

Asma tem cura?

Is asthma curable?

Resumo

Introdução: Apesar dos consideráveis avanços científicos obtidos sobre a asma nas últimas duas décadas, aspectos relacionados à sua patogenia, diagnóstico e tratamento continuam objeto de debate. Entre as questões mais polêmicas e persistentes, figura a possibilidade de cura da doença.

Objetivo: revisão da literatura sobre o desenvolvimento da asma e das possíveis intervenções diagnósticas e terapêuticas na primeira infância dirigidas à cura da doença

Metodologia: revisão da literatura nacional e internacional através de estudos em base de dados Medline e Lilacs, abrangendo o período de 1980-2004.

Conclusão: A asma deve ser compreendida como o resultado de uma complexa interação genético-ambiental com expressão clínica multifacetada, sendo freqüentemente subdiagnosticada na primeira infância. O seu reconhecimento neste período da vida é fundamental para uma intervenção terapêutica precoce objetivando o controle da doença e uma possível prevenção das lesões irreversíveis decorrentes de seu processo inflamatório. Apesar de várias destas questões serem hoje melhor compreendidas, até o momento não parece existir a possibilidade de cura total da doença.

Summary

Background: In spite of the considerable knowledge acquired about asthma in the last two decades, many aspects concerning its pathogenesis, diagnostic and treatment procedures are still subject of debate. Among them is specially debatable if it is possible to cure the disease.

Objective: to review the literature concerning the development of asthma and of some therapeutic and diagnostic interventions in the early childhood directed to the cure of the disease

Methods: review of national and international literature by data base research Medline and Lilacs, comprehending the period of 1980-2004.

Conclusion: Asthma should be considered as the result of a complex genetic – environmental interaction with a multifaceted clinic expression, being frequently sub-diagnosed in the early childhood. Its recognition at this period is essential for early therapeutic intervention aiming the control of the disease and the possible prevention of irreversible lesions arising from its inflammatory process. Although many of these questions are better understood nowadays, it seems that a complete cure of the disease is not possible at the moment.

Fábio Kuschnir

- Mestre em Imunologia pela UFRJ
- Membro do Departamento Científico de Alergia e Imunologia da SBP
- Médico do Programa Saúde na Escola da Secretaria de Defesa Civil do Estado do RJ

Palavras-chave: asma, criança, adolescente

Keywords: asthma, child, adolescent

Lista de abreviaturas

ISAAC – International Study of Asthma and Allergy in Childhood

TGF- β - Fator de crescimento e transformação β

TGF- α - Fator de crescimento e transformação α

LTs - Cisteil leucotrienos

MLB - Musculatura lisa brônquica

Introdução

É provável que a persistência de antigos conceitos e mitos em relação a etiologia, diagnóstico e tratamento da asma acarrete importantes perdas econômicas, subutilização de leitos hospitalares e inúmeras mortes preveníveis¹.

Entre as questões mais polêmicas sobre a doença destaca-se a possibilidade de sua cura. A cultura popular assegura que indivíduos asmáticos estão sujeitos a uma doença inevitável e incurável^{2,3}. Com o objetivo de tentar responder a pergunta que dá o título a este artigo revisamos esta questão à luz da literatura médica atual.

Epidemiologia e asma

Um aumento na prevalência mundial da asma vem sendo descrito nas últimas duas décadas, assumindo valores de uma verdadeira epidemia⁴. A standardização de métodos e desenhos de estudos epidemiológicos transversais, incluindo questionários, tem permitido comparações válidas da prevalência de asma entre diferentes países⁵. Estes resultados foram analisados pelo International Study of Asthma and Allergy in Childhood (ISAAC) envolvendo cerca de 500.000 crianças de mais de 155 cidades, localizadas em 56 países⁶.

Foram observadas diferenças de até 20 a 60 vezes na prevalência de sintomas de asma, rinite e eczema atópico entre os diferentes centros colaboradores, sendo as maiores taxas encontradas na Inglaterra, Austrália, Nova Zelândia

e Irlanda. Centros da América do Norte e Sul, incluindo cidades brasileiras também apresentaram alta prevalência de asma. Por outro lado, as menores prevalências de asma e também de outras doenças alérgicas foram observadas nos países da Europa Oriental, Indonésia, Grécia, China, Taiwan e Índia. Esta grande variação nos resultados do estudo ISAAC vem sendo atribuída à possível interferência de fatores genéticos e ambientais⁷.

