

Giselli Scaini¹, Gabriela Kozuchovski Ferreira², Emilio Luiz Streck^{3,4}

Mecanismos básicos da encefalopatia urêmica

Mechanisms underlying uremic encephalopathy

1. Farmacêutica, Pós-graduanda (Mestrado) do Laboratório de Fisiopatologia Experimental, Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, Universidade do Extremo Sul Catarinense. Criciúma (SC), Brasil.

2. Farmacêutica, Pós-graduanda (Doutorado) do Laboratório de Fisiopatologia Experimental, Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, Universidade do Extremo Sul Catarinense. Criciúma (SC), Brasil.

3. Farmacêutico, Doutor do Laboratório de Fisiopatologia Experimental, Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, Universidade do Extremo Sul Catarinense. Criciúma (SC), Brasil.

4. Farmacêutico, Doutor do Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia Translacional em Medicina – INCT-TM - Universidade do Extremo Sul Catarinense - Criciúma (SC), Brasil.

Recebido do Laboratório de Fisiopatologia Experimental, Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, Universidade do Extremo Sul Catarinense. Criciúma (SC), Brasil.

Submetido em 9 de maio de 2010

Aceito em 15 de junho de 2010

Autor para correspondência:

Emilio Luiz Streck
Av. Universitária, 1105
CEP: 88806 - 000 - Criciúma (SC), Brasil.
Fone: +55 (48) 3431-2539
E-mail: emiliostreck@gmail.com

RESUMO

Em pacientes com insuficiência renal, a encefalopatia é um problema comum que pode ser provocado pela uremia, deficiência de tiamina, diálise, rejeição de transplante, hipertensão, desequilíbrios hidroeletrólíticos e toxicidades medicamentosas. Em geral a encefalopatia se apresenta como um complexo de sintomas que progride de uma leve obnubilação sensitiva até delírio e coma. Esta revisão discute questões importantes com relação aos mecanismos de base da fisiopatologia da encefalopatia urêmica. A fisiopatologia da encefalopatia urêmica é até hoje incerta, mas postula-se o envolvimento de diversos fatores; trata-se de um processo complexo e provavelmente multifatorial. Distúrbios hormonais, estresse oxidativo, acúmulo de

metabólitos, desequilíbrio entre os neurotransmissores excitatórios e inibitórios, e distúrbio do metabolismo intermediário foram identificados como fatores contribuintes. A despeito do progresso continuado na terapêutica, a maior parte das complicações neurológicas da uremia, como a encefalopatia urêmica, não respondem plenamente à diálise e muitas delas são desencadeadas ou agravadas pela diálise ou transplante renal. Por outro lado, estudos prévios demonstraram que a terapia antioxidante pode ser utilizada como terapia coadjuvante para o tratamento destas complicações neurológicas.

Descritores: Insuficiência renal/complicações; Encefalopatias/etiologia; Encefalopatias/fisiopatologia; Uremia/complicações

INTRODUÇÃO

Como consequência dos numerosos avanços no diagnóstico e terapêutica precoce de diversas doenças, a terapia intensiva desenvolveu-se como uma sub-especialidade em todas as disciplinas clínicas envolvidas no cuidado de doenças com risco à vida. Na neurologia, isto leva a um aumento nas unidades de terapia intensiva neurológicas que lidam com uma ampla gama de doenças vasculares, infecciosas, imunológicas, metabólicas e doenças malignas não apenas como doenças primárias dos sistemas nervosos central e periférico e muscular mas também como afecções secundárias provocadas por outras doenças de órgãos ou sistemas.⁽¹⁾

A insuficiência renal aguda (IRA) é uma entidade clínica comum e crítica que afeta cerca de 5% a 7% de todos os pacientes hospitalizados.^(2,3) Ela se associa com diversos problemas, terapias e procedimentos clínicos. Apesar dos avanços no tratamento clínico, a IRA ainda acarreta uma importante morbidade e uma taxa de mortalidade de 20% a 70%. Infelizmente, isto não melhorou nos últimos anos em razão de uma população mais enferma e mais velha.⁽⁴⁾

