

Participação do óxido nítrico na fisiopatologia da doença renal crônica

The participation of nitric oxide the pathophysiology of chronic kidney disease

André Luiz Baptista Galvão^{1*}; Marileda Bonafim Carvalho²

Resumo

O óxido nítrico (NO) é um radical livre, gasoso, inorgânico, que possui sete elétrons de nitrogênio e oito de oxigênio, possuindo um elétron desemparelhado. Este composto é produzido a partir da L-arginina por uma reação mediada pela enzima NO-sintase. Trata-se de um radical abundante que age em uma variedade de processos biológicos, em especial, quando produzido pelas células endoteliais desempenha um papel significativo no controle cardiovascular, como modulador da resistência vascular periférica e agregação plaquetária, possuindo também a função de neurotransmissor e de mediador de processos inflamatórios. Nos rins o NO tem sido considerado em muitas funções fisiológicas como: (a) regulação da hemodinâmica glomerular e da função tubuloglomerular; (b) participação na natriurese pressórica; (c) manutenção da perfusão medular; (d) inibição da reabsorção de sódio tubular; e (e) atuação como modulador da atividade do sistema nervoso simpático. Diante de tais funções, a ocorrência de sua deficiência está associada na doença renal crônica (DRC) em vasoconstrição e conseqüentemente hipertensão glomerular, hipertensão arterial sistêmica (HAS), proteinúria e progressão da disfunção renal. O presente trabalho possui como escopo descrever a participação do NO na fisiologia renal, bem como na fisiopatologia da DRC.

Palavras-chave: Creatinina, hipertensão, proteinúria

Abstract

Nitric oxide (NO) is a free radical gas, inorganic, which has seven electrons of nitrogen and oxygen eight, possessing an unpaired electron. This radical is produced from L-arginine by a reaction mediated by the enzyme NO synthase. NO it is about a radical of who acts abundant on a variety of biological processes, particularly when produced by endothelial cells plays a significant role in cardiovascular control, as a modulator of peripheral vascular resistance and platelet aggregation. This free radical has also a neurotransmitter and mediator of the immune system. NO kidney function has been considered in many physiological functions such as: (a) regulation of hemodynamics and glomerular function tubuloglomerular, (b) participation in pressure natriuresis (c) maintaining medullar perfusion (d) inhibiting sodium reabsorption tubular, and (e) acting as a modulator of the activity of the sympathetic nervous system. Given these functions, the occurrence of its deficiency is associated with chronic kidney disease (CKD) in vasoconstriction and consequently glomerular hypertension, high blood pressure (HBP), proteinuria and progression of renal dysfunction. This work has the scope to describe the role of NO in renal physiology and pathophysiology of CKD.

Key words: Creatinine, hypertension, proteinuria

¹ Prof. Dr., Centro Universitário de Rio Preto, UNIRP, São José do Rio Preto, SP. E-mail: andregalvao@hotmail.com

² Prof^ª Dr^ª, Faculdade de Ciências Agrárias e Medicina Veterinária/Universidade Estadual Paulista, FCAV/UNESP, Jaboticabal, SP. E-mail: marileda@fcav.unesp.br

* Autor para correspondência

Introdução

A biossíntese do óxido nítrico (NO) compreende das funções mais importantes do metabolismo da L-arginina no organismo. O NO é formado a partir do nitrogênio da guanidina presente na L-arginina, sob a ação catalítica da enzima sintase do NO, gerando concentrações equimolares de L-citrulina (BAYLIS, 2008). Desse modo, a síntese de NO ocorre a partir da ativação da enzima NO-sintase (NOS), que constitui em duas isoformas: a isoforma constitutiva (cNOS) e a induzível (iNOS) (FÖRSTERMANN; SESSA, 2011).

As cNOS são originalmente encontradas no endotélio e nos neurônios, sendo então denominadas de eNOS (NOS endotelial) e nNOS (NOS neuronal), respectivamente. A isoforma nNOS, também denominada de isoforma I ou β NOS é encontrada no cérebro, na medula espinhal, nos gânglios simpáticos, nas glândulas adrenais, nos neurônios e em outros grupos celulares como as células endoteliais do pulmões, útero, estômago, mácula densa, ilhota pancreática e da musculatura esquelética. A isoforma eNOS, rotineiramente denominada de isoforma III, está ligada à membrana das células endoteliais, bem como a adesão e agregação plaquetária. A eNOS pode ser encontrada em sinciciotrofoblastos, células epiteliais tubulares do rim, células intersticiais do cólon e hipocampo (MONCADA; PALMER; HIGGS, 1991; DAVIS et al., 2013).

Ambas as isoformas encontram-se presentes nas células, e são estimuladas por uma cascata bioquímica que pode ser dependente ou independente de íons de cálcio. No entanto, a ativação da NOS constitutiva é dependente da elevação de íons de cálcio nas células endoteliais (FÖRSTERMANN; SESSA, 2011).

