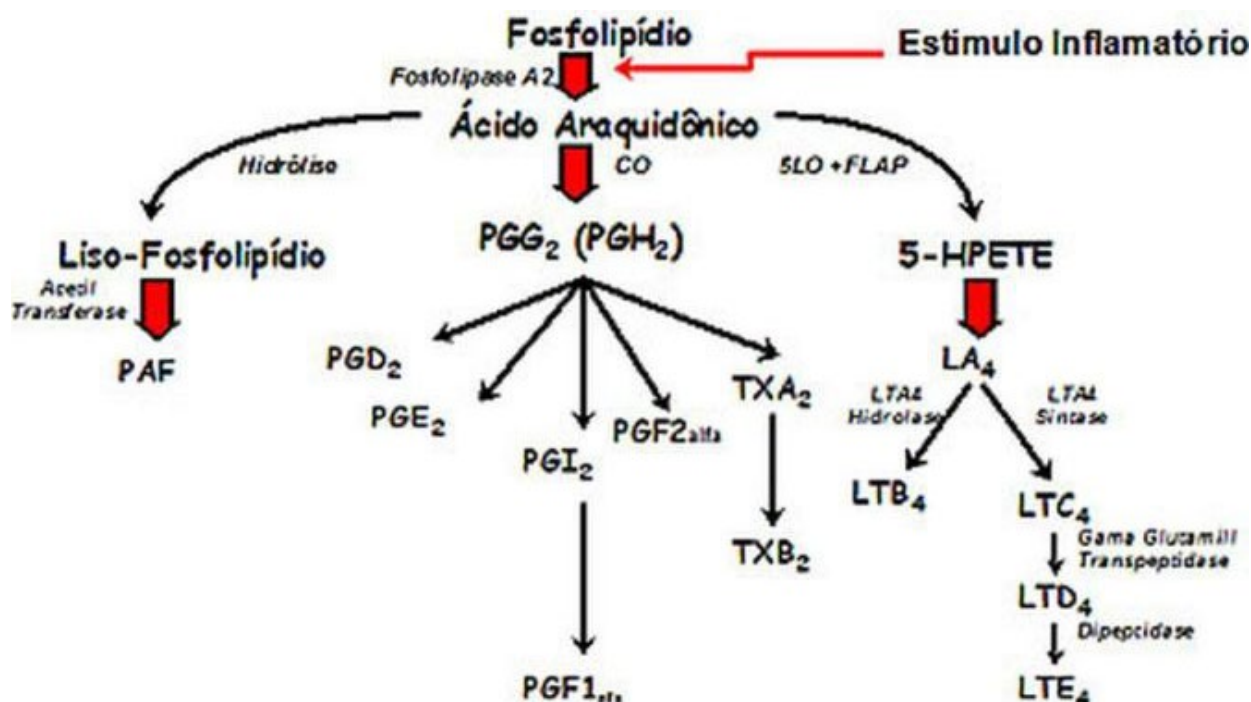




# Asma

## MEDIADORES LIPÍDICOS – Leucotrienos

Progressos consideráveis têm ocorrido na definição dos elementos celulares e mediadores envolvidos no processo inflamatório da asma. Várias células que participam deste processo são capazes de produzir os leucotrienos (LTs) bem como os seus receptores (Cys-LT<sub>1</sub>). Por outro lado, os LTs apresentam importante papel no remodelamento das vias aéreas na asma persistente.



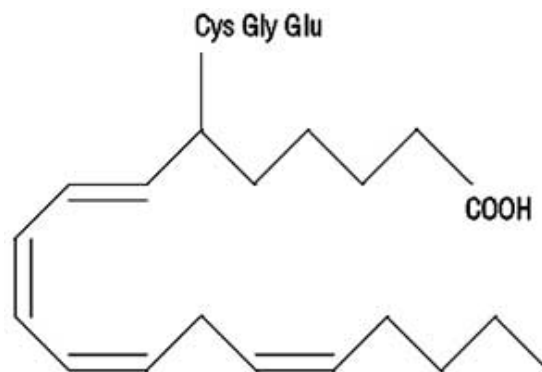
**Figura 1** – Representação esquemática dos produtos do ácido araquidônico: formação do fator de ativação plaquetária (PAF), via da ciclooxigenase (CO) e via da 5-Lipoxigenase (5 LO).

