

## A Função dos Modificadores dos Leucotrienos no tratamento da Asma

### The Role of Leucotriene Modifiers in the treatment of Asthma

RANDY J. KELLY, A. MCGILL e WILLIAM W. BUSSE

American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 1998; 157:1363-1371.

#### RESUMO/COMENTÁRIO

Este artigo de revisão aborda a bioquímica dos leucotrienos, a sua função biológica na asma e o potencial terapêutico de fármacos que alteram a produção ou acção dos leucotrienos, fornecendo ainda normas para a utilização destes medicamentos na asma.

Existem dois tipos de modificadores dos leucotrienos: inibidores da síntese e antagonistas dos receptores dos leucotrienos. Ambos são usados para bloquear a actividade broncoconstritora e pró-inflamatória dos cisteinil-leucotrienos nas vias aéreas. Os cisteinil-leucotrienos (C4, D4 e E4), originariamente designados "slow reacting substance of anaphylaxis" (SRS-A), são metabolitos do ácido araquidónico formados a partir da via da 5-lipoxigenase e são produzidos quase exclusivamente pelos mastócitos, basófilos e eosinófilos. Os antagonistas dos receptores dos leucotrienos bloqueiam a actividade dos cisteinil-leucotrienos nos seus receptores (*CysLTI*) no músculo liso brônquico e outros locais, enquanto os inibidores da síntese bloqueiam a síntese de todos os leucotrienos por interromperem a via da 5-lipoxigenase.

Os leucotrienos podem alterar a clearance mucociliar, aumentar a secreção de muco, atrair quimiotacti-

camente leucócitos para as vias aéreas e facilitar a permeabilidade vascular. Os leucotrienos C4 e D4 inalados são 1000 vezes mais potentes que a histamina na provocação de obstrução das vias aéreas em indivíduos normais (1). Em doentes asmáticos, as vias aéreas são 100 a 1000 vezes mais sensíveis à inalação dos leucotrienos D4 e E4 do que as vias aéreas de indivíduos normais (1). Os leucotrienos C4 e D4 aumentam também a hiperreactividade brônquica aos agentes farmacológicos, como a metacolina ou a histamina.

Tanto os antagonistas dos receptores dos leucotrienos como os inibidores da 5-lipoxigenase reduzem as reacções imediata e tardia provocadas pela inalação de antigénio (12). Ambos os grupos de fármacos revelaram em vários estudos ter um efeito protector na asma induzida pelo exercício (4,9,10). Os antagonistas dos receptores D4, o *pobilukast* e o *verlukast* (11,13) assim como o *zileuton* (5) mostraram-se eficazes em doentes com asma induzida pela aspirina.

Os estudos efectuados em doentes com "asma crónica", são talvez os mais importantes e clinicamente relevantes na avaliação da eficácia deste grupo de fármacos. A interpretação destes estudos apresenta algumas dificuldades, devido às restritas populações de doentes (doentes com asma persistente ligeira e moderada), ao curto espaço de tempo dos mesmos e à questão posta pela relevância clínica da modesta, embora estatisticamente significativa, melhoria dos débitos aéreos. Apesar destas contrariedades, alguns parâmetros de importância clínica, como a necessidade diária da utilização de agonistas adrenérgicos, sintomas nocturnos de asma ou número de exacerbações durante corticoterapia sistémica, podem ser avaliados e comparados. Vários estudos efectuados comparando os modificadores dos leucotrienos quer com agonistas  $\alpha$ -adrenérgicos, quer com corticóides inalados, mostraram uma melhoria destes parâmetros sintomáticos assim como uma melhoria do FEV1 (Tabela I).

