

Óxido nítrico exalado: utilização clínica na Asma

Exhaled Nitric Oxide: Clinical Use In Asthma

Rev Port Imunoalergologia 2005; 13 (1): 7-17

Cristina Lopes¹, João Fonseca², José Pedro Moreira da Silva³, Maria da Graça Castel-Branco⁴

¹ Interna Complementar de Imunoalergologia do Hospital de S. João

² Assistente Hospitalar de Imunoalergologia, Serviço de Imunoalergologia do Hospital de S. João e Serviço de Bioestatística e Informática Médica da Faculdade de Medicina do Porto

³ Assistente Hospitalar Graduado de Imunoalergologia do Hospital de S. João

⁴ Directora do Serviço de Imunoalergologia do Hospital de S. João

RESUMO

Introdução: A inflamação das vias aéreas é um processo fisiopatológico da maior importância na asma. Em 1991 foi detectado pela primeira vez Óxido Nítrico (NO) no ar expirado. Pouco tempo depois, a descoberta de níveis aumentados de NO no ar exalado de doentes asmáticos motivou o interesse na avaliação dos gases exalados como marcadores inflamatórios não invasivos das vias aéreas. A fracção de NO no ar exalado (FENO) tem sido avaliada em diversas doenças que atingem as vias aéreas (doença pulmonar crónica obstrutiva, rinite, discinesia ciliar primária) com particular ênfase na asma. **Objectivo:** Rever o "estado da arte" da FENO na asma relativamente à sua medição, validade, vantagens/limitações e interesse na prática clínica. **Métodos:** foi realizada uma pesquisa na MEDLINE com as seguintes palavras-chave: asma e óxido nítrico exalado. Desta pesquisa resultaram 468 artigos dos quais foram seleccionados os mais relevantes relativos à utilização clínica na asma, e os artigos de revisão. **Resultados:** A técnica de medição e principalmente o fluxo aéreo têm grande influência na validade e reprodutibilidade da FENO, originando diferenças nos resultados que têm impedido a comparação de diferentes técnicas e equipamentos. Vários trabalhos demonstraram a validade da medição da FENO no diagnóstico da asma indicando mesmo melhores propriedades discriminativas que os métodos clássicos de diagnóstico. O NO exalado está correlacionado com o grau de inflamação eosinófila nos asmáticos. A relação dos valores da FENO com a atopia e com a rinite necessitam de ser melhor estabelecidas. Existem dados que apontam para a sua utilidade na identificação de inflamação brônquica subclínica, na avaliação do tratamen-

to e na identificação precoce de agravamento da asma, mas são necessários estudos longitudinais que comprovem a relação entre a FENO e os resultados clínicos. **Conclusão:** A avaliação estandardizada do Óxido Nítrico exalado é uma nova técnica simples, reprodutível e bem aceite pelos doentes, com utilidade demonstrada no diagnóstico asma. No entanto, o seu interesse principal poderá vir a ser a monitorização da evolução e do tratamento da asma, permitindo uma objectivação sensível, fácil e não invasiva da alteração do estado inflamatório das vias aéreas.

ABSTRACT

Introduction: Airway inflammation is a physiopathological mechanism of major importance in asthma. The presence of nitric oxide (NO) in exhaled air was described for the first time in 1991. The high levels of NO in exhaled air of asthmatic subjects opened a new field of interest: the exhaled gases as non-invasive inflammatory markers of airways. Exhaled nitric oxide (FENO) has been studied in various diseases affecting airways (pulmonary obstructive chronic disease, rhinitis, and primary ciliary dyskinesia) with particular focus on asthma. **Objective:** to review the current knowledge of FENO in asthma namely the measurement technique, validity, advantages, disadvantages and interest for clinical practice. **Methods:** A Medline search with keywords "asthma" and "exhaled nitric oxide" yield 468 articles, the more relevant concerning the FENO clinical use in asthma, and review articles were selected (n=104). **Results:** the measurement technique and the air flux have great importance on validity and reproducibility of FENO, making difficult the comparison between different techniques and equipments. A few studies showed the validity of FENO for the diagnosis of asthma with better discriminative properties than classical methods of diagnosis. NO exhaled is correlated with eosinophilic inflammation in asthmatics. Relation of FENO with atopy and rhinitis needs to be better established. There is consistent data concerning the utility of FENO for the identification of sub-clinical bronchial inflammation, for treatment follow-up and for prediction of asthma deterioration - more longitudinal studies are needed to assess the relation between FENO and the clinical results already proven. **Conclusion:** standardized assessment of exhaled nitric oxide is a simple reproducible and well accepted by patient's technique, with proven utility in the diagnosis of asthma. Its main role in the near future may be the follow up of progression and asthma treatment allowing a responsive, easy and non-invasive detection of changes on asthma status.

