

Desempenho do óxido nítrico na sepse: uma revisão de escopo

Performance of nitric oxide in sepsis: a scoping review

Desempeño del óxido nítrico en la sepsis: una revisión de alcance

Neireana Florêncio Vieira¹  <https://orcid.org/0000-0002-2752-0415>Tais Pagliuco Barbosa¹  <https://orcid.org/0000-0002-5626-4529>Evelin Capellari Cárnio¹  <https://orcid.org/0000-0002-8735-4252>

Como citar:

Vieira NF, Barbosa TP, Cárnio EC. Desempenho do óxido nítrico na sepse: uma revisão de escopo. Acta Paul Enferm. 2024;37:eAPE000512.

DOI

<http://dx.doi.org/10.37689/acta-ape/2024AR0000512>



Descritores

Sepse; Choque séptico; Óxido nítrico; Insuficiência de múltiplos órgãos; Gravidade do paciente

Keywords

Sepsis; Septic shock; Nitric oxide; Multiple organ failure; Patient acuity

Descriptorios

Sepse; Choque séptico; Óxido nítrico; Insuficiência multiorgânica; Gravedad del paciente

Submetido

17 de Março de 2023

Aceito

16 de Outubro de 2023

Autor correspondente

Neireana Florêncio Vieira
E-mail: nfvieira30@gmail.com

Editor Associado (Avaliação pelos pares):

Marcia Barbieri
(<https://orcid.org/0000-0002-4662-1983>)
Escola Paulista de Enfermagem, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

Resumo

Objetivo: Mapear as evidências disponíveis sobre as ações do óxido nítrico na fisiopatologia da sepse e sua relação com a gravidade de pacientes sépticos.

Método: Revisão de escopo de acordo com a metodologia do *Joanna Briggs Institute*. Realizou-se busca por estudos que evidenciaram as ações do óxido nítrico na sepse e se o seu aumento está associado à gravidade de pacientes sépticos. Dois revisores independentes fizeram o mapeamento das informações utilizando um instrumento de extração de dados previamente elaborado. Os dados foram analisados quanto à sua relevância, sendo posteriormente extraídos e sintetizados.

Resultados: De 1342 estudos, 11 foram incluídos na revisão. O primeiro foi publicado em 2017 e o último, em 2022. A maioria foi desenvolvida nos Estados Unidos, na China e na Alemanha. Os estudos apresentaram informações referentes as ações do óxido nítrico, sintetizando sua biodisponibilidade e os inibidores endógenos relacionados a sua produção, além de abordarem a relação do óxido nítrico com a gravidade da sepse.

Conclusão: A produção de óxido nítrico fisiológico durante a sepse atua como protetor vascular, principalmente na microcirculação, porém, em altas concentrações, contribui para a disfunção vascular, que subverte a fisiologia da regulação da pressão arterial, causando profunda vasodilatação e hipotensão refratária e aumentando a gravidade de pacientes sépticos.

Abstract

Objective: Map the available evidence on the actions of nitric oxide in the pathophysiology of sepsis and its relationship with the severity of sepsis in patients.

Method: Scoping review following the *Joanna Briggs Institute methodology*. A search was carried out for studies that highlighted the actions of nitric oxide in sepsis, informing whether its increase is associated with the severity of sepsis in patients. Two independent reviewers mapped the information using a previously designed data extraction instrument. The data was analyzed for its relevance and then extracted and synthesized.

Results: Eleven of 1342 studies were included in the review. The first of them was published in 2017 and the last in 2022. Most of them were developed in the USA, China, and Germany. Studies have reported the actions and bioavailability of nitric oxide and endogenous inhibitors related to its production, and related nitric oxide to the severity of sepsis.

Conclusion: The physiological production of nitric oxide during sepsis acts as a vascular protector, mainly in the microcirculation but contributes to vascular dysfunction in high concentrations, subverting the regulation of blood pressure, causing deep vasodilation and refractory hypotension, and increasing the severity of sepsis in patients.

¹Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brasil.

Conflitos de interesse: nada a declarar.

Resumen

Objetivo: Mapear las evidencias disponibles sobre las acciones del óxido nítrico en la fisiopatología de la sepsis y su relación con la gravedad de pacientes sépticos.

Métodos: Revisión de alcance de acuerdo con la metodología del *Joanna Briggs Institute*. Se realizó una búsqueda de estudios que evidenciaron las acciones del óxido nítrico en la sepsis y si su aumento estaba asociado a la gravedad de pacientes sépticos. Dos revisores independientes hicieron el mapeo de la información utilizando un instrumento de extracción de datos previamente elaborado. Los datos se analizaron respecto a su relevancia, para luego extraerlos y sintetizarlos.

