, a sua presença na fase imediata, em lavados segmentares, e o seu recrutamento pulmonar cerca de duas a quatro horas após o estímulo alérgico, em modelos experimentais, o seu papel na patogenia da inflamação crónica continua por esclarecer (20).

Este conjunto de fenómenos, de compreensão recente, obriga-nos a rever o papel do neutrófilo na

asma uma vez que, para além de intervir na fase imediata também contribui para a fase tardia e, possivelmente, para a cronicidade da asma (21).

O eosinófilo é uma célula que foi inicialmente considerada como um marcador com utilidade diagnóstica dado que a sua concentração sanguínea aumenta na asma. Contudo, trabalhos recentes demonstraram uma correlação entre os níveis aumentados de eosinófilos e o grau de hiperreactividade brônquica o que sugere que estas células possam ter um papel importante na patogénia da inflamação crónica asmática (22,23,24,25).

Os eosinófilos são formados na medula óssea e a sua diferenciação é estimulada pela IL-3 e pelo factor estimulador da colónia granulócito-monocitária (GM-CSF) e pela IL-5 que é essencial para a diferenciação terminal do eosinófilo. Depois de deixar a medula, o eosinófilo circula durante cerca de um dia e entra depois nos tecidos onde sobrevive entre 2 e 5 dias, embora possa manter-se viável durante mais tempo, se estiver activado.

A singularidade da intervenção dos eosinófilos na asma depende de múltiplos factores mas um dos mais importantes é a sua capacidade de atracção para o pulmão através da interacção com as moléculas de adesão situadas na superfície do endotélio vascular.

Uma vez activados, os eosinófilos libertam os seus conteúdos granulares e outros mediadores que desempenham um papel importante na reacção inflamatória. Contêm proteínas catiónicas: a proteína básica major (MBP), a proteína cationica do eosinófilo (ECP), a neurotoxina derivada do eosinófilo (EDN) e a peroxidase do eosinófilo (EPO) que são, não apenas citotóxicas, sobretudo para o epitélio respiratório, mas também capazes de estimular a produção de histamina pelos mastócitos.

Para além das proteínas catiónicas, os eosinófilos segregam mediadores lipídicos tais como o factor de activação plaquetária (PAF) e o LTC₄. O PAF tem uma acção quimiotáxica sobre os eosinófilos e activa neutrófilos e macrófagos. Os eosinófilos produzem também IL-5, IL-4 e GM-CSF que perpetuam a resposta (22).

Existe portanto na reacção dos eosinófilos um elemento de continuidade que pode contribuir para a cronicidade da asma. Contudo, e antes de abordar a via efectora final que provoca as lesões e as torna persistentes e crónicas, parece importante perguntar como é que a resposta é iniciada e também como se concentram os eosinófilos nas vias aéreas dos doentes asmáticos.

Nesse sentido vale a pena recordar o papel dos linfócitos T na asma confirmado pelo aumento de linfócitos CD4⁺ (auxiliadores) em lavados bronco-alveolares e em biopsias de asmáticos (26). Sabe-se também que, no caso da asma, é a subpopulação TH2 dos CD4⁺ que é activada e que esses linfócitos produzem IL-3, IL-4, IL-5, IL-10 e GM-CSF, sendo a IL-4 e a IL-5 essenciais para a resposta inflamatória na asma: a primeira porque aumenta a produção de IgE e a segunda pelo seu papel no recrutamento e activação dos eosinófilos.

Apresentados os protagonistas do processo inflamatório, descrevem-se seguidamente, de um modo sucinto, as várias etapas na sua passagem para o compartimento extravascular e os mecanismos envolvidos.

O recrutamento de leucócitos para uma zona inflamada começa com a **marginacção**, que resulta do aumento da permeabilidade vascular e da hemoconcentração que daí advém. Deste modo, os leucócitos deixam de circular na zona central do fluxo sanguíneo para se localizarem mais à periferia, permitindo assim um maior contacto com o endotélio vascular. Este contacto permite que se estabeleçam adesões iniciais frouxas com a célula endotelial, levando a um abrandamento e "enrolamento" do leucócito na direcção do fluxo sanguíneo e mesmo à sua paragem ao se estabelecerem adesões fortes, resistentes à corrente sanguínea. Seguidamente, o leucócito insinua-se entre as células endoteliais e através da membrana basal em direcção ao espaço extravascular, processo designado por **migração transendotelial** (27).

