

Antileukotrienes

Wellington G. Borges

Pediatria Alergista, Setor de Alergia e Imunologia, Unidade de Pediatria, Hospital de Base do Distrito Federal.

Resumo

Objetivo: Apresentar uma revisão de literatura sobre o mecanismo de ação e possíveis aplicações clínicas dos agentes modificadores da ação de leucotrienos.

Métodos: Revisão de literatura através do Medline.

Resultados: Uma série de estudos revela a existência de substâncias que agem inibindo a formação dos leucotrienos e outras que inibem a ação dos leucotrienos em receptores específicos. Há também grande número de estudos controlados demonstrando a aplicação clínica dos agentes modificadores de leucotrienos no tratamento da asma leve persistente e moderada, em crianças e em adultos.

Conclusões: A interpretação criteriosa dos dados de literatura indica que os antileucotrienos são efetivos e seguros para o tratamento da asma em crianças e adultos, seja como alternativa para os corticosteróides inalados ou para serem a eles adicionados. Mais pesquisas de qualidade e maior experiência clínica poderão definir o exato papel destas substâncias no tratamento da asma e doenças atópicas.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2001; 24(3): leucotrieno, antileucotrieno, asma, antagonista de receptores.

Abstract

Objective: To review the literature on mechanism of action and possible clinical use of leukotriene modifiers agents.

Methods: Literature review through Medline.

Results: A large number of studies reveals the existence of substances that inhibit the leukotriene formation or inhibit the action of leukotrienes at level of specific receptors. There are numerous controlled studies showing the clinical use of leukotriene modifiers agents in the management of mild and moderate asthma in children and adults.

Conclusions: The criterious interpretation of the data in the literature suggests that the leukotriene modifiers agents appear effective and safe for the treatment of children and adults with asthma, as an option to inhaled steroids or to be added to them. However, more studies of quality and clinical experience proba-

Pacientes adultos com asma crônica, que necessitavam de altas doses de CE inalado, foram tratados com a adição de montelucaste ao CE, durante doze semanas. Comparando ao placebo, houve redução significativa das doses de manutenção de CE de 47% no grupo do montelucaste versus 30% no grupo placebo ($p < 0,046$), sem a perda do controle dos sintomas (figura 2)³¹. Estes resultados indicam que os ML podem permitir a redução gradativa e cautelosa das doses de CE inalado.

Busse *et al*³² realizaram um estudo em pacientes com asma persistente, comparando o salmete-rol inalado ao zafirlucaste oral, durante quatro semanas. O salmeterol proporcionou controle significativamente maior que o zafirlucaste, indicando uma superioridade dos β_2 -adrenérgicos de ação prolongada, porém o salmeterol é desprovido de ação antiinflamatória e há relatos de desenvolvi-

mento de tolerância com o seu uso prolongado, o que tornaria mais prudente o uso de ML ao invés de β_2 -adrenérgicos como tratamento adicional aos CE inalados. Este é um assunto controverso e necessita mais estudos.

Há poucos trabalhos comparando os ML ao nedocromil e ao cromoglicato dissódico e seus resultados indicaram efeitos similares. Um deles, envolvendo um pequeno número de pacientes de seis a onze anos de idade e comparando o montelucaste ao cromoglicato dissódico, revelou que as crianças em uso de montelucaste necessitaram significativamente de menos β_2 -adrenérgicos ($p < 0,04$) e a preferência pelo montelucaste foi muito maior (76%) que pelo cromolin (27%)¹⁴. Os resultados de outra pesquisa indicaram que o pran-lucaste induziu melhora clínica semelhante à do nedocromil, após doze semanas de uso³³.

O zileuton foi comparado à teofilina e os resultados mostraram aumentos semelhantes no VEF₁, no entanto a teofilina apresentou melhora dos sintomas maior que o zileuton³⁴. A teofilina tem um custo bem menor e pode ser usada uma a duas vezes ao dia, em adição aos CE inalados, porém pode produzir efeitos colaterais e necessita de monitoração de seus níveis séricos.

bly will define the precise role of those substances in the treatment of asthma and atopic diseases.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2001; 24(3): leukotriene, antileukotriene, asthma, leukotriene modifier.

Introdução

O tratamento farmacológico da asma tem apresentado poucas novidades nas últimas três décadas. O que temos assistido é o aperfeiçoamento de velhas e conhecidas substâncias como anticolinérgicos, teofilina, beta₂-adrenérgicos e corticosteróides (CE), sendo a forma inalatória destes últimos considerada a maneira mais efetiva de tratamento preventivo da asma leve persistente, moderada e severa. Duas substâncias foram adicionadas ao arsenal terapêutico da asma: cromoglicato dissódico e nedocromil. Porém seus preços elevados e o fato de serem administradas por via inalatória, quatro vezes ao dia, têm levado à baixa adesão ao tratamento da asma com estes medicamentos, em nosso meio.

Os agentes modificadores da ação de leucotrienos (ML) constituem uma nova e importante classe de medicamentos para o tratamento da asma, promovendo uma combinação de ações preventivas da inflamação brônquica e broncodilatadoras de alívio.

Os agentes modificadores da ação de leucotrienos (ML) constituem uma nova e importante classe de medicamentos para o tratamento da asma, promovendo uma combinação de ações preventivas da inflamação brônquica e broncodilatadoras de alívio.

O montelucaste e o zafirlucaste já estão sendo comercializados em nosso país. Apesar do alto custo, a facilidade de administração (uma ou duas vezes por dia, por via oral) e a quase ausência de efeitos colaterais fazem deles uma alternativa promissora para o tratamento da asma.