A iNO ou isoforma NOSII é ativada a partir de alguns estímulos patológicos como: (a) lipopolissacarídeos bacterianos (LPS); (b) interleucina-1; (c) endotoxinas e (d) fator de necrose tumoral. Essa isoforma pode ser expressa em uma

grande variedade dos tipos celulares, incluindo macrófagos, linfócitos, neutrófilos, eosinófilos, células de Kupffer, hepatócitos e células endoteliais e são independentes de íons de cálcio para sua ativação. Uma das grandes diferenças entre a NOS constitutiva e a induzível é que a iNOS é capaz de liberar grandes quantidades de NO por períodos prolongados, podendo produzir efeitos exagerados, resultando em respostas tóxicas ao organismo, enquanto que a cNOS produz pequenas quantidades de NO e por um menor tempo (DAVIS et al., 2013).

Nos rins são descritos a presença da isoforma eNOS no endotélio vascular da alça de Henle ramo ascendente e ducto coletor, sendo encontradas também a isoforma nNOS na macula densa, arteríola aferente, alça de Henle ramo ascendente, cápsula glomerular e ducto coletor. A expressão da isoforma iNOS tem sido associada a condições específicas de inflamação (LEE, 2008).

Uma vez que o endotélio vascular representa o maior órgão do corpo, a redução da produção de NO é consequência da disfunção epitelial, sendo um dos fatores que contribuem para o aparecimento de doenças cardiovasculares (BAYLIS, 2008). A redução de NO promove a agregação plaquetária, hiperplasia e hipertrofia das células da musculatura lisa, acarretando em significativa redução da luz dos vasos e, conseqüentemente, a isquemia dos tecidos (FÖRSTERMANN; SESSA, 2011). Levine et al. (1990) e Viaro, Nobre e Evora (2000) demonstraram que o comprometimento do processo de relaxamento vascular depende da integridade do endotélio.

Baylis (2008) descreveu que a disfunção endotelial ocorre na doença renal crônica (DRC) em estágio terminal, entretanto o mesmo pode ocorrer desde o início do desenvolvimento desta enfermidade, estando relacionada com a hipertensão arterial sistêmica (HAS) e proteinúria. Portanto, descrever a participação do NO na fisiologia renal, bem como na fisiopatologia da DRC trata-se o objetivo do presente trabalho.

Síntese de NO

A ativação de NOS e consequente síntese de NO pelas células endoteliais ocorre a partir de estímulos, que podem ser químicos ou físicos. Os estímulos químicos são originados da interação de agonistas endógenos/exógenos com receptores específicos presentes nas células endoteliais, como acetilcolina, ATP e a bradicina. A interação agonista-receptor, na célula endotelial, promove a formação de inositol trifosfato (IP3) que, por sua vez, induz a liberação de íons cálcio do retículo endoplasmático, eleva as concentrações de cálcio intracelular, formando o complexo cálcio-camodulina, ativando a enzima NOS que atuam na L-arginina, gerando a formação de NO pelo endotélio (MONCADA; PALMER; HIGGS, 1991; PENG et al., 2011).

Boo e Jo (2005) descreveram que o estímulo físico para produção de NO nas células endoteliais, é realizado pela força que o sangue exerce sobre a parede das artérias, um estiramento pulsátil e distensão da parede de artérias que favorece a síntese de NO, denominada força de “shear stress”. O mecanismo pelo “shear stress” promove a formação de NO ainda não está completamente esclarecido, entretanto, sabe-se que as células edoteliais possuem mecanoreceptores, e que estes podem ativar diretamente as proteínas G, os canais de cálcio iônicos e as enzimas do grupo das proteínas quinases e fosfatases que irão desencadear a formação de segundos mensageiros, resultando em uma série de reações químicas, até a vasodilatação propriamente dita (PENG et al., 2011; FÖRSTERMANN; SESSA, 2011).

Desse modo, o tônus vascular é normalmente mantido por uma constante liberação de quantidades ínfimas de NO, sempre que há um aumento do atrito exercido pelas células circulantes através da pressão sanguínea sobre a camada endotelial do vaso (“shear-stress”) (FÖRSTERMANN; SESSA, 2011).

Participação do NO na fisiologia renal

Na função renal o NO é um importante modulador da taxa de filtração glomerular (TFG), entretanto não é um mediador direto. O NO produzido na mácula densa pela ativação da nNOS atenua a constrição da arteríola eferente, consequentemente a ausência desta ação, resulta em vasoconstrição, retenção de sódio e água induzindo a HAS (LEE, 2008).

Estudos demonstraram que o NO participa da adaptação renal na resposta de dietas em diferentes concentrações de sódio, facilitando a excreção de sódio e permitindo a manutenção da pressão arterial normal. Isto ocorre devido a mudanças na expressão da nNOS na macula densa, sendo que a restrição de sódio na dieta aumenta a sua expressão na macula densa e no córtex, enquanto que uma dieta rica em sódio reduz a sua expressão (LEE, 2008).

O NO possui um efeito inibidor sobre a reabsorção tubular de sódio, resultando em um aumento da excreção urinária e água e solutos. A ação do NO no transporte tubular pode variar em diferentes segmentos do néfron. O efeito inibitório do NO sobre a reabsorção tubular de sódio no túbulo proximal pode ser atribuído à diminuição apical da troca de Na^+/H^+ e reduzida atividade da $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{ATPase}$. Na alça de Henle ramo ascendente, o NO reduz a absorção de sódio por inibir $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}$ (NKCC2) e inibe a reabsorção de bicarbonato pela redução da atividade de Na^+/H^+ (LEE, 2008).