O ácido araquidônico é um dos três ácidos graxos essenciais,<sup>1</sup> que está incorporado esterificado na posição -2 da membrana celular fosfolípida dos mastócitos e de outras células inflamatórias (eosinófilos, macrófagos...). Estudos sob microscopia eletrônica de células inflamatórias ativadas em cultura sugerem que o ácido araquidônico derive de membranas perinucleares.<sup>2</sup> A oxidação enzimática deste ácido graxo produz (**Figura 1**) uma variedade de metabólitos que apresentam importantes funções bioquímicas e fisiológicas. Entre estes metabólitos estão as prostaglandinas (PG), os leucotrienos, o tromboxane (Tx) e a prostaciclina, metabólitos estes conhecidos coletivamente como eicosanoides. O termo eicosanoide provém de *eicosa* (20 átomos de carbono), *-ene* (indica dupla ligação presente nos compostos) e *-oide* (indica similaridade estrutural de um com o outro). O termo *prostanóide* foi introduzido na literatura para incluir os metabólitos do ácido araquidônico derivados da via da ciclo-oxigenase e inclui prostaglandinas, tromboxane e prostaciclina.

Por outra via oxidativa do ácido araquidônico derivam os leucotrienos cujo nome tem origem nas células onde foram primeiro identificados □os leucócitos e pela

disposição de três duplas ligações conjugadas (*tri-eno*), com geometria *trans* (**Figura 2**).

A principal fonte de ácido araquidônico são as membranas fosfolipídicas, primariamente a fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina e o fosfatidilinositol. O ácido araquidônico é liberado para a célula via hidrólise de fosfolipídios quando ocorre um aumento da concentração intracelular de cálcio que desencadeia uma série de eventos que determina a ativação da fosfolipase A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>),<sup>3,4</sup> fosfolipase C e/ou lipase digliceride. O ácido araquidônico livre pode ser enzimaticamente oxigenado por três grandes vias, ciclo-oxigenase, lipoxigenase e citocromo P-450 monooxigenase (não mencionado neste capítulo).



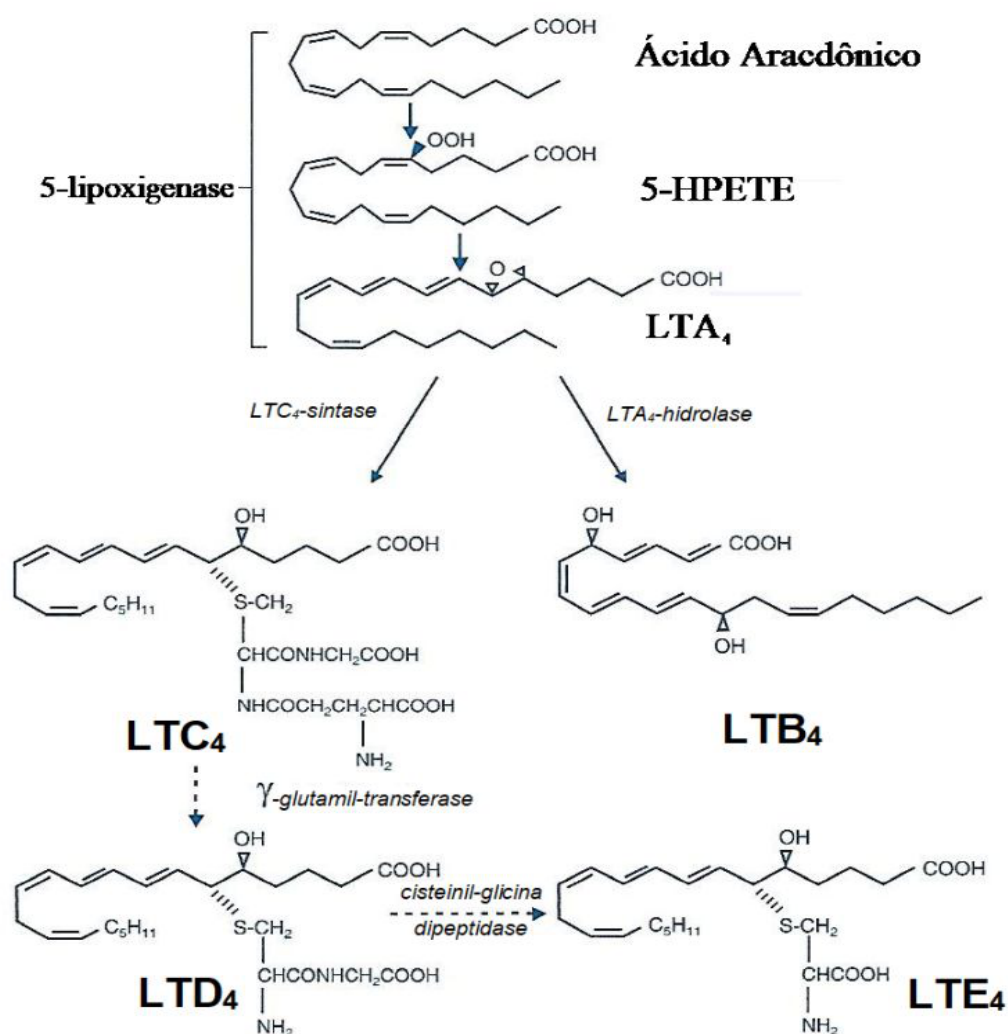
As prostaglandinas e o tromboxane são gerados a partir do ácido araquidônico através da via da ciclooxigenase (prostaglandina endoperóxido sintetase) (CO). A CO está localizada no retículo endoplasmático e membranas nucleares, e catalisa a oxigenação do ácido araquidônico para prostaglandina endoperoxidase, prostaglandina G<sub>2</sub> (PGG<sub>2</sub>), posteriormente reduzida a PGH<sub>2</sub> pela atividade peroxidase. A PGH<sub>2</sub> torna-se substrato para enzimas terminais, originando outros prostanoides, cinco deles implicados na asma – PGD<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2α</sub>, PGI<sub>2</sub> e o TXA<sub>2</sub> derivado da PGH<sub>2</sub> via tromboxane sintetase.

