

Óxido Nítrico: Precursores e Morfofuncionamento

Nitric Oxide: Precursors and Morphofunction

El Óxido Nítrico: Precursores y Morfofuncionales

Diego Andreazzi Duarte¹

¹Enfermeiro. Doutorando em Clínica Médica - Laboratório de Fisiopatologia Renal – N.M.E.C./ UNICAMP, SP.

RESUMO

Com o objetivo reconhecer o NO e seus precursores, bem como seu morfo-funcionamento estrutural, foi realizado uma revisão bibliográfica por meio de pesquisa de artigos indexados nas bases científicas: Bireme, LILACS, SciELO, PubMed e MEDLINE. A amostra constituiu de 18 (dezoito) artigos, dentre estes, foram selecionados 7 (sete) artigos para fundamentação teórica básica (grupo relevante 1) e 2 (dois) artigos para fundamentação teórica complementar (grupo relevante 2). Somente 9 (nove) artigos foram descartados do estudo (grupo não relevante) pelo critério “relevância temática”. Com base no achados, conclui-se que o NO é um dos mais importantes sistemas do organismo, sendo essencial para o desenvolvimento das ações vitais, mantenedoras e regulatórias, seja como mensageiro, seja como agonista. Sendo assim, o não funcionamento deste sistema pode gerar diversos problemas secundários e inúmeros processos infuncionais orgânicos.

PALAVRAS-CHAVE: Sistema óxido nítrico, Nitrito, Nitrato, Óxido nítrico sintase, Vasodilatação.

ABSTRACT

With the objective to recognize IN and its precursors, as well as its structural morfofunctioning, was carried through a bibliographical revision by means of article research indexados in the scientific bases: Bireme, LILACS, SciELO, PubMed and MEDLINE. The sample constituted of 18 (eighteen) articles, amongst these, had been selected 7 (seven) articles for basic theoretical recital (excellent group 1) and 2 (two) articles complementary theoretical recital (excellent group 2). 9 (nine) articles had only been discarded of the study (not excellent group) for the criterion “thematic relevance”. On the basis of the findings, are concluded that IN It he is one of the most important systems of the organism, being essential for the development of vital,

regulatory the actions, either as messenger, either as agonist. Being thus, not the functioning of this system can general diverse secondary problems and innumerable organic processes.

KEYWORD: System nitric oxide, nitrite, nitrate, nitric oxide synthase, Vasodilation.

RESUMEN

Con el objetivo de reconocer el NO y sus precursores, así como su comportamiento morfológico y estructural se llevó a cabo a través de una revisión bibliográfica de artículos de investigación publicados en la documentación científica BIREME, LILACS, SciELO, PubMed y MEDLINE. La muestra estuvo constituida por 18 (dieciocho) artículos, entre estos, se seleccionaron siete (7) los artículos teóricos básicos (grupo pertinentes 1) y 2 (dos) artículos complementarios teórico (grupos de relevancia 2). Sólo el 9 (nueve) elementos fueron descartados del estudio (grupo carece de importancia) por el criterio de "pertinencia". Basándose en los resultados, se concluye que el NO es uno de los sistemas del cuerpo más importante, es esencial para el desarrollo de acciones vitales, los patrocinadores y los reguladores, ya sea como un mensajero, ya sea como un agonista. Así, el sistema actual puede pequeños problemas por lo general no varias y numerosas infuncionais procesos orgánicos.

PALABRAS CLAVE: Sistema de óxido nítrico, nitrito, nitrato, óxido nítrico sintasa, la vasodilatación.

1. INTRODUÇÃO

Uma simples e pequena molécula, considerada uma dentre as menores produzidas pelos mamíferos, tem efeitos fascinantes desde a manutenção inicial da vida, através do controle da circulação placentária, ou a indução do início da vida através da regulação das contrações uterinas no trabalho de parto, como também efeitos letais demonstráveis, por exemplo, no choque séptico (FLORA FBZ, 2000).