Resultados: De 1342 estudios, se incluyeron 11 en la revisión. El primero fue publicado en 2017 y el último en 2022. La mayoría se realizó en Estados Unidos, China y Alemania. Los estudios presentaron información referente a las acciones del óxido nítrico, sintetizando su biodisponibilidad y los inhibidores endógenos relacionados con su producción, además de abordar la relación del óxido nítrico con la gravedad de la sepsis.

Conclusión: La producción de óxido nítrico fisiológico durante la sepsis actúa como protector vascular, principalmente en la microcirculación. Sin embargo, en altas concentraciones, contribuye a la disfunción vascular, que subvierte la fisiología de la regulación de la presión arterial, causa una profunda vasodilatación e hipotensión refractaria y aumenta la gravedad de pacientes sépticos.

Registro da revisão de escopo no Open Science Framework: <https://doi.org/10.17605/OSF.IO/MXDK2>

Introdução

A sepse e o choque séptico são importantes problemas de saúde global, sendo considerados duas das principais causas de perda de saúde e afeta milhões de pessoas em todo o mundo a cada ano.⁽¹⁾ A sepse é um sério problema recorrente nos ambientes hospitalares, especialmente nas unidades de terapia intensiva (UTI).⁽²⁾

No Brasil, a sepse é responsável por quase todas as internações em unidades de terapia intensiva. O número de mortes relacionadas com a sepse hospitalar aumentou em cerca de 6% de 2000 a 2010. Nas unidades de terapia intensiva brasileiras, são altas as taxas de incidência, prevalência e mortalidade por sepse, resultando em estimativa de mais de 200 mil óbitos em pacientes adultos com sepse tratados em UTI por ano no Brasil.⁽³⁾

O Terceiro Consenso Internacional de Definições de Sepse e Choque Séptico (Sepsis-3) definiu a sepse como uma disfunção orgânica com risco de vida causada pela resposta desregulada do hospedeiro à infecção. A sepse é uma das principais causas de mortalidade entre pacientes na unidade de terapia intensiva, e alterações nos níveis séricos de óxido nítrico (ON) têm sido associadas à mortalidade de pacientes críticos.^(4,5)

O aumento de ON no estágio tardio da sepse desempenha função de mediador da perda do tônus vascular (vasoplegia), resultando em vasodilatação refratária e aumento da gravidade durante a sepse.⁽⁵⁾ Altos níveis de citocinas produzidas no estresse oxidativo, que causam a produção amplificada de ON e possíveis efeitos deletérios às células pela elevação

da vasodilatação e da hipotensão, podem ser fatores relacionados à gravidade da sepse.⁽⁶⁾

A sepse e o choque séptico são caracterizados por múltiplas anormalidades cardiovasculares e por provável lesão celular, que requer maior compreensão no reconhecimento dos sintomas da sepse.⁽⁵⁾ É dentro desse quadro fisiopatológico complexo da sepse que as ações do ON devem ser discutidas e compreendidas, sendo o objetivo desta revisão mapear as evidências disponíveis sobre o desempenho do ON na fisiopatologia da sepse e sua relação com a gravidade de pacientes sépticos.

Métodos

Trata-se de um estudo de revisão de escopo, conforme o método de revisão proposto pelo *Joanna Briggs Institute* (JBI) e descrito de acordo com as recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews* (PRISMA-ScR) Check-list.⁽⁷⁾ Esse tipo de revisão é utilizado para mapear evidências que apoiam determinadas áreas de conhecimento, clarificar áreas de pesquisa e identificar lacunas do conhecimento.⁽⁸⁾

Para elaboração da questão de revisão cumpriram-se as fases recomendadas pelo *Institute Joanna Briggs (JBI)*, com a identificação da questão e busca por estudos relevantes seguindo as etapas: definição dos objetivos e questões do estudo; desenvolvimento dos critérios de inclusão e exclusão; elaboração de estratégia de busca e seleção de artigos, identi-

ficação, seleção, extração, mapeamento de dados e apresentação dos resultados.

Para a definição de busca adotou-se a estratégia PCC (População, Conceito e Contexto). Foram definidos P como pacientes com sepse/choque séptico; C como ON e C como durante a sepse. Com base nessas definições foi estabelecida as perguntas norteadoras: “Quais são as evidências científicas sobre o desempenho do óxido nítrico na fisiopatologia da sepse? O nitrato plasmático aumentado durante a sepse está associado a maior gravidade em pacientes sépticos?”