Durante muitos anos, todo este processo suscitou a curiosidade dos investigadores que desvendaram este mistério a nível bioquímico com a descoberta das

moléculas de adesão, glicoproteínas, agrupadas em várias famílias, três delas implicadas neste processo (28): as Selectinas, expressas quer pelas membranas leucocitárias quer pelas endoteliais, as Integrinas, expressas predominantemente nas membranas leucocitárias, e as Moléculas de Adesão da Superfamília das Imunoglobulinas, essencialmente a nível das membranas endoteliais.

A família das Selectinas engloba a selectina **L** (Leucocitária), constitutivamente expressa à superfície dos leucócitos, a selectina **E** (Endotelial), que não é habitualmente expressa pelas células endoteliais, sendo induzida a sua síntese após estimulação do endotélio por determinados mediadores inflamatórios como a IL-1 e o TNF- α , e a selectina **P** (Plaquetária), existente nos grânulos densos das plaquetas e nos grânulos intracelulares Weibel-Palade das células endoteliais, sendo translocada para a superfície após estimulação por histamina, trombina ou PAF. Esta família tem a seu cargo a fase inicial de adesão frouxa e "enrolamento", ao se estabelecerem ligações entre selectinas E e P endoteliais e glicoproteínas (nomeadamente sialyl-Lewis^x) existentes à superfície leucocitária, e entre selectinas L e glicoproteínas (nomeadamente CD34) existentes à superfície das células endoteliais (29,30).

Após esta fase, e para que se dê uma verdadeira adesão leucocitária à superfície endotelial, capaz de vencer a corrente sanguínea, é necessária a ligação entre as integrinas existentes à superfície leucocitária e as Moléculas de Adesão da Superfamília das Imunoglobulinas das membranas endoteliais.

A família das Integrinas tem como principais representantes as integrinas β 1 ou subfamília VLA (*very late antigen*) nomeadamente a VLA-4, e as integrinas β 2 nomeadamente a LFA-1 (CD11a/CD18), a Mac-1 (CD11b/CD18) e a gp150/95 (CD11c/CD18). Estas moléculas de adesão, constituídas por uma subunidade α e uma β , estão constitutivamente expressas nas membranas leucocitárias, mas necessitam de ser activadas para que se possa dar a ligação ao seu receptor (31). Esta família continua a crescer, conhecendo-se actualmente 8 subunidades β e 15

subunidades α diferentes.

Quanto a superfamília das Imunoglobulinas, tem como principais representantes as moléculas do grupo ICAM (*intercellular adhesion molecule*), nomeadamente ICAM-1, ICAM-2 e ICAM-3; do grupo VCAM (*vascular cell adhesion molecule*), nomeadamente VCAM-1; e a PECAM (*platelet endothelial cell adhesion molecule*) ou CD31. Os níveis de ICAM-1 expressos constitutivamente à superfície endotelial são baixos, aumentando após estimulação com IL-1, TNF- α , INF γ ou LPS. Ao contrário desta, a ICAM-2 já é expressa a níveis altos nas células endoteliais em repouso, e a sua expressão não aumenta após estimulação (32). A VCAM-1 não é expressa constitutivamente, sendo necessária previa estimulação com IL-1, IL-4, TNF- α ou INF γ (33).

As ligações mais importantes processam-se entre LFA-1 e as ICAM 1 e 2, entre a Mac-1 e a ICAM-1, e entre a VLA-4 e a VCAM-1 (28,34).

A função da PECAM-1, expressa em grande quantidade nas junções intercelulares endoteliais e também nos leucócitos, é mediar a adesão na fase de migração transendotelial, ligando-se à ela própria (ligação homotípica) ou à integrina leucocitária α v β 3 (ligação heterotípica) (35).

Já no espaço extravascular, a migração dos leucócitos ao longo de um gradiente químico, processo conhecido por quimiotaxia, implica igualmente adesão entre integrinas leucocitárias e proteínas da matriz extracelular tais como a laminina e a fibronectina.

Ao analisar todo este processo, compreende-se que o recrutamento leucocitário selectivo depende da combinação, aditiva, sinérgica ou antagonica, dos vários mediadores inflamatórios, resultando em padrões de estimulação que induzem a expressão de diferentes moléculas de adesão (28,36,37).

No caso particular da inflamação brônquica o leucócito tem ainda outra barreira para atravessar — o epitélio brônquico — com vista a atingir o lúmen das vias aéreas. Também neste processo intervêm as moléculas de adesão, tendo sido o seu papel revisto recentemente (28).

Quando se procura analisar estes fenómenos no

seu conjunto e ainda muito evidente a grande falha de conhecimentos existente e, também, a redundância do sistema, na medida em que nenhuma molécula actua especifica e unicamente numa dada célula.