ÓXIDO NÍTRICO EXALADO

O óxido nítrico (NO) é uma molécula reguladora endógena, ubiqüitária no nosso organismo. Actua como mensageira em diversos processos biológicos, nomeadamente reacções imunológicas e de neurotransmissão¹. O NO é produzido pela acção da sintetase do óxido nítrico (NOS) sobre a L-arginina. A NOS existe em diversas isoformas constitutivas que são activadas por um aumento do ião cálcio a nível intracelular. As quantidades de NO produzido através das isoformas constitutivas da NOS são pequenas tendo efeitos locais como a regulação da vasodilatação nas células endoteliais vasculares ou a neurotransmissão nos neurónios periféricos.

Ao contrário das isoformas constitutivas, a isoforma induzida (NOSi), quando activada em vários tipos celulares como resposta a estímulos inflamatórios, leva à produção de NO em grandes quantidades. A NOSi é expressa por células endoteliais, células do músculo liso, macrófagos, eosinófilos, linfócitos T e células epiteliais brônquicas sendo estas a origem da maior parte do NO exalado. Os estímulos que activam a NOSi incluem citocinas pró-inflamatórias ou o lipopolissacarídeo bacteriano.

O mecanismo exacto pelo qual as citocinas e outros estímulos podem induzir a NOSi não está completamente esclarecido mas assume-se que envolve o factor de transcrição NF-Kappa β ². O NF-Kappa β está aumentado no processo de inflamação alérgica e é diminuído por acção dos corticoesteróides. Este factor de transcrição é essencial para a chamada de eosinófilos às vias aéreas.

A função do NO nas vias aéreas ainda não está bem estabelecida. O seu aumento poderá contrabalançar a hipertonia brônquica que ocorre em alguns processos inflamatórios.

O NO, em líquidos biológicos, é uma substância química altamente reactiva tornando difícil a sua medição directa. Contudo, na fase gasosa é bastante estável em baixas concentrações difundindo-se rapidamente para as

células vizinhas. Se for formado em tecidos e órgãos em que ocorra difusão para um lúmen torna-se possível detectar o NO em amostras gasosas colhidas desse órgão, o que ocorre, por exemplo, nas vias aéreas ou no tracto gastro-intestinal.

Os níveis de NO exalado em indivíduos saudáveis têm uma distribuição logarítmica (tal como a IgE, por exemplo) com uma média geométrica entre 6 e 8 ppb (partes por bilião). Usando a metodologia proposta pela *American Thoracic Society* (ATS) em indivíduos saudáveis, o NO exalado varia habitualmente entre 5 e 15 ppb.

MEDIÇÃO DA FRACÇÃO DE ÓXIDO NÍTRICO EXALADO

Em termos metodológicos^{3,4} a medição do NO exalado ("Fraction of Exhaled Nitric Oxide" - FENO) é actualmente feita por um processo de quimioluminescência. Nesta técnica o NO na amostra reage com moléculas de ozono produzindo oxigénio e NO₂ num nível elevado de energia. Este último ao regressar ao seu nível basal de energia, liberta um fotão cuja quantidade de luz emitida corresponde à concentração de NO na amostra - é assim possível detectar medições tão baixas como 1 ppb (parte por bilião). Como o NO é continuamente formado nas vias aéreas, a sua concentração varia muito consoante o fluxo de ar exalado, sendo fundamental o seu registo quando o NO é expresso como concentração. O fluxo de ar recomendado pela *European Respiratory Society* (ERS) em 1997 foi de 167 a 250 mL/s³ sendo as recomendações mais recentes da ATS de 50 mL/s, que permitem uma melhor sensibilidade e reprodutibilidade⁴. A técnica recomendada para o doente adulto envolve a inspiração de ar livre de NO (por filtragem) através de uma peça bucal até à capacidade pulmonar total seguida imediatamente de uma expiração durante 6 a 10 segundos, com um fluxo de ar constante através da referida peça, para o aparelho de medição.⁴ Durante a expiração a pressão exercida na cavidade oral permite

eleva o palato mole encerrando a nasofaringe e evitando a contaminação da amostra com ar nasal. Salienta-se que as células epiteliais das vias aéreas superiores e particularmente dos seios perinasais produzem muito maiores quantidades de NO com concentrações nasais na ordem das 900-1000 ppb.