A coleta de dados foi realizada no período de Novembro a Dezembro de 2022, nas seguintes bases de dados: *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (Medline), *National Library of Medicine* (PubMed), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs), e EMBASE. Também foi acessada a biblioteca virtual *Scientific Electronic Library e Online* (SciELO) como fonte adicional.

Termos advindos do *Medical Subject Headings* (MeSH) foram adotados para a busca: *sepsis, shock septic, nitric oxide, nitric oxide sintase, dysfunction, multiple organ failure e patient acuity*. A combinação dos descritores foi feita com uso dos operadores booleanos *AND* (combinação restritiva) e *OR* (combinação aditiva). Também foi acessada a biblioteca virtual *Scientific Electronic Library e Online* (SciELO) como fonte adicional, conforme mostra o Quadro 1.

Quadro 1. Estratégia de busca nas bases de dados

Base	Estratégia
Medline / PubMed	("sepsis" AND "nitric oxide"), ("sepsis" AND "nitric oxide" AND "dysfunction"), ("sepsis" AND "nitric oxide" AND "multiple organ failure") ("sepsis" AND "nitric oxide" OR "nitric oxide sintase"), ("nitric oxide" AND "patient acuity" AND "sepsis"), ("nitric oxide" AND "patient acuity" AND "Shock septic").
LILACS	("sepsis" AND "nitric oxide"), ("sepsis" AND "nitric oxide" AND "multiple organ failure") ("sepsis" AND "nitric oxide" OR "nitric oxide sintase"), ("nitric oxide" AND "patient acuity" AND "Shock septic").
EMBASE	("sepsis" AND "nitric oxide"), ("sepsis" AND "nitric oxide" AND "multiple organ failure"), ("nitric oxide" AND "patient acuity" AND "sepsis").
SCIELO	("sepsis" AND "nitric oxide"), ("sepsis" AND "nitric oxide" AND "multiple organ failure"), ("nitric oxide" AND "patient acuity" AND "sepsis"), ("nitric oxide" AND "patient acuity" AND "Shock septic").

Os critérios de elegibilidade foram: estudos publicados em inglês e português nos últimos 5 anos, realizados com pacientes adultos e maiores de 18 anos, e os desenvolvidos com animais em laboratório que abordassem como temática o desempe-

nho ou comportamento do ON na sepse. Foram incluídos estudos primários clínicos quantitativos, revisão sistemática/integrativa, ensaio clínico, estudos randomizados e pesquisas básicas. Excluíram-se revisões narrativas, textos da internet, editoriais, livros e documentos e artigos não disponibilizados na íntegra nas bases de dados e artigos duplicados.

A seleção dos estudos de acordo com o título e o resumo foi realizada por meio da ferramenta digital Rayyan QCR.⁽⁹⁾ Posteriormente, os dois revisores realizaram a leitura de maneira independente e cega dos títulos e resumos, a fim de reduzir a possibilidade de viés interpretativo. Após a leitura e avaliação crítica dos textos na íntegra dos estudos pré-selecionados os que não estavam de acordo com os critérios de elegibilidade foram excluídos. Após a seleção, os estudos foram enviados para o gerenciador de bibliografias Mendeley.

Um instrumento para extração dos dados foi elaborado, e o mapeamento das informações foi realizado por dois pesquisadores independentes. Foram registradas as seguintes informações de cada artigo: autores e ano, país onde foi realizado, objetivo e o desenho do estudo. O protocolo dessa revisão de escopo está registrado no Open Science.

Resultados

Foram encontrados 1342 artigos nas bases de dados com potencial para elegibilidade, tendo sido descartados 251 por apresentarem duplicidade; 1091 estudos passaram pela análise do título e resumo, e após esta análise foram excluídos 1.037 artigos. Em seguida, apenas 54 foram selecionados para leitura na íntegra. Após a leitura para avaliação de elegibilidade, 15 estudos foram selecionados, e 4 foram excluídos por não responderem as questões norteadoras, permanecendo 11 na amostra final, conforme mostra a figura 1. Os resultados da extração das informações dos estudos incluídos são apresentados no quadro 2.