Os leucotrienos

Na década de 40, a substância de reação lenta da anafilaxia (SRS-A) foi descoberta, mas somente no final dos anos 70 é que os investigadores concluíram que ela é constituída por três compostos relacionados, que foram denominados leucotrienos. O termo **leucotrieno** (LT) foi proposto porque a sua síntese ocorre nos **leucócitos** e sua estrutura química apresenta três ligações alternadas (**trieno**) de um total de quatro ligações duplas (daí o número **4**, por exemplo, LTD₄). Diferentes do LTB₄, os leucotrienos C₄, D₄ e E₄ contêm o aminoácido cisteína em sua molécula e, por isto, eles são chamados de cisteinil-leucotrienos.

Os leucotrienos são derivados do metabolismo oxidativo do ácido araquidônico das membranas perinucleares. Diferente da histamina, que é sintetizada e armazenada em grânulos que são rapidamente liberados quando a célula é ativada, os leucotrienos são sintetizados após a ativação celular e então liberados. Grandes quantidades de cisteinil-leucotrienos são sintetizadas por mastócitos e eosinófilos, células comprometidas com a patogênese da asma¹.

Os leucotrienos atuam ligando e ativando receptores específicos da superfície das células-alvo. Até o momento já foram identificados três tipos de receptores em pulmões

Embora apresentem efeito broncodilatador, os ML ainda não foram avaliados no tratamento da crise aguda de asma.

Aplicações clínicas dos agentes modificadores de leucotrienos

Diversos consensos sobre o tratamento da asma citam o uso de ML como uma possível alternativa terapêutica para asmas leve persistente e moderada (quadro 5), porém cromonas ou baixas doses de CE inalado ainda são considerados o tratamento de escolha para pacientes com asma leve persistente³⁵⁻³⁷. Parece haver pouca justificativa para o uso de ML como primeira linha no tratamento da asma, em substituição aos CE inalados, provavelmente porque os ML atuam apenas em uma parte do processo inflamatório que ocorre nesta patologia.

Quadro 5 – Aplicações clínicas dos agentes modificadores de leucotrienos (ML)

Quadro 5 – Aplicações clínicas dos agentes modificadores de leucotrienos (ML)

- Asma induzida por exercício
- Asma induzida por aspirina
- Asma leve persistente e moderada (II Consenso Brasileiro³⁵, GINA³⁶, NIH³⁷)
- Grupos especiais:
 - Baixa adesão ao tratamento com medicamentos inalados
 - Pacientes e/ou pais com "fobia" aos CE
 - Pacientes que não conseguem usar aerossol dosificado
 - Para a asma crônica, como terapêutica adicional aos CE
 - Como coadjuvante de CE

Já foi demonstrado que a adesão ao tratamento por via oral é muito maior que por via inalatória. A utilização profilática de CE inalados pode ser difícil para crianças, acarretando baixa adesão ao tratamento. Além disso, a administração de medicamentos, várias vezes ao dia, também diminui a continuidade do tratamento, independentemente da via utilizada. O desenvolvimento de comprimidos mastigáveis, que devem ser administrados apenas uma vez ao dia, aumenta as chances de adesão ao tratamento com montelucaste.

Para o caso de pacientes e pais que tenham fobia ao uso de CE, os ML também aparecem como uma possível alternativa terapêutica. O mesmo ocorre com os pacientes que não conseguem desenvolver uma técnica adequada no uso de aerossóis dosificados. Os ML surgem como uma opção de tratamento para estes pacientes, embora o surgimento de dispositivos que permitem a aspiração de CE na forma de pó tenha tornado mais fácil e efetiva esta tarefa. Além disso, tem sido demonstrado que o CE inalado apenas uma vez ao dia pode ser eficaz no tratamento da asma³⁸.

Os ML têm sido uma forma eficaz de terapêutica adicional para pacientes em uso crônico de CE inalados e que ainda necessitam de β₂-adrenérgicos para controlar seus sintomas²⁹. Em pacientes que estão sendo tratados com altas doses de CE inalados, a adição de ML permite a redução das doses do CE e também reduz a necessidade de CE sistêmico

humanos: um receptor para LTB_4 e dois receptores para cisteinil-leucotrienos (receptores $CysLt_1$ e $CysLt_2$)². Em seres humanos, o principal receptor para cisteinil-leucotrienos é o $CysLt_1$. Os receptores $CysLt_2$ são intermediários da contração vascular da musculatura lisa pulmonar.

Pesquisas têm demonstrado que os LTC_4 e LTD_4 são praticamente equipotentes, com a ação de broncoconstrição aproximadamente 1000 vezes mais intensa que a da histamina, estando entre os broncoconstritores mais potentes já conhecidos. A ação dos leucotrienos inicia-se mais lentamente que a da histamina, mas a sua duração é muito maior que a induzida por ela. O LTE_4 é dez vezes menos potente que os LTC_4 e LTD_4 . Testes de provocação com alérgeno inalado têm sido associados ao aumento de LTE_4 urinário durante a fase imediata, mas não na fase tardia da asma. O volume de LTE_4 na urina correlaciona-se com a magnitude da queda de VEF_1 após a provocação com alérgeno.

Além da ação broncoconstritora, os cisteinil-leucotrienos são potentes mediadores pro-inflamatórios. Algumas ações dos cisteinil-leucotrienos estão listadas no quadro 1^{3,4}.

Quadro 1 – Propriedades dos cisteinil-leucotrienos, relevantes para a asma^{3,4}.

Quadro 1 – Propriedades dos cisteinil-leucotrienos, relevantes para a asma^{3,4}.