Papel dos leucotrienos no processo inflamatório da asma

Apesar dos esforços recentes para investigar a patogenia da asma como doença inflamatória, a compreensão dos mecanismos biopatológicos, mesmo até ao nível molecular onde já nos encontramos, não tem contribuído de um modo substancial e evidente para o estabelecimento de novos métodos de diagnóstico e terapêutica.

No campo dos novos métodos de diagnóstico surgiram apenas como inovações a utilização de marcadores não invasivos da inflamação no ar expirado, como é o caso do óxido nítrico, as lavagens bronco-alveolares segmentares, a análise da expectoração induzida e as biopsias brônquicas. Estes métodos foram recentemente revistos num *workshop* realizado em Wiesbaden (38) e num suplemento do *European Respiratory Journal* (39). Alguns destes métodos, nomeadamente a medição do óxido nítrico (NO) no ar expirado e a expectoração induzida têm sido usados pelo nosso grupo em projectos de investigação, na tentativa de estabelecer uma inter-relação entre diferentes marcadores de inflamação brônquica dando assim um contributo para o estudo da fisiopatologia da asma. Um exemplo da aplicação destes métodos na avaliação do efeito de fármacos é um estudo publicado recentemente em que se demonstra o efeito de um corticosteroide inalado através da monitorização da inflamação brônquica com alguns destes marcadores (40).

No campo da terapêutica, no grupo dos fármacos anti-inflamatórios, aguarda-se ainda a viabilização clínica de moléculas que actuam especificamente na cascata inflamatória como é o caso dos anti-leucotrienos.

Segundo o "Guia para o Tratamento e Prevenção da Asma" na tradução elaborada pelo Grupo Portu-

guês Coordenador do G.I.N.A. (*Global Initiative for Asthma*), da responsabilidade conjunta das Sociedades Portuguesa de Pneumologia e de Alergologia e Imunologia Clínica, os corticosteróides, identificados como medicamentos anti-inflamatórios, devem ser administrado a partir do "Degrau 2" com um objectivo "preventivo a longo prazo".

Os corticosteróides administrados por via inalatória são, neste momento, os fármacos anti-inflamatórios recomendados porque estão demonstrados os seus efeitos na inibição do fluxo de células inflamatórias, na interferência com o metabolismo do ácido araquidónico e na redução da formação de citocinas (41) (Fig. 2).

Contudo, a sua interferência na cascata inflamatória é generalizada pelo que tem sido constante a procura de fármacos com maior especificidade como é o caso dos anti-leucotrienos.

Qual é então a relação entre os leucotrienos e a reacção inflamatória asmática?

Só na década de 80 foi possível purificar a "slow reacting substance of anaphylaxis" (SRS-A) isolada no final dos anos 30, início dos anos 40, e verificar que era composta por 3 mediadores da inflamação da família dos leucotrienos (LTC-4, D-4 e E-4) conhecidos no seu conjunto como os cisteinil leucotrienos (42). Células inflamatórias como os mastócitos e eosinófilos libertam-nos promovendo o aumento da secreção e diminuição do transporte de muco, recrutamento eosinofílico, com consequente dano das células epiteliais, edema vascular e contracção e proliferação do músculo liso. Tal como as prostaglandinas e os tromboxanos, os leucotrienos são inicialmente produzidos no meio intra-celular, a partir do ácido araquidónico, contudo, no caso destes últimos, a via utilizada, é a da lipoxigenase (LO).

Sem querer entrar em detalhes farmacológicos sobre a síntese dos leucotrienos, deve chamar-se apenas a atenção para o papel da proteína de membrana FLAP (*Five Lipoxigenase Activating Protein*) que