No que se refere às características dos 11 estudos selecionados, o primeiro foi publicado em 2017, e os demais até 2022. A maior produção ocorreu no ano de 2021, com três artigos. Os países onde foram produzidos os estudos foram Estados Unidos (n=2),

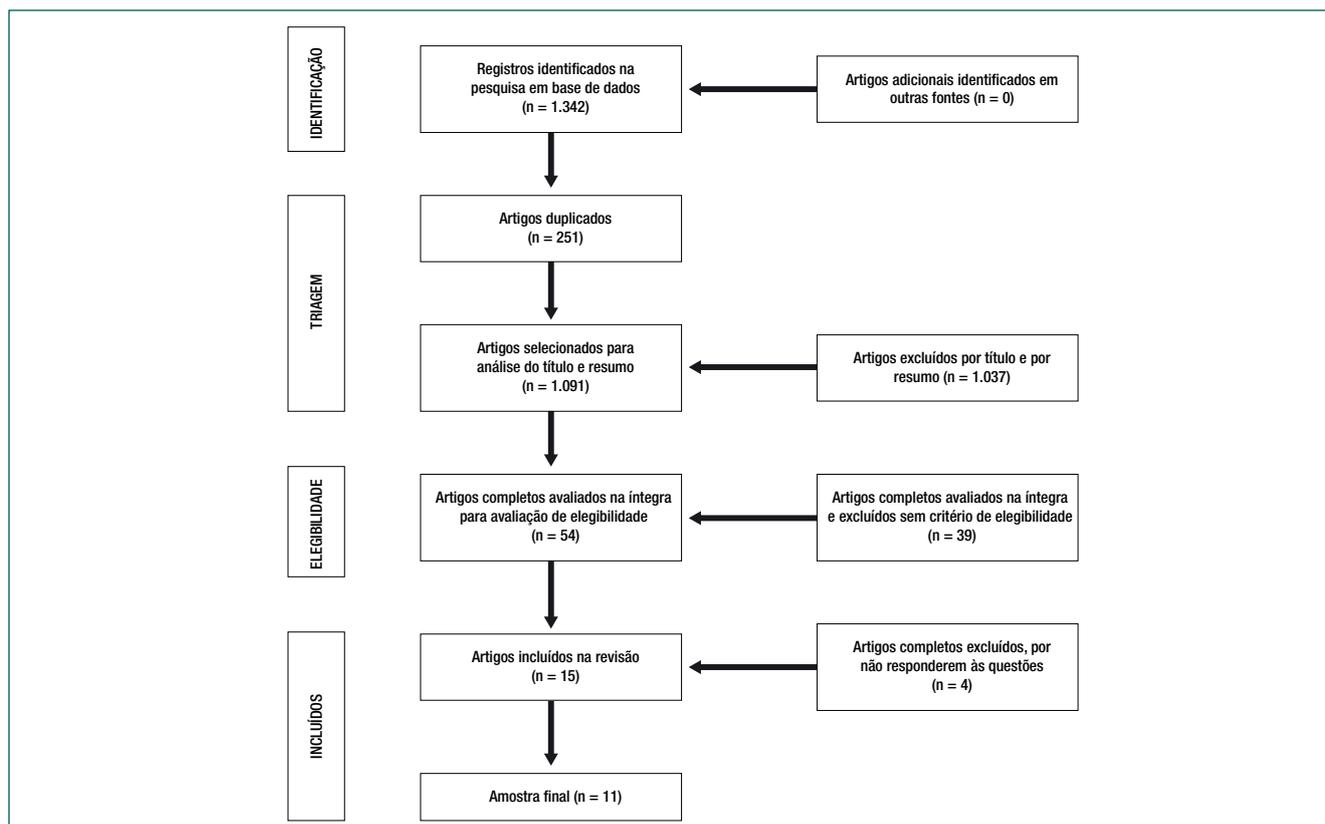


Figura 1. Processo de identificação e seleção dos estudos incluídos

Quadro 2. Características dos estudos obtidos sobre o desempenho do óxido nítrico na sepse