O gênero⁸, número e tipo de infecções na 1ª infância⁹⁻¹¹, exposição a endotoxinas bacterianas^{12,13}, diferenças no estilo de vida¹⁴, exposição à alérgenos domiciliares¹⁵⁻¹⁷, tipo de dieta e obesidade tem sido associados, entre outros fatores, a um maior risco ou proteção para o desenvolvimento de asma em crianças e adolescentes¹⁷⁻¹⁸.

Apesar da importância destes trabalhos, acredita-se que somente a realização de estudos longitudinais que acompanhem crianças desde o seu nascimento até os anos escolares e adolescência permitirão analisar com segurança os diferentes potenciais destes fatores de risco no estabelecimento da asma na infância¹⁹.

Genética e asma

Os recentes avanços nos estudos da genética da asma tem suscitado novas esperanças de que no futuro, marcadores genéticos específicos possam identificar precocemente os indivíduos de risco.

A atopia, definida como a predisposição genética para produzir uma resposta IgE mediada para alérgenos é o mais forte fator predisponente conhecido para o desenvolvimento da asma. Diversos genes e regiões cromossômicas (5q31, 5q32, 6p, 6p21-6, 11q13, 12q, 13q, 14q) tem sido apontados como possíveis candidatos para o desenvolvimento de atopia e asma²⁰.

Infelizmente, até o momento o com-

ponente genético da asma parece ser mais um resultado da interação da expressão de variantes (alelos) de vários genes de pouca penetrância do que um pequeno número de genes com alelos infrequentes. Em outras palavras, uma grande proporção de indivíduos na população é portadora de uma ou mais "variantes asmáticas", o que torna a identificação de indivíduos de alto risco para o desenvolvimento da doença extremamente difícil devido ao grande número de combinações possíveis²¹.

Asma: uma doença inflamatória

O conceito de asma como uma patologia reversível das vias aéreas inferiores foi contestado quando estudos histopatológicos realizados postmortem, e através de biópsias pulmonares abertas e transbronquiais mostraram alterações específicas do tecido pulmonar de pacientes asmáticos, como inflamação e descamação da mucosa brônquica, lesão epitelial, espessamento da membrana reticular basal e aumento da massa da musculatura lisa brônquica²²⁻²⁴.

Estes achados foram semelhantes em pacientes com asma de origem alérgica e não alérgica²⁵. Intensa infiltração de eosinófilos, reconhecidamente a principal célula efetora na patogenia da doença, assim como produtos de sua desgranulação estavam presentes no lavado broncoalveolar tanto em pacientes com asma leve como naqueles que morreram por asma²⁶.

Não é objetivo deste artigo detalhar o padrão das respostas inflamatórias na asma e sua interação com fatores ambientais e hereditários, para tal dispomos de excelentes revisões sobre o assunto^{27,28}. Porém, um aspecto específico do processo inflamatório na asma é de particular interesse na elaboração de um raciocínio científico sobre a possível cura da doença: o remodelamento brônquico.

Estudos tem demonstrado o envolvi-

mento de células estruturais da mucosa e musculatura lisa brônquica como importantes fontes de mediadores inflamatórios na asma. Do mesmo modo que levam a lesão do epitélio brônquico através de seus mediadores, células epiteliais, endoteliais e fibroblastos secretam citocinas conhecidas como fatores transformadores de crescimento (TGF- β , TGF- α) que agindo junto a matriz degradada dão início a um processo de reparo tecidual, resultando em um tecido regenerativo com conseqüente remodelamento das vias aéreas²⁹.

O remodelamento brônquico é descrito como um conjunto de mudanças estruturais permanentes das vias aéreas que parecem ser parte do processo da doença. Estas alterações incluem o aumento da espessura, assim como alterações do tecido conectivo extracelular da parede brônquica, hiperplasia e hipertrofia de células residentes da mucosa brônquica como as células glandulares e as da musculatura lisa. Além disso, a submucosa da lâmina própria pode apresentar hipervascularização e infiltração de células inflamatórias, como eosinófilos e linfócitos³⁰.

O pensamento atual é que a asma independente de sua gravidade ou etiologia, é uma desordem das vias aéreas na qual a inflamação assume um papel central na patogênese da doença, contribuindo não somente para a obstrução do fluxo aéreo, mas também correlacionando-se diretamente com o grau de hiperresponsividade brônquica e com todos sintomas característicos da doença³¹.

