

Óxido Nítrico e Rinite/Rinossinusite

Glenis Scadding

Farei alguns comentários sobre o óxido nítrico (ON) e seu possível uso em rinite e rinossinusite.

O que é ON? Trata-se de um gás, um gás inodoro e incolor. Todos estão produzindo o óxido nítrico enquanto lêem este Manual.

O ON é um mediador final comum de muitas vias em nosso corpo. Regula a pressão arterial, as funções do SNC e a função renal. E já existe há 500 milhões de anos.

Também é uma via final comum de inflamações. Suas funções imunológicas incluem toxicidade a uma grande variedade de organismos e células tumorais. É ainda uma molécula pró-inflamatória.

É produzido a partir da arginina, do aminoácido L-arginina, pelas enzimas chamadas de sintetase de óxido nítrico e há várias dessas enzimas.

No cérebro e em seus vasos sanguíneos, há enzimas que trabalham constantemente. Estão presentes o tempo todo, trabalham o tempo todo, e são chamadas de **enzimas constitutivas**, ou **cONS**. No sistema imunológico, as enzimas podem ser ligadas ou desligadas para regular a inflamação, e isto é a **sintetase de óxido nítrico passível de indução**, ou **iONS**.

É possível medir o ON. Até recentemente, tentávamos buscar seus produtos, como os nitratos nas secreções nasais. Este processo é difícil e leva muito tempo. Mas podemos medir sua presença no ar expirado, pelo método de quimiluminescência. É rápido, reprodutível, preciso, mas ainda muito caro.

Em meu laboratório, temos sorte porque conseguimos um analisador de ON de segunda mão, que estava largado no corredor. Nos últimos anos, usamos o equipamento e obtivemos alguns resultados bastante interessantes.

Com base em outros trabalhos, sabemos que nos pulmões, no trato respiratório inferior, há a presença de pouco ON na maior parte do tempo. Os níveis são normalmente abaixo de 20 ppb, a menos que haja inflamação. Se houver inflamação, o i-ONS é ativado, o ON é formado e os níveis sobem. Pode ser qualquer tipo de inflamação.

Nas vias aéreas superiores, a situação é mais complexa. Nas cavidades paranasais, há a produção contínua de uma enzima que é como o i-ONS, mas que fica permanentemente ativada. E os níveis de ON nas cavidades paranasais são milhões de vezes mais altos, ou seja 20 a 25 partes por milhão ¹. Esses níveis

podem destruir bactérias, vírus, fungos e células tumorais. É provavelmente parte do sistema imunológico do trato respiratório superior. E o ON das cavidades paranasais é difundido para o complexo ostiomeatal (COM) e provavelmente ajuda a esterilizar o nariz e a nasofaringe.

No próprio revestimento nasal há um mecanismo como no pulmão, em que mediante a presença de inflamação, o i-ONS é ativado e o epitélio nasal contribui com algum ON. Nas **vias aéreas superiores há duas fontes de ON: o epitélio nasal** produzindo níveis mais baixos e a **cavidade paranasal** que contribui com maiores quantidades, **desde que o COM esteja aberto**. Se tivermos informações sobre os níveis de ON muito baixos, indicam que o COM não está aberto, ou não há produção suficiente de ON o que poderia indicar uma provável discinesia ciliar primária (DCP).

Gostaria de analisar os **possíveis usos que podem vir a ser instituídos para o ON**: 1) a diferenciação de **onde exatamente ocorre a inflamação** - entre o **trato respiratório superior e inferior**; 2) pode ser útil para **guiar a terapêutica com corticostéroides inalatórios na asma** ², mostrando aos pacientes quando precisam elevar as doses, ou em termos mais reais, **quando precisam usar os inaladores**; 3) pode ser útil para **orientar quanto a permeabilidade do COM, reduzindo a necessidade da realização de exames de imagem**; 4) podemos ainda usá-lo para **avaliar a resposta à terapêutica**, além de nos **alertar para a possível presença de DCP**.

Sabemos que se medirmos o ON no **trato respiratório inferior** - o que é chamado **eON**, o **óxido nítrico exalado**, ele estará elevado em crianças asmáticas, com uma média em torno de 24, comparado com níveis em torno de 10, em crianças normais.

O nível de ON está correlacionado com grau de inflamação e com o número de eosinófilos no lavado alveolar brônquico nas lavagens pulmonares.

Trata-se de uma medida útil e não-invasiva das inflamações de vias áreas inferiores ².

Assim, em crianças com tosse, o que podemos fazer é avaliar ambas as áreas do trato respiratório, ouvir a respiração ruidosa, checar os fluxos de pico expiratórios (*peak flow*). Se ainda não soubermos porque a criança está tossindo, **se medirmos o eON e ele estiver normal**, então é improvável que esta criança tenha inflamação de vias aéreas inferiores, portanto, **comece a tratar do nariz**.

No entanto, **se o valor de eON estiver aumentado**, provavelmente **deve-se tratar a patologia situada no tórax**. E podemos usar ainda as **medidas do ON** para decidir sobre a **resposta ao tratamento**, ou se **a dose é suficiente para debelar a inflamação**, que é um passo importante para interromper a remodelagem de vias aéreas nos pulmões.