Autor Ano de Publicação Nº Citação	País do Estudo	Objetivo	Desenho do estudo
Yu MH, Chen MH, Han F, Li Q, Sun RH, Tu YX. 2018 ⁽⁵⁾	China	Avaliar os níveis séricos de amiloide A (SAA) e óxido nítrico em comparação com os marcadores preditivos de proteína C reativa (PCR) e escore APACHE II em grupos de pacientes com choque séptico e pacientes com choque não sépticos.	Estudo Randomizado
Kumar S, Gupta E, SrivastavaVK, Kaushik S, Saxena J, Goyal LK, et al. 2019 ⁽⁶⁾	Índia	Avaliar as ligações entre estresse nitrosativo e citocinas pró-inflamatórias e correlacionar com a gravidade da sepse e disfunção orgânica associada.	Estudo Randomizado
Bath PM, Coleman CM, Gordon AL, Lim WS, Webb AJ. 2021 ⁽¹⁰⁾	Inglaterra	Evidenciar em estudos in vitro, in vivo e estudos clínicos de fase inicial da atividade do óxido nítrico em infecções virais, bacterianas, protozoárias e fúngicas.	Revisão Integrativa
Winkler MS, Kluge S, Holzmann M, Moritz E, Robbe L, Bauer A. et al. 2017 ⁽¹¹⁾	Alemanha	Investigar se as concentrações de marcadores substitutos para a biodisponibilidade do NO estão associadas à gravidade da sepse.	Estudo Randomizado
Porrini C, Ramarao N, Tran SL. 2020 ⁽¹²⁾	França	Conhecer as funções benéficas ou prejudicial do óxido nítrico para humanos, bactérias patogênicas e microbiota, e os mecanismos utilizados por cada organismo para produzir, utilizar ou resistir ao óxido nítrico.	Revisão Integrativa
Webber RJ, Sweet RM, Webber DS. 2019 ⁽¹³⁾	EUA	Analisar a iNOS (óxido nítrico sintase induzível) plasmática como um biomarcador precoce e específico para o início da sepse.	Ensaio Clínico
Hu S, Pi Q, Xu X, Yan J, Guo Y, Tan W. et al. 2021 ⁽¹⁴⁾	China	Explorar o desempenho do eNOS na disfunção endotelial induzida pela sepse em camundongos sépticos e em modelos celulares.	Estudo Randomizado
Singh J, Lee Y, Kellum JA. 2022 ⁽¹⁵⁾	EUA	Evidenciar se a redução da dimetilarginina assimétrica (ADMA) em pacientes com sepse poderia ser uma abordagem terapêutica potencial para atenuar o dano progressivo aos órgãos e a mortalidade na sepse.	Revisão Integrativa
Dao VTV, Elbatrek MH, Fuch T, Gradler U, Schmidt HHWW, Shah, AM. et al. 2021 ⁽¹⁶⁾	Alemanha	Mapear os efeitos da inibição do óxido nítrico na prática clínica em pacientes sépticos.	Revisão Integrativa
Takatani Y, Ono K, Suzuki H, Inaba M, Sawada M, Matsuda N. 2018 ⁽¹⁷⁾	Japão	Analisar os níveis plasmáticos de óxido nítrico e sua relação com a temperatura corporal entre duas espécies de camundongos com sepse.	Estudo Experimental
Oliveira FRMB, Assreyu J, Sordi R. 2022 ⁽¹⁸⁾	Brasil	Conhecer os mecanismos fisiopatológicos do óxido nítrico na lesão renal aguda associada a sepse.	Revisão Integrativa

China (n=2), Alemanha (n=2) e com um artigo cada para Japão, Índia, Inglaterra, França e Brasil. Todos foram publicados em língua inglesa, sendo

que 45,4% eram revisão integrativa e 36,3% com abordagem de estudo randomizado. Em relação à população estudada, quatro estudos foram pesquisa

clínica conduzida com pessoas adultas em unidades de terapia intensiva; dois foram realizados com animais em laboratório; e cinco eram estudos de revisão integrativa, que foram importantes para o conhecimento das ações e da funcionalidade do ON. Após a síntese dos artigos selecionados, a discussão foi baseada na biossíntese e na biodisponibilidade do ON; nos inibidores endógenos da produção de ON; e na relação entre ON e a gravidade da sepse.

Discussão

Os achados desta revisão demonstraram que as concentrações aumentadas de ON em pacientes com sepse e choque séptico podem estar relacionadas com a gravidade deles. Embora o ON desempenhe ações relevantes na fisiologia da sepse, seu aumento pode causar efeitos deletérios às células durante a sepse.

O ON é um gás de vida curta no sangue e uma molécula de sinalização chave, que modula as respostas vasculares, neuronais, inflamatórias e imunes. Sua produção é mediada por três isoformas de ON sintase (NOS): duas consideradas constitutivas, as isoformas neuronal (nNOS/NOS1) e a endotelial (eNOS/NOS3), que medeiam amplamente a neurotransmissão, a citotoxicidade e a regulação vascular. Dentro das células, o ON interage com a respiração mitocondrial, ativa vias reguladoras metabólicas e reduz o estresse oxidativo.⁽¹⁰⁾

