

DOENÇA RENAL CRÔNICA, INFLAMAÇÃO E ATEROSCLEROSE: NOVOS CONCEITOS DE UM VELHO PROBLEMA

CLAUS DIETER DUMMER*, FERNANDO SALDANHA THOMÉ, FRANCISCO VERÍSSIMO VERONESE

Trabalho realizado pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Nefrologia e Serviço de Nefrologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS

RESUMO

A doença renal crônica (DRC) atinge hoje proporções epidêmicas e constitui um problema emergente de saúde pública. Fatores de risco comuns entre a uremia e a doença cardiovascular (DCV) são reconhecidos e resultam na elevada prevalência de eventos cardiovasculares que são a principal causa de morte em pacientes com DRC. O desenvolvimento de aterosclerose acelerada está relacionado a fatores de risco tradicionais, como diabetes mellitus, hipertensão arterial, dislipidemia e tabagismo, mas recentemente tem sido verificado que outros fatores não tradicionais também estão fortemente associados, entre os quais inflamação, estresse oxidativo, disfunção endotelial e a uremia per se, mesmo em estágios mais precoces da DRC. Marcadores do estado inflamatório, como proteína C-reativa, interleucina 6 e fibrinogênio, correlacionam-se com mortalidade cardiovascular. A associação entre inflamação, desnutrição e aterosclerose acelerada compõe a síndrome MIA (malnutrition, inflammation and atherosclerosis), comumente detectada em urêmicos, e que está diretamente relacionada com a gênese da DCV. Outros fatores importantes são o estresse oxidativo exacerbado, medido pela oxidação lipídica, protéica e de carboidratos (AGES) e que ocasiona dano tecidual, e a disfunção endotelial, agravada pelo ambiente urêmico e por outros fatores. Estas alterações, em conjunto, constituem a base do processo patogênico de aterosclerose e da DCV em pacientes com DRC, contribuindo para a sua elevada morbi-mortalidade. Este artigo é uma revisão atualizada dos mecanismos de inflamação e estresse oxidativo e sua relação com aterosclerose na doença renal crônica.

UNITERMOS: Doença renal crônica. Inflamação. Estresse oxidativo. Aterosclerose. Doença cardiovascular.

*Correspondência

Serviço de Nefrologia -
sala 2030 - Hospital de Clínicas
de Porto Alegre
Rua Ramiro Barcelos, 2350
CEP 90035-003
Bairro Rio Branco
Porto Alegre, RS

INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) é uma síndrome causada por inúmeras doenças que têm em comum a redução progressiva da filtração glomerular. Independente do insulto inicial provocado pela doença de base, a lesão progride com esclerose glomerular e fibrose intersticial, resultando em insuficiência renal crônica.

No Brasil, a prevalência de pacientes mantidos em programa crônico de diálise mais que dobrou nos últimos oito anos. A incidência de novos pacientes cresce cerca de 8% ao ano e estima-se que existam cerca de 1,2 milhões de brasileiros com DRC¹.

Apesar dos avanços nos métodos dialíticos e no transplante renal, a mortalidade na DRC permanece elevada, principalmente em sua fase terminal, estando associada a eventos cardiovasculares na maioria dos pacientes.

Nesta revisão, serão abordados aspectos etiopatogênicos da aterosclerose, no contexto da doença renal crônica, que dão origem à doença cardiovascular e à morbi-mortalidade a ela associada, que é prevalente nesta população de pacientes.

Doença renal crônica e mortalidade cardiovascular

A maior causa de mortalidade em pacientes com DRC é de origem cardiovascular, atingindo um índice anual em torno de, aproximadamente, 9%, ou seja, de 10 a 20 vezes maior se

comparado à população geral, mesmo quando o ajuste é feito para outros fatores de risco, como idade, raça, sexo e presença de diabetes mellitus (DM)².

A aterosclerose é uma condição presente na maioria destes pacientes, muitas vezes associada à própria gênese da doença renal, como hipertensão e diabetes. Os fatores associados com DCV, em indivíduos portadores de DRC, são múltiplos (Tabela 1). Tradicionalmente, fatores de risco com elevada prevalência, como hipertensão arterial (HAS), dislipidemia, DM e tabagismo são encontrados e, mais recentemente, também têm sido descritos fatores ditos não tradicionais, tais como inflamação, estresse oxidativo (EO), infecção persistente, proteinúria e hiperfosfatemia, que parecem exercer um papel relevante no desenvolvimento de um processo aterosclerótico acelerado nestes pacientes³.