O NO é um importante neurotransmissor com capacidade potencializadora, atuante no funcionamento da memória e do aprendizado, podendo também ter ações endócrinas, autócrinas e parácrinas (VIANO F, NOBRE F e EVORA RPB, 2000). Com sua ação na imuno-regulação, está presente na inflamação e nos mecanismos de autoimunidade (DUSSE LMS, VIEIRA LM e CARVALHO MG, 2003). Esta molécula tem revolucionado e obrigado cientistas a desenvolver novas teorias e desvendar novos mecanismos sobre o

papel do NO na fisiologia humana, principalmente nas área da neurologia, cardiologia, nefrologia e gastroenterologia, afirma Cequeira NF e Yosshida WB, 2002.

A primeira evidência da existência de óxidos de nitrogênio em atividades metabólicas foi evidenciada no início da década de 80, através de experimentos que demonstraram a produção de nitratos em camundongos *germ-free* (CHATKIN J, DJUPESLAND P, QIAN W, HAIGHT J e ZAMEL N). Em 1985 demonstrou-se que macrófagos ativados por lipopossacárides bacterianos eram capazes de levar à produção de nitritos e nitratos (DUSSE LMS, VIEIRA LM e CARVALHO MG, 2003). NE mesmo ano, Furchgott investigava um fator vasodilatador associado ao endotélio vascular (*endothelium-derived relaxing factor - EDRF5*), poucos anos mais tarde concluiu-se ser o NO responsável pela atividade biológica do EDRF (KNOBEL E, 2006).

Com o objetivo de reconhecer o NO e os precursores moleculares fundamentais para seu morfofuncionamento estrutural, foi realizado um estudo de revisão bibliográfica.

2. MÉTODOS

Trata-se de um estudo descritivo e analítico de revisão bibliográfica, realizado por meio de pesquisa em livros e artigos indexados nas bases científicas: Bireme, LILACS, SciELO, PubMed e MEDLINE. O critério para a seleção foi baseado na relevância temática, onde foram utilizados os seguintes descritores: *sistema óxido nítrico, precursores, funções morfoestruturais*.

Após a pesquisa bibliográfica, os artigos foram analisados e divididos em três grupos: grupo relevante 1, selecionado para a fundamentação teórica básica; grupo relevante 2, selecionados para a fundamentação teórica complementar e sem critério em específico e grupo não relevante, excluído do estudo.

3. RESULTADOS

Para este estudo foi obtida a amostra constituiu de 18 (dezoito) artigos, dentre estes, foram selecionados 7 (sete) artigos para fundamentação teórica básica (grupo relevante 1) e 2 (dois) artigos para fundamentação teórica complementar (grupo relevante 2). Somente 9 (nove) artigos foram descartados do estudo (grupo não relevante) pelo critério “relevância temática”.

Contudo, foi possível descrever o NO e os precursores moleculares fundamentais para seu morfofuncionamento estrutural.

4. ÓXIDO NÍTRICO: PERCURSORES E FUNCIONAMENTO

O NO é uma molécula gasosa simples, habitualmente encontrada no ar atmosférico em pequenas quantidades, além de altamente tóxica devido à presença de radical livre (elétron extra) que a torna um agente químico altamente reativo (MATHEUS ME, 2003). Quando diluído, o NO tem uma meia vida plasmática de menos de 10 segundos devido a sua rápida oxidação a nitrito e nitrato. Pois o NO, ao diluir-se no sangue, liga-se à hemoglobina e outras proteínas que contém o núcleo heme, levando ao término de sua atividade biológica (FLORA FBZ, 2000).