Em pacientes com insuficiência renal, a encefalopatia é um problema comum que pode ser provocado pela uremia, deficiência de tiamina, diálise, rejeição de

transplante, hipertensão, desequilíbrios hidroeletrólíticos ou toxicidade farmacológica.⁽⁵⁾ Em geral a encefalopatia se apresenta como um complexo de sintomas que progride desde uma leve obnubilação sensorial até delírio e coma. Ela se associa frequentemente com cefaléia, anormalidades visuais, tremor, flapping, mioclônus multifocal, coréia e convulsões. Estes sinais flutuam entre um dia e outro, e às vezes em intervalos de horas.⁽⁶⁾ A encefalopatia urêmica pode acompanhar a insuficiência renal aguda ou crônica, mas em pacientes com insuficiência renal aguda, os sintomas são em geral mais pronunciados e progridem mais rapidamente.^(6,7) Além do complexo de sintomas gerais da encefalopatia, podem ser observados sinais motores focais e a síndrome urêmica convulsiva espástica.^(6,8) Mesmo em pacientes com doença renal crônica neurologicamente assintomática, o comprometimento do processamento cognitivo pode ser evidenciado por potenciais relacionados a evento. Esta revisão discute questões importantes referentes aos mecanismos que fundamentam a fisiopatologia da encefalopatia urêmica.

FISIOPATOLOGIA DA ENCEFALOPATIA URÊMICA

A fisiopatologia da encefalopatia urêmica é até hoje incerta, mas postula-se o envolvimento de diversos fatores;⁽⁹⁾ trata-se de um processo complexo, e provavelmente multifatorial. Distúrbios hormonais, estresse oxidativo, acúmulo de metabólitos, desequilíbrio entre neurotransmissores excitatórios e inibitórios, e distúrbio do metabolismo intermediário foram identificados como fatores contribuintes.⁽¹⁰⁾

Distúrbios hormonais

Foram recentemente sugeridos efeitos tóxicos do paratormônio (PTH) no sistema nervoso central (SNC).⁽⁹⁾ Experimentações em animais relataram modificações bioquímicas no cérebro, especialmente em modelos de IRA. Em insuficiência renal aguda e crônica, o nível de PTH está elevado com elevação concomitante do conteúdo de cálcio do córtex cerebral. Esta hipótese é apoiada por um estudo que demonstrou que as anormalidades do conteúdo cerebral de cálcio em cães com insuficiência renal podem ser prevenidas pela paratireoidectomia, de forma que estas modificações parecem ser dependentes de PTH.⁽¹¹⁾

Estresse oxidativo

Espécies reativas de oxigênio (ROS) são consideradas um dos importantes mediadores para a fisiopatologia da encefalopatia urêmica. As evidências de estresse oxidativo na insuficiência renal crônica (IRC) se baseiam na elevação dos produtos de peroxidação lipídica, como resultado de lesão das

membranas da célula e organelas.⁽¹²⁻¹⁵⁾ Diversos estudos demonstraram que esses produtos tóxicos provocam uma carga inflamatória na IRC por meio da geração de um desequilíbrio entre a maior produção de ROS e uma capacidade antioxidante limitada ou diminuída.⁽¹⁶⁾

O óxido nítrico (NO), originalmente identificado como fator relaxante derivado do endotélio, é hoje reconhecido como uma molécula crítica sinalizadora intra e intercelular que desempenha um papel fundamental na regulação de uma ampla variedade de funções biológicas.⁽¹⁷⁾ Além de suas importantes funções fisiológicas, o NO está envolvido em diversos processos patológicos que levam a citotoxicidade.^(18,19) Com relação a isto, a interação do NO com ROS, especialmente ânions superóxido, leva à geração de subprodutos altamente reativos e citotóxicos, como o peroxidonitrito, que podem reagir com DNA, lipídios e proteínas.^(20,21) Por exemplo, o peroxidonitrito reage com a tirosina livre e resíduos de tirosina em moléculas protéicas para produzir nitrotirosina. Alternativamente, as ROS podem ativar a tirosina para formar tirosil, um radical que, por sua vez oxida NO para produzir nitrotirosina.^(21,22) Mais ainda, a expressão de NO sintetase neuronal (nNOS) está elevada no cérebro de ratos urêmicos.⁽²³⁾ Foi formulada a hipótese de que o aumento concomitante nas ROS com elevação da expressão de nNOS no tecido cerebral na uremia pode favorecer a geração ou acúmulo de nitrotirosina no cérebro urêmico. Análise pelo método de Western blot revelou um aumento acentuado no conteúdo de nitrotirosina no córtex cerebral de ratos com IRC. É também importante observar que o exame imuno-histoquímico do cérebro no grupo com IRC indicou uma associação de nitrotirosina com processos neuronais e membrana plasmática de células corticais.⁽²⁴⁾