A presença de inflamação é um achado consistente em pacientes com DRC e tem sido reconhecida como um novo fator de risco para doença arterial coronariana (DAC)⁴. Acumulam-se evidências sugerindo que a inflamação crônica é crucial para o desenvolvimento e progressão da aterosclerose nos pacientes com DRC⁵. Níveis elevados de marcadores do estado inflamatório, como a proteína C-reativa (PcR), são encontrados em pacientes com DRC em diferentes fases de sua progressão⁶. A presença de níveis plasmáticos elevados de outros marcadores inflamatórios, como a interleucina 6 (IL-6), e de estresse oxidativo, como a peroxidação

Tabela 1 - Fatores de risco para aterosclerose em pacientes urêmicos

Fatores de risco tradicionais	Fatores de risco não tradicionais
Sexo masculino	Hipervolemia
Idade: Homens > 45 anos	Fatores trombotogênicos (fator de von Willebrand e outros)
Mulheres pós-menopausa	Produto cálcio X fósforo elevado, PTH
Diabetes mellitus	Inflamação crônica (PcR, outros)
Hiperlipidemia	Hiperhomocisteinemia
Tabagismo	Hipercatabolismo, desnutrição
Hipertensão arterial sistêmica	Infecções (<i>Chlamydia pneumoniae</i> , outros)
Obesidade	Redução do óxido nítrico
Sedentarismo	Produtos finais de glicosilação avançada
Hereditariedade	Dimetil arginina assimétrica
Estilo de vida	Proteinúria, anemia
	Hiperfibrinogenemia
	Marcadores de estresse oxidativo
	Redução da filtração glomerular
	Atividade do sistema renina-angiotensina

Adaptado de Shlipak MG et al, JAMA 2005; 293(14):1737-45.

PTH: paratormônio; PCR: proteína-C reativa

lipídica, além de outros mecanismos, tais como, a uremia *per se*, infecções persistentes (ex., *Chlamydia pneumoniae* e infecções dentárias) e o próprio processo aterosclerótico, contribuem para o aumento da resposta inflamatória observada em pacientes com DRC⁷⁻⁹.

É possível que esses fatores interajam mutuamente, resultando em um ciclo vicioso em que participam diversas substâncias pró-inflamatórias, como citocinas, moléculas de adesão, quimiocinas e espécies reativas de oxigênio, culminando na formação da placa aterosclerótica e levando à oclusão arterial.

Desnutrição, inflamação e aterogênese

A desnutrição é altamente prevalente nos pacientes com DRC, tanto na fase pré-dialítica, variando de 28% a 51% nas diferentes séries¹⁰, como após o início da diálise, de 10% a 70%¹¹. Correlaciona-se diretamente com a perda da função renal¹² e é um importante preditor de morbimortalidade nesta população¹⁰.

Dois tipos de desnutrição foram propostos por Stenvinkel e cols.¹³, denominadas Tipo 1 e Tipo 2. O Tipo 1 decorre do aporte nutricional inadequado. No entanto, no Tipo 2 a inflamação e suas comorbidades são as causas predominantes. Em 1998, Bergström e Lindholm propuseram o termo integrado síndrome MIA - "Má Nutrição, Inflamação e Aterosclerose"¹⁴. Posteriormente, Kalantar-Zadeh et al.¹⁵ sugeriram o termo Síndrome do Complexo Desnutrição-Inflamação (MICS). Os elementos destas síndromes MIA e MICS, em conjunto, parecem estar entre os fatores de risco mais significativos para a elevada morbi-mortalidade e a baixa qualidade de vida desta população de pacientes¹⁶.

A hipoalbuminemia é freqüente na insuficiência renal e está associada ao maior risco de mortalidade nesta população. Em teoria, a queda da albumina sérica refletiria a presença de inflamação e de

desnutrição em pacientes com DRC. Alguns estudos têm verificado que, após ajuste para os níveis de proteína C-reativa, a hipoalbuminemia não é um fator de risco para DCV¹⁷, sugerindo que a proteína C-reativa é um preditor primário dos níveis de albumina sérica em pacientes em HD¹⁸.