Existem diversos equipamentos disponíveis comercialmente para a medição de NO no ar exalado e nasal, no entanto, o equipamento NIOX® (Aerocrine, Suécia, <http://www.aerocrine.com/>) é o único analisador aprovado (Maio de 2003) pela *Food and Drug Administration* (FDA) para monitorização clínica da asma. Actualmente a aplicação nasal NIOX® e a utilização de um kit para diferentes fluxos têm como finalidade apenas a investigação.

Além do método directo de medição existem métodos indirectos em que o doente exala ar para um reservatório sendo posteriormente analisadas as amostras. Estes métodos permitem recolhas em locais distantes do analisador; no entanto, têm desvantagens (contaminação com gás não proveniente das vias aéreas inferiores, deterioração da amostra durante o transporte e armazenamento, dificuldade na standardização dos procedimentos).

No Quadro I resumiam-se as vantagens e limitações metodológicas da medição da FENO.

FACTORES QUE INFLUENCIAM OS NÍVEIS DE NO EXALADO

Apesar de a inflamação das vias aéreas na asma parecer ser a causa mais importante de níveis aumentados da FENO existem outros factores que o podem influenciar (Quadro 2).

Quando for necessária a realização de uma espirometria recomenda-se que esta seja realizada depois da medição do NO exalado já que as manobras respiratórias forçadas parecem causar uma diminuição significativa dos seus valores, com um efeito que pode durar até 1 hora⁷.

Quadro I - Características do método de avaliação da FENO (adaptado de 5).

Vantagens	Limitações
<ul style="list-style-type: none"> • Simplicidade e rapidez • Reprodutibilidade (NIOX®) • Técnica não invasiva, segura • Ausência de variação com o ritmo circadiano e inter-diária • Ausência de alterações com aprendizagem ("learning effect") • Aceitação pelos doentes como parte da visita clínica de rotina • Processo automatizado elimina manobras incorrectas • Necessidade de treino de profissional reduzido • Não é necessário motivação extra como no registo domiciliário do DEMI 	<ul style="list-style-type: none"> • Idade > 4 anos • Eventual contaminação com ar nasal (p. ex. fenda palatina) • Necessidade de manobra expiratória adequada • Indisponibilidade actual de aparelhos de baixo custo • Indisponibilidade actual de medição estandarizada fora dos locais com analisadores

ÓXIDO NÍTRICO EXALADO E ASMA

A asma é uma doença inflamatória crónica caracterizada pela presença de células inflamatórias e pela libertação de diversos mediadores nas vias aéreas. Este processo parece conduzir à obstrução, hiperreactividade brônquica e remodelação das vias aéreas.

O diagnóstico e monitorização da asma são apoiados por métodos como o registo de sintomas pelo doente, medição do grau de obstrução através do DEMI (débito expiratório máximo instantâneo), medição do FEV1 (volume expiratório no 1º segundo) com avaliação da resposta broncodilatadora, e testes de provocação para avaliar a hiperreactividade brônquica. No entanto, estes testes convencionais têm limitações consideráveis que poderão ser reduzidas com a utilização de novos métodos não invasivos de avaliação da inflamação brônquica⁸.

Alving e col foram os primeiros investigadores a verificar níveis elevados de NO exalado na asma. Oito doentes atópicos com sintomas ligeiros de asma e rinite, tinham níveis da FENO duas a três vezes superiores quando comparados com 12 indivíduos de um grupo de controlo, saudáveis e não fumadores⁹. Estes achados foram posteriormente confirmados por Kharitonov e col¹⁰ que verificaram níveis mais elevados da FENO quando compararam controlos (n=67) e doentes asmáticos (n=52) encontrando concentrações 3.5 vezes superiores nos últimos. A relação entre um aumento da FENO e a exposição a alergénios foi também documentada por Kharitonov e col.¹¹

Como a determinação da FENO é fácil e não invasiva o método pareceu ser particularmente atractivo para uso pediátrico e vários autores avaliaram os níveis da FENO em crianças com asma.^{12,13,14} Piacentini e col¹⁵ demonstraram um aumento do FENO após exposição a alergénios em crianças asmáticas, aumento esse que era eficazmente prevenido com o tratamento com corticóides inalados.

Após estas primeiras publicações ocorreram vários estudos que confirmam estes dados, a maioria encontrou um valor de NO elevado 2 a 4 vezes quando comparado com controlos: os doentes com asma tendem a ter valores da FENO entre 25 a 80 ppb se medidos de acordo com as recomendações da ATS, podendo ocorrer valores mais elevados particularmente durante as exacerbações.