- Potentes broncoconstritores e de ação prolongada
- Sensibilizam a outros agonistas broncoconstritores
- Vasodilatação
- Aumentam a permeabilidade vascular e o edema de vias aéreas
- Aumentam a produção de muco e reduzem o *clearance* mucociliar
- Promovem o recrutamento de eosinófilos para as vias aéreas
- Estimulam a proliferação dos músculos lisos das vias aéreas

Os agentes modificadores da ação de leucotrienos (ML)

Várias substâncias que inibem a formação ou a ação dos leucotrienos têm sido identificadas, caracterizadas e testadas em pesquisas clínicas que se iniciaram nos meados de 1980 (quadro 2). Estas drogas agem de duas maneiras: inibindo a síntese de leucotrienos através da redução da atividade da proteína ativadora da 5-lipoxigenase (FLAP) ou do bloqueio da própria 5-lipoxigenase (5-LO), ou antagonizando a ação dos cisteinil-leucotrienos em seus receptores $CysLt_1$ (figura 1)⁵.

Quadro 2 – Agentes modificadores de leucotrienos (ML)

durante as crises agudas de asma³¹.

Efeitos colaterais

A frequência de efeitos adversos do zafirlucate³⁹ e montelucate^{21,40} tem sido semelhante à encontrada nos pacientes que utilizaram placebo. Em pacientes utilizando o montelucate comparado ao placebo, cefaléia e infecções do trato respiratório superior foram os efeitos clínicos adversos mais frequentemente relatados. Não houve diferença na frequência de alterações laboratoriais da função hepática, sendo relatadas em 7,1% dos pacientes em uso de montelucate e 5,5% dos pacientes que receberam placebo¹⁶. Os efeitos colaterais raramente levaram à interrupção do tratamento com o ML e desapareceram com a suspensão do medicamento.

Há vários relatos de casos de pacientes adultos com asma dependente de CE sistêmico que apresentaram uma síndrome semelhante à Síndrome de Churg-Strauss (vasculite eosinofílica sistêmica, insuficiência cardíaca e granulomatose) quando iniciaram o tratamento com zafirlucate ou montelucate. Embora a relação causa-efeito não esteja bem estabelecida, tudo leva a crer que a síndrome vinha sendo mascarada pelo uso de CE sistêmico e que seu quadro clínico tenha se manifestado quando o uso de ML possibilitou a redução das doses de CE⁴¹. A incidência desta síndrome em pacientes asmáticos tratados com zafirlucate foi semelhante à incidência na população não tratada⁴², porém há que se ter cautela com a redução das doses de CE sistêmico nesses pacientes.

Nas doses recomendadas, o montelucate não interfere na farmacocinética da teofilina, varfarina, digoxina, terfenadina ou anticoncepcionais orais, mas recomenda-se prudência na prescrição simultânea de drogas que são metabolizadas pelo sistema citocromo P450 hepático, tais como fenobarbital, fenitoína e rifampicina. O zafirlucate inibe o sistema citocromo P450 hepático tornando possíveis interações com drogas metabolizadas por este sistema. Recentemente foram relatados três pacientes que apresentaram lesão hepática severa durante o uso prolongado de zafirlucate⁴³. Relatos de ingestão acidental de superdosagem⁴⁴ e estudos com doses elevadas têm confirmado a extrema segurança que os ML oferecem.

Não há evidências de desenvolvimento de tolerância com a utilização prolongada de ML, sugerindo que eles continuam a ser efetivos no tratamento demorado da asma. Também não há relato de efeito rebote quando o tratamento foi interrompido²⁵.

Conclusão

A interpretação criteriosa dos dados da literatura sugere que os ML podem se tornar um grande progresso no tratamento da asma leve persistente e moderada. As pesquisas realizadas até o momento indicam que:

- Como monoterapia, os ML são mais efetivos que placebo no tratamento de pacientes com asma leve e moderada,
- Seus efeitos são adicionados aos do CE inalado,

Quadro 2 – Agentes modificadores de leucotrienos (ML)

- Inibidores da 5-Lipoxigenase
Zileuton, ABT-761
- Inibidores da FLAP
MK886, MK571, Bay x 1005
- Antagonistas do receptor *CysLt₁*
Tomelucaste, Pobilucaste, Verlucaste, Cinalucaste, Pranlucaste, Zafirlucaste, Montelucaste

O sufixo **lucaste** tem sido usado para designar os antagonistas de receptores *CysLt₁*. Zafirlucaste e montelucaste são potentes antagonistas de receptores *CysLt₁*, com afinidade duas vezes maior para os receptores quando comparados aos seus ligantes naturais LTC₄, LTD₄ e LTE₄.

Por razões ainda não esclarecidas, os antagonistas dos receptores *CysLt₁* têm se mostrado mais potente que os inibidores 5-LO ou da FLAP. Embora atuem em locais distintos na cascata de formação e ação dos leucotrienos, acredita-se que eles não propiciem benefício terapêutico aditivo, se usados simultaneamente.

Pesquisas indicam que os ML inibem seletivamente a síntese ou a ação dos cisteinil-leucotrienos e, devido a esta ação altamente específica, eles apresentam pequena probabilidade de produzir efeitos colaterais, sendo seguros para o uso clínico.

Farmacologia clínica

Inibidores da síntese de leucotrienos, como o zileuton, ainda não foram aprovados para comercialização em nosso país, do mesmo modo que o pranlucaste (antagonista de receptor *CysLt₁*). Também já foram desenvolvidos antagonistas de LTB₄, mas até o momento, há poucas evidências de que eles tenham benefício no tratamento da asma. Por isto, nesta revisão daremos maior destaque para o montelucaste e o zafirlucaste, que são antagonistas de receptores de leucotrienos disponíveis em nosso meio.