Na natriurese pressórica o NO têm sido implicado como mediador da excreção de sódio que ocorre em reposta ao aumento da pressão da artéria renal. O aumento da pressão de perfusão estimula a síntese de NO, devido ao aumento “shear stress” nas células endoteliais, e a quantidade de excreção urinária de nitrito se correlaciona positivamente com a excreção de sódio, indicando assim o aumento da atividade local do NO (LEE, 2008).

O sistema nervoso simpático possui um papel importante na regulação da hemodinâmica renal e homeostase de sódio. A síntese de NO pode diminuir o efeito vasoconstritor simpático. O NO também

intercede com aumento da reabsorção de tubular proximal de sódio, que ocorre com a estimulação do sistema simpático, sendo uma função rara, pois nesta situação o NO é responsável pela absorção de sódio (LEE, 2008).

Deficiência de NO na DRC e mecanismos compensatórios

Como causas prováveis da deficiência de NO na DRC podem ser atribuídas limitações na disponibilidade do substrato (L-arginina), devido sua diminuição na biossíntese renal e transporte diminuído de L-arginina em células endoteliais em pacientes urêmicos (BAYLIS, 2008).

Entretanto, a síntese total de L-arginina é preservada em pacientes com DRC até em estágio terminal (BAYLIS, 2008). As concentrações plasmáticas de L-arginina não se alteram significativamente em ratos com nefrectomia subtotal, quando comparados com ratos normais. Isto sugere que ocorre um aumento da síntese de L-arginina por néfron na massa renal remanescente e/ou aumento da síntese deste aminoácido de modo extrarrenal. O rim remanescente sofre hipertrofia após a ablação renal ou subtotal. Isto pode resultar em aumento da síntese de L-arginina por néfron, sendo um mecanismo adaptativo, para manter a produção renal de L-arginina em concentrações adequadas. O rim não é o único órgão responsável pela síntese de L-arginina (AIELLO et al., 1997). Estudos com cães demonstraram outros locais de produção de L-arginina, 40% desta ocorre extrarrenal (YU et al., 1996). As fontes da síntese L-arginina extrarrenal certamente incluem a regeneração de arginina a partir de L-citrulina produzida no intestino delgado, macrófagos e células endoteliais (TIAZENELLO et al., 1980; YU et al., 1996).

No cão, o seu metabolismo não difere dos seres humanos, deste modo, os cães podem constituir um excelente modelo experimental para no estudo da DRC em humanos (LEVILLAIN et al. 2008). Yu et al. (1996) e Levillain et al. (2008) demonstraram

que o plasma arterial do cão exibe níveis adequados de L-citrulina. As concentrações plasmáticas de L-citrulina em cães são suficientes para sustentar uma produção significativa de L-arginina para todo corpo, tal como é conhecido em outras espécies. Estes estudos demonstraram que mecanismos compensatórios mantêm a produção adequada de L-arginina e L-citrulina no cão e no homem, em condições de DRC. Lau et al. (2000) estudaram as concentrações plasmáticas de L-arginina e L-citrulina e a síntese de NO, em pacientes humanos com o diagnóstico inicial de hipertensão e estágio final da DRC. Como resultado foi observado que a síntese de L-arginina sistêmica é mantida nestes pacientes possivelmente devido a um aumento na disponibilidade de L-citrulina adaptativa. Além disso, a produção de NO nos pacientes com DRC foi significativamente maior quando comparada com indivíduos normais.

A concentração de L-arginina no plasma é considerada normal em pacientes com DRC. No entanto, se o transporte de L-arginina nas células endoteliais for comprometido pela condição sistêmica que induz a DRC, isso iria reduzir sua capacidade de ação intracelular e camuflar a disponibilidade de L-arginina (BAYLIS, 2008). Xiao et al. (2001) expôs células endoteliais em 20% de plasma urêmico, em cultura, e o transporte de L-arginina foi inibido. Xiao et al. (2001) e Wagner et al. (2001) observaram que após sete dias de exposição das células endoteliais no plasma urêmico ocorreu mudanças consideráveis de eNOS, sugerindo que a deficiência cumulativa do substrato L-arginina pode levar a limitação da produção de NO.

Xiao et al. (2001) descreveram que outros fatores podem atuar no transporte inibitório de L-arginina durante a uremia, uma vez que uma solução sintética de 5mmol/L de ureia não apresentou alterações sobre o transporte de L-arginina, enquanto que 5mmol/L de plasma humano urêmico, provocou uma inibição do significativa do transporte da L-arginina em células endoteliais em cultura.

Aiello et al. (1997) demonstraram em um modelo experimental de DRC induzida por redução da massa renal em ratos, que embora aconteça uma diminuição da produção renal de NO, ocorre um aumento na produção do mesmo de modo sistêmico, por aumento da NOS das células endoteliais dos vasos. Isto sugere que este aumento da atividade da NOS vascular pode ser causado por toxinas que se acumulam nos seres humanos e em animais com DRC, que estimulam a produção de NO em células endoteliais. Os autores sugerem que o aumento da atividade das isoformas de NOS pode ser um mecanismo de defesa contra a uremia.