A PGD<sub>2</sub> quando administrada por aerossol tem forte ação broncoconstritora e é aproximadamente 30 vezes mais potente que a histamina nas vias aéreas de humanos e 3,5 vezes mais potente que a PGF<sub>2α</sub>. A PGF<sub>2α</sub> estimula também a resposta vasoconstritora da circulação brônquica e intensifica a secreção de muco. O efeito broncoconstritor dos eicosanoides é parcialmente mediado por mecanismos reflexos colinérgicos. A avaliação da atividade do TXA<sub>2</sub> na função das vias aéreas *in vivo* tem sido muito difícil devido a sua meia-vida muito curta de ~30 seg. A broncoconstrição causada pelo TXA<sub>2</sub> em asmáticos resulta também, em parte, por liberação de acetilcolina (ACh) pela inervação colinérgica. Além da ação sobre o tônus brônquico e vascular, e o aumento da permeabilidade vascular, os prostanoides funcionam como mediadores envolvidos na modulação da atividade neuronal, apresentam efeitos pró-inflamatórios e podem alterar a produção e a liberação de outros mediadores inflamatórios como a PGD<sub>2</sub> que potencializa *in vitro* a liberação de histamina dependente da IgE pelos basófilos e aumenta transitoriamente a responsividade brônquica a histamina e metacolina. A PGE<sub>2</sub> e a PGI<sub>2</sub> apresentam efeitos relaxantes na musculatura das vias aéreas e efeitos dilatadores na circulação brônquica e potencializam o aumento da permeabilidade vascular produzida pela histamina, bradicinina, LTB<sub>4</sub> e LTC<sub>4</sub>. A PGE<sub>2</sub> também regula a síntese e liberação de citocinas quimiotáticas pelos macrófagos e tem participação na patogênese da asma induzida por aspirina (AIA), quando ocorre redução na sua síntese ou um desvio do substrato da via da CO para a via da 5-Lipoxigenase (5-LO).