Administrado por via oral, o montelucaste é rapidamente absorvido e não sofre influência da ingestão de alimentos. Seu pico plasmático ocorre aproximadamente quatro horas após a administração e a sua vida média é de cinco a seis horas, com eliminação predominantemente fecal. Em adultos, a idade, o gênero e a ingestão de alimentos não tiveram efeito clinicamente importante sobre sua farmacocinética. O montelucaste é usado nas doses de 10 mg para adultos e 5 mg para crianças de 6 a 14 anos de idade, por via oral. Doses de 4 mg de montelucaste são recomendadas para crianças de dois a cinco anos de idade^{6,7}. Knorr *et al*⁷ avaliaram 314 crianças de dois a cinco anos de idade em um estudo

Seu uso permite a redução da dose de CE inalado, em boa parte dos pacientes asmáticos.

Há poucos estudos realizados em pacientes com asma grave, mas seus resultados são sugestivos de que os ML podem trazer benefícios para este grupo de pacientes.

Até que estudos clínicos determinem a magnitude de seus efeitos anti-inflamatórios, os ML não devem ser recebidos como equivalentes dos CE inalados.

A atividade mista, broncodilatadora e anti-inflamatória, junto com a ação rápida e a comodidade posológica, tornariam vantajosa a utilização dos ML. Em nosso meio, o elevado custo, cerca de quatro vezes o custo diário da beclometasona, ainda é uma restrição ao seu uso.

Ainda não há estudos comparativos entre o zafirlucaste e o montelucaste, para determinar qual é mais eficaz.

Já há alguns ensaios clínicos sugerindo que os ML podem ser úteis no tratamento da rinite alérgica⁴⁵, dermatite atópica⁴⁶, enxaqueca⁴⁷ e urticária crônica⁴⁸, porém mais pesquisas de qualidade e alguns anos de experiência clínica poderão definir o exato papel dos agentes modificadores de leucotrienos no tratamento da asma e de enfermidades atópicas.

Referências bibliográficas

1. Smith LJ. Leukotrienes in asthma. Arch Intern Med. 1996;156:2181-2189.
2. Lynch KR, O'Neill GP, Liu Q, Im DS, Sawyer N, Metters KM, *et al*. Characterization of the human cysteinyl leucotriene CysLT1 receptor. Nature. 1999;399:789-793.
3. Samuelsson B. Leukotrienes: mediators of immediate hypersensitivity reactions and inflammation. Science. 1983;220:568-575.
4. Henderson WR. The role of leukotrienes in inflammation. Ann Intern Med. 1994;121:684-697.
5. Drazen JM. Pharmacology of leukotriene receptor antagonists and 5-lipoxygenase inhibitors in the management of asthma. Pharmacotherapy. 1997; 17:22S-30S.
6. Bisgaard H, Nielsen KG. Bronchoprotection with a leukotriene receptor antagonist in asthmatic preschool children. Am J Respir Crit Care Med. 2000;162:187-190.
7. Knorr B, Noonan G, Nguyen H, Reiss TF, Michel T, Sota M, *et al*. Evaluation of the safety profile of montelukast (MK-0476) in pediatric patients aged 2 to 5 years. J Allergy Clin Immunol. 2000; 105:S24.
8. Noonan MJ, Chervinsky P, Brandon M, Zhang J, Kundu S, McBurney J, *et al* for the Montelukast Asthma Study Group. Montelukast, a potent leukotriene receptor antagonist, causes dose-related improvement in chronic asthma. Eur Respir J. 1998;11:1232-1239.
9. Taylor IK, O'Shaughnessy KM, Fuller RW, Dolery CT. Effect of cysteinyl-leukotriene receptor antagonists ICI 204.219 on allergen induced bronchoconstriction and airway hyperactivity in atopic subjects. Lancet. 1991;337:690-694.
10. Hamilton A, Faiferman I, Stober P, Watson RM, O'Byrne PM. Pranlukast, a cysteinyl leukotriene receptor antagonist, attenuates allergen-induced early- and late-phase bronchoconstriction and airway hyperresponsiveness in asthmatic subjects. J Allergy Clin Immunol. 1998;102:177-183.

randomizado, multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo. Eles utilizaram montelucaste na dose de 4 mg por dia durante doze semanas e concluíram que seu perfil de efeitos adversos foi comparável ao do placebo.

O montelucaste não apresentou diferença na farmacocinética entre as doses matinais e as no-urnas. Acredita-se que a administração à noite, antes de dormir, constitua o esquema ideal de tratamento com montelucaste, e a razão para a sua administração neste horário está no padrão crono-biológico de agravamento da asma nas primeiras horas da manhã. Doses maiores ou em maior número de vezes ao dia não ofereceram melhores resultados, segundo estudos clínicos⁸. Após a administração de várias doses, houve um pequeno acúmulo plasmático de montelucaste.

A absorção do zafirlucaste é de 100% quando administrado ao paciente com estômago vazio, porém ele perde cerca de 40% de sua biodisponibilidade quando ingerido com alimentos, daí a recomendação para sua administração uma hora antes ou duas horas após as refeições. Sua vida média é de dez horas, aproximadamente. Mesmo com vida média mais longa que o montelucaste, resultados clínicos melhores são obtidos quando o zafirlucaste é usado por via oral, na dose de 20 mg duas vezes ao dia, em adultos e crianças acima de doze anos. Doses de 10 mg duas vezes ao dia já foram autorizadas para crianças de seis a doze anos de idade.

Ambos, montelucaste e zafirlucaste são metabólizados pelo sistema citocromo P450 hepático. Não há necessidade de ajustes posológicos para pacientes com insuficiência renal ou hepática.

Zafirlucaste e pranlucaste atenuam de maneira significativa as fases imediatas (80%) e tardia (40%) da resposta asmática e antígenos inalados. Foi necessário maior volume de alérgeno para induzir broncoconstrição na maioria dos indivíduos tratados com ML^{9,10}. Suas ações, na fase tardia da asma, indicam atividade antiinflamatória. Este fato também se baseia na demonstração dos efeitos do zafirlucaste promovendo a redução do influxo e ativação celulares¹¹, enquanto se demonstrou que o montelucaste reduziu em 45% os eosinófilos na secreção brônquica de pacientes asmáticos¹².