Recentemente Kharitonov e colaboradores¹⁶ realizaram um importante estudo para avaliar a reprodutibilidade das medições da FENO em adultos e crianças, saudáveis e com asma. Avaliou 40 crianças dos 7 aos 13 anos e 19 adultos dos 19 aos 60 anos, saudáveis (n=30) e com asma ligeira (n=29). O coeficiente de reprodutibilidade expresso como a média do desvio padrão foi de 2.11 ppb e o coeficiente de correlação intra-classes foi de 0.99 nas crianças e adultos (medições altamente reprodutíveis). Neste estudo a FENO foi mais uma vez significativamente superior nos doentes com asma (32.3 ppb) relativamente aos indivíduos saudáveis (16.3 ppb).

Quadro 2 - Factores que podem alterar os valores de Óxido Nítrico exalado.

Adaptado de Gulf Runnarsson Scientific Backgrounder 2002 produced by Aerocrine®

Factor	Alteração
Doença:	
<ul style="list-style-type: none"> Hipertensão Pneumonia 	↓
<ul style="list-style-type: none"> Fibrose cística 	
<ul style="list-style-type: none"> Discinesia ciliar Bronquiectasias Infecção vírica das vias aéreas Asma Rinite alérgica Alveolite fibrosante activa Tuberculose pulmonar 	ou inalterada
<ul style="list-style-type: none"> Rejeição transplante pulmonar DPCO Sarcoidose pulmonar Bronquite crónica 	↑
<ul style="list-style-type: none"> Esclerose sistémica Teste cutâneo <i>Prick</i> positivo 	↑
Dieta rica em nitratos	
<ul style="list-style-type: none"> Broncoconstrição Indução do esputo Tabagismo 	↓
Manobras expiratórias forçadas	

RELAÇÃO COM ATOPIA

As evidências que relacionam os níveis elevados de NO e a atopia são controversas. Dados importantes foram apresentados no encontro da ATS em 2001, onde Olin e col¹⁷ demonstraram que indivíduos atópicos sem asma ou rinite tinham níveis da FENO semelhantes aos indivíduos não atópicos. Contudo, indivíduos atópicos com rinite tinham níveis mais elevados da FENO que os

doentes com rinite não atópicos. Este estudo indica que a atopia *per se* não está associada a níveis aumentados da FENO e que é importante o controlo da rinite em estudos que avaliem os valores de NO em indivíduos atópicos. É possível que níveis elevados da FENO num indivíduo atópico com rinite indiquem uma inflamação mais generalizada das vias aéreas e possivelmente um risco aumentado de desenvolver asma, uma vez que a associação das duas doenças é frequente.

Moody e col¹⁸ examinaram os níveis de NO e os testes cutâneos *prick* em 64 habitantes de uma ilha do Pacífico (assintomáticos mas com um risco elevado de desenvolver asma), verificando que os indivíduos sensibilizados aos ácaros do pó da casa tinham níveis elevados da FENO que se correlacionavam com a gravidade da sua sensibilidade. Os autores concluíram que os níveis elevados da FENO nesta população podiam representar inflamação subclínica das vias aéreas.

Sem dúvida são necessários mais estudos para esclarecer a relação entre NO, atopia e desenvolvimento de asma.

INTERESSE CLÍNICO DA FENO NA ASMA

Diagnóstico

Recentemente Smith e col¹⁸ pretenderam comparar a FENO e os testes convencionais no diagnóstico de asma. Compararam as avaliações da FENO e as contagens de células no esputo induzido com o registo seriado do DEMI, espirometria e resposta das vias aéreas a broncodilatadores inalados e corticóides orais, numa população não seleccionada de doentes seguidos pelo médico de família. O diagnóstico de asma foi baseado numa história relevante de sintomas (presente em todos os doentes) usando os critérios da ATS e um teste positivo para hiperreactividade brônquica e/ou a resposta positiva a um broncodilatador (aumento de FEV1 de 12% ou mais do valor basal 15 min. após a inalação de 400 mcg salbutamol). Os resultados demonstraram que avaliações isoladas da FENO em doentes com sintomas respiratórios não diagnosticados são fortemente preditivas do diagnóstico de asma. Quer a FENO quer os eosinófilos do esputo apresentaram maior acuidade diagnóstica

que os testes baseados na função pulmonar (espirometria e registo de DEMI). O valor óptimo de *cutoff* da FENO₅₀ foi de 20 ppb. Verificou-se uma relação significativa entre a FENO e os eosinófilos do esputo ($r=0.67$, $p<0.001$) e PD₁₅ da solução hipertónica ($r = -0.56$, $p<0.001$). Os resultados demonstraram que avaliações isoladas da FENO em doentes com sintomas respiratórios crónicos sem diagnóstico são fortemente predictivos de asma, sendo de maior valor diagnóstico em doentes com asma ligeira.