História natural e diagnóstico precoce

A maioria dos casos de asma começa nos primeiros anos de vida, em geral antes dos seis anos, porém o curso clínico e a história natural da doença podem variar significativamente de um indivíduo para outro. Algumas crianças podem experimentar remissões, ou-

tras tem sintomas que persistem na vida adulta e alguns indivíduos caminham para o desenvolvimento de uma progressiva e irreversível obstrução das vias aéreas³².

Lamentavelmente, o diagnóstico de asma muitas vezes não é realizado tão cedo como seria o esperado, e esta demora pode ter importantes conseqüências clínicas.

Estudo retrospectivo mostrou que o tempo médio de atraso no diagnóstico de asma realizado por um médico generalista foi de 1 ano e 7 meses em crianças e de 5 anos e 4 meses em adultos. Além disso, aqueles pacientes nos quais o diagnóstico de asma foi retardado estavam sendo tratados de modo equivocado com antibióticos, antihistamínicos ou antitussígenos em vez de medicamentos antiinflamatórios³³.

Exceto pela presença de determinados fatores de risco, não existem até o momento testes laboratoriais confiáveis disponíveis que permitam reconhecer de modo precoce os portadores de asma brônquica³⁴.

A asma pode ser considerada mais como uma complexa síndrome do que uma simples entidade clínica, sendo expressa por diferentes fenótipos de sibilância, cujos respectivos determinantes e prognósticos vem sendo descritos na infância. A chamada sibilância transitó-

ria na infância tem sido caracterizada pela ocorrência de broncoespasmo até a idade de três anos, após a qual os sintomas desaparecem. O principal preditor para este fenótipo da doença é a diminuição da função da pulmonar pré-mórbida, teste diagnóstico de difícil execução nesta faixa etária³⁵.

Estudos longitudinais mostraram que pelo menos 40% das crianças que apresentaram sibilância nos três primeiros anos de vida ainda o faziam aos seis anos de idade, sendo nesta ocasião, diagnosticadas como asmáticas³⁵. Baseado em dados clínicos derivados destes estudos, foi proposto um algoritmo para definir o possível risco do desenvolvimento de asma entre lactentes e pré-escolares³⁵ (quadro 1).

A aplicação deste índice mostrou que mais de 75% de todas as crianças consideradas de alto risco apresentaram sintomas consistentes com asma ativa por pelo menos uma vez entre os 6 e 13 anos de idade, enquanto que cerca de 70% daquelas consideradas como de baixo risco nunca apresentaram sintomas de asma durante os anos escolares³⁶.

Asma: uma doença irreversível das vias aéreas?

Apesar de até o momento existirem limitadas evidências de que crianças com asma possam apresentar vias aéreas al-

Quadro 1. Algoritmo para definir o risco de asma.

Critérios maiores	Critérios menores
1. Hospitalização por bronquiolite ou por broncoespasmo grave	1. Rinorréia sem relação com resfriados
2. Pelo menos 3 episódios de sibilância nos 6 meses que antecederam a visita médica.	2. Sibilância sem relação com resfriados
3. História de asma entre os pais	3. Eosinofilia ($\geq 5\%$)
4. Portador de dermatite atópica	4. Sexo masculino

Lactentes e pré-escolares que preencherem qualquer um dos dois primeiros critérios maiores e qualquer outro critério maior (incluindo aquele remanescente entre os dois primeiros), e aqueles que preencherem um dos dois primeiros critérios maiores e dois critérios menores devem ser consideradas de alto risco para o desenvolvimento de sibilância persistente (adaptado de Martinez. *Allergy*. 1999;54:24-28)

teradas, possivelmente remodeladas, no sexto ano de vida, o processo inflamatório parece iniciar-se nos primeiros anos de vida e talvez esta “janela” seja uma oportunidade única para uma intervenção terapêutica com medicamentos capazes de prevenir a progressão da doença³⁷.

Alguns estudos mostram que a intervenção precoce com drogas antiinflamatórias como os glicocorticóides inalatórios levam a um melhor prognóstico da doença a longo prazo. Por outro lado, apesar de várias das ações farmacológicas destes compostos sobre as diferentes fases do processo inflamatório na asma estejam bem estabelecidas, seu papel sobre uma possível reversão do remodelamento das vias aéreas ainda é uma área a ser melhor definida^{38,39}.