Há uma pesquisa que analisa biópsia brônquica de pacientes asmáticos tratados com pranlucaste (comercializado no Japão) durante quatro semanas. Quando comparado ao placebo, o pranlucaste produziu uma queda significativa do número de linfócitos, eosinófilos e mastócitos tissulares, além de reduzir a hiperreatividade brônquica à metacolina¹³. Estudo recente revelou que o montelucaste reduz a concentração de leucotrienos no trato respiratório de crianças com asma persistente, ao mesmo tempo em que promove redução da concentração de proteína catiônica eosinofílica (ECP) e melhora clínica. Isto não ocorreu quando as mesmas crianças foram tratadas com cromoglicato dissódico¹⁴. A diminuição da concentração de leucotrienos nas vias respiratórias provavelmente deve-se à redução do influxo de eosinófilos provocada pelos ML. A ação antiinflamatória do montelucaste foi demonstrada recentemente, através da redução do óxido

11. Calhoun WJ, Lavins BJ, Minkwitz MC, Evans R, Gleich GJ, Cohn J. Effect of zafirlucast (Accolate) on cellular mediators of inflammation: bronchoalveolar lavage fluid findings after segmental anti-gen challenge. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 157:1381-1389.
12. Pizzichini E, Leff JA, Reiss TF, Hendeles L, Boulet LP, Wei LX, *et al.* Montelukast reduces airway eosinophilic inflammation in asthma: a randomized, controlled trial. *Eur Respir J.* 1999;14:12-18.
13. Nakamura Y, Hoshino M, Sim JJ, Ishii K, Hosaka K, Sakamoto T. Effect of the leukotriene receptor antagonist pranlukast on cellular infiltration in the bronchial mucosa of patients with asthma. *Thorax.* 1998;53:835-841.
14. Volovitz B, Tabachnik E, Nussinovitch M, Shtaf B, Blau H, Gil-Ad, *et al.* Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, reduces the concentration of leukotrienes in the respiratory tract of children with persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;104:1162-1167.
15. Bisgaard H, Loland L, Oj JA. NO in exhaled air of asthmatic children is reduced by the leukotriene receptor antagonist montelukast. *Am Respir Crit Care Med.* 1999;160:1227-1231.
16. Reiss TF, Chervinsky P, Dockhorn RJ, Shingo S, Seidenberg BC, Edwards TB. Montelukast, a once-daily leukotriene receptor antagonist, in the treatment of chronic asthma. A multicenter, randomized double-blind trial. *Arch Intern Med.* 1998; 158:1213-1220.
17. Knorr B, Matz J, Bernstein JA, Nguyen H, Seidenberg BC, Reiss TF, *et al.* Montelukast for the chronic asthma in 6- to 14-year-old children. *JAMA.* 1998;279:1181-1186.
18. Barnes NC, Miller CJ. Effect of leukotriene receptor antagonist therapy on the risk of asthma exacerbations in patients with mild to moderate asthma: an integrated analysis of zafirlucast trials. *Thorax.* 2000;55:478-483.
19. Suissa S, Dennis R, Ernest P, Sheehy O, Wood- -Dauphinee S. Effectiveness of the leukotriene receptor antagonist zafirlucast for mild-to-moderate asthma. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am Intern Med.* 1997;126:177-183.
20. Israel E, Fischer AR, Rosenberg MA, Lilly CM, Callery JC, Shapiro J, *et al.* The pivotal role of 5-lipoxygenase products in the reaction of aspirin-sensitive asthmatics to aspirin. *Am Rev Respir Dis.* 1993;148:1447-1451.
21. Kemp JP, Dockhorn RJ, Shapiro GG, Nguyen HH, Reiss TF, Seidenberg BC, *et al.* Montelukast once daily inhibits exercise-induced bronchoconstriction in 6- to 14-year-old children with asthma. *J Pediatr.* 1998;133:424-428.
22. Hofstra WB, Sterk PJ, Neijens HJ, Van der Weij AM, Van Zouest JCM, Duiverman EJ. Short term treatment with zafirlucast, sodium cromoglycate or placebo in reducing exercise induced bronchoconstriction in adolescent asthmatic. *Eur Respir J.* 1997;10 (suppl 25):220S.
23. Edelman JM, Turpin JA, Bronsky EA, Grossman J, Kemp JP, Ghannam AF, *et al.* Oral montelukast compared with inhaled salmeterol to prevent exercise-induced bronchoconstriction. A randomized, double-blind trial. Exercise Study Group. *Ann Intern Med.* 2000;132:97-104.
24. Laitinen LA, Nayai P, Binks S, Harris A. Comparative efficacy of zafirlucast and low dose steroids in asthmatics on β_2 -agonists. *Eur Respir J.* 1997;10 (suppl 25):419S-420S.
25. Malmstrom K, Rodriguez-Gomez G, Guerra J, Villaran C, Piñeiro A, Wei LX, *et al.* Oral montelukast, inhaled beclomethasone, and placebo for chronic asthma. *Ann Intern Med.* 1999;130:487-495.
26. Bleeker ER, Welch MJ, Weinstein SF, Kalberg C, Johnson M, Edwards L, *et al.* Low-dose inhaled fluticasone propionate versus oral zafirlucast in the treatment of persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;105:1123-1129.
27. Ducharme FM, Hicks GC. Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma (Cochrane Review). *The Cochrane Library*, 4, 2000. Oxford: Update Software.
28. Dworski R, Fitzgerald GA, Oates JA, Sheler JR. Effect of oral prednisone on airway inflammatory mediators in atopic asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;149:953-959.
29. Laviolette M, Malmstrom K, Lu S, Chervinsky P, Pujet J-C, Peszek I, *et al.* Montelukast added to inhaled beclomethasone in treatment of asthma. *Am J Respir Care Med.* 1999;160:1862-1868.

nítrico exalado por cri-anças asmáticas¹⁵.