Num estudo realizado no Serviço de Imunoalergologia¹⁹ com 87 adultos voluntários recrutados através da divulgação nos meios de comunicação social, com diagnóstico prévio ou queixas suspeitas de asma (exclusão dos candidatos com infecção respiratória nas 6 semanas anteriores) registaram-se valores

Quadro 3 - Propriedades discriminativas de diferentes testes diagnósticos num rastreio de asma realizado em 87 adultos.

Teste	Sensibilidade	Especificidade	VPP	VPN	Acuidade
FENO ₅₀ > 20.8	0.74	0.67	0.83	0.48	0.69
FEV1 < 80% prev	0.77	0.05	0.67	0.08	0.56
FEV1/FVC < 80%	0.11	0.84	0.63	0.29	0.33
Δ FEV1 ≥ 12%	0.06	0.71	0.33	0.25	0.26

Quadro 4 - Possíveis utilizações clínicas do FENO na asma

Utilização	Apreciação	Comentário
• Diagnóstico	++	Vários estudos confirmam a utilidade como meio auxiliar de diagnóstico, e a maior eficiência em relação aos meios convencionais
• Diagnóstico diferencial	+	Apesar de pouco específico, interesse comprovado por exemplo na tosse crónica
• Identificação de factores de agravamento	?	Elevado potencial na exposição ocupacional e/ou a alérgenos
• Factor preditivo das exacerbações	++	Marcador conhecido com a variação mais precoce
• Monitorização e orientação do tratamento	+++?	São necessários estudos prospectivos que confirmem a potencial utilização como ferramenta de gestão clínica individualizada para cada doente
• Marcador de inflamação latente/subclínica	++?	Potencial como indicador de risco de evolução para manifestações clínicas de asma
• Resposta a intervenções	+++	A elevada sensibilidade e reprodutibilidade, permitem a percepção de resposta rapidamente e com poucos doentes

médios de NO em ppb ($p < 0.001$) de 34.6 ppb nos doentes com o diagnóstico de asma provável, 24.1 no caso de diagnóstico possível, 19.4 no caso de diagnóstico improvável. O valor *cut-off* de 20.8 ppb da FENO demonstrou uma sensibilidade de 74% e especificidade de 67% para o diagnóstico de asma. A acuidade da FENO foi de 69%, 13% superior ao melhor índice espirométrico (FEV1 <80% previsto). Foi possível fazer a comparação da sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo e acuidade para cada um dos testes diagnósticos de asma (quadro 3) que são bastante semelhantes aos encontrados no trabalho atrás descrito⁸.

Os autores concluíram que na população estudada, adultos com suspeita de asma, a FENO₅₀ maior do que 20.8 ppb apresentou propriedades discriminativas superiores às provas funcionais respiratórias com broncodi-

latação, no rastreio de asma sendo no entanto importante uma combinação de diferentes métodos para este rastreio.

No diagnóstico diferencial da tosse crónica uma elevação do FENO embora não sendo específica da asma pode ser útil²⁰. Doentes com tosse crónica não atribuída à asma, incluindo a tosse devido ao refluxo gastroesofágico, têm valores de FENO inferiores a doentes com asma tal como os voluntários saudáveis^{20,21}. Assim a medição da FENO pode ser usada como método de rastreio em doentes com tosse crónica, identificando os doentes com tosse no contexto da asma²⁰.

Controlo da asma

Perante a questão prática do valor clínico das medições da FENO na asma Jones e col²² demonstraram

que as medições da FENO têm um valor preditivo positivo entre 80 e 90% na previsão e identificação da perda de controlo na asma sendo tão úteis como a presença de eosinófilos no esputo induzido e a hiperreactividade brônquica a soluções salinas hipertónicas, mas com a vantagem de serem fáceis de realizar. Tratou-se de um estudo longitudinal durante 11 semanas em que se avaliou a utilidade de medições repetidas (uma vez por semana durante 7 semanas) da FENO, sintomas e valores espirométricos em 78 doentes asmáticos predominantemente atópicos. Os doentes mantiveram uma boa função pulmonar (FEV1 92% previsto) com corticóides inalados de 630 mcg/dia de beclometasona durante um período de *run-in* de 4 semanas antes de interromperem o tratamento com os corticóides. Verificou-se que 78% doentes tiveram deterioração da sua asma num período de 6 semanas após interrupção do tratamento. O tempo médio para perda de controlo foram 17 dias e o critério mais frequente desta perda foi a queda do débito expiratório e os sintomas. Uma vantagem da FENO como marcador de perda de controlo foi o facto de o seu aumento e os sintomas serem observados antes de qualquer deterioração significativa da hiperreactividade brônquica, eosinófilos no esputo induzido ou alteração da função pulmonar, no evoluir da exacerbação de asma induzida pela redução dos esteróides^{23,24}. Este trabalho sugere que a avaliação da asma com um valor isolado da FENO seja menos útil do que avaliações seriadas. Verificou-se que as alterações da FENO medidas ao longo do tempo tiveram valores preditivos, sensibilidades e especificidades superiores na previsão da perda de controlo.