Estudo realizado in vivo em indivíduos asmáticos mostrou uma significativa diminuição na vascularização da lâmina própria, um importante componente do remodelamento brônquico, com o uso da combinação de um glicocorticóide inalatório com salmeterol, um b2 agonista de longa duração, quando comparado com corticóide inalatório em altas doses como monoterapia por um período de três meses, sugerindo que a terapia combinada possa ser capaz de diminuir o remodelamento brônquico⁴⁰.

Níveis elevados de cisteil leucotrienos (LTs) tem sido encontrados no lavado nasal e bronco-alveolar de lactentes com sibilância persistente devido a vírus⁴¹. A análise da ação do LTD4 sobre a musculatura lisa brônquica (MLB) em humanos demonstrou que este mediador é capaz de causar hipertrofia e hiperplasia deste tecido somente na presença de fatores de crescimento epidérmicos produzidos por lesão epitelial⁴². Baseados nestes fatos, alguns autores postulam que a grande produção de LTs

em resposta a viroses respiratórias comuns em lactentes e pré-escolares poderia já neste momento produzir lesões irreversíveis sobre a MLB⁴³.

Ensaio clínico duplo cego randomizado comparando o efeito de um antagonista do receptor de leucotrienos, Montelukast, com placebo em 130 crianças (3 a 36 meses) hospitalizadas por bronquiolite devido ao vírus sincicial respiratório, mostrou uma melhor evolução no grupo de estudo em relação aos controles⁴⁴. Este estudo inicial tem propiciado novas linhas de pesquisa sobre o uso destas drogas objetivando um melhor desfecho clínico da sibilância pós-viral em crianças menores de três anos de idade, assim como seu possível papel na prevenção de alterações crônicas da musculatura brônquica e o conseqüente desenvolvimento de sintomas pulmonares persistentes nesta faixa etária.

Asma tem cura?

Existem diversas situações em que podem ocorrer uma reversibilidade dos sintomas da asma, como por exemplo: remissões espontâneas em adultos e crianças, remissões associadas ao afastamento de antígenos ocupacionais e intradomiciliares, remissões após o uso de imunoterapia específica e após o tratamento de sinusites bacterianas, além de remissões associadas à imunossupressores para o tratamento do câncer em pacientes asmáticos. Ressalta-se porém, que embora em todos estes casos possa haver uma longa remissão ou até mesmo uma completa “cura” clínica da asma, a propensão para desenvolver a doença é mantida⁴⁵.

Conclusão

A asma expressa-se clinicamente por diferentes fenótipos de sibilância que

são resultantes da complexa interação entre fatores ambientais e genéticos, células do sistema imune e seus mediadores e da ação destes sobre as estruturas broncopulmonares.

O diagnóstico precoce da asma é fundamental para uma possível prevenção das lesões irreversíveis decorrentes de seu processo inflamatório. A aplicação de um modelo diagnóstico simples baseado em achados clínicos pode ser útil para a predição do risco de desenvolvimento de asma em lactentes e pré-escolares.

Parece haver um consenso no fato da asma ser uma doença que inicia-se nos primeiros anos de vida e que uma intervenção terapêutica neste período da vida é importante na parada de sua progressão, porém algumas questões como: Que pacientes necessitam ser tratados?, Quando iniciar e por quanto tempo manter o tratamento?, Que medicamentos devem ser utilizados? requerem mais estudos para serem respondidas.

Considerando o exposto nesta breve revisão, parece-nos que apesar da enorme quantidade de avanços científicos adquiridos sobre a doença nas recentes décadas e de suas atuais e futuras perspectivas terapêuticas, o conceito de cura da doença permanece indefinido. Deste modo, podemos constatar que a observação feita por Sir John Floyer em seu tratado sobre asma publicado em 1698, continua um desafio atual:

“...uma vez que a cura da asma é muito difícil e freqüentemente sem sucesso, devo inferir que ou a natureza da doença não é bem conhecida ou ainda não foram encontrados os medicamentos através dos quais a cura possa ser obtida.”⁴⁶