Por outra via, a ativação e a hidrólise do ácido araquidônico forma o lisofosfolipídio. O lisofosfolipídio pode ser acetilado formando o fator de ativação plaquetária (1-alkila-2-acetil-sn-glicero-3-fosfocolina) (PAF). O PAF tem potente ação broncoconstritora, e é um dos mais potentes fatores quimiotáticos *in vitro* e *in vivo* para os eosinófilos. Os efeitos biológicos do PAF incluem ativação plaquetária, estimulação neutrofílica, contração da musculatura lisa, aumento da permeabilidade vascular com formação de edema e estimula a secreção de muco enquanto reduz significativamente o movimento ciliar, diminuindo a sua capacidade de transporte.<sup>5,6</sup> Quando inalado o PAF produz broncospasmo e aumenta a hiper-responsividade brônquica. Nos mononucleares o PAF regula a produção de citocinas e nos macrófagos alveolares aumenta a produção de Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF-α).<sup>7,8</sup>

A terceira via é a chamada via da 5-lipoxigenase (5-LO) (**Figura 3**). A 5-LO é uma enzima contendo ferro, consistindo de 673 aminoácidos, com peso molecular de aproximadamente 78 kDa, que por translocação migra do citosol para a membrana nuclear da célula para iniciar a

biossíntese de leucotrienos. A 5-LO está limitada às células de linhagem mieloide (neutrófilos, eosinófilos, basófilos, monócitos, macrófagos e mastócitos). Como resultado da presença ativa da 5-LO, através de sua interação com a proteína ativadora da 5-lipoxigenase (também conhecida com ALOX5-AP ou FLAP), ocorre oxigenação do ácido araquidônico na posição do carbono 5, formando o ácido 5-hidroperoxieicosatetraenoico (HPETE), que é precursor do ácido 5,6-óxido-7,9-*trans*-11,14-*cis*-eicosatetraenoico conhecido como leucotrieno A<sub>4</sub> (LTA<sub>4</sub>). O LTA<sub>4</sub> é instável, com meia-vida curta e rapidamente sob ação da enzima LTA<sub>4</sub> hidrolase forma o LTB<sub>4</sub>. Por outra via, resultam os leucotrienos sulfidopeptídicos (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> e LTE<sub>4</sub>). O LTA<sub>4</sub> é convertido em LTC<sub>4</sub> sob ação da enzima específica glutationil-S-transferase, que catalisa a conjugação do glutation ao LTA<sub>4</sub> junto ao carbono 6, formando o LTC<sub>4</sub> (ácido 5[S]-hidroxi-6[R]-glutationil-7,9-*trans*-11,14-*cis*-eicosatetraenoico). O LTC<sub>4</sub>, através de um transporte transmembrana específico,<sup>9,10</sup> deixa o microambiente intracelular (mastócitos, eosinófilos ou macrófagos) e no espaço extracelular serve como substrato para a glutamil transpeptidase, que fragmenta o ácido glutâmico pela metade por clivagem em sua cadeia peptídica, para formar o LTD<sub>4</sub> (ácido 5[S]-hidroxi-6[R]-cisteinil-glicil-7,9 *trans*-11,14-*cis*-eicosatetraenoico). O LTD<sub>4</sub> é processado pela remoção da metade glicina da cadeia peptídica para formar o LTE<sub>4</sub> (ácido 5[S]-hidroxi-6[R]-cisteinil-7,9-*trans*-11,14-*cis*-eicosatetraenoico). O LTC<sub>4</sub> e seus derivados LTD<sub>4</sub> e LTE<sub>4</sub> constituem o que antes era conhecido como SRS-A (*slow-reacting substance of anaphylaxis*)<sup>11</sup> e são na atualidade coletivamente conhecidos por cisteinil-leucotrienos (cys-LTs), por apresentarem em suas fórmulas o aminoácido cisteína. O LTB<sub>4</sub> e os cys-LTs atuam em receptores diferentes e têm funções biológicas diferentes. O LTB<sub>4</sub> atua especificamente nos receptores LTB encontrados na superfície de células como os neutrófilos. A ativação do receptor LTB causa uma elevação do Ca<sup>2+</sup> intracelular e a queda na adenosina 3'5' monofosfato cíclico (AMPC), conduzindo a uma resposta quimiotáxica. Os cys-LTs atuam nos receptores cys-LT das células alvo como por exemplo o músculo liso brônquico, determinando contração. No homem, o principal receptor é o tipo cys-LT<sub>1</sub>, que é fortemente ativado pelo LTC<sub>4</sub> e LTD<sub>4</sub> e menos intensamente pelo LTE<sub>4</sub>. Outros receptores cys-LT<sub>2</sub> podem existir nos pulmões, principalmente em seus vasos. Sua importância na asma ainda não foi determinada.