Em termos metodológicos as medições estandarizadas da FENO apresentam vantagens óbvias sobre a indução do esputo, a hiperreactividade brônquica ou qualquer outro teste de provocação dada a sua simplicidade, reprodutibilidade e natureza não invasiva. É também útil que esta técnica possa ser utilizada em doentes graves e em crianças tornando-a um teste adequado na investigação e na prática clínica. Como é não invasiva e rápida (5-10 min.) é possível fazer medições repetidas sem pertur-

bar o normal funcionamento de uma consulta de rotina.

Considera-se actualmente que os valores individuais de FENO, à semelhança dos débitos expiratórios máximos instantâneos, devem ser estabelecidos e monitorizados, permitindo aumentar ou reduzir o tratamento de acordo com a variação daqueles valores.

Determinação e monitorização da inflamação latente das vias aéreas

Os sintomas de asma alérgica frequentemente surgem na infância e desaparecem na puberdade reaparecendo, por vezes, na idade adulta. A inflamação latente das vias aéreas (sem manifestações clínicas) mas persistente, e a sua relação com a remodelação das vias aéreas levam ao espessamento da parede brônquica podendo condicionar a hiperreactividade e a progressão da asma.

Em alguns estudos^{25,26} os níveis elevados da FENO, eosinofilia periférica e hiperreactividade brônquica ao monofosfato de adenosina correlacionaram-se significativamente com a contagem de eosinófilos em amostras de biópsias brônquicas de adolescentes, em remissão clínica de asma atópica. Isto significa que quer a inflamação bem como o processo de remodelação das vias aéreas são contínuos mesmo em indivíduos em remissão clínica e podem ser detectados e monitorizados por medições seriadas da FENO. A associação de asma subclínica e valores elevados da FENO poderiam, assim, indicar a necessidade de tratamento anti-inflamatório.

Saúde ocupacional

Alguns estudos sugerem que os níveis da FENO podem ser úteis como forma de detecção precoce de inflamação subclínica em indivíduos que trabalham em ambientes susceptíveis de aumentar o risco de asma^{27,28,29}. Olin e col demonstraram que os níveis da FENO eram superiores em trabalhadores que tinham tido acidentes com o gás ozono. Três anos após o acidente de maior exposição ao ozono, os níveis eram significativamente mais elevados nos trabalhadores do que nos controlos.

São necessários estudos sobre a variação da FENO

com a alternância de períodos de exposição e afastamento ocupacional.

No quadro 4 são resumidas as utilizações da FENO na asma de acordo com a percepção dos autores, no estado actual dos conhecimentos.

RELAÇÃO COM TRATAMENTO INFLAMATÓRIO

Estudo dos efeitos dos corticóides inalados

O valor da FENO como marcador de resposta rápida, sensível ao tratamento com esteróides, pode ser significativamente reduzido mesmo 6 horas após uma dose única de budesonide nebulizado³⁰ ou no espaço de 2 a 3 dias^{31,32} após tratamento regular com corticóides inalados. Está demonstrado que o início de acção do budesonide inalado sobre a FENO era dependente da dose, quer na fase inicial (3-5 dias de tratamento), quer durante 1 a 3 semanas³¹ de tratamento.

Quanto à questão do regresso dos valores da FENO aos valores basais após interrupção do tratamento, foi demonstrado que os níveis da FENO aumentam rapidamente durante os primeiros 3 a 5 dias em todos os doentes que interromperam o budesonide inalado, atingindo os valores prévios ao fim de uma semana³¹.

Relativamente ao efeito dependente da dose dos corticóides inalados sabemos que uma redução rápida ou progressiva da FENO se mostrou dependente da dose em doentes com asma ligeira tratados³¹.