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mc Combs RP, Francis CL, Ohman JL. Myths, morbidity, and mortality in asthma. *JAMA* 1979; 242: 1521-24.
2. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, Sociedade Brasileira de Pediatria, Sociedade Brasileira de Alergia e Imunopatologia. I consenso Brasileiro de Educação em asma. *J Pneumol.* 1995; 22, Supl.:2-6.
3. Kuschnir FC. Avaliação do conhecimento sobre asma dos participantes da 1a Mostra de extensão da UERJ sem Muros. Rio de Janeiro: FM/UFRJ, 2000. 151p. Dissertação de Mestrado em Clínica Médica- área de Concentração: Imunologia.
4. Grant EN, Wagner R, Weiss KB. Observations on emerging patterns of asthma in our society. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104 (2 pt 2):S1-9.
5. Asher MI, Keil U, Anderson HR, Beasley R, Crane J, Martinez F et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur respir J* 1995; 8: 483-91.
6. Mallol J, Clayton T, Asher I, Williams, Beasley on behalf of the ISAAC Steering Committee. ISAAC findings in children aged 13-14 years-an overview. *Allergy Clin Immunol Inter* 1999; 11(5):176-82.
7. Mallol J, Solé D, Asher I, Clayton T, Stein R, Soto Quiroz M on behalf of the Latin American ISAAC Collaborators Group. Prevalence of Asthma Symptoms in Latin America: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Pediatr Pulmonol* 2000; 30: 439-4.
8. Fagan JK, Scheff PA, Hryhorczuk D, Ramakrishnan V, Ross M, Persky. Prevalence of asthma and other allergic diseases in an adolescent population: association with gender and race. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 86:177-84.
9. Rook GA, Stanford JL. Skin-test responses to mycobacteria in atopy and asthma. *Allergy* 1999; 54:285-6.
10. Sepp E, Julge K, Vasar M, Naaber P, Björkstén B, Mikelsaar M. Intestinal microflora of Estonian and Swedish infants. *Acta Paediatr* 1997;86:956-96.
11. Matricardi PM, Rosmini F, Rondino S, Fortini M, Ferrigno L, Rapicetta M, Bonini S. Exposure to foodborne and orofecal microbes versus airborne viruses in relation to atopy and allergic asthma: epidemiological study. *BMJ* 2000;320:412-7.
12. Rizzo MC, Arruda KL, Naspitz CK. Endotoxins and asthma in Brazil. *Allergy Clin Immunol Inter* 1999; 11 (5): 153-6.
13. Park JH, Gold DR, Spielgeman DL, Burge AH, Milton KD. House dust endotoxin and wheeze in the first year of life. *Am J Resp Crit Care* 2001; 163:322-8.
14. Ulrich W, von Mutius E. Childhood risk factors for atopy and the importance of early intervention. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107 (4):567-74.
15. Pearce N, Downes J, Beasley R. Is allergen exposure the major primary cause of asthma? *Thorax* 2000;55:424-31.
16. Litonjua AA, Carey VJ, Burge HA, Weiss ST, Gold DR. Exposure to cockroach allergen in the home is associated with incident doctor-diagnosed asthma and recurrent wheezing. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107(1):41-7.
17. Morgan WJ, Martinez FD. Risk factors for developing wheezing and asthma in childhood. *Ped Clin Nort Am* 1992; 39(6):1185-1.
18. Black PN. The prevalence of allergic disease and linoleic acid in the diet. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 2: 351-2.
19. Von Mutius. Influences in allergy: Epidemiology and the environment. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113 (3): 373-9.
20. Holgate ST. The cellular and mediator basis of asthma in relation to natural history. *Lancet.* 1997; 350 (Supl II): 5-9.
21. [CSGA] The Collaborative Study on the Genetics of Asthma. A genome-wide search for asthma susceptibility loci in ethnically diverse populations. *Nat Genet.* 1997; 15: 389-92.
22. Jeffery PK, Wardlaw AJ, Nelson FC, Collins JV, Kay AB. Bronchial biopsies in asthma – an ultrastructural, quantitative study and correlation with hyperreactivity. *Am Rev Resp Dis.* 1989; 140: 1745 –53.
23. Laitinen LA, Laitinen A, Altraja A, Virtanen I, Kampe M, Simonsson BG, Karlsson S, Hakansson L, Venge P, SilliamsuH. Bronchial findings in intermittent or early asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1996; 98 (Supl 2): 3-6.