Síntese

Várias células são capazes de sintetizar o NO através de hemoproteínas da família citocromo P450-like, denominada óxido nítrico-sintase (*nitric oxide synthase* - NOS). As NOS são dependentes de O₂, NADPH, flavinas e biopterinas para exercer sua atividade (MATHEUS ME, 2003). Até o momento, foram isoladas e clonadas três isoenzimas envolvidas na atividade do ON, mas a NOS é a principal enzima responsável pela síntese

do NO, sendo duas constitutivas em determinadas células e uma induzível, recebendo as siglas respectivas de cNOS e iNOS. Todas as três isoenzimas apresentam semelhança morfoestrutural, porém reguladas de modo diverso e induzidas a partir de genes localizados nos cromossomos 7 (isoforma I), 12 (isoforma II) e 17 (isoforma III) (CEQUEIRA NF e YOSSHIDA WB, 2002).

Isoenzimas

A cNOS ou Isoforma I está presente no cérebro, sua purificação se deu inicialmente no cerebelo de camundongos e de porcos. Alguns autores a denominam também de bNOS (*brain NO synthase*) ou nNOS (*neuronal NO synthase*) (DUSSE LMS, VIEIRA LM e CARVALHO MG, 2003).

A iNOS ou Isoforma II não está presente de modo habitual, sendo induzida nos macrófagos e outras células por lipopolisacárides bacterianos e/ou citoquinas. Esta isoenzima também é encontrada na literatura com o nome de macNOS (*macrophage NO synthase*) (FIORETTO JR, 2003). Diversos grupos de estudos clonaram a iNOS também em músculo liso, hepatócitos de camundongo e em hepatócitos humanos. Alguns autores consideram que qualquer célula do organismo tem a capacidade de produzir iNOS sob estímulos apropriados. Uma vez induzida, a iNOS é capaz de produzir NO por um longo período, caracterizando seu envolvimento em vários processos patológicos (VIANO F, NOBRE F e EVORA RPB, 2000; MATHEUS ME, 2003).

Segundo Evora PRB (2002), o alto nível de NO produzido por macrófagos ou por neutrófilos ou outras células ativadas, que deveria ser tóxico para micróbios, parasitas ou células tumorais, pode também lesar células saudáveis vizinhas, sendo este mecanismo responsável pela maioria de processos inflamatórios e auto-imunes.

A eNOS ou Isoforma III é expressa constitutivamente nas células endoteliais podendo também ser chamada cNOS ou EC-NOS (*endothelial constitutive NO synthase*) (FLORA FBZ, 2000).

Morfofuncionamento

As funções do NO até hoje elucidadas são complexas e antagônicas. Uma das principais características desta molécula é que conforme a concentração ou depuração tecidual, esta, possui a capacidade de ser benéfica ou potencialmente tóxica ao organismo, afirma (KNOBEL E, 2006). Devido a essa característica, alguns autores como Flora FBZ (2000), denominam o NO como uma “faca de dois gumes” (*double-edgedsword*).

O NO também age como um importante mensageiro intercelular dos seres humanos (EVORA PRB, 2002). Este mecanismo de sinalização intercelular, em geral, é realizado através de receptores de membrana na célula alvo, sendo esses, habitualmente, transmembranosos interligados ao citoplasma, onde ao serem ativados, desencadeando uma “cascata enzimática” de sinais intracelulares, resultando na finalização de uma mudança na célula (VIANO F, NOBRE F e EVORA RPB, 2000). Pelas suas características químicas de alta difusibilidade, a sinalização do NO é exercida diretamente em nível intracelular, sem a necessidade de receptores transmembranosos. Devido à sua penetração intracelular sem intermediários membranosos, o organismo utiliza o NO em funções fisiológicas em que é necessária uma resposta rápida (CEQUEIRA NF e YOSSHIDA WB, 2002).

O NO está presente em vários fenômenos fisiomoleculares, como vasorelaxamento dependente do endotélio, citotoxicidade mediada por macrófagos, adesão e agregação plaquetária, relaxamento do corpo cavernoso peniano humano, regulação da pressão sanguínea basal, depressão sináptica em longo prazo, potencialização da transmissão sináptica em longo prazo, microcirculação medular e glomerular e prevenção de

piloroespasmo em estenose pilórica hipertrófica infantil (CHATKIN J et al., 2000). A atividade do NO foi evidenciada em endotélio, cerebelo, nervos não adrenérgicos não colinérgicos (NANC), macrófagos, neutrófilos, rins, células epiteliais pulmonares, mucosa gastrintestinal e miocárdio. O NO também pode ser responsável pela vasodilatação presente na angiogênese fisiológica ou patológica, como no caso de tumores (FLORA FBZ, 2000).