Avaliação clínica

Vários estudos multicêntricos, realizados em adultos e crianças com asma leve e moderada, têm demonstrado a superioridade clínica significativa do montelucaste, quando comparado ao placebo^{16,17}. Nestas pesquisas, os efeitos do mon-telucaste ficaram evidentes em termos de redução do número de crises e da necessidade de b₂-adre-nérgicos, melhora de escores diurno e noturno da asma e diminuição do absenteísmo escolar. Tam-bém foi demonstrado um efeito broncodilatador significativo com um aumento de VEF₁ de 15 a 20%¹⁶.

Barnes e Miller¹⁸ realizaram uma análise inte-grada de cinco pesquisas duplo-cegas, multicên-tricas, randomizadas e controladas por placebo, relacionadas ao zafirlucaste e concluíram que o uso deste medicamento reduziu o risco de crises de asma e a necessidade terapêutica adicional anti-asmática. O quadro 3 apresenta um resumo dos resultados clínicos obtidos com o uso de ML.

A maioria das pesquisas revela um efeito adi-tivo dos ML e dos b₂-adrenérgicos na função pul-monar¹⁹, sugerindo diferentes mecanismos de ação, porém o uso de ML não substitui e nem ex-clui os b₂-adrenérgicos.

O montelucaste apresenta rápida melhora do controle da asma, atingindo a resposta máxima após a primeira dose¹⁶ e não causou efeito rebote quando foi suspenso após doze semanas de trata-mento. Esta rapidez de ação pode ser importante na adesão ao tratamento, comparando com os corticosteróides inalados, cuja ação é gradual e pode levar até três semanas para atingir seu efeito má-ximo. O nedocromil e o cromoglicato dissódico necessitam de uma a três semanas de tratamento para promover melhora clínica.

Os ML têm sido efetivos no tratamento da asma induzida pela aspirina, bloqueando quase completamente a broncoconstrição provocada por ela²⁰.

Quadro 3 – Propriedades clínicas dos modificadores de leucotrienos (ML)

Quadro 3 – Propriedades clínicas dos modificadores de leucotrienos (ML)

- Aliviam os sintomas da asma
- Diminuem as necessidades de β₂-adrenérgicos de alívio
- Melhoram a função pulmonar
- Diminuem a frequência de exacerbações que necessitam de CE sistêmico
- Reduzem as doses de CE inalado necessárias para manter o controle da asma

Os ML também são efetivos na prevenção da asma induzida

30. Dempsey OJ, Wilson AM, Sims EJ, Mistry C, Lipworth BJ. Additive bronchoprotective and bronchodilator effects with single doses of sal-meterol and montelukast in asthmatic patients receiving inhaled corticosteroids. *Chest*. 2000; 117:950-953.
31. Löfdahl C-G, reiss TF, Left JA, Israel E, Noonan MJ, Finn AF, *et al*. Randomized, placebo control-led trial of effect of a leukotriene receptor antago-nist, montelukast, on tapering inhaled corticoste-roids in asthmatic patients. *BMJ*. 1999;319:87-90.
32. Busse W, nelson H, Wolfe J, Kalberg C, Yancy SW, Rickard KA. Comparison of inhaled salme-terol and oral zafirlukast in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103:1075-1080.
33. Sahn S, Galant S, Murray J, *et al* on behalf of the Ultair Study Group. Pranlukast (UltairTM) impro-ves FEV₁ in patients with asthma: results of a 12-week multicenter study vs Nedocromil. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155:A665.
34. Schwartz HJ, Petty T, Dube LM, Swanson LJ, Lancaster JF. A randomized controlled trial com-paring zileuton with theophylline in moderate as-thma. *Arch Intern Med*. 1998;158:141-148.
35. II Consenso Brasileiro no Manejo da Asma (1998). *J Pneumol*; 24(4) Jul-Ago de 1998.
36. Global Initiative for Asthma. NIH Publication N° 96.3659B. November 1998.
37. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Bethesda, MD: National Institute of Health. February 1997.
38. McFadden ER, Casale TB, Edwards TB, Kemp JP, Metzger WJ, Nelson HS, *et al*. Administration of budesonide once daily by means of turbuhaler to subjects with stable asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;104:46-52.
39. Kemp JP, Minkwitz MC, Bonuccelli CM, Warren MS. Therapeutic effect of zafirlukast as monothe-rapy in steroid-naïve patients with severe persis-tent asthma. *Chest*. 1999;115:336-342.
40. Altman LC, Munk Z, Seltzer J, Noonan N, Shingo S, Zhang J, *et al*. A placebo-controlled, dose-ran-ging study of montelukast, a cysteinyl leukotriene-receptor antagonist. *J Allergy Clin Immunol*. 1998;102:50-56.
41. Wechsler ME, Finn D, Gunawardena D, Westlake R, Barker A, Haranath SP, *et al*. Churg-Strauss syndrome in patients receiving montelukast as treatment for asthma. *Chest*. 2000;117:708-713.
42. Calhoun WJ. Summary of clinical trials with zafirlukast. *Am J Respir Crit Care Med (Suppl)*. 1998;157:S238-S246.
43. Reinus JF, Persky S, Burkiewicz JS, Quan D, Bass NM, Davern TJ. Severe liver injury after treatment with the leukotriene receptor antagonist Zafirlukast. *Ann Intern Med*. 2000;133:964-968.
44. Geller M, Melo LRCV, Coutinho SV. Successful outcome of montelukast overdosage in an asth-matic child. (Letter to the Editor). *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2000;84:370.
45. Meltzer EO, Malmstrom K, Lu S, Prenner BM, Wei LX, Weinstein SF, *et al*. Concomitant mon-telukast and loratadine as treatment for seasonal allergic rhinitis: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;105: 917-922.
46. Woodmansee DP, Simon RA. A pilot study exa-mining the role of zileuton in atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1999;83:548-552.
47. Sheftell F, Rapoport A, Weeks R, Walker B, Gammernan I, Baskin S. Montelukast in the pro-phylaxis of migraine: a potential role for leuko-triene modifiers. *Headache*. 2000;40:158-163.
48. Ryan WM. Leukotriene blockade as an adjunct treatment of idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;105:S38.