Até há alguns anos atrás temia-se que a rápida e acentuada redução observada na FENO com o tratamento com corticóides inalados inviabilizasse a utilidade clínica desta técnica nos doentes já em tratamento anti-inflamatório. No entanto tem vindo a ser demonstrado mais recentemente que mesmo durante o tratamento com corticóides inalados a FENO se relaciona com o controlo da doença, podendo ser útil na monitorização da doença e na avaliação da resposta a intervenções. Dados recentes do grupo ENFUMOSA ("The European Network For

Understanding Mechanisms of Severe Asthma") parecem mesmo apontar para que na asma grave em tratamento prolongado com corticóides orais, a FENO se mantenha elevada³³.

Efeitos da terapêutica combinada

A combinação de broncodilatadores de longa acção (BDLA) e corticóides inalados tem sido usada cada vez com mais frequência no tratamento da asma. Recentemente foi demonstrado que esta terapêutica combinada produz uma melhoria significativa na qualidade de vida e na redução do número de exacerbações nos doentes com asma e DPCO. Sugere-se que a elevada sensibilidade da FENO possa ser usada no futuro para ajustar as doses da terapêutica combinada com base no controlo da inflamação das vias aéreas. Trata-se de um avanço importante já que o BDLA pode controlar os sintomas, mascarando a inflamação subjacente, que poderá não estar a ser adequadamente suprimida por baixas doses de corticóides, com eventual risco de exacerbações em alguns sub-grupos de doentes.

Quando administrados isoladamente os agonistas β_2 de curta ou de longa acção não reduzem a FENO³⁴ o que está de acordo com o facto de não possuírem propriedades anti-inflamatórias importantes.

Antagonistas dos leucotrienos

A FENO tem sido usada em ensaios clínicos para testar eficácia anti-inflamatória deste grupo de fármacos. Por exemplo, o montelukast reduziu rapidamente o FENO de 15 a 30% em crianças com asma³⁵ e o zafirlukast também o reduziu significativamente³⁶.

CONCLUSÃO

A asma é uma doença inflamatória, contudo a inflamação das vias aéreas não tem sido mensurável na prática clínica. O diagnóstico e tratamento da asma têm sido

baseados nos sintomas e na função pulmonar, "esquecendo" a inflamação.

A avaliação estandardizada do Óxido Nítrico exalado é uma nova técnica simples, reprodutível e bem aceite pelos doentes, com utilidade bem demonstrada no diagnóstico de asma. No entanto, o seu interesse principal será provavelmente na monitorização da evolução e do tratamento da asma, onde poderá permitir uma objectivação sensível e precoce da alteração do estado inflamatório das vias aéreas.