A segurança com o uso de modificadores dos leucotrienos não se encontra ainda completamente definida, sendo necessários mais estudos a longo prazo. As reacções adversas até agora observadas

**TABELA I**  
Resumo de Estudos Representativos com Antagonistas dos Leucotrienos e Inibidores da 5-lipoxigenase

Tipo de Asma	Fármaco	Dose Diária	Duração do Estudo	Nº de Doentes	Resultado	Referência
Asma induzida pelo exercício	Zafirlukast	20 mg	Dose única	8	Atenuação de FEV1 médio	Finnerty e al. (4)
	Zileuton	2,4 g	2 d	24	Inibição broncoespasmo 41% vs placebo	Meltzer e al. (10)
Asma induzida pela aspirina	Pobilukast	893 ig inal.	Dose única	6	Queda do FEV1 atenuada 47%	Christie e al. (2)
	Verlukast	50 mg	Dose única	8	Desvio da curva dose-resposta 4,4 vezes para a direita em todos os doentes	Dahlén e al. (3)
	Zileuton	2,4 g	1 semana	8	Sem alteração do FEV1 após estimulação/bloqueio dos sintomas nasais, gastrointestinais e dermatológicos	Israel e al. (5)
Asma crónica	Zafirlukast	10 mg 20 mg 40 mg	6 semanas	276	? FEV1 / ? sintomas, ? utilização de $\alpha$ -agonistas. Melhoria observada dose-dependente	Spector e al. (11)
	Zileuton	2,4 g 1,6 g ou placebo	4 semanas	139	? FEV1, ? DEMI / ? Sintomas. ? utilização de $\alpha$ -agonistas	Israel e al. (7)
	Zileuton	2,4 g 1,6 g ou placebo	13 semanas	401	? FEV1, ? Qualidade de vida / ? exacerbações de asma requerendo corticóides orais	Israel e al. (6)

foram ligeiras: cefaleias, dispepsia, faringite, *rash* e elevação reversível das transaminases (6,7,8). Foi estabelecida uma possível associação entre o *zafirlukast* e o Síndrome de Churg-Strauss, após seis doentes que estavam a receber este fármaco e se encontravam em desmame de corticoterapia oral terem desenvolvido esta doença.

O *zileuton* (inibidor da síntese dos leucotrienos) e o *zafirlukast* (antagonista dos receptorés) foram recentemente aprovados pela *U.S. Food and Drug Administration* (F.D.A.). A experiência actual com estes fármacos sugere que podem fazer parte da terapêutica de 1ª linha nos seguintes doentes com asma persistente:

- Doentes com doença ligeira ou moderada nos quais se verificou falência de resposta à terapêutica com corticóides inalados.

- Doentes com asma moderada ou severa que manifestam efeitos secundários sistémicos com doses elevadas de corticóides inalados ou se encontram em risco para estes efeitos adversos. Estes doentes devem ser incluídos em ensaios com modificadores dos leucotrienos na tentativa de avaliar se estes agentes podem permitir uma redução da dose dos corticóides.
- Doentes com fraca adesão a um regime de corticóides inalados, devido a deficiente técnica ou limitações físicas.
- Doentes em tratamento com corticóides inalados que estão ainda mal controlados e que não toleram teofilina ou broncodilatadores de acção prolongada.

O *National Heart, Lung and Blood Institute Expert Panel on Asthma* classifica os inibidores dos leucotrie-

nos como alternativas aos corticóides inalados no tratamento de doentes com asma persistente ligeira (nível 2) ou mais grave. Os corticóides inalados são ainda considerados os anti-inflamatórios de preferência neste protocolo e não é provável que os modificadores dos leucotrienos substituam inteiramente a terapêutica corticosteróide em qualquer dos grupos de doentes.

Os doentes com asma induzida pela aspirina são candidatos ideais para a terapêutica com modificadores dos leucotrienos, uma vez que nenhum outro regime terapêutico fornece resultados satisfatórios com uma igual margem de segurança. Do mesmo modo, doentes com asma induzida pelo exercício que não respondem

aos agonistas  $\beta$ -adrenérgicos ou derivados do cromoglicato, têm actualmente uma terapêutica alternativa.

#### MENSAGEM

- Os modificadores dos leucotrienos são a primeira nova classe de medicamentos anti-asmáticos disponível nos últimos 25 anos.
- Embora a sua posição no tratamento da asma não se encontre ainda perfeitamente definida, são medicamentos promissores, parecendo assumir particular importância nalguns grupos especiais de doentes, como na asma induzida pelo exercício e pela aspirina.