Endereço para correspondência

Wellington G. Borges
SMPW Q 12 Conj. 3 Lote 2-C
71740-120 - Brasília - DF

pelo exercício, promovendo proteção por mais de 20 horas. Em crianças asmáticas de 6 a 14 anos de idade, o montelukaste inibiu a broncoconstrição provocada por exercício²¹. O zafirlucaste apresentou resultados semelhantes aos do cromoglicato dissódico²² e o montelukaste promoveu proteção maior que o salmeterol contra a broncoconstrição induzida por exercício²³. A longa duração do efeito e a ausência de desenvolvimento de tolerância aos ML podem constituir vantagens sobre os β_2 -adrenérgicos de ação pro-longada.

Melhora significativa em todos os quatro domínios da avaliação da qualidade de vida (sintomas, ambiente, atividade e emoções) foi registrada com o tratamento com montelukaste¹⁶.

As principais questões sobre o seu papel no tratamento da asma são se os ML deveriam ser usados:

- a. Como primeira linha no tratamento da asma leve persistente, ao invés de baixas doses de corticosteróides inalados, nedocromil ou cromoglicato dissódico.
- b. Como uma alternativa para terapêutica adicional ao CE inalado (teofilina, β_2 -agonista de ação prolongada) em pacientes com asma moderada a severa, que não estão evoluindo satisfatoriamente.
- c. Como uma tentativa de reduzir as doses de CE inalado, em pacientes com asma moderada a severa.

Há poucos estudos comparando os ML aos CE inalados, como monoterapia de primeira linha para pacientes com asma persistente. Duas destas pesquisas apresentaram resultados que mostram a superioridade de beclometasona, embora ambos, zafirlucaste²⁴ e montelukaste²⁵ tivessem apresentado resultados positivos significativos em relação ao placebo. O quadro 4 ilustra os dados que comparam a fluticasona inalada e o zafirlucaste via oral no tratamento da asma persistente, demonstrando que a fluticasona foi significativamente superior ao zafirlucaste em todos os parâmetros avaliados²⁶. Recentemente, uma revisão sistemática (Cochrane Review) concluiu que os CE inalados são superiores aos ML no manejo da asma²⁷.

Já foi demonstrado que os CE não inibem a produção de leucotrienos nas vias aéreas de pacientes asmáticos²⁸ e este fato promove embasamento biológico para o tratamento da inflamação da asma com o uso concomitante de ML e CE. Para avaliar se os ML promovem efeitos aditivos aos dos CE inalados, em um estudo multicêntricos 642 adultos com asma leve persistente a moderada receberam beclometasona 200 μg duas vezes ao dia, ou montelukaste 10mg uma vez ao dia, ou beclometasona associada ao montelukaste, nas mesmas doses. Após 16 semanas de acompanhamento, o montelukaste mostrou-se superior ao placebo no controle dos sintomas, mas menos efetivo que a beclometasona. A combinação do montelukaste com a beclometasona foi significativamente melhor que a beclometasona sozinha, indicando efeitos aditivos²⁹. A adição de um segundo agente, como o β_2 -adrenérgico de ação prolongada ou a teofilina de liberação

Tel: 0XX-61-338.7376
Fax: 0XX-61-245.1521
E-mail: wgborges@tba.com.br

lenta, tem se mostrado melhor que aumentar a dose de CE inalado, em pacientes cujos sintomas não estão sendo adequadamente controlados com o CE. De maneira similar, os resultados desta pesquisa mostram que a adição de ML pode ser uma opção para o tratamento de pacientes que necessitam aumentar a dose de CE inalado. Além disso, a combinação de salmeterol e montelucaste, em pacientes em uso de CE inalado, pode promover efeitos benéficos adicionais em termos de broncoproteção e broncodilatação³⁰.

Quadro 4 – Fluticasona inalada versus zafirlucaste oral no tratamento de asma persistente²⁶.

Parâmetros	Fluticasona	Zafirlucaste	Valores de <i>p</i>
	88 mcg 2x/dia	20 mg 2x/dia	
VEF ₁ matinal	0,42 L	0,20 L	< 0,001
Pico de fluxo expiratório matinal	49,94 L/min	11,68 L/min	< 0,001
Pico de fluxo expiratório noturno	38,91 L/min	10,50 L/min	< 0,001
Dias sem sintomas	28,5%	15,5%	< 0,001
Dias sem medicamentos de alívio	40,4%	24,2%	< 0,001
Redução da necessidade de salbutamol	2,39 jatos/dia	1,45 jatos/dia	< 0,001
Porcentagem de noites sem sintomas	21,2%	8%	< 0,001



Figura 1 – Mecanismo de ação dos Agentes modificadores de leucotrienos⁵.