A concentração elevada de inibidores da síntese de NO, em particular dimetil-argininas assimétricas (ADMA) também pode estar relacionado à diminuição da produção de NO em pacientes com DRC, (BAYLIS, 2008).

A concentração de ADMA é de grande importância no paciente com DRC em fase terminal, pois o risco do desenvolvimento de doenças cardiovasculares é potencializado quando a ADMA atinge 50% no plasma da concentração aceitável, sua elevação pode estar correlacionada com a proteinúria e com a HAS na DRC (BÖGER; ZOCCALI, 2003; CAGLAR et al, 2006).

Acreditava-se que o aumento de ADMA plasmática no paciente com DRC se tratava do reflexo da perda da capacidade de depuração renal, entretanto, Morrissey e Klahr, (1997) descreveram que pouco do ADMA é excretado de forma inalterada pelos rins, pois em sua maioria sofre a ação e degradação das enzimas dimetilarginina dimethylaminohidrolase (DDAH).

As enzimas DDAH são encontradas em maiores concentrações nos rins, fígado e nos vasos sanguíneos. As concentrações de ADMA podem ser controladas pela atividade da DDAH, influenciando na produção de NO, uma vez que foi demonstrada em estudos em camundongos que a elevação de DDAH produz NO em excesso e hipotensão (CASELLAS, 1978).

Estudos realizados demonstraram que a concentração plasmática de ADMA pode ser variável em pacientes com DRC e não está correlacionada com a severidade da enfermidade (SARAN et al., 2003) e muito menos com a concentração de creatinina sérica (FLECK et al., 2001). Kielstein et al. (2002) demonstraram elevações consistentes de ADMA plasmática em pacientes com DRC em estágios 1-5, sem correlação com a concentração plasmática de creatinina.

Interação entre o estresse oxidativo e NO na DRC

A toxicidade do NO se faz presente particularmente em condições de estresse oxidativo, pela geração de espécies reativas do oxigênio (ERO) e deficiência do sistema antioxidante (DUSSE; VIEIRA; CARVALHO, 2003).

O estresse oxidativo nos vasos sanguíneos contribui para as doenças tromboembólicas. O NO produzido pela eNOS induz a produção da enzima superóxido dismutase (SOD) na camada muscular do vaso e extracelular diminuindo de radicais superóxidos (O_2^-) disponível e, conseqüentemente, a produção de peróxinitrico ($ONOO^-$). O NO também induz a síntese de ferritina, que se liga a íons ferro livre e previne a geração de O_2^- . Contudo, em condições de comprometimento do endotélio vascular, os macrófagos ativados produzem O_2^- , expressam iNOS e produzem NO. Desse modo, são produzidos $ONOO^-$ e radical hidroxila (OH^-), comprometendo mais a integridade tissular, favorecendo a ativação da coagulação e contribuindo para obstrução da luz vascular (DUSSE; VIEIRA; CARVALHO, 2003).

Um aumento da atividade da ERO faz com que a regulação de eNOS nas células endoteliais fique comprometida, limitando a disponibilidade do NO. Nesta condição a inibição da eNOS não só diminui o diâmetro luminal basal das arteríolas, mas também aumenta a resposta de vasoconstritores como a Angiotensina II (AII), sugerindo que o NO antagoniza a ação constritora da AII (LEE, 2008).

Inflamação, hipertensão arterial, proteinúria e NO na DRC

A participação das ERO contribuem para HAS, proteinúria e progressão da DRC. Nestas condições fatores comuns estão associados a instalação do processo inflamatório, como: (a) AII; (b) produção de ERO; (c) retenção de sódio; (d) participação do sistema nervoso simpático; (e) aldosterona e (f) “shear stress”. O processo inflamatório envolvido com estes fatores promove vasoconstrição, elevação da pressão arterial e disfunção endotelial (HARRISON et al., 2011).

Estudos realizados em humanos, cães e camundongos demonstraram que a AII promove aumento da atividade de linfócitos T e macrófagos no endotélio vascular, bem como, o aumento na liberação de substâncias quimiotáticas. Ambos os eventos estimulam a instalação do processo inflamatório, causando a disfunção endotelial, produção de ERO, diminuição da disponibilidade de NO, hipertrofia e hiperplasia da parede dos vasos, conseqüentemente vasoconstrição, hipertensão e progressão da DRC (HARRISON, 2013; SCHIFFRIN, 2013). Adicionalmente, Rosenson (2010) demonstrou que administração de infusão de sódio aumenta a AII e liberação de mediadores inflamatórios no túbulo contorcido proximal.

Outros estudos realizados demonstraram que a AII aumenta a atividade simpática no baço, que por sua vez, promove aumento da atividade dos linfócitos T circulantes e liberação de substâncias quimiotáticas, resultando em aumento modesto da frequência cardíaca e da pressão arterial. No entanto, este estímulo de forma prolongada pode desencadear o início da disfunção endotelial, seguida de HAS e dano renal (HARRISON et al., 2011).