As proteínas de fase aguda e as citocinas pró-inflamatórias, quando em níveis elevados, exercem marcada influência sobre o estado nutricional, pois determinam anorexia e perda de peso através de catabolismo protéico e diminuição do anabolismo^{19,20}. A IL-6 e o TNF- α têm ação direta sobre o metabolismo protéico e indireta sobre o sistema nervoso central, resultando em anorexia. Contribuem ainda os adipócitos, células ativas que secretam hormônios, como leptina, adiponectina e visfatina, e também citocinas, entre elas a resistina, fator de necrose tumoral alfa e IL-6. Os níveis séricos de adipocinas mostram correlação inversa com a função renal, contribuem para o estado inflamatório e geram distúrbios metabólicos em pacientes com DRC, isoladamente ou por estímulo de estresse oxidativo²¹.

A identificação de variações em genes relacionados ao eixo inflamação-desnutrição também tem sido alvo de estudos de rastreamento de populações de alto risco cardiovascular, como os portadores de DRC²².

Marcadores inflamatórios e doença cardiovascular

A proteína C-reativa é o protótipo das proteínas de resposta de fase aguda e foi a primeira a ser descrita. É produzida pelo hepatócito, sob estímulo e controle de citocinas pró-inflamatórias, especialmente a IL-6. Sua variabilidade na população é grande, refletindo mais sensivelmente variações no estado inflamatório, mesmo que este seja transitório. Após um estímulo inflamatório, a PcR se eleva rapidamente (em no máximo 6 a 12 horas) e intensamente (100 a 1000 vezes)²³, e sua meia vida é de 19 horas²⁴.

Recentemente, foi demonstrado em uma população de urêmicos em hemodiálise, no sul do Brasil, que o aumento da PCR acima de 5 mg/L, mesmo que transitório, esteve associado à maior mortalidade de origem cardiovascular²⁵. Além do fato da proteína C-reativa ser um marcador de inflamação inespecífico, esta proteína *per se* parece apresentar propriedades pró-inflamatórias²⁶.

A PcR apresenta utilidade clínica relevante, na medida que é um poderoso fator preditivo de eventos cardiovasculares, como síndrome coronariana aguda, acidentes encefálicos e doença arterial periférica oclusiva, tanto em indivíduos sadios, como em pacientes com doença aterosclerótica estabelecida²⁷.

Outras proteínas de fase aguda, como o fibrinogênio e a IL-6, também estão diretamente relacionadas com doença vascular. Muitos pacientes com doença renal crônica têm níveis séricos elevados de fibrinogênio²⁸ e, com isso, apresentam correlação direta com inflamação, desnutrição e maior mortalidade por doença arterial coronariana²⁹.

Os efeitos da IL-6 estão relacionados à sua concentração na circulação sistêmica. Em pacientes urêmicos pré-diálise, fatores associados ao aumento dos níveis plasmáticos de IL-6 são: hipertensão não controlada, adiposidade, resistência insulínica, infecções

persistentes, insuficiência cardíaca crônica e fatores genéticos. A queda progressiva da filtração glomerular apresenta forte correlação com níveis elevados de IL-6³⁰. Assim como a Pcr, a IL-6 também estaria envolvida na patogênese da aterosclerose. Possíveis mecanismos incluiriam estímulo à produção da molécula de adesão intercelular 1 (ICAM-1), efeitos pró-trombóticos e inibição da lipase lipoprotéica, mediando o acúmulo de colesterol e conseqüente dislipidemia³¹.

Estresse oxidativo na uremia e sua associação com aterogênese

Estudos têm demonstrado estresse oxidativo (EO) exacerbado em pacientes com DRC em diferentes fases da doença³². O EO, inclusive, pode resultar da uremia *per se*³³. Níveis plasmáticos elevados de peroxidação lipídica e protéica³⁴ e redução na atividade anti-oxidante são relatados em pacientes urêmicos³⁵, comparados a indivíduos normais.