(Modificado)

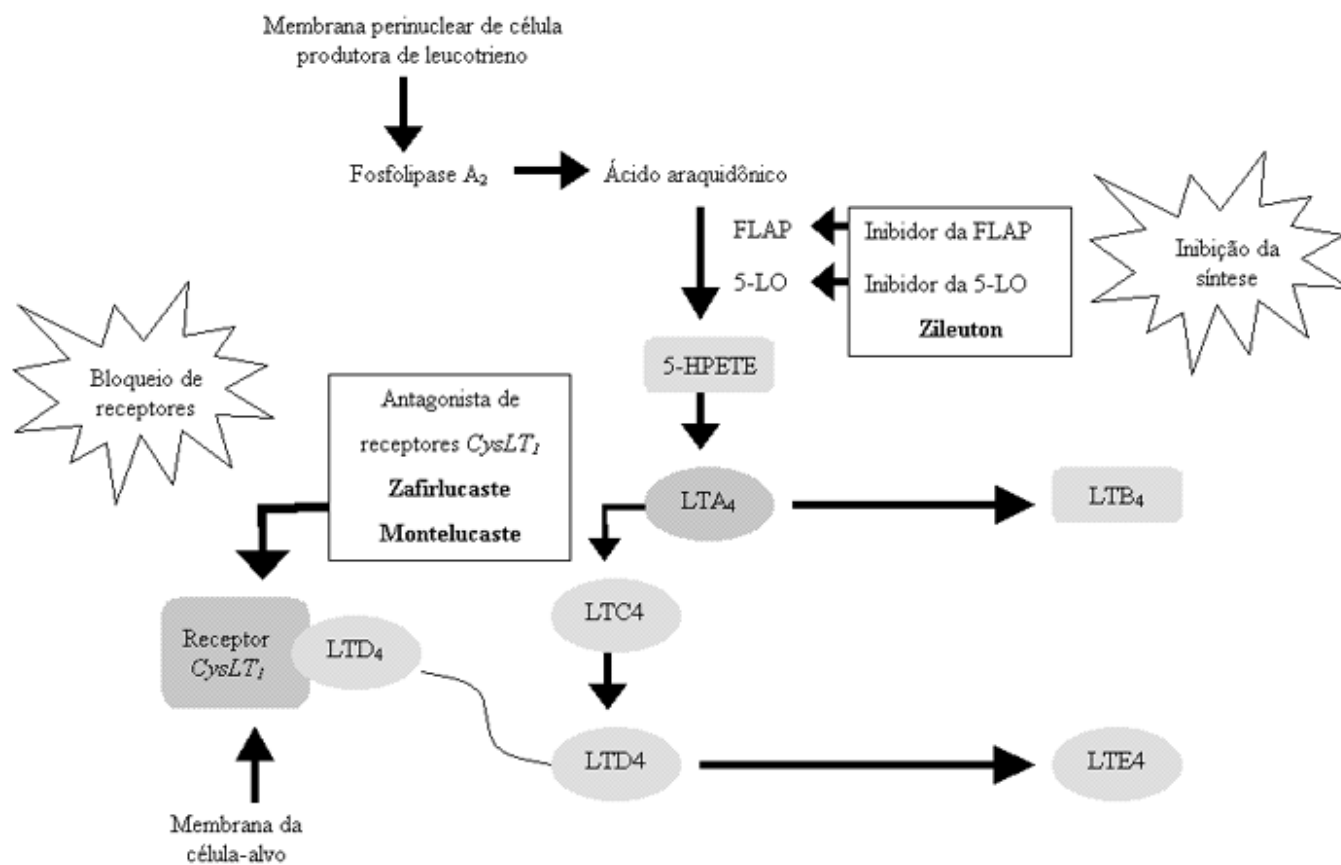
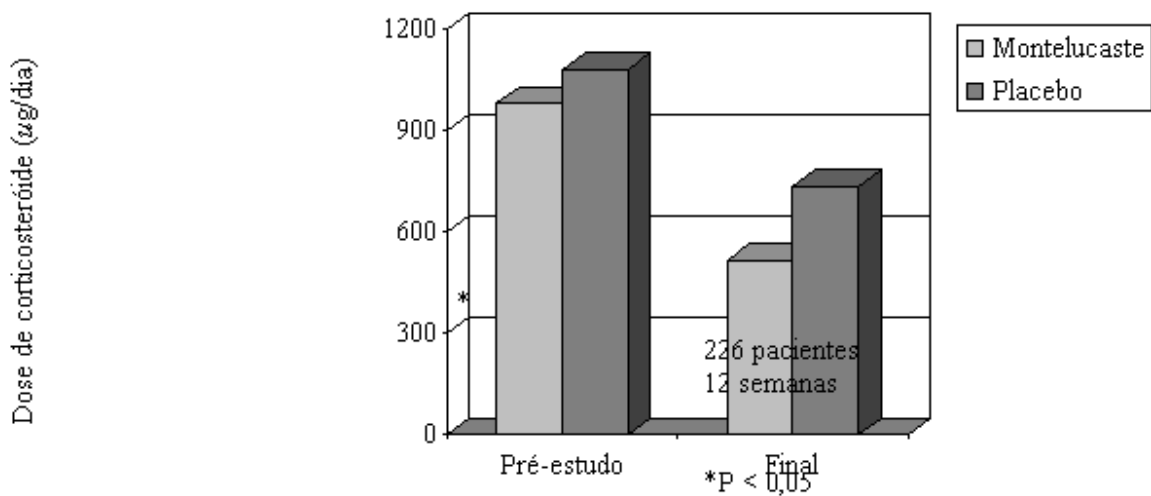


Figura 2 – Montelukaste permite a diminuição de corticosteróide inalado em pacientes asmáticos³¹.



[\[Home Page SBAI\]](#) [\[Índice Geral\]](#) [\[Índice do Fascículo\]](#)