#### BIBLIOGRAFIA

1. BARNES, N C. PJ. PIPER, JF. COSTELLO. 1984. Comparative effects of inhaled leucotriene C4, leukotriene D4 and histamine in normal human subjects. *Thorax* 39: 500-504.
2. CHRISTIE, PE. CM. SMITH, TH. LEE. 1991. The potent and selective sulfidopeptide leukotriene antagonist, SK&F 104353, inhibits aspirin-induced asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.* 144: 957-958.
3. DAHLEN, BM. KUMLIN, DJ. MARGOSKEE, C. LARSSON, H. BLOMQVIST, VC. WILLIAMS, O. ZETTERSTROM, SE. DAHLEN. 1993. The leukotriene receptor antagonist Mk-0679 blocks airway obstruction induced by inhaled lysine aspirine-sensitive asthmatics. *Eur. Respir. J.* 6:1018-1026.
4. FINNERTY, JR. WOOD-BAKER, H. THOMSON, S. HOLGATE. 1992. Role of leukotrienes in exercise-induced asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.* 145: 746-749.
5. ISRAEL, E. AR. FISHER, MA. ROSEMBERG, CM. LILLY, JC. CALLERY, J. SHAPIRO, J. COHN, P. RUBIN, J. M. DRAZEN. 1993. The pivotal role of 5-lipoxygenase products in the reaction of aspirin-sensitive asthmatics to aspirin. *Am. Rev. Respir. Dis.* 148: 1447- 1451.
6. ISRAEL, EJ. COHN, I. DUBÉ, JM. DRAZEN. 1996. Effect of treatment with zileuton, a 5-lipoxygenase inhibitor, in patients with asthma: a randomized control trial. *J.A.M.A.* 275: 931-936.
7. ISRAEL, EP. RUBIN, JP. KEMP, J. GROSSMAN, W. PIERSON, SC. SIEGEL, D. TINKELMAN, JJ. MURRAY, W. BUSSE, AT. SEGAL, J. FISH, HB. KAISER, D. LEDFORD, S. WENZEL, R. ROSENTHAL, J. COHN, C. LANNI, H. PEARLMAN, P. KARAHALIOS, JM. DRAZEN. 1993. The effect of inhibition of 5-lipoxygenase by zileuton in mild-to-moderate asthma. *Ann. Inter. Med.* 119:1059-1066.
8. LIU, MC. M. DUBE, J. LANCASTER, Zileuton Study Group. 1996. Acute and chronic effects of a 5-lipoxygenase inhibitor in asthma: a 6-month randomized multicenter trial. *J. Allergy Clin. Immunol.* 98: 859-871.
9. MARNNING, PJ. RM. WATSON, DJ. MARGOLSKEE, VC. WILLIAMS, J I. SCHWARTZ, PM. O'Byrne. 1990. Inhibition of exercise-induced bronchoconstriction by MK-571, a potent leukotriene D4-receptor antagonist. *N. Engl. J. Med.* 323:1736-1739.
10. MELTZER, SS. JD. HASDAY. J. COHN, ER. Bleecker. 1996. Inhibition of exercise-induced bronchospasm by zileuton, a 5-lipoxygenase inhibitor. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 153: 931-935.
11. SPECTOR, SL. SMITH, M. GLASS, Accolate Asthma Trialist Group. 1995. Effects of 6 weeks of therapy with oral doses of ICI204,219, a leukotriene D4 antagonist, in subjects with bronchial asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 150: 618-623.
12. TAYLOR, I. O'SHAUGNESSY, R. FULLER, C. DOLLERY. 1991. Effect of cysteinyl-leukotriene receptor antagonist ICI 204219 on allergen-induced bronchoconstriction and airway hyperactivity in atopic subjects. *Lancet* 337: 690-694.

*J. Gil Duarte, 98.07.31*