24. Gizycki MJ, Adelroht E, Rogers AV, O'Byrne PM, Jeffery PK. Myofibroblast involvement in the allergen-induced late response in mild atopic asthma. *Am J Resp Cell Mol Biol.* 1997; 16 (6): 664-73.
25. Beasley R, Roche WR, Roberts JA. Cellular events in the bronchi in mild asthma and after bronchial provocation. *Am Rev Resp Dis.* 1989; 139: 806-17.
26. Laitinen LA, Laitinen A, Haahtela T. A comparative study of the effects of an inhaled corticosteroid, budesonide, and a beta2-agonist, terbutaline, on airway inflammation in newly diagnosed asthma: a randomized double-blind parallel- group controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 1992; 90: 32-42.
27. Holt PG, Sly PD. Emerging concepts of T-Cell regulation in asthma and allergy. *Allergy Clin Immunol Inter.* 2003;15 (6):251-60.
28. Umetsu DT, Akbari O, De Kruff RH. Regulatory T cells control the development of allergic disease and asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2004; 112 (3):480-7.
29. Panettieri RA Jr. Cellular and molecular mechanisms regulating airway smooth muscle cell proliferation and cell adhesion molecule expression. *Am J Resp Crit Care Med.* 1998; 158: 133-40.
30. Yunginger JW, Reed CE, O'Connell EJ III, O'Fallon WM, Silverstein MD. A community based study of the epidemiology of asthma, incidence rates, 1964-1983. *Am Resp Dis.* 1992; 146: 888-94.
31. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, Sociedade Brasileira de Pediatria, Sociedade Brasileira de Alergia e Imunopatologia. III Consenso Brasileiro no Manejo da Asma. *J Pneumol.* 2002; 28 (1), Supl.:S4-5.
32. Skoner DP, Ahrens R, Cruz-Rivera M. Inhaled corticosteroids in children. Optimizing the benefits, understanding the risks. *J Resp Dis.* 1999; 20 (9): 36-43.
33. Haahtela T. Early treatment of asthma. *Allergy.* 1999; 54 (Supl 49): 74-81.
34. Martinez FD, Morgan WJ, Wright AL, Holberg CJ, Taussig LM, Halonen M and the Group Health Medical Personnel. Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Engl J Med.* 1995; 332: 133-8.
35. Martinez FD. Recognizing early asthma. *Allergy.* 1999; 54 (Supl 49): 24-8.
36. Taussig ML, Wright AL, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ, Martinez F. Tucson Children's Respiratory Study: 1980 to present. *J Allergy Clin Immunol.* 2003; 111:661-75.
37. Selroos O, Pietinalho A, Lofroos AB, Riska H. Effect of early vs late intervention with inhaled corticosteroids in asthma. *Chest.* 1995; 108 (5): 1228-34.
38. König P, Shafefer J. The effect of drug therapy on long – term outcome of childhood asthma: a possible preview of the international guidelines. *J Allergy Clin Immunol.* 1996; 98:1103-11.
39. Baraniuk JN. Molecular actions of glucocorticoids: An introduction. *J Allergy Clin Immunol.* 1996; 97:141-2.
40. Orsida B, Ward C, Bish R, Wilson JW, Thien F et al. Effect of a long B2 agonist over 3 months on airway remodelling in asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:117-21.
41. Van Schaik SM, Tristram DA, Nagpal IS, Hintz KM, Welliver RC 2nd, Welliver RC. Increased production of IFN-gamma and cysteinyl leukotrienes in virus-induced wheezing. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:630-6.
42. Panettieri RA, Tan EM, Ciocca V, Luttmann MA, Leonard TB, Hay DW. Effects of LTD4 on human airway smooth muscle cell proliferation, matrix expression, and contraction in vitro: differential sensitivity to cysteinyl leukotriene receptor antagonists. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1998;19:453-61.
43. Liu AH. Consider the child: How early should we treat? *J Allergy Clin Immunol.* 2004; 113 (1):S19-24.
44. Bisgaard H. A randomized trial of montelukast in respiratory syncytial virus post-bronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:379-383.
45. Sullivan TJ. Is asthma curable?. *Immunol Allergy Nort Am.* 1992; 39 (6): 1363- 81.
46. McFadden ER Jr, Stevens JB. A history of asthma. In: Middleton E Jr, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF Jr, Yunginger JW, Busse WW, editors. *Allergy Principles and Practice.* 2nd edition. *St. Louis. Mosby Year-Book inc.* 1983. p.805-9.