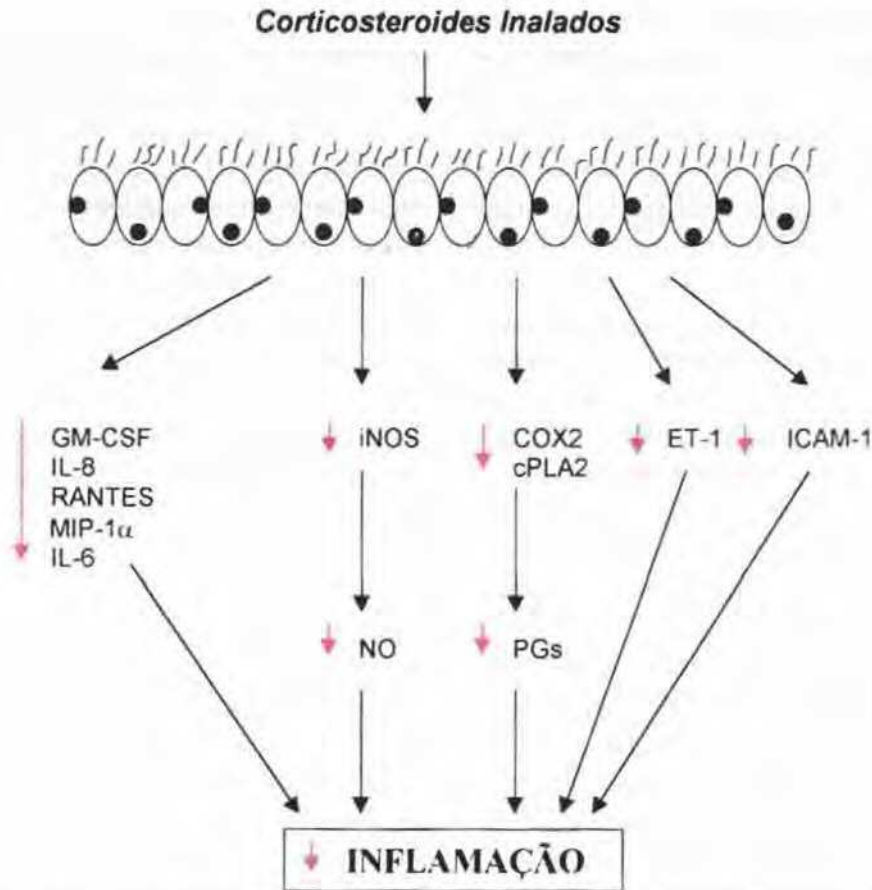


Fig. 2 – Os corticoides inalados podem inibir a transcrição de diversos genes “inflamatórios” no epitélio das vias aéreas e assim reduzir a inflamação. Estes genes incluem os que codificam as citocinas GM-CSF (factor estimulador da colônia granulócito-monocitária), IL-8 (interleucina 8), RANTES, MIP-1 α (proteína inflamatória do macrófago-1 α) e IL-6 (interleucina 6); iNOS (sintetase inductível do óxido nítrico), COX2 (cliclo-oxigenase inductível), cPLA2 (fosfolipase A2 inductível), ET-1 (endotelina 1) e ICAM-1 (molécula de adesão inter-celular-1)
[Adaptado de (41)]

provavelmente apresenta o ácido araquidônico (AA) à 5-LO. No meio intra-celular forma-se assim o LTA-4 que é depois transformado em LTB-4 e em LTC-4, os quais passam depois para o meio extra-celular onde este último se transforma em LTD-4 e este em LTE-4. São muito numerosas as células pulmonares capazes de sintetizar leucotrienos: eosinófilos, mastócitos, macrófagos alveolares, neutrófilos, células do epitélio respiratório e células endoteliais. Destas, só as três primeiras têm possibilidade de sintetizar LTC-4 de um modo autónomo a partir do

AA quando são estimuladas por IgE ou pelo PAF. No entanto, durante a resposta inflamatória é provável que a produção de LTC-4 ocorra no meio extra-celular a partir da cooperação entre células que individualmente não possuem todo o equipamento enzimático.

As acções dos leucotrienos resultam da combinação das moléculas com receptores específicos. No caso concreto da asma interessam os receptores cysLT que se subdividem em T1 e T2. O receptor T1 é uma proteína de membrana que se encontra na

superfície da célula muscular lisa das vias aéreas. A resposta broncoconstritora *in vitro* é igual para LTC-4 e LTD-4 e cerca de 10 vezes inferior para o LTE-4 (43) (Quadro I). A estimulação do receptor T2 origina vasoconstricção do músculo liso venular pulmonar. Contudo, uma das áreas de investigação ainda por esclarecer é a distribuição dos receptores T1 nas vias aéreas já que apenas está bem caracterizada a sua presença ao nível dos brônquios de médio calibre. Também se sabe muito pouco quanto aos receptores situados nos vasos brônquicos: se originarem vasoconstricção como os T2 podem até reduzir a formação do edema, caso contrário podem agravá-lo (44).

De igual modo, está demonstrado nos brônquios do cobaio que os LTC-4, D-4 e E-4 aumentam a permeabilidade da microcirculação, sobretudo ao nível das vénulas pós-capilares. Se bem que o edema não seja o elemento que contribui de um modo essencial para a obstrução das vias aéreas, podendo até o extravasamento de plasma arrastar determinados mediadores lesivos, importa lembrar que outros mediadores como a histamina e a bradicinina também aumentam a permeabilidade vascular e são vasodilatadores. As suas relações com os leucotrienos na inflamação asmática estão também por determinar.