É bom usar a TC para decidir se o COM está permeável ou não, caso seja necessário fazer uma cirurgia. É difícil avaliar sem um endoscópio e às vezes o próprio endoscópio não nos dá uma visão muito boa. As TC são caras e não podemos fazê-las continuamente em função da radiação nos olhos, o que é válido, em especial para as crianças.

Porém, sabemos que **ON nasal (nON)** correlaciona-se com as alterações na TC

- mostramos isto em um estudo recente³ - e quando houver níveis baixos de ON, sabemos que o COM está bloqueado.

É interessante observar que, caso o bloqueio não seja grave, se a criança começar a fazer um som de “assoprar para fora”, aumenta-se o ON que sai das cavidades paranasais - acho que temos que pedir às crianças que comecem a fazer mais o som de “assoprar para fora”. Podemos tentar um descongestionante - sugiro gotas com a cabeça invertida e depois podemos medir novamente. Se ainda estiver baixo, use esteróides e gotas de betametasona, por um período curto, para diminuir o edema e traga a criança para fazer nova mensuração. Se o nível de ON ainda estiver muito baixo é provável que a criança tenha DCP ou pólipos, sendo então cabível prosseguir com uma investigação para excluir essas doenças (DCP e fibrose cística).

Quando há polipose nasal significativa, o ON está correlacionado com o grau do pólipo. Se for um pólipo pequeno, (grau 1) por trás do corneto médio, há ON; se o pólipo for um pouco maior (grau 2), os níveis de ON são menores: quando for um pólipo grande que ocupe a maior parte do nariz (grau 3) o óxido nítrico será ainda menor. Portanto verificamos que a progressão da gravidade do pólipo pode ser medida pelos níveis de ON.

Se tratarmos a rinite alérgica com esteróides tópicos, os níveis de ON devido à inflamação nasal irão cair⁴. Se tratarmos pólipos nasais com esteróides, os níveis de ON irão subir, provavelmente porque você permite que o ON saia das cavidades paranasais.

Já mencionei que o ON nasal é muito baixo em DCP. T. Wodehouse mostrou em sua tese que as biópsias nasais não apresentavam sintetase de ON passível de indução em todos os pacientes com DCP, mesmo aqueles que não apresentavam alterações significativas de estrutura ciliar.

Acreditamos, bem como outros autores⁵, que os **níveis de ON estão intimamente correlacionados com o batimento ciliar**.

Temos dados recentes de um estudo sobre o tratamento de rinossinusite. O que mostramos neste estudo é que a mudança em ON está correlacionada com melhoria e com o tempo de *clearance* do teste de sacarina (SCT), sugerindo que o ON está relacionado com a capacidade de batimento ciliar³.

Neste estudo, percebemos que o tratamento médico e cirúrgico de sinusite crônica em adultos melhorou não só os sintomas e funções do trato respiratório superior como também do inferior. **Percebemos que ao tratar o superior acabamos reduzindo o ON das vias aéreas inferiores, ou seja, tratando o superior, ajudamos o trato inferior**.

Temos coletados dados de medidas de ON em pacientes que foram submetidos à tratamento médico de rinossinusite sem pólipos e em pacientes com pólipos nasossinusais.

Observamos a redução de eON no trato respiratório inferior, retomando os níveis normais após seis meses, e havia ainda maior redução após 12 meses de tratamento.

Há ainda o grupo cirúrgico. De forma semelhante, compreende pacientes com

e sem pólipos. Não há diferenças significativas entre eles, exceto que, para os pacientes com pólipos o tratamento médico foi melhor, especialmente até 12 meses.

Espero tê-los convencido de que em breve, **assim que se torne mais acessível, passaremos a usar o ON como medida de inflamação**, assim como um termômetro é usado para medir a temperatura.

Referências bibliográficas

1. Lundberg JO, Rinder J, Weitzberg E, Lundberg JM, Alving K. Nasally exhaled nitric oxide in humans originates mainly in the paranasal sinuses. *Acta Physiol Scand* 1994;152:431–432.
2. Warke TJ, Mairs V, Fitch PS, McGovern V, Ennis M, Shields MD. Exhaled nitric oxide in relation to the clinical features of childhood asthma. *J Asthma* 2004;41:751–757.
3. Ragab S, Lund VJ, Saleh HA, Scadding GK. (2006) Nasal nitric oxide in objective evaluation of chronic rhinosinusitis therapy. *Allergy* 61.717-24.
4. Baraldi E, Azzolin NM, Carra S, DarioC, Marchesini L, Zacchello F. Effect of topical steroids on nasal nitric oxide production in children with perennial allergic rhinitis: a pilot study. *Respir.Med* 1998;92:558–561
5. Lindberg S, Cervin A, Runer T. Low levels of nasal nitric oxide (NO) correlate to impaired mucociliary function in the upper airways. *Acta Otolaryngol.*1997;117:728–734.