Os leucotrienos difundem-se rapidamente pela circulação, e no fígado são beta-oxidados em metabólitos inativos carbono-18-, -16 e -14, sendo excretados pela bile. Uma proporção fixa (cerca de 5%) dos cys-LTs, sintetizados nos pulmões e em outras partes, é encontrada inalterada na urina como LTE<sub>4</sub>. O LTE<sub>4</sub> urinário é utilizado, na prática, como marcador da síntese de leucotrienos, servindo também para monitorar a eficácia das drogas inibidoras de síntese.

Os leucotrienos LTC<sub>4</sub> e LTD<sub>4</sub> atuam como potentes broncoconstritores agindo em receptores na musculatura lisa das vias aéreas, sendo de 1.000 a 10.000 vezes mais potentes que a histamina *in vivo* e *in vitro*.<sup>12</sup> O LTE<sub>4</sub> é 10 vezes menos potente que o LTC<sub>4</sub> e LTD<sub>4</sub>, porém é 10–100 vezes mais potente que a histamina, sendo a contração muscular intensamente prolongada.

Os leucotrienos são uns dos mais potentes secretagogos de muco nos bronquíolos humanos, sendo 100 vezes mais potentes do que agonistas colinérgicos (metacolina) e outros secretagogos (prostanoides). Em humanos, a lentificação do transporte mucociliar que se segue à inalação de alérgenos é bloqueada por antagonistas de receptores de cys-LTS (cys-LTRA).

O LTC<sub>4</sub> e LTD<sub>4</sub> atuam no endotélio de vênulas pós-capilares permitindo extravasamento de macromoléculas gerando edema e via receptores cys-LT<sub>2</sub> determinam constrição das veias pulmonares. Os cys-LTs podem *upregulate* a expressão de adesão de moléculas (p.ex. P-selectinas) no endotélio vascular, favorecendo a marginação dos leucócitos. Estimulam a PLA<sub>2</sub> com a subsequente ativação de prostaglandinas e tromboxane.

Na inflamação crônica os cys-LTs têm uma potente ação quimiotática para atrair eosinófilos para o local da inflamação. Este efeito pode ser mediado: por ação quimiotática direta nos eosinófilos via receptores cys-LT; *upregulation* das moléculas de adesão no endotélio vascular pulmonar; interação com citocinas que interferem na eosinopoiese ou interferindo na apoptose (morte celular programada).

No remodelamento brônquico os cys-LTs participam na estimulação da síntese e degradação de colágeno por fibroblastos, na proliferação de células epiteliais brônquica, e em ação coordenada junto a fatores de crescimento favorecem a proliferação de células musculares lisas.<sup>13</sup>

Alguns estudos sugerem ações anti-inflamatórias para o montelukaste, único modulador de leucotrienos comercializado no Brasil. Acredita-se que o seu mecanismo de ação esteja relacionado à inibição da transcrição de citocinas pró-inflamatórias através do fator nuclear-kB (NF-kB),<sup>14</sup> supressão do receptor solúvel da Interleucina-2 (IL)-2, redução dos níveis do fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ )<sup>15</sup> e inibição da protease eosinofílica, determinando redução da infiltração eosinofílica das vias aéreas.<sup>16</sup>

O LTB<sub>4</sub> é um potente agente quimiotático para polimorfonucleares, que estão implicados na asma neutrofílica, asma fatal e quase-fatal, tendo efeito imunomodulador na proliferação de linfócitos, induzindo a transformação em supressores ou citotóxicos. Interferem ainda na síntese de citocinas pelas células T. Em altas doses promovem degranulação e geração de superóxido. LTB<sub>4</sub> promove adesão de polimorfonucleares e eosinófilos ao endotélio vascular e sua migração transendotelial.<sup>17,18</sup> Quando inalado o LTB<sub>4</sub> não causa broncoconstrição ou alteração na responsividade brônquica em pacientes com asma ou normais.