Estudos efectuados *in vitro* demonstraram que o brônquio humano aumenta a produção de muco se for estimulado pelos LTC-4 e D-4 (45).

Finalmente foi também demonstrado um efeito quimiotáxico dos LTB-4 e LTE-4 em relação aos neutrófilos e secundariamente aos eosinófilos (46).

Verifica-se assim experimentalmente que os leucotrienos têm a capacidade de produzir as alterações inflamatórias que caracterizam a asma brônquica, contudo, isso não quer dizer que o seu papel na patogenia da asma fique completamente esclarecido. Aqui, como em muitas situações, a investigação clínica tem uma importância fundamental.

Um dos métodos que tem sido utilizado em humanos consiste na utilização de leucotrienos em provas de bronco-estimulação, nas quais se demonstrou a potência muito mais elevada destes mediadores, no desencadear da broncoconstricção em comparação com a histamina ou a metacolina, quer em normais, quer em asmáticos. Nestes últimos, que são mais sensíveis, observa-se, no entanto, menor grau de hiperreactividade admitindo-se que o músculo responda de um modo taquifilático porque é constantemente estimulado pelos leucotrienos libertados na inflamação asmática (47).

Uma outra possibilidade de investigação consiste no doseamento urinário do LTE-4 em asmáticos, quer em condições basais, quer durante uma crise espontânea, quer após estimulação da broncoconstricção. Nos dois primeiros grupos os níveis estão aumentados em comparação com os controles, embora os estudos sejam ainda escassos (48,49). Nos casos de bronco-estimulação verifica-se que quando se usam alérgenos os níveis aumentam apenas na fase precoce (50,51,52,53,55,55,56); na asma de esforço os níveis não estão geralmente aumentados (55,57) enquanto que na asma induzida pela aspirina em indivíduos suscepti-

QUADRO I

Potência dos leucotrienos inalados como agonistas broncomotores em doentes asmáticos*

Agonistas	Concentração média (μ M) necessária para cada grupo	
	Não asmáticos	Asmáticos
Referências**	25.000	400
LT-C4	13	0,4
LT-D4	11	0,8
LT-E4	300	60

* Adaptado de (43)

** Histamina ou metacolina

veis os níveis urinários de LTE-4 estão sempre aumentados (54,58,59,60). Estes estudos permitem concluir que existe um papel variável dos leucotrienos conforme os tipos de asma: mediadores essenciais nos casos induzidos pela aspirina; mediadores importantes na asma por alérgenos e provavelmente menos importantes na asma de esforço.

A utilização dos anti-leucotrienos no tratamento de doentes asmáticos veio confirmar muitos destes achados sobretudo na asma crónica estável, com melhoria dos sintomas e do FEV₁ (61,62).

No entanto e em síntese, o número de casos estudados com estes fármacos é ainda escasso e gera

algumas questões que estão ainda por responder: onde estão localizados os seus receptores? qual a sua plasticidade? qual o papel exacto dos leucotrienos na cronicidade da asma? serão os leucotrienos os protagonistas principais na "via inflamatória final" da asma?

Correspondência:

Departamento Universitário de Fisiopatologia,
Faculdade de Ciências Médicas,
Universidade Nova de Lisboa,
Campo dos Mártires da Pátria, 130,
1169-056 Lisboa, PORTUGAL.