A aldosterona também estimula a instalação do processo inflamatório a partir da sua conjugação aos receptores mineralocorticóides, resultando em diminuição na produção de NO e aumento de ERO. Nesta condição, as ERO aumentam a atividade

pró-inflamatória, com a liberação de substâncias quimiotáticas, promovendo o aumento da atividade de linfócitos T e macrófagos, causando disfunção endotelial e fibrose tecidual. Esta atividade contribui para HAS, progressão da DRC e hipertrofia do ventrículo esquerdo (BROWN, 2013).

Aiello et al. (1997) estudaram ratos com DRC induzida por redução da massa renal e referiram que, ao contrário do rim, na circulação sistêmica ocorre um aumento da síntese de NO, devido ao aumento na expressão de eNOS, que não se limita ao endotélio vascular, o aumento de sua atividade também foi detectado nas células da musculatura lisa dos grandes vasos. Nesta situação, a justificativa inclui que a alteração na tensão de um estiramento pulsátil e distensão da parede de artérias que favorece a síntese de NO nas células endoteliais, mecanismo semelhante ao da hipertensão (AIELLO et al., 1997). Pittner et al (2005) e Araújo e Welch (2006) consideram que na condição disfunção renal, o controle da pressão arterial se tornar mais dependente da resistência periférica. Estes autores sugerem que o “shear stress”, estimula a produção de NO sistemicamente pelo endotélio vascular. Nava et al. (1998) estudaram o papel do NO no sistema cardiovascular em ratos com hipertensão arterial espontânea, e relataram que a NOS das células endoteliais do coração e as cNOS das arteríolas aumentam sua atividade, resultando aumento da concentração de NO plasmático nos ratos hipertensos, quando comparados aos ratos normais. No entanto, neste estudo foi constatado que o NO produzido não é capaz de estimular uma vasodilatação adequada. Tatematsu et al. (2007) estudaram a DRC induzida em por heminefrectomia e de cinco sextos nefrectomia em cães, mesmo com a lesão renal e redução da TFG os cães estudados permaneceram normotensos e apresentaram a redução plasmática de NO. Neste estudo, a justificativa da redução da concentração plasmática de NO pelos autores, foi o não desenvolvimento da hipertensão arterial sistêmica nos animais estudados.

Yokokawa et al. (1995) relataram o aumento da produção de NO, determinada através das concentrações de nitrato, em pacientes humanos em estágio terminal de DRC e episódios de hipotensão induzida pela hemodiálise. Komeno et al. (2004) estudaram o papel do NO em episódios de hipotensão na hemodiálise em cães com DRC induzida, e relataram a ocorrência da hipotensão associada ao aumento gradual do NO plasmático, sugerindo que a produção em excesso de NO ocorre devido a condição de uremia, que estimula a atividade da iNOS, mediada pela IL-1 e TFN.

Adicionalmente, a ativação crônica do sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) provoca proteinúria em decorrência de hipertensão e aumento da permeabilidade capilar glomerular, além da membrana de expressão de nefrina (CAMPBELL, 2013). Proteínas presentes na urina são tóxicas para os túbulos e podem provocar inflamação tubulointersticial (SCOTT, 2008).

Recentes estudos realizado por Jankowski et al. (2007) e Lautner et al. (2013) descobriram um novo componente do SRAA, um peptídeo denominado de alamandina, que se eleva conforme a progressão da DRC em ratos, camundongos e humanos. Este peptídeo possui ação vasodilatadora por incremento do NO, entretanto, sua via de formação permanece desconhecida.

Interação entre hiperfosfatemia e NO na DRC

A hiperfosfatemia e o aumento do fosfato de cálcio são fatores importantes em pacientes urêmicos, entretanto, devido a particularidade das células endoteliais serem susceptíveis a lesões induzida por estes compostos, ambos promovem a apoptose celular em decorrência do aumento da produção de ERO e diminuição da produção de NO (PENG et al., 2011).

Particularidades da determinação plasmática de NO na DRC

A detecção do NO em amostras biológicas apresenta um desafio, em função de sua pequena concentração e sua meia vida extremamente curta. Desse modo, a determinação deste composto pode ser estimada de forma indireta, através da dosagem plasmática ou urinária de nitrito e nitrato utilizando-se metodologias complexas, como a quimioluminescência (DUSSE; VIEIRA; CARVALHO, 2003).

Existem diversas limitações para a determinação de nitrato e nitrito em sangue, destacando-se: sua meia vida no plasma é de cerca de 1 hora e 30 minutos, sendo então excretados na urina; desse modo seus valores são dependentes da integridade do funcionamento renal (VASCONCELOS et al., 2007).