E a outra isoforma corresponde a NOS induzível (iNOS/NOS2) que são expressas pelo sistema imunológico em resposta de endotoxina e citocinas do processo inflamatório e produz uma quantidade de ON muito maior que as isoformas constitutivas, destacando que a atividade antimicrobiana endógena é amplamente mediada por altas concentrações locais de ON produzidas pela iNOS.⁽¹¹⁾

A produção de ON pela iNOS tem função essencial na defesa do hospedeiro contra organismos infecciosos e atividade antitumoral. No entanto, a produção prolongada e o acúmulo de ON podem ter consequências patológicas, pois sua produção excessiva está ligada à inflamação persistente.⁽¹²⁾

No início da sepse, observa-se também a presença de iNOS plasmático associado a microvesículas

(MV-iNOS) extracelulares, que produzem quantidades tóxicas de ON, resultando em disfunção orgânica. É importante ressaltar que as MV-iNOS encontradas no plasma permanecem inativadas, mas, ao se instalarem em células receptoras suscetíveis, produzem quantidade de ON tóxico dentro da célula, causando morte celular.⁽¹³⁾

Sabe-se que a produção fisiológica de ON pela expressão de eNOS exerce papel protetor na microcirculação, devido à sua capacidade de induzir a vasodilatação, para equilibrar a pressão arterial na presença de estresse ou cisalhamento do vaso sanguíneo, mas, na fase tardia da sepse, é observada uma vasodilatação microvascular prejudicada, pela diminuição de ON derivado de eNOS, contribuindo, assim, para a gravidade da microcirculação.⁽¹⁴⁾

Cabe destacar que, em pacientes com sepse, a hiperprodução de ON pela iNOS, em condições de endotoxemia, lipopolissacarídeos microbianos e citocinas pró-inflamatórias, pode levar ao aumento da vasodilatação e queda da pressão arterial, hiporreatividade endotelial a vasopressores convencionais e disfunção miocárdica.⁽¹⁵⁻¹⁹⁾

A disfunção endotelial induzida pela sepse é uma síndrome multifacetada, que inclui comprometimento da coagulação, fibrinólise, permeabilidade, recrutamento de leucócitos e tônus vascular, resultando em alteração na biodisponibilidade de ON derivado de eNOS. Portanto, as células endoteliais são, sem dúvida, um fator importante na resposta sistêmica à infecção e ao início da falência de órgãos.⁽²⁰⁾

É importante ressaltar que, durante a sepse, a biodisponibilidade endógena de ON também pode diminuir devido aos níveis elevados dos inibidores de NOS, como a dimetilarginina assimétrica e a dimetilarginina simétrica, sendo que esses inibidores desempenham papel importante na fisiopatologia da sepse, mas também podem estar associados a desfechos ruins em pacientes com sepse.^(15,21)

A diminuição da produção de ON devido ao aumento de dimetilarginina assimétrica consequentemente diminuiria a hipotensão, que seria um benefício durante a sepse, porém pode diminuir também a proteção microvascular e a resposta imune inata.⁽¹¹⁾ Por outro lado, a inibição de longo prazo de NOS

pode ser muito arriscada devido aos efeitos na eNOS, em particular para pacientes com riscos cardiovasculares ou doenças metabólicas e renais, pois o ON fisiológico derivado da eNOS é considerado um protetor microvascular, e sua inibição deve ser evitada.⁽¹⁶⁾

Estudo realizado com 141 pacientes internados em um hospital com choque séptico por infecção necrotizante de tecidos moles não evidenciou diferença no nível de ON nos pacientes com choque séptico, mas apresentou correlação positiva entre dimetilarginina assimétrica e o escore *Sequential Sepsis Organ Failure Assessment* (SOFA) desses pacientes, inferindo maior gravidade dos pacientes em consequência da diminuição do ON fisiológico e também maior risco de morrer nos primeiros 28 dias de internação hospitalar.⁽²²⁾

Portanto, a compreensão dos efeitos do ON durante a sepse ainda é complexa, pois, da mesma forma que o aumento da concentração de ON encontrado em pacientes sépticos se associa com a gravidade e o óbito,⁽²³⁾ a inibição também pode levar à falha na microcirculação. Essa inibição também pode levar à falência de órgãos e óbito, pois induz disfunção microvascular, levando à redução da perfusão e à entrega de oxigênio aos órgãos, estado pró-inflamatório e pró-trombótico no endotélio, liberação de citocinas inflamatórias, estresse oxidativo e disfunção mitocondrial.⁽¹⁵⁾

Estudos realizados em pacientes com sepse, internados em unidade de terapia intensiva, evidenciaram correlação positiva entre o ON e o escore de pontuação de mortalidade estimada *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation* (APACHE II), inferindo que o ON aumentado pode refletir a gravidade da sepse, bem como o grau de disfunção de múltiplos órgãos.^(5,6)

