

iNOS como regulador metabólico do eixo arginina–imunidade na inflamação crônica

Gabriel Antero Passos¹, Rafael Cardoso Maciel Costa Silva²

¹Discente do curso de Medicina, UERJ, Cabo Frio, RJ.

²Professor Adjunto da Faculdade de Ciências Médicas, UERJ, Cabo Frio, RJ.

Este estudo apresenta uma síntese crítica sobre o papel da óxido nítrico sintase induzível (iNOS) como reguladora metabólica central do eixo arginina-imunidade na inflamação crônica, destacando sua relevância na integração entre metabolismo celular e resposta imune. A iNOS é induzida por citocinas pró-inflamatórias, como IFN- γ , TNF- α e IL-1 β , resultando em produção sustentada de óxido nítrico a partir da L-arginina. Esse processo apresenta caráter dual, podendo tanto promover defesa antimicrobiana quanto induzir dano tecidual por meio da formação de espécies reativas. O objetivo deste trabalho foi analisar como a regulação da iNOS e o metabolismo da arginina modulam a resposta imune em condições inflamatórias crônicas. A metodologia consistiu em uma revisão narrativa baseada em buscas estruturadas nas bases PubMed, Scopus, Web of Science e Embase, utilizando descritores específicos e operadores booleanos. Foram incluídos estudos publicados entre 1992 e 2024, selecionados de acordo com sua relevância para a temática. Os resultados demonstram que a iNOS compete com a arginase pela utilização da arginina, determinando a polarização de macrófagos M1, de perfil pró-inflamatório, ou M2, associados a processos reparadores. Esse equilíbrio também influencia os linfócitos T, cuja proliferação depende da disponibilidade de arginina. A produção excessiva de óxido nítrico contribui para a perpetuação da inflamação e do estresse oxidativo, enquanto citocinas anti-inflamatórias limitam a expressão da iNOS. Observou-se ainda que a atividade da iNOS depende de cofatores, como a tetrahydrobiopterina, cuja deficiência favorece o desacoplamento enzimático e o aumento da produção de espécies reativas de oxigênio. Além disso, o ciclo citrulina-arginina sustenta a produção contínua de óxido nítrico. Até o presente momento, conclui-se que a iNOS atua como um eixo integrador entre metabolismo e imunidade, sendo determinante tanto para a manutenção quanto para a resolução da inflamação crônica. Dessa forma, estratégias terapêuticas devem considerar o contexto imunometabólico específico, evitando a inibição indiscriminada da enzima e permitindo intervenções mais precisas e eficazes no manejo clínico dessas condições complexas. Adicionalmente, destaca-se que a disponibilidade de transportadores de arginina regula o influxo celular desse aminoácido, impactando diretamente a atividade da iNOS. Esse controle metabólico contribui para a reprogramação funcional de células imunes em microambientes inflamatórios. Ressalta-se também que a interação entre vias de sinalização, como NF- κ B e STAT1, sustenta a expressão prolongada da enzima. Argumenta-se, portanto, que a compreensão integrada desse sistema amplia a base conceitual para o desenvolvimento de terapias direcionadas, capazes de modular seletivamente o eixo arginina–iNOS–arginase sem comprometer funções fisiológicas essenciais, favorecendo melhores desfechos clínicos em doenças inflamatórias crônicas complexas e heterogêneas, tanto em contextos clínicos quanto experimentais.

Palavras-chave: inflamação crônica; iNOS; imunometabolismo.