Estudos demonstraram que a concentração plasmática elevada de nitrito e nitrato em pacientes com DRC em estágio final, possa estar associada devido à diminuição da excreção de nitrito e nitrato via rins (SCHMIDT et al, 1999;. SCHMIDT; BAYLIS, 2000). Blum et al. (1998) estudaram três grupos de pacientes humanos com graus diferentes de disfunção renal, e demonstraram que a elevação plasmática de nitrato/nitrito está correlacionada com diminuição da TFG. Neste estudo, referiram também o aumento plasmático de NO significativo nos pacientes com DRC, quando comparados a indivíduos normais. Os autores concluíram que na DRC em estágio terminal, ocorre uma deficiência de NO, mas que ocorre o aumento de nitrato/nitrito por diminuição da excreção renal. Desse modo, metodologias que utilizam o nitrato/nitrito para mensurar o NO plasmático, podem obter índices altos de NO, não por um aumento de sua produção, mas sim devido à diminuição da excreção nitrato/nitrito pelos rins.

Modlinger, Wilcox e Aslam (2004) descreveram que para mensuração de NO em pacientes com DRC,

a metodologia mais adequada para tal condição, consiste na taxa de conversão da [¹⁵N]-L-arginina para [¹⁵N]-L-citrulina ou [¹⁵N]-NO_x.

Considerações Finais

As informações disponíveis sobre a produção de NO sistêmico em pacientes com DRC em humanos e animais, são conflitantes, desse modo se torna necessário a realização de estudos adicionais e mais aprofundados sobre o assunto, bem como o desenvolvimento de metodologias específicas para determinação de NO na condição de comprometimento da função renal. Na medicina veterinária os estudos são escassos. O conhecimento da participação do NO na progressão da DRC, pode auxiliar na compreensão de mecanismos fisiopatológicos de tal enfermidade ainda não esclarecidos.

Referências

- AIELLO, S.; NORIS, M.; TODESCHINI, M.; ZAPPELLA, S.; FOGLIENI, G.; BENIGNI, A.; CORNA, D. Z.; CAVALLOTTI, D.; REMUZZI, G. Renal and systemic nitric oxide synthesis in rats with renal mass reduction. *Kidney International*, New York, v. 52, n. 1, p. 171-181, 1997.
- ARAÚJO, M.; WELCH, W. J. Oxidative stress and nitric oxide in kidney function. *Nephrology and Hypertension*, Boston, v. 15, n. 1, p. 72-77, 2006.
- BAYLIS, C. Nitric oxide deficiency in chronic kidney disease. *American Journal of Physiology – Renal Physiology*, Bethesda, v. 294, n. 1, p. F1-F9, 2008.
- BLUM, M.; YACHNIN, T.; WOLLMAN, Y.; CHERNILHOVSKY, T.; PEER, G.; GROSS-KOPF, I.; KAPLAN, E.; SILVERBERG, D.; CABILI, S.; LAINA, A. Low oxide nitric production in patients with chronic renal failure. *Nephron*, New York, v. 79, n. 3, p. 265-268, 1998.
- BÖGER, R. J.; ZOCCALI, C. ADMA: a novel risk factor that explains excess cardiovascular event rate in patients with end-stage renal disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, Dallas, v. 4, n. 1, p. 23-28, 2003.
- BOO, Y. C.; JO, H. Flow-dependent regulation of endothelial nitric oxide synthase: role of protein-kinase. *American Journal of Physiology – Renal Physiology*, Bethesda, v. 285, n. 3, p. C499-C508, 2005.
- BROWN, N. J. Contribution of aldosterone to cardiovascular and renal inflammation and fibrosis. *Nature reviews practice – Nephrology*, London, v. 9, n. 8, p. 459-468, 2013.
- CAGLAR, K.; YILMAZ, M. I.; SONMEZ, A.; CAKIR, E.; KAYA, A.; ACIKEL, C.; EYILETEN, T.; YENICESU, M.; OGUZ, Y.; BILGI, C.; OKTENLI, C.; VURAL, A.; ZOCCALI, C. ADMA, proteinúria, and insulin resistance in non-diabetic stage 1 chronic kidney disease. *Kidney International*, New York, v. 70, n. 4, p. 781-787, 2006.
- CAMPBELL, D. J. Evolving concepts of the renin – angiotensina system: do intravenous and subcutaneous angiotensina II increased blood pressure by different mechanisms? *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, Oxford, v. 40, n. 8, p. 560-570, 2013.
- CASELLAS, P.; JEATEUR, P. Protein methylation in animal cells. II Inhibition of S-adenosyl-L-homocysteine. *Biochimica et Biophysica Acta*, Amsterdam, v. 519, n. 1, p. 255-268, 1978.
- DAVIS, D.; W.; LEWIS, M. L.; QI, W.; HART, D. A.; SMITH, F. G. Age dependent expression and distribution of nitric oxide (NO) synthase isoforms in the ovine kidney. *Open Journal of Molecular and Integrative Physiology*, Hubei, v. 3, n. 2, p. 61-70, 2013.
- DUSSE, L. M. S.; VIEIRA, L. M.; CARVALHO, M. G. Revisão sobre óxido nítrico. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, Rio de Janeiro, v. 39, n. 4, p. 343-350, 2003.
- FÖRSTERMANN, U.; SESSA, W. Nitric oxide synthases: regulation and function. *European Heart Journal*, Oxford, v. 31, n. 33, p. 829-837, 2011.
- FLECK, C.; JANZ, A.; SHEITZER, F.; KARGE, E.; SCHWERTFEGER, M.; STEIN, G. Serum concentrations of asymmetric (ADMA), and symmetric (SDMA) dimethylarginine in renal failure patients. *Kidney international*, New York, v. 59, n. 78, p. S14-S18, 2001.
- HARRISON, D. G.; GUZIK, T. J.; LOB, H. E.; MADHUR, M. S.; MARVAR, P. J.; THABET, S. R.; VINH, A.; WEYAND, C. M. Inflammation, immunity, and hypertension. *Hypertension*, Dallas, v. 57, n. 2, p. 132-140, 2011.