Em estudo, realizado na China em 2018, os autores compararam o nível de ON entre pacientes com choque séptico e pacientes com choque não sépticos e evidenciaram que o nível de concentração de ON em pacientes sépticos é maior no estágio inicial e permanece até 3 dias pós-diagnóstico.⁽⁵⁾

Porém, estudo realizado com camundongos mostrou que altos níveis de NO são encontrados na fase tardia da sepse. Nesse estudo, foi observada melhora da mortalidade após a injeção por via intravenosa, com inibidor seletivo de iNOS 1400W

(0,5mg/kg) no momento da indução da sepse; 6 horas depois, observou-se que 40% dos camundongos sobreviveram por mais de 7 dias.⁽¹⁷⁾

Assim, nos estágios iniciais da sepse, estresse oxidativo, inflamação e níveis séricos de ON aumentados podem refletir na gravidade de pacientes com sepse. O aumento da concentração de ON desempenha papel de mediador da perda do tônus vascular (vasoplegia) e contribui para a depressão miocárdica observada no estágio tardio da sepse, representando o aumento da gravidade e a exacerbação da sepse.^(5,23)

Estudos mostram altos níveis de ON em pacientes com sepse, que vieram a óbito e apresentaram disfunção hemodinâmica. A produção elevada contribui para uma hipotensão refratária associada à sepse e também para a lesão de órgãos específicos em casos de superprodução de ON, assim como está associada ao comprometimento da função pulmonar, intestinal e hepática, bem como à insuficiência renal.^(23,24)

Cabe destacar que a sepse também é uma das principais causas de lesão renal aguda, e o aumento do ON está envolvido em vários mecanismos dessa disfunção das células endoteliais, como as alterações microcirculatórias e o estresse oxidativo. As isoformas endoteliais eNOS e nNOS são as principais fontes de ON em condições basais no controle da perfusão renal, porém a iNOS aumenta a produção de ON durante a sepse, e sua superexpressão no córtex renal resulta em isquemia medular.⁽¹⁸⁾

Pode-se inferir que o aumento do ON pode estar relacionado como um biomarcador de gravidade em pacientes com sepse e prever resultados clínicos deles, sendo necessário na prática clínica reconhecer precocemente os sinais de alerta da sepse para nortear os cuidados assistenciais aos pacientes sépticos.⁽⁵⁾

Considerando esses aspectos, este estudo teve como contribuição levantar as principais funções do ON na fisiopatologia da sepse e suas ações na gravidade de pacientes sépticos.

Esta revisão de escopo apresenta como limitações o fato de terem sido encontrados poucos estudos que relacionaram o ON com a gravidade de pacientes com sepse e choque séptico, visto também que estudos descrevem o aumento do ON na sepse, mas poucos correlacionam com escores de gravidade de pacientes críticos.

Conclusão

O conjunto de evidências apresentado nesta revisão mostrou a importância da produção do óxido nítrico fisiológico durante a sepse como um protetor vascular, principalmente na microcirculação, porém, em altas concentrações, durante a sepse, ele desempenha ação crítica na disfunção vascular, que subverte a fisiologia da regulação da pressão arterial, causando profunda vasodilatação e hipotensão refratária e aumentando a gravidade de pacientes sépticos. Observaram-se níveis plasmáticos de óxido nítrico mais altos em pacientes com sepse que apresentaram disfunção hemodinâmica e vieram a óbito, reforçando que o aumento dos níveis séricos reflete a gravidade da sepse. Portanto, conhecer as atribuições do óxido nítrico na fisiopatologia da sepse deve ser considerado relevante para estudos que envolvem pacientes sépticos, como também compreender sobre a possibilidade do óxido nítrico se caracterizar como um biomarcador de gravidade na sepse.