As lipoproteínas de baixa densidade são suscetíveis ao dano induzido por radicais livres de oxigênio e, quando oxidadas, parecem ser um fator importante para o desenvolvimento de lesões ateroscleróticas, promovendo dano direto e destruição da célula endotelial³⁶.

Com a progressão da insuficiência renal e a conseqüente retenção de "toxinas urêmicas", o LDL é carbamido e oxidado, sendo posteriormente capturado por macrófagos na camada íntima dos vasos em que ocorre a formação das células espumosas e o início da formação da placa aterosclerótica³⁷.

As espécies ativas de oxigênio podem alterar diretamente proteínas, através da oxidação de aminoácidos, acarretando perda progressiva de suas propriedades metabólicas, enzimáticas e imunológicas³⁸.

Alternativamente, compostos reativos das carbonilas (RCOs), formados pela oxidação de carboidratos e lipídios, podem indiretamente resultar em glicação ou lipoxidação avançadas de proteínas. Miyata e cols.³⁹ sugeriram o termo "estresse carbonílico" que é composto pelo acúmulo de AGEs (*Advanced Glycation End Products*), derivados de carboidratos, e ALEs (*Advanced Lipoxidation End Products*), derivados de lipídios, no plasma e em proteínas teciduais de pacientes urêmicos.

As modificações protéicas derivadas dos AGEs/ALEs geram uma série de alterações biológicas, como resposta inflamatória, secreção de citocinas pró-inflamatórias por macrófagos⁴⁰, estímulo à agregação plaquetária⁴¹ e proliferação de células musculares lisas dos vasos⁴². Neste contexto, o EO tem sido considerado um importante fator associado à inflamação, disfunção endotelial, aterogênese e doença cardiovascular em pacientes com doença renal crônica.

Redução da atividade antioxidante na uremia

O sistema antioxidante é dividido em enzimático e não enzimático. Entre as defesas enzimáticas, citam-se a superóxido dismutase (SOD) e a glutatona peroxidase⁴³, que removem radicais livres e outras espécies reativas. O sistema não enzimático é

composto por tocoferóis (vitamina E), ácido ascórbico e glutatona, entre outros, que protegem contra o efeito tóxico dos ácidos graxos polinsaturados⁴⁴.

Diversos estudos têm confirmado redução expressiva da capacidade antioxidante em pacientes urêmicos⁴⁵, dando suporte à hipótese de que estes indivíduos têm menor defesa contra a agressão do estresse oxidativo.

Disfunção endotelial, estresse oxidativo e inflamação

A disfunção endotelial é uma das primeiras alterações que dão origem ao processo patogênico da aterosclerose⁴⁶, tendo como característica a redução da síntese, liberação e atividade do ON derivado do endotélio, que fisiologicamente inibe diversos componentes do processo aterogênico, como vasoconstrição⁴⁷, agregação plaquetária⁴⁸, proliferação do músculo liso vascular e adesão de leucócitos ao endotélio⁴⁹.

A angiotensina II tem potente ação estimuladora da produção de radicais livres de oxigênio, causando hipertrofia das células musculares lisas, provavelmente por estimulação da NADPH oxidase mediada pelo receptor ATI⁵⁰. O LDL oxidado, que reduz a vasodilatação dependente do endotélio, parece atuar sinergicamente com a angiotensina II, o que amplifica os seus efeitos⁵¹.

Pacientes urêmicos apresentam disfunção endotelial por vários motivos, além do estresse oxidativo: estado microinflamatório, retenção de inibidores da L-arginina, hiperhomocisteinemia, dislipidemia, hiperglicemia, hipertensão arterial e tratamento hemodialítico.

CONCLUSÃO

A doença renal crônica é considerada, atualmente, um fator de risco cardiovascular. Dentro do amplo espectro de distúrbios que participam da etiopatogenia da aterosclerose, são comuns às doenças renal e cardiovascular o estado inflamatório e o estresse oxidativo exacerbados, a disfunção endotelial e a desnutrição que resulta desses processos patológicos. Além dos fatores de risco tradicionalmente descritos, novos marcadores de risco cardiovascular têm sido alvo de intensa pesquisa, alguns de largo uso clínico como a proteína C-reativa, o fibrinogênio e a homocisteína, e outros restritos a pesquisas experimentais e clínicas, como dosagem de óxido nítrico, peroxidação lipídica e atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona. O uso rotineiro desses marcadores na prática clínica deve ser custo-efetivo, resultando em medidas terapêuticas e preventivas que possibilitem a redução da incidência de eventos cardiovasculares na população geral e em pacientes urêmicos.