BIBLIOGRAFIA

- DUNNILL MS. The pathology of asthma, with special reference to changes in the bronchial mucosa. *J Clin Pathol* 1960; 3: 27-33.
- BURROWS B, HASAN FM, BARBEE RM, HALONEN M, LEVOWITZ MD. Epidemiological observations on eosinophilia and its relation to respiratory diseases. *Am Rev Resp Dis* 1980; 122: 709-719.
- PIZZICHINI E, PIZZICHINI MMM, EFTHIMIADIS A, DOLOVICH J, HARGREAVE FE. Measuring airway inflammation in asthma: eosinophils and eosinophilic cationic protein in induced sputum compared with peripheral blood. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 539-544.
- KRAAN J, KOETER GH, VAN DER MARK T, SLUITER HJ, DE VRIES K. Changes in bronchial hyperactivity induced by 4 weeks of treatment with anti-asthmatic drugs in patients with allergic asthma: a comparison between budesonide and terbutaline. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 76: 628-636.
- KERREBIJN KE, VAN ESSEN-ZANDVLIET EE, NEIJENS J. Effect of long-term treatment with inhaled corticosteroids and beta-agonists on the bronchial responsiveness in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 79: 653-659.
- HAAHTELA T, JARVINEN M, KAVA T, KIVIRANTA K, KOSKINEN S, LEHTONEN K, NIKANDER K, PERSSON T, REINIKAINEN K, SELROOS O. Comparison of a beta-agonist, terbutaline, with an inhaled corticosteroid, budesonide, in newly detected asthma. *N Engl J Med* 1991; 325: 388-392.
- VAN ESSEN-ZANDVLIET EE, HUGHES MD, WAALKENS HJ, DUIVERMAN EJ, POCOOCK SJ, KERREBIJN KE. Effects of twenty two months treatment with inhaled corticosteroids and/or beta-agonists on lung function, airways responsiveness and symptoms in children with asthma. *Am Rev Resp Dis* 1992; 146: 447-554.
- BOUSQUET J, CHANEZ P, LACOSTE Y, BARNEON G, ENANDER J, VENGE P, AHLSTEDT S, SIMONY-LAFONTAINE J, GODARD P, MICHEL FB. Eosinophilic inflammation in asthma. *N Engl J Med* 1990; 323: 1033-1039.
- LAITINEN LA, LAITINEN A, HAAHTELA T. Airway mucosal inflammation even in patients with newly diagnosed asthma. *Am Rev Resp Dis* 1993; 147: 697-704.
- SMITH DL, DESHAZO RD. Bronchoalveolar lavage in asthma: An update and perspective. *Am Rev Resp Dis* 1993; 148: 523-532.
- JEFFERY P. Bronchial biopsies and airway inflammation. *Eur Respir J* 1996; 9: 1583-1587.
- METZGER WJ, ZAVALA D, RICHESON HB, MOSELEY P, IWAMOTA P, MONICK M, SJOERDSMA K, HUNNINGHAKE GW. Local allergen challenge and bronchoalveolar lavage of allergic asthmatic lungs: Description of the model and local airway inflammation. *Am Rev Resp Dis* 1987; 135: 433-440.
- DIAZ P, GONZALEZ MC, GALLEGUILLOS FR, ANCIC P, CROMWELL O, SHEPHERD D, DURHAM SR, GLEISH GJ, KAY AB. Leukocytes and mediators in