Referências

- Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, et al. Incidência e mortalidade mundiais, regionais e nacionais de sepse, 1990–2017: dados do Global Burden of Disease Study. Tradução de Flávia Machado. São Paulo: Instituto Latino Americano de Sepse; 2020 [citado 2023 Jul 28]. Disponível em: https://ilas.org.br/?jet_download=2832
- Aquino RL, Inacio AC, Diogo Filho A, Araújo LB. Sepse em pacientes com lesão renal aguda severa. *Rev Enferm UFPE Online*. 2017;11(12):4845.
- Machado FR, Cavalcanti AB, Bozza FA, Ferreira EM, Angotti Carrara FS, Sousa JL, Caixeta N, Salomao R, Angus DC, Pontes Azevedo LC; SPREAD Investigators; Latin American Sepsis Institute Network. The epidemiology of sepsis in Brazilian intensive care units (the Sepsis PREvalence Assessment Database, SPREAD): an observational study. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(11):1180-9.
- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-10.
- Yu MH, Chen MH, Han F, Li Q, Sun RH, Tu YX. Prognostic value of the biomarkers serum amyloid A and nitric oxide in patients with sepsis. *Int Immunopharmacol*. 2018;62:287-92.
- Kumar S, Gupta E, Srivastava VK, Kaushik S, Saxena J, Goyal LK, et al. Nitrosative stress and cytokines are linked with the severity of sepsis and organ dysfunction. *Br J Biomed Sci*. 2019;76(1):29-34.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009;6(7):1000097.
- Peters MD, Godfrey CM, Khalil H, McInerney P, Parker D, Soares CB. Guidance for conducting systematic scoping reviews. *Int J Evid Based Healthc*. 2015;13(3):141-6.
- Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016;5(1):210. Review.
- Bath PM, Coleman CM, Gordon AL, Lim WS, Webb AJ. Nitric oxide for the prevention and treatment of viral, bacterial, protozoal and fungal infections. *F1000Res*. 2021;10:536. Review.
- Winkler MS, Kluge S, Holzmann M, Moritz E, Robbe L, Bauer A, et al. Markers of nitric oxide are associated with sepsis severity: an observational study. *Crit Care*. 2017;21(1):189.
- Porrini C, Ramarao N, Tran SL. Dr. NO and Mr. Toxic - the versatile role of nitric oxide. *Biol Chem*. 2020;401(5):547-72. Review.
- Webber RJ, Sweet RM, Webber DS. Inducible nitric oxide synthase in circulating microvesicles: discovery, evolution, and evidence as a novel biomarker and the probable causative agent for sepsis. *J Appl Lab Med*. 2019;3(4):698-711. Review.
- Hu S, Pi Q, Xu X, Yan J, Guo Y, Tan W, et al. Disrupted eNOS activity and expression account for vasodilator dysfunction in different stage of sepsis. *Life Sci*. 2021;264:118606.
- Singh J, Lee Y, Kellum JA. A new perspective on NO pathway in sepsis and ADMA lowering as a potential therapeutic approach. *Crit Care*. 2022;26(1):246. Review.
- Dao VT, Elbatreek MH, Fuch T, Gradler U, Schmidt HH, Shah AM, et al. Nitric oxide synthase inhibitors into the clinic at last. *Handb Exp Pharmacol*. 2021;264:169-204.
- Takatani Y, Ono K, Suzuki H, Inaba M, Sawada M, Matsuda N. Inducible nitric oxide synthase during the late phase of sepsis is associated with hypothermia and immune cell migration. *Lab Invest*. 2018;98(5):629-39.
- Oliveira FR, Assreuy J, Sordi R. The role of nitric oxide in sepsis-associated kidney injury. *Biosci Rep*. 2022;42(7):BSR20220093.
- Ho JT, Chapman MJ, Connor O, Lam S, Edwards J, Ludbrook G, et al. Characteristics of plasma NOx levels in severe sepsis: High interindividual variability and correlation with illness severity, but lack of correlation with cortisol levels. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;73(3):413-20.
- Joffre J, Hellman J, Ince C, Ait-Oufella H. Endothelial responses in sepsis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(3):361-70.
- Lambden S. Bench to bedside review: therapeutic modulation of nitric oxide in sepsis—an update. *Intensive Care Med Exp*. 2019;7(1):64.
- Hansen MB, Rasmussen LS, Garred P, Pilely K, Wahl AM, Perner A, et al. Associations of plasma nitrite, L-arginine and asymmetric dimethylarginine with morbidity and mortality in patients with necrotizing soft tissue infections. *Shock*. 2018;49(6):667-74.
- Bavunoglu I, Genc H, Konukoglu D, Cicekci H, Sozer V, Gelisgen R, et al. Oxidative stress parameters and inflammatory and immune mediators as markers of the severity of sepsis. *J Infect Dev Ctries*. 2016;10(10):1045-52.
- Ojeda MO, Muguercia HL, Figuerola AM, Valdivia AS, Alonso IR, Silva CV, et al. Temporal trends of circulating nitric oxide and pro-inflammatory cytokine responses ex vivo in intra-abdominal sepsis: results from a cohort study. *Inflamm Res*. 2011;60(3):289-97.