- HARRISON, D. G. The mosaic theory revisited: common molecular mechanisms coordinating diverse organ and cellular events in hypertension. *Journal of the American Society of Hypertension*, New York, v. 7, n. 1, p. 68-74, 2013.
- JANKOWSKI, V.; VANHOLDER, R.; GIET, M. V. D.; KARADOGAN, S.; GOBOM, J.; FURKET, J. OKSCHE, A.; KRAUSE, E.; TRAN, T. N. A.; TEPEL, M.; SCHUCHARDT, M.; SCHÜTER, H.; WIEDON, A.; BEYERMANN, M.; BADER, M.; TODIRAS, M.; JANKOWSKI, J. Mass-spectrometric identification of a novel angiotensin peptide in human plasma. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, Dallas, v. 27, n. 2, p. 297-302, 2007.
- KIELSTEIN, J. T.; BOGER, R. H.; BODE-BOGER, S. M.; FROLICH, J. C.; HALLER, H.; RITZ, E.; FLISER, D. Marked increase of asymmetric dimethylarginine in patients with incipient primary chronic renal disease. *Journal of the American Society Nephrology*, Washington, v. 13, n. 1, p. 170-176, 2002.
- KOMENO, M.; AKIMOTO, A.; FUJITA, T.; ARAMAKI, T.; AOKI, M.; SHIMADA, T.; OHASHI, F. Role of nitric oxide in hemodialysis – related hypotension in an experimental renal dysfunction dog model. *The Journal of Veterinary Medical Science*, Tokyo, v. 66, n. 1, p. 53-57, 2004.
- LAU, T.; OWEN, W.; YU, Y. M.; NOVISKI, N.; LYONS, J.; ZURAKOWSKI, D.; TSAY, R.; AJAMI, A.; YOUNG, V.; CASTILHO, L. Arginine, citrulline, and nitric oxide metabolism in end-stage disease patients. *The Journal of Clinical Investigation*, New Haven, v. 105, n. 9, p. 1217-1225, 2000.
- LAUTNER, R. Q.; VILLELA, D. C.; FRAGA-SILVA, R.; SILVA, N.; VERANO-GRAGA, V.; COSTA-FRAGA, F.; JANKOWSKI, V.; SOUZA, F. S.; ALZAMORA, A.; SOARES, E.; KJEDSEN, C. B. F.; OLIVEIRA, A.; BRAGA, J.; SAVERGNININ, S.; MAIA, G.; PELUSO, A. B.; PASSOS-SILVA, D.; FERREIRA, A. F.; ALVES, F.; MARTINS, A.; RAIZADA, M.; PAULA, R.; MOTTA-SANTOS, D.; PIMENTA, F. K. A.; ALENINA, N.; SINISTERRA, R.; BADER, M.; CAMPAGNOLE-SANTOS, M. L.; SANTOS, R. A. S. Discovery and characterization of Alamandine – a novel component of the renin-angiotensin system. *Circulation Research*, Baltimore, v. 112, n. 11, p. 1104-1111, 2013.
- LEE, J. U. Nitric oxide in kidney: its physiological role and pathophysiological implications. *Electrolyte & Blood Pressure*, Korean, v. 6, n. 27, p. 27-34, 2008.
- LEVILLAIN, O.; RABIER, D.; DUCLOS, B.; GAUDREAU, P.; VINAY, P. L-arginine metabolism in dog kidney and isolated nephron segments. *Metabolism: clinical and experimental*, New York, v. 57, n. 1, p. 9-23, 2008.
- LEVINE, B.; KALMAN, J.; MAYER, L.; FILLIT, H. M.; PACHER, M. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *The New England Journal of Medicine*, Boston, v. 323, n. 4, p. 236-241, 1990.
- MODLINGER, P. S.; WILCOX, C. S.; ASLAM, S. Nitric oxide, oxidative stress, and progression of chronic renal failure. *Seminars in Nephrology*, New York, v. 24, n. 4, p. 354-365, 2004.
- MONCADA, S.; PALMER, R. M.; HIGGS, E. A. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, Bethesda, v. 43, n. 2, p. 109-142, 1991.
- MORRISSEY, J. J.; KLAHR, S. Arginine activation of nitric oxide synthase in endothelial cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, Washington, v. 109, n. 36, p. 51-57, 1997.
- NAVA, E.; FARRÉ, A.; MORENO, C. A.; SANTOS, C.; PIERRE, M.; FRANCESCO, C.; LÜSCHER, T. F. Alterations to the nitric oxide pathway in the spontaneously hypertensive rat. *Journal of Hypertension*, London, v. 16, n. 5, p. 609-615, 1998.
- PENG, A.; WU, T.; ZENG, C.; RAKHEJA, D.; ZHU, J.; YE, J.; HUTCHESON, J.; VARIZI, N. D.; LIU, Z.; MOHAN, C.; ZHOU, X. J. Adverse effects of simulated hyper and hypo phosphatemia on endothelial cell function and viability. *Public Library of Science One*, San Francisco, v. 6, n. 8, p. e23268, 2011.
- PITTNER, J.; WOLGAST, M.; CASELLAS, D.; PERSSON, A. E. G. Increased shear stress – released NO and decreased endothelial calcium in rat isolated perfused juxtamedullary nephrons. *Kidney International*, New York, v. 67, n. 1, p. 227-236, 2005.
- ROSENSON, R. S. Statin in atherosclerosis: lipid – lowering agents with antioxidant capabilities. *Journal of Atherosclerosis Research*, Amsterdam, v. 173, n. 1, p. 1-12, 2004.
- SARAN, R.; NOVAK, J. E.; DESAI, A.; ABDULHAYOUGLU, E.; WARREN, J. S.; BUSTAMI, R.; HANDELMAN, G. J.; BARBATO, D.; WEITZEL, W. D.; D’ALECY, L. G.; RAJAGOPALAN, S. Impact of vitamin E on plasma asymmetric dimethylarginine (ADMA) in chronic kidney disease (CKD): a pilot study. *Nephrology, Dialysis, Transplantation*, Oxford, v. 18, n. 1, p. 2415-2420, 2003.