Conflito de interesse: não há.

SUMMARY

CHRONIC RENAL DISEASE, INFLAMMATION AND ATHEROSCLEROSIS: NEW CONCEPTS ABOUT AN OLD PROBLEM

Chronic kidney disease (CKD) has reached epidemic proportions in the last few years, generating an emergent public

health problem. Common risk factors for CKD and cardiovascular disease (CVD) are now well known resulting in a high prevalence rate of cardiovascular events which are the main cause of death in CKD patients. Development of accelerated atherosclerosis is related to traditional risk factors such as diabetes mellitus, arterial hypertension, dyslipidemia and smoking, but recently other non traditional factors were found to be significantly associated with cardiovascular mortality, including inflammation, oxidative stress, endothelial dysfunction and uremia, even at early stages of CKD. Inflammatory markers such as C-reactive protein, interleukin 6 and fibrinogen are all correlated with cardiovascular death. The MIA syndrome is characterized by the association between inflammation, malnutrition and accelerated atherosclerosis, a condition commonly found in uremic patients, which is related to the genesis of CVD. Other important factors are the high level of oxidative stress, expressed by oxidized lipids, proteins and carbohydrates (AGES) (Advanced Glycation End Products), which cause tissue damage and endothelial dysfunction, that is aggravated by the uremic environment and other factors. These alterations are the basis for the pathogenic process of atherosclerosis and CVD in CKD patients, contributing to their high morbidity/ mortality. This article is an updated review of the mechanisms of inflammation and oxidative stress and their relation to atherosclerosis in CKD. [Rev Assoc Med Bras 2007; 53(5): 446-50]

KEY WORDS: Chronic kidney disease. Inflammation. Oxidative stress. Atherosclerosis. Cardiovascular disease