- bronchoalveolar lavage during allergen induced late-phase reactions. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 1383-1389.
14. LIU MC, HUBBARD WC, PROUD D. Immediate and late inflammatory responses to ragweed antigen challenge of the peripheral airways of asthmatics: cellular, mediator and permeability changes. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 51-58.
 15. HARDY CC, ROBINSON C, TATTERSFIELD AE, HOLTGATE ST. The bronchoconstrictor effect of inhaled prostaglandin D₂ in normal and asthmatic men. *N Engl J Med* 1984; 311: 209-213.
 16. HOLTZMAN MJ. Arachidonic acid metabolism: implications of biological chemistry for lung function and disease. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 188-203.
 17. WINTROUB BU, KAEMPFER CE, SCHECHTER NM, PROUD D. A human lung mast cell chymotrypsin-like enzyme: identification and partial characterization. *J Clin Invest* 1986; 77: 196-201.
 18. PENE J, ROUSSET F, BRIERE F, CHRETIEN I, PALIARD X, BANCHEREAU J, SPITS H, DE VRIES JE. IgE production by normal human B cells induced by alloreactive T cell clones is mediated by IL-4 and suppressed by IFN-gamma. *J Immunol* 1988; 141: 1218-1224.
 19. YAMAGUSHI Y, HAYASHI Y, SUGAMA Y, MIURA Y, KASAHARA T, KITAMURA S, TORISU M, MITA S, TOMINAGA A, TAKATSU K. Highly purified murine interleukin 5 (IL-5) stimulates eosinophil function and prolongs in vitro survival. IL-5 as an eosinophil chemotactic factor. *J Exp Med* 1988; 1: 1737-1742.
 20. WILLIAMS TJ, DAS A, VON UEXKULL C, NOURSHARGH S. Neutrophils in asthma. *Ann N Y Acad Sci* 1991; 629: 73-81.
 21. SUR S, CROTTY TB, KEPHARTGM, HYMA BA, COLBY TV, REED CE, HUNT LW, GLEISH GJ. Sudden-onset fatal asthma: a distinct entity with few eosinophils and relatively more neutrophils in the airway submucosa. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 713-719.
 22. GLEISH GJ. The eosinophil and bronchial asthma: current understanding. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85: 422-428.
 23. BERMAN JS, WELLER PF. Airway eosinophils and lymphocytes in asthma: birds of a feather? *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 1246-1248.
 24. CHETTA A, FORESI A, DEL DONNO M, CONSIGLI GF, BERTORELLI G, PESCI A, BARBEE RA, OLIVIERI D. Bronchial responsiveness to distilled water and methacholine and its relationship to inflammation and remodelling of the airways in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 910-917.
 25. ODDERA S, SILVESTRI M, BALBO A, JOVOVICH BO, PENNA R, CRIMI E, ROSSI GA. Airway eosinophilic inflammation, epithelial damage, and bronchial hyperresponsiveness in patients with mild-moderate, stable asthma. *Allergy* 1996; 51: 100-107.
 26. AZZAWI M, BRADLEY B, JEFFERY PK, FREW AJ, WARDLAW AJ, KNOWLES G, ASSOULI B, COLLINS JV, DURHAM S, KAY AB. Identification of activated T lymphocytes and eosinophils in bronchial biopsies in stable atopic asthma. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 1407-1413.
 27. SPRINGER TA. Traffic signals for lymphocyte recirculation and leucocyte emigration: The multistep paradigm. *Cell* 1994; 76: 301.
 28. BLOEMEN PGM, HENRICKS PAJ, NIJKAMP FP. Cell adhesion molecules and asthma. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 128-141.
 29. LEY K, TEDDER TF. Leucocyte interactions with vascular endothelium: New insights into selectin-mediated attachment and rolling. *J Immunol* 1995; 155: 525-528.
 30. LEY K, BULLARD DC, ARBONES ML, BOSSE R, VESTWEBER D, TEDDER TF, BEAUDET AL. Sequential contribution of L- and P-selectin to leucocyte rolling in vivo. *J Exp Med* 1995; 181: 669-675.
 31. CARLOS TM, HARLAN JM. Leucocytes endothelial adhesion molecules. *Blood* 1994; 84: 2068-2101.
 32. ACEVEDO A, DEL POZO MA, ARROYO AG, SANCHEZ-MATEOS P, GONZALEZ-AMARO R, SANCHEZ-MADRID F. Distribution of ICAM-3 bearing cells in normal human tissues. Expression of a novel counter receptor for LFA-1 in epidermal Langerhans cells. *Am J Pathol* 1993; 143: 774-783.
 33. SHIMIZU Y, NEWMAN W, TANAKA Y, SHAW S. Lymphocyte interactions with endothelial cells. *Immunol Today* 1992; 13: 106-112.
 34. ZIMMERMAN GA, PRESCOTT SM, MACINTYRE TM. Endothelial cell interactions with granulocytes: tethering and signaling molecules. *Immunol Today* 1992; 13: 93-100.
 35. MUELLER WA, WEIGL AS, DENG X, PHILLIPS DM. PECAM-1 is required for transendothelial migration of leucocytes. *J Exp Med* 1993; 178: 449-460.
 36. THORNHILL MH, WELLICOME SM, MAHIOUZ DL, LANCHBOURY JSS, KYAN-AUNG U, HASKARD DO. Tumor necrosis factor combines with IL-4 or INF- γ to selectively enhance endothelial cell adhesiveness for T cells. *J Immunol* 1991; 146: 592-598.
 37. THORNHILL MH, HASKARD DO. IL-4 regulates endothelial cell activation by IL-1, tumor necrosis factor or INF- γ . *J Immunol* 1990; 145: 865-872.
 38. WOODCOCK AC, BOE J, CORDIER J-F eds. Investigative measures for airway inflammation. *Eur Respir Rev* 1998; 8: 1066-1132.
 39. JEFFERY PK, BOUSQUET J eds. Methods for assessment of airways inflammation. *Eur Respir J* 1998; 11 (suppl 26):