- SCHIFFRIN, E. L. The immune system: role in hypertension. *The Canadian Journal of Cardiology*, Oxford, v. 29, n. 5, p. 543-548, 2013.
- SCHMIDT, R. J.; YOKOTA, S.; TRACY, T. S.; SORKIN, M. I.; BAYLIS, C. Nitric oxide production in low in end-stage renal disease patients on peritoneal dialysis. *American Journal of Physiology – Renal Physiology*, Bethesda, v. 276, n. 5, p. F794-F797, 1999.
- SCHMIDT, R. J.; BAYLIS, C. Total nitric oxide production is low in patients with chronic renal disease. *Kidney International*, New York, v. 58, n. 3, p. 1261-1266. 2000.
- SCOTT, A. N. D. Oxidative stress and chronic kidney disease. *Veterinary Clinics of North American Small Animal Practice*, New York, v. 38, n. 1, p. 157-166, 2008.
- TATEMATSU, S.; WAKINO, S.; KANDA, T.; HOMMA, K.; YOSHIOKA, K.; HASEGAWA, K.; NAOKI, S.; KIMOTO, M.; SARUTA, T.; HAYACHI, K. Role of nitric oxide – producing and – degrading pathways in coronary endothelial dysfunction in chronic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology*, Washington, v. 18, n. 3, p. 741-749, 2007.
- TIAZENELLO, A.; FERRARI, G.; GARIBOTTO, G.; GURRERI, C.; ROBAUDO, C. Renal metabolism of amino acid and ammonia in subjects with normal renal function and in patients with chronic renal insufficiency. *The Journal of Clinical Investigation*, Duke, v. 65, n. 5, p. 1162-1173, 1980.
- VASCONCELOS, S. M. L.; GOULART, M. O. F.; MOURA, J. B. F.; BENFATO, V. M.; KUBOTA, L. T. Espécies reativas do oxigênio e de nitrogênio, antioxidantes e marcadores de dano oxidativo em sangue humano: principais métodos analíticos para sua determinação. *Química Nova*, São Paulo, v. 30, n. 5, p. 1323-1338, 2007.
- VIARO, F.; NOBRE, F.; EVORA, P. R. Expressão das óxido nítrico sintase na fisiologia das doenças cardiovasculares. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, Ribeirão Preto, v. 74, n. 4, p. 365-379, 2000.
- WAGNER, L.; KLEIN, J. D.; SANDS, J. M.; BAYLIS, C. Urea transports are distributed in endothelial cells and mediate inhibition of L-arginine transport. *American Journal of Physiology – Renal Physiology*, Bethesda, v. 283, n. 3, p. F578-F582, 2001.
- XIAO, S.; WAGNER, L.; MAHANEY, J.; BAYLIS, C. Uremic levels of urea inhibit L-arginine transport in cultured endothelial cells. *American Journal of Physiology – Renal Physiology*, Bethesda, v. 280, n. 6, p. F989-F995, 2001.
- YOKOKAWA, K.; MANKUS, R.; SAKLAVEN, M. G.; KOHNO, M.; YASUNARI, K.; MINAMI, M.; HORIO, T.; TAKEDA, T.; MANDEL, A. K. Increased nitric oxide production in patients with hypotension during hemodialysis. *The Journal American Medicine*, Philadelphia, v. 1, n. 123, p. 35-37, 1995.
- YU, Y. M.; BURKER, J. F.; TOMPKINS, R.; YOUNG, V. Quantitative aspects of interorgan relation among arginine and citrulline metabolism. *American Journal of Physiology – Endocrinology and Metabolism*, Bethesda, v. 34, n. 271, p. E1098-E1109, 1996.