REFERÊNCIAS

- Sociedade Brasileira de Nefrologia. Disponível em: <http://www.sbn.org.br>. [citado maio 2006].
- Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis.* 1998;32(Suppl 3):S112-9.
- Shlipak MG, Fried LF, Cushman M, Manolio TA, Peterson D, Stehman-Breen C, et al. Cardiovascular mortality risk in chronic kidney disease: comparison of traditional and novel risk factors. *JAMA.* 2005;293(14):1737-45.
- Stenvinkel P. Inflammatory and atherosclerotic interactions in the depleted uremic patient. *Blood Purif.* 2001;19(1):53-61.
- Papagianni A, Kalovoulos M, Kirmizis D, Vainas A, Belechri AM, Alexopoulos E, et al. Carotid atherosclerosis is associated with inflammation and endothelial cell adhesion molecules in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18(1):113-9.
- Stenvinkel P. Inflammation in end-stage renal disease: the hidden enemy. *Nephrology.* 2006;11(1):36-41.
- Stenvinkel P, Heimbürger O, Jogestrand T, Karnell A, Samuelsson A. Does persistent infection with Chlamydia pneumoniae increase the risk of atherosclerosis in chronic renal failure? *Kidney Int.* 1999;55(6):2531-2.
- Kaysen GA. The microinflammatory state in uremia: causes and potential consequences. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12(7):1549-57.
- Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999;340(2):115-26.
- Lawson JA, Lazarus R, Kelly JJ. Prevalence and prognostic significance of malnutrition in chronic renal insufficiency. *J Ren Nutr.* 2001;11(1):16-22.
- Bergstrom J, Lindholm B. Nutrition and adequacy of dialysis. How do hemodialysis and CAPD compare? *Kidney Int.* 1993;43:439-550.
- Lim VS, Kopple JD. Protein metabolism in patients with chronic renal failure: Role of uremia and dialysis. *Kidney Int.* 2000;58:1-10.
- Stenvinkel P, Heimbürger O, Lindholm B, Kaysen GA, Bergstrom J. Are there two types of malnutrition in chronic renal failure? Evidence for relationships between malnutrition, inflammation and atherosclerosis (MIA syndrome). *Nephrol Dial Transplant.* 2000;15(7):953-60.
- Bergstrom J, Lindholm B. Malnutrition, cardiac disease, and mortality: an integrated point of view. *Am J Kidney Dis.* 1998;32(5):834-41.
- Kalantar-Zadeh K, Ikizler TA, Block G, Avram MM, Kopple JD. Malnutrition-inflammation complex syndrome in dialysis patients: causes and consequences. *Am J Kidney Dis.* 2003;42(5):864-81.
- Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Humphreys MH, Block G. Comparing outcome predictability of markers of malnutrition-inflammation complex syndrome in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19(6):1507-19.
- Yeun JY, Levine RA, Mantadilok V, Kaysen GA. C-Reactive protein predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2000; 35(3):469-76.
- Menon V, Greene T, Wang X, Pereira AA, Marcovina SM, Beck GJ, et al. C-reactive protein and albumin as predictors of all-cause and cardiovascular mortality in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2005;68(2):766-72.
- Kaizu Y, Kimura M, Yoneyama T, Miyaji K, Hibi I, Kumagai H. Interleukin-6 may mediate malnutrition in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 1998;31(1):93-100.
- Bergstrom J. Mechanisms of uremic suppression of appetite. *J Ren Nutr.* 1999;9(3):129-32.
- Axelsson J, Heimbürger O, Stenvinkel P. Adipose tissue and inflammation in chronic kidney disease. *Contrib Nephrol.* 2006;151:165-74.
- Stenvinkel P, Pecoits-Filho R, Lindholm B. Gene polymorphism association studies in dialysis: the nutrition-inflammation axis. *Semin Dial.* 2005;18(4):322-30.
- Pepys MB, Baltz ML. Acute phase proteins with special reference to C-reactive protein and related proteins (pentaxins) and serum amyloid A protein. *Adv Immunol.* 1983;34:141-212.
- Volanakis JE. Human C-reactive protein: expression, structure, and function. *Mol Immunol.* 2001;38(2-3):189-97.
- Nascimento MM, Pecoits-Filho R, Qureshi AR, Hayashi SY, Manfro RC, Pachaly MA, et al. The prognostic impact of fluctuating levels of C-reactive protein in Brazilian haemodialysis patients: a prospective study. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19(11):2803-9.
- Yasojima K, Schwab C, McGeer EG, McGeer PL. Generation of C-reactive protein and complement components in atherosclerotic plaques. *Am J Pathol.* 2001;158(3):1039-51.
- Koenig W. Update on C-reactive protein as a risk marker in cardiovascular disease. *Kidney Int Suppl.* 2003; 84(1):S58-61.
- Prinsen BH, Rabelink TJ, Beutler JJ, Kaysen GA, De Boer J, Boer WH, et al. Increased albumin and fibrinogen synthesis rate in patients with chronic renal failure. *Kidney Int.* 2003;64(4):1495-504.
- Bickel C, Rupprecht HJ, Blankenberg S, Espinola-Klein C, Schlitt A, Rippon G, et al. Relation of markers of inflammation (C-reactive protein, fibrinogen, von Willebrand factor, and leukocyte count) and statin therapy to long-term mortality in patients with angiographically proven coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2002;89(8):901-8.
- Pecoits-Filho R, Heimbürger O, Barany P, Suliman M, Fehrman-Ekholm I, Lindholm B, et al. Associations between circulating inflammatory markers and residual renal function in CRF patients. *Am J Kidney Dis.* 2003;41(6):1212-8.
- Stenvinkel P, Barany P, Heimbürger O, Pecoits-Filho R, Lindholm B. Mortality, malnutrition, and atherosclerosis in ESRD: what is the role of interleukin-6? *Kidney Int Suppl.* 2002;80(3):103-8.
- Vaziri ND. Oxidative stress in uremia: nature, mechanisms, and potential consequences. *Semin Nephrol.* 2004;24(5):469-73.
- Miyata T, Kurokawa K, van Ypersele de Strihou C. Relevance of oxidative and carbonyl stress to long-term uremic complications. *Kidney Int Suppl.* 2000;76(2):S120-5.
- Drueke TB, Nguyen Khoa T, Massy ZA, Witko-Sarsat V, Lacour B,