O NO tem alta afinidade com o grupo heme, encontrado em proteínas intracelulares (óxido nítrico sintase, cicloxigenase e guanilato ciclase) e também se liga a grupos -SH, formando tiol10, que é um gás incolor e estável, moderadamente solúvel em água, sua meia vida varia de 3 a 60 segundos, mas pode ser maior devido ao ambiente do NO, concentração de O₂ e O₂- (DUSSE LMS, VIEIRA LM e CARVALHO MG, 2003).

Com tudo, o NO está presente em diversas atividades Biofisiológicas, seja maléfica ou benéfica, sendo muito utilizado pelo organismo em atividades necessárias de uma resposta rápida, devido a sua penetração intracelular desnecessária de intermediários membranosos e sua viabilidade diante da aferência morfofuncional.

5. CONCLUSÃO

Com base nos achados, conclui-se que o NO é um dos mais importantes sistemas do organismo, sendo essencial para o desenvolvimento das ações vitais e mantenedoras regulatórias, seja como mensageiro ou como agonista. Sendo assim, o não funcionamento deste sistema pode gerar diversos problemas secundários e inúmeros processos infuncionais do organismo. Além do mais, esta molécula tem gerado inúmeras dúvidas e sugerido discussões entre cientistas sobre os reais mecanismos do NO na fisiologia humana, principalmente nas áreas da neurologia, cardiologia, nefrologia e gastroenterologia, assim, há a necessidade da realização de novos estudos para um maior entendimento acerca das funções e atividades basais do ON.

REFERÊNCIAS

1. CEQUEIRA NF e YOSSHIDA WB. **Óxido nítrico. revisão.** Acta Cirúrgica Brasileira - Vol 17 (6) 2002 – 417.
2. CHATKIN J, DJUPESLAND P, QIAN W, HAIGHT J e ZAMEL N. **Óxido nítrico exalado no diagnóstico e acompanhamento das doenças respiratórias.** J. Pneumologia vol.26 no.1 São Paulo Jan./Feb. 2000.
3. DUSSE LMS, VIEIRA LM e CARVALHO MG. **Revisão sobre óxido nítrico.** Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial. Rio de Janeiro, v. 39, n. 4, 2003.
4. EVORA PRB. **O impacto científico da descoberta do óxido nítrico como vasodilatador e antitrombótico endógeno.** Arq. bras. cardiol;61(1):3-5, jul. 2002.
5. FIORETTO JR. **Uso do óxido nítrico em pediatria.** Jornal de Pediatria - Vol.79, Supl.2, 2003.
6. FLORA FBZ. **Óxido nítrico: o simples mensageiro percorrendo a complexidade. Metabolismo, síntese e funções.** Rev Ass Med Brasil 2000; 46(3): 265-71.
7. KNOBEL E. **Óxido Nítrico e Sepsé.** Arq Bras Cardiol volume 67, (nº 4), 2006.
8. MATHEUS ME. **Ação de extratos do açaí (*Euterpe oleracea* Mart.) sobre a produção de óxido nítrico em células RAW 264.7.** Rev. bras. farmacogn. 2003, vol.13, suppl.1, pp. 3-5.

9. VIANO F, NOBRE F e EVORA RPB. **Expressão das Óxido Nítrico Sintetases na Fisiopatologia das Doenças Cardiovasculares.** Arq Bras Cardiol volume 74, (nº 4), 2000.

Recebido em: 13/12/2010

Aceito em: 23/02/2011

Endereço para correspondência: Rua Joaquim Chavasco, 1111 – Bairro São Judas Tadeu - Ouro Fino – MG. CEP.: 37570-000. acervosaude@uol.com.br