40. LIM S, JATAKANON A, JOHN M, GILBEY T, O'CONNOR BJ, CHUNG KF, BARNES PJ. Effect of inhaled budesonide on lung function and airway inflammation. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 22-30.
41. BARNES PJ, ADCOCK IM. Glucocorticoid receptors in The Lung. Scientific Foundations-second edition. Crystal RG, West JB, Weibel ER, Barnes PJ ed. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1997, pp 40-50.
42. SAMUELSSON B. Leukotrienes, mediators of immediate hypersensitivity reactions and inflammation. *Science* 1983; 220: 568-575.
43. DRAZEN JM. Inhalation challenge with sulfidopetide leukotriens in human subjects. *Chest* 1986; 89: 414-419.
44. DAHLEN S-E. Leucotrien receptors. In Leucotriens, new concepts and target for therapy, By Rodgers, J Botting and S-E Dahlen ed. Kluwer Academic Publishers/Willian Harvey Press. Dordrecht, 1998, pp 11-23.
45. MAROM Z, SHELHAMER JH, BACH MK, MORTON DR, KALINER M. Slow reacting substances, leukotriene C4 and D4, increase the release of mucus from human airways in vitro. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126 (3): 449-451.
46. PINTO MENDES. Leucotrienos e asma. Em XXII Jornadas de atualização Pneumologica, Prof. Dr. Luis Cardoso de Oliveira Ed. Junho de 1998, pag 65-82.
47. DRAZEN JM. Effects of leukotriens on airway function. In The Lung. Scientific Foundations-second edition. Crystal RG, West JB, Weibel ER, Barnes PJ ed. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1997, pp 1287-1296.
48. DRAZEN JM, OBRIEN J, SPARROW D, WEISS ST, MARTINS MA, ISRAEL E, FANTA CH. Recovery of leukotrien-E4 from the urine of patients with airway obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 104-108.
49. ASANO K, LILLY CM, O'DONNELL WJ, ISRAEL E, FISHER A, RANSIL BJ, DRAZEN JM. Diurnal variation of urinary leukotrien E4 and histamine excretion rate in normal and mild-to-moderate asthmatic subjects. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96 (5 Pt 1): 646-651.
50. TAYLOR GW, TAYLOR J, BLACK P, MALTBY NH, TURNER N, FULLER RW, DOLLERY CT. Urinary leukotrien E-4 after antigen challenge and in acute asthma and allergic rhinitis. *Lancet* 1989; 1: 584-588.
51. SLADEK K, DWORSKI R, FITZGERALD GA, BUITKUS KL, BLOCK FJ, MARNEY SR Jr, SHELLER JR. Allergen-stimulated release of thromboxane A2 and leukotrien E4 in humans. Effect of indomethacin. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 1441-1445.
52. MANNING PJ, ROKACH J, MALO J-L, ETHIER D, CARTIER A, GIRARD Y, CHARLESON S, O'BYRNE PM. Urinary leukotrien E4 levels during early and late asthmatic responses. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86: 211-220.
53. WESTCOTT JY, JOHNSTON K, BATT RA, WENZEL SE, VOELKEL NF. Measurement of petidoleukotriens in biological fluids. *J Appl Physiol* 1990; 68: 2640-2648.
54. KNAPP HR, SLADEK K, FITZGERALD GA. Increased excretion of leukotrien E4 during aspirin-induced asthma. *J Lab Clin Med* 1992; 119: 48-51.
55. TAYLOR IK, WELLINGS R, TAYLOR GW, FULLER RW. Urinary leukotrien-E4 excretion in exercise-induced asthma. *J Appl Physiol* 1992; 73: 743-748.
56. HUI KP, TAYLOR IK, TAYLOR GW, RUBIN P, KESTERON J, BARNES NC, BARNES PJ. Effect of 5-lypoxygenase inhibitor on leukotrien generation and airway responses after allergen challenge in asthmatic patients. *Thorax* 1991; 46: 184-189.
57. SMITH CN, CRISTIE PE, HAWKSWORTH RJ, THIEN F, LEE TH. Urinary leukotriens-E4 levels after allergen and exercise challenge in bronchial asthma. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 1411-1413.
58. CHRISTIE PE, TAGARI P, FORD-HUTCHINSON AW, CHARLESSON S, CHEE P, ARM JP, LEE TH. Urinary leukotrien-E4 concentrations increase after aspirin challenge in aspirin-sensitive asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 1025-1029.
59. KUMLIN M, DAHLEN B, BJORCK T, ZETTERSTROM O, GRANSTROM E, DAHLEN SE. Urinary excretion of leukotrien-E4 and 11-dehydro-thromboxan-B2 in response to bronchial provocations with allergen, aspirin, leukotrien-D4, and histamine in asthmatics. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 96-103.
60. ISRAEL E, FISHER AR, ROSENBERG MA, et al. The pivotal role of 5-lypoxygenase products in the reaction of aspirin-sensitive asthmatics to aspirin. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 1447-1451.
61. VIRCHOW Jr. JC. Clinical efficacy of the leukotriene receptor antagonists in mild, moderate and severe asthma. *Eur Respir Rev* 1998; 8 (63): 1042-1045.
62. LEFF JA, BUSSE WW, PEARLMAN DS, BRONSKY EA, KEMP J, HENDELS L, DOCKHORN R, KUNDU S, ZHANG J, SEIDENBERG BC, REISS TF. Montelukast, a leukotriene-receptor antagonist for the treatment of mild asthma and exercise induced bronchoconstriction. *New Engl J Med* 1998; 339: 147-152.