- Descamps-Latscha B. Role of oxidized low-density lipoprotein in the atherosclerosis of uremia. *Kidney Int Suppl.* 2001;78(2):S114-9.
35. Nagase S, Aoyagi K, Hirayama A, Gotoh M, Ueda A, Tomida C, et al. Decreased serum antioxidant activity of hemodialysis patients demonstrated by methylguanidine synthesis and microsomal lipid peroxidation. *Nephron.* 1996;74(3):555-60.
 36. Quinn MT, Parthasarathy S, Steinberg D. Endothelial cell-derived chemotactic activity for mouse peritoneal macrophages and the effects of modified forms of low density lipoprotein. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1985;82(17):5949-53.
 37. Horkko S, Savolainen MJ, Kervinen K, Kesaniemi YA. Carbamylation-induced alterations in low-density lipoprotein metabolism. *Kidney Int.* 1992;41(5):1175-81.
 38. Bianchi PD, Barp J, Belló-Klein A, Menna Barreto SS, Thomé FS. Avaliação de antioxidantes em doentes renais crônicos em hemodiálise. In Reunião Anual da Federação de Sociedades de Biologia Experimental 2003, 18^o, Pinhais. Programa e Resumos, São Paulo: FESBE, 2003. [CD-ROM].
 39. Miyata T, Sugiyama S, Saito A, Kurokawa K. Reactive carbonyl compounds related uremic toxicity ("carbonyl stress"). *Kidney Int Suppl.* 2001;78(1):S25-31.
 40. Miyata T, Inagi R, Iida Y, Sato M, Yamada N, Oda O, et al. Involvement of beta 2-microglobulin modified with advanced glycation end products in the pathogenesis of hemodialysis-associated amyloidosis. Induction of human monocyte chemotaxis and macrophage secretion of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1. *J Clin Invest.* 1994;93(2):521-8.
 41. Hangaishi M, Taguchi J, Miyata T, Ikari Y, Togo M, Hashimoto Y, et al. Increased aggregation of human platelets produced by advanced glycation end products in vitro. *Biochem Biophys Res Commun.* 1998;248(2):285-92.
 42. Satoh H, Togo M, Hara M, Miyata T, Han K, Maekawa H, et al. Advanced glycation endproducts stimulate mitogen-activated protein kinase and proliferation in rabbit vascular smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 1997;239(1):111-5.
 43. Sies H. Glutathione and its role in cellular functions. *Free Radic Biol Med.* 1999;27(9-10):916-21.
 44. Del Maestro RF. An approach to free radicals in medicine and biology. *Acta Physiol Scand Suppl.* 1980;492(1):153-68.
 45. Mimic-Oka J, Simic T, Djukanovic L, Reljic Z, Davicevic Z. Alteration in plasma antioxidant capacity in various degrees of chronic renal failure. *Clin Nephrol.* 1999;51(4):233-41.
 46. Liao JK, Bettmann MA, Sandor T, Tucker JI, Coleman SM, Creager MA. Differential impairment of vasodilator responsiveness of peripheral resistance and conduit vessels in humans with atherosclerosis. *Circ Res.* 1991;68(4):1027-34.
 47. Ignarro LJ, Buga GM, Wood KS, Byrns RE, Chaudhuri G. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1987;84(24):9265-9.
 48. Naseem KM. The role of nitric oxide in cardiovascular diseases. *Mol Aspects Med.* 2005;26(1-2):33-65.
 49. Kubes P, Suzuki M, Granger DN. Nitric oxide: an endogenous modulator of leukocyte adhesion. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1991;88(11):4651-5.
 50. Munzel T, Sayegh H, Freeman BA, Tarpey MM, Harrison DG. Evidence for enhanced vascular superoxide anion production in nitrate tolerance. A novel mechanism underlying tolerance and cross-tolerance. *J Clin Invest.* 1995;95(1):187-94.
 51. Lodha S, Dani D, Mehta R, Bhaskaran M, Reddy K, Ding G, et al. Angiotensin II-induced mesangial cell apoptosis: role of oxidative stress. *Mol Med.* 2002;8(12):830-40.

Artigo recebido: 12/12/06
Aceito para publicação: 25/6/07