REFERÊNCIAS

1. Bhagat K, Vallence P. Nitric. Oxide 9 years out. *J R Soc Med.* 1996; 89:667-73.
2. Barnes PJ, Adcock IM. Transcription factors in asthma. *Eur Respir J.* 1998; 12:221-34.
3. Kharitonov S, Alving K, Barnes PJ. Exhaled and nasal nitric oxide measurements: recommendations. The European Respiratory Society Task Force. *Eur Respir J.* 1997;10: 1683-93.
4. American Thoracic Society. Recommendations for standardized procedures for the on line and off line measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide in adults and children *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160:2104-17.
5. Karitonov S. Exhaled markers of inflammatory lung diseases: ready for routine monitoring? *Swiss Med Wkly.* 2004;134:175-92.
6. Gulf Runnarsson Scientific Backgrounder 2002 produced by Aerocrine® provider of Niox®.
7. Deykin A, Massaro AF, Coulston E et al. Exhaled nitric oxide following repeated spirometry or repeated plethysmography in healthy individuals *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161: 1237-40.
8. Smith AD, Cowan JO, Filsell Set al. Diagnosing asthma: comparison between exhaled nitric oxide measurements and conventional tests. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004; 169: 473-8.
9. Alving K, Weitzberg E, Lundberg JM. Increased amount of nitric oxide in exhaled air of asthmatics. *Eur Respir J.* 1993;6:1368-70.
10. Kharitonov SA, Wells AU, O' Connor BJ et al. Elevated levels of nitric oxide in bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995; 151: 889-93.
11. Kharitonov SA, Connor BJ, Evans DJ, Barnes PJ. Allergen induced late asthmatic reactions are associated with elevation of exhaled nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995; 151:1894-9.
12. Frank TL, Adisesh A, Pickering AC et al. Relationship between exhaled nitric oxide and childhood asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 158:1032-6.
13. Baraldi E, Azzolin NM, Dario C et al. Effect of atmospheric nitric oxide (NO) on measurements of exhaled NO in asthmatic children. *Pediatr Pulmonol.* 1998;26:30-4.
14. Lundberg JON, Nordvall SL, Weitzberg E, Alving K. Exhaled nitric oxide in pediatric asthma and cystic fibrosis. *Arch Dis Child.* 1996; 75:323-6.
15. Piacentini GL, Bodini A, Costella S, et al. Exhaled nitric oxide in asthmatic children exposed to relevant allergens: effect of flunisolide. *Eur Respir J.* 2000;15:730-4.
16. Kharitonov SA, Gonio F, Kelly C. Reproducibility of exhaled nitric oxide measurements in healthy and asthmatic adults and children. *Eur Respir J.* 2003;21: 433-8.
17. Olon AC, Andersson M, Granung G, Alving K. Atopic subjects without respiratory symptoms have normal exhaled NO. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:A46.
18. Moody A, Fergusson W, Wells A, Barley J. Increased nitric oxide production in the respiratory tract in asymptomatic Pacific islanders: an association with skin prick reactivity to house dust mite. *J Allergy Clin Immunol.* 2000; 105:895-9.
19. J A Fonseca, D Malheiro, L Delgado, A Costa Pereira, A Moreira, E Castro, M Vaz. Exhaled nitric oxide for screening adults with suspected asthma. Póster no XXII Congresso Europeu de Imunoalergologia, Junho de 2004, Paris.
20. Chatkin JM, Ansarin K, Silkoff PE, McClean P et al. Exhaled nitric oxide as a non invasive assessment of chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159:1810-3.
21. Dupont LJ, Rochette F, Demedts MG, Verleden GM. Exhaled nitric oxide correlates with airway hyper responsiveness in steroid naive patients with mild asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 157:894-8.
22. Jones SL, Kittelson J, Cowan JO, Flannery EM et al. The predictive value of exhaled nitric oxide measurements in assessing changes in asthma control. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 164:738-43.
23. Kharitonov SA, Yates DH, Chung KF, Barnes PJ. Changes in the dose of inhaled steroid affect exhaled nitric oxide levels in asthmatic patients. *Eur Respir J.* 1996;9: 196-201.
24. Jatakon A, Lim S, Barnes PJ. Changes in sputum eosinohils predict loss of asthma control *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 161:64-72.
25. van Den Toorn LM, Prins JB, Overbeek SE et al. Adolescents in clinical remission of atopic asthma have elevated exhaled nitric oxide levels and bronchial hyper responsiveness. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162: 953-7.
26. van Den Toorn LM, Overbeek SE, de Jongste JC, Leman Khoogsteden HC, Prins JB. Airway inflammation is present during clinical remission of atopic asthma *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 164: 2107-13.
27. Lund MB, Oksne PI, Hamre R, Kongerud J. Increased nitric oxide in exhaled air: an early marker of asthma in non-smoking aluminum potroom workers? *Occup Environ Med.* 2000;57: 274-8.

28. Allmers H, Chen Z, Barbinova L et al. Challenge from methacoline, natural rubber latex, or 4, 4-diphenylmethane diisocyanate in workers with suspected sensitization affects exhaled nitric oxide. *Int Arch Occup Environ Health*. 2000;73:181-6.
29. Olin AC, Ljungqvist G, Bake B et al. Exhaled nitric oxide among pulp mill workers reporting gassing incidents involving ozone and chlorine dioxide. *Eur Respir J*. 1999; 14: 828-31.
30. Kharitonov SA, Wells AU, O'Connor BJ et al. Reduction in exhaled nitric oxide after a single dose of nebulised budesonide in patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996; 153: A799.
31. Kharitonov SA, Donnelly LE, Montuschi P et al. Dosage dependent onset and cessation of action of inhaled budesonide on exhaled nitric oxide and symptoms in mild asthma. *Thorax*. 2002; 57: 889-96.
32. Kharitonov SA, Yates DH, Barnes PJ. Inhaled glucocorticoids decrease nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996; 153: 454-7.
33. Abraham B, Antó JM, Barreiro E et al. The ENFUMOSA cross-sectional European multicenter study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. *Eur Respir J*. 2003;22:470-7.
34. Yates DH, Kharitonov SA, Barnes PJ. Effect of short and long acting inhaled beta2 agonists on exhaled nitric oxide in asthmatic patients. *Eur Respir J*. 1997; 10:1483-8.
35. Biasgaard H, Loland L, OJ JA. NO in exhaled air of asthmatic children is reduced by the leukotriene receptor antagonist montelukast. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 160:1227-31.
36. Lipworth BJ, Dempsey OJ, Aziz I, Wilson AM. Effects of adding a leukotriene antagonist or a long acting beta2 agonist in asthmatic patients with the glycine beta (2) adrenoreceptor genotype. *Am J Med*. 2000; 109:114-21.