[Anterior << Inflamação Alérgica](#)

[Home](#)

Design by Walter Serralheiro

[Próximo >> Adesão de Moléculas](#)

## Referências

01. Harper HA. *Manual de Química Fisiológica*. São Paulo. Ateneu Editora São Paulo S.A., 3ª ed. 1973.
02. Woods JW, Evans JF, Ethier D, Scott, S, Vickers PJ, Hearn L, Heibin JA, Charleson S, Singer I. 5-Lipoxygenase and 5-Lipoxygenase activating protein are localized in the nuclear envelope of activated human leukocytes. *J Exp Med* 1993;178:1935-46.
03. Weiss J, Wright G. Mobilization and function of extra cellular phospholipase A<sub>2</sub> in inflammation.

*Adv Exp Biol* 1990; 275:103-13.

04.Dennis EA, Rhee SG, Billah MM, Hannum YA. Role of phospholipase in generating lipid second messengers in signal transduction. *FASEB J* 1991; 5:2068-77.

05.Hisamatsu K, Ganbo T, Nakazawa T, Murakami Y. Platelet activating factor induced respiratory mucosal damage. *Lipids* 1991; 26:1287-91.

06. Nieminen MM, Moilanen EK, Nyholm J-E, Koskinen MO, Karvonen JI, Metsä-Ketelä TJ, Vapaatalo H. Platelet-activating factor impairs mucociliary transport and increases plasma leukotriene B<sub>4</sub> in man. *Eur Respir J* 1991; 4:551-60.

07.Rola-Pleszczynski M, Stankova J. Modulation of cytokine gene expression by LTB<sub>4</sub> and PAF: transcriptional and post-transcriptional regulation. In: Bailey J, ed. *Prostaglandins, leukotrienes, lipoxins, and PAF*. New York: Plenum Press, 1991; 329-334.

08.Dubois C, Bissonnette E, Rola-Pleszczynski M. Platelet-activating factor (PAF) enhances tumor necrosis factor production by alveolar macrophages. Prevention by PAF receptor antagonists and lipoxygenase inhibitors. *J Immunol* 1989; 143:964-70.

09.Lam BK, Owen WF JR, Austen KF, Soberman RJ. The identification of a distinct export step following the biosynthesis of leukotriene C<sub>4</sub> by human eosinophils. *J Biol Chem* 1989; 264:12885-9.

10.Loe DW, Almquist KC, Deeley RG, Cole SPC. Multidrug resistance protein (MRP)-mediated transport of leukotriene C<sub>4</sub> and chemotherapeutic agents in membrane vesicles: demonstration of glutathionylation of glutathione-dependent vincristine transport. *J Biol Chem* 1996;271:9675-82.

11.Feldberg W, Kellaway CH. Liberation of histamine and formation of lyscithin-like substances by cobra venom. *J Physiol* 1938; 94:187-226.

12. Drazen JM, Austen KF, Lewis RA, Clark DA, Goto G, Marfat A, Corey EJ. Comparative airway and vascular activities of leukotrienes C-1 and D in vivo and in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA* 1980; 77:4354-8.

13.Sampson AP, Holgate ST. *Leukotriene Modifiers in Asthma Treatment*. London. Martin Dunitz Ltd, 1999.

14.Maeba S, Ichiyama T, Ueno Y et al. Effect of montelukast on nuclear factor kB activation and proinflammatory molecules. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 94:670-674.

15.Can M, Yuksel B, Demirtas S, et al. The effect of montelukast on soluble interleukin-2 receptor and tumor necrosis factor alpha in pediatric asthma. *Allergy Asthma Proc* 2006; 27:383-386.

16.Langlois A, Ferland C, Tremblay GM, et al. Montelukast regulates eosinophil protease activity through a leukotriene-independent mechanism. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118:113-119.

17.Goetzl EJ, Pickett WC. The human PMN leukocyte chemotactic activity of complex hydroxy-eicosatetraenoic acids (HETEs). *J Immunol* 1980; 125:1789-91.

18.Samuelsson B. Leukotrienes: mediators of immediate hypersensitivity reactions and inflammation. *Science* 1983; 220:568-75.

19.Zafirlukast. Product Monograph. 1997.

[Anterior << Inflamação Alérgica](#)

[Home](#)

Design by Walter Serralheiro

[Próximo >> Adesão de Moléculas](#)