Sener et al.⁽²⁵⁾ também relataram aumento da peroxidação lipídica, conteúdo de colágeno e atividade de mieloperoxidase e diminuição dos níveis de glutatona (GSH). Neste estudo, os resultados demonstraram que a IRC em ratos levou a lesão oxidativa do tecido renal, assim como de tecidos do pulmão, coração e cérebro. Os danos teciduais observados foram acompanhados por elevação dos níveis séricos de mediadores proinflamatórios (LTB₄, TNF- α , IL-1 β and IL-6), enquanto as análises histológicas verificaram a gravidade da resposta sistêmica induzida pela IRC em todos os tecidos estudados.

Diversos estudos revelaram que o estresse oxidativo e a formação de complexos de aminoglicosídeo-ferro por meio da reação de Fenton dependente de ferro foram propostos como os principais mecanismos no desenvolvimento de IRC induzida por gentamicina (GM).^(26,27) Em um artigo recente, Petronilho et al.⁽²⁸⁾ demonstraram que o dano oxidativo induzido por GM é um evento precoce e que ocorre antes da observação do aumento nos níveis de uréia e creatinina, sugerin-

do que o dano oxidativo é relacionado à lesão renal induzida por GM e que a associação de N-acetilcisteína (NAC) com deferoxamina (DFX) é eficaz na prevenção de dano renal induzido por GM, e que este efeito não é apenas relacionado ao seu potencial antioxidante.

Acúmulo de metabólitos

A insuficiência renal leva ao acúmulo de diversas toxinas urêmicas. Entre as toxinas urêmicas candidatas, há diversos compostos de guanidina (GCs), os quais já foi previamente descrito que estão aumentados nos líquidos e tecidos biológicos urêmicos.^(10,29-32) Diversos GCs podem desempenhar um importante papel na etiologia da encefalopatia urêmica. Quatro GCs pareceram estar substancialmente elevados no soro, líquido céfalo-raquidiano e cérebro de pacientes urêmicos. Estes compostos são creatinina, guanidina, ácido guanidinosuccínico (GSA) e metilguanidina (MG); foi demonstrado em experimentos que provocam convulsões em concentrações cerebrais similares às encontradas no cérebro urêmico.^(33,34) Estes compostos também induzem convulsões tônico-clônicas em camundongos adultos. GSA e MG foram acentuadamente mais potentes como convulsivantes do que a guanidina e creatinina.⁽³⁵⁾

A via da quinurenina (KYN) é a principal via de metabolismo do triptofano em mamíferos; este aminoácido é convertido em KYN, que é transformado em 3-hidroxiquinurenina (3-HK), um metabólito que gera ROS.^(36,37) Diversos estudos relataram o acúmulo de metabólitos de KYN no sangue de animais submetidos a ICR,⁽³⁸⁻⁴⁰⁾ e em pacientes urêmicos.^(41,42) Assim, é concebível que a via da KYN também possa estar alterada, e desempenhe um papel importante na encefalopatia urêmica. A quinurenina (KYN) e 3-hidroxiquinurenina (3-HK) podem ser importantes mediadores das disfunções neurológicas observadas em pacientes e em animais urêmicos. Em estudos prévios foram relatados sérios distúrbios comportamentais como diminuição da atividade locomotora, exploratória e emocional em ratos com IRC, que lembram os aspectos observados em pacientes urêmicos.⁽³⁵⁾

Desequilíbrio entre neurotransmissores excitatórios e inibitórios

Estudos em animais e em tecidos isolados sugeriram o envolvimento de sistemas neurotransmissores de serotonina e catecolamina,⁽⁴³⁻⁴⁵⁾ acetilcolina,⁽⁴⁶⁾ ácido γ -aminobutírico (GABA) e glicina,⁽⁴⁷⁾ e aminoácidos excitatórios^(48,49) na encefalopatia urêmica. A insuficiência renal também leva a um grande número de modificações bioquímicas e desarranjos metabólicos que podem potencialmente fundamentar os déficits comportamentais.⁽⁵⁰⁻⁵²⁾ A ativação dos receptores excitatórios de N-metil-D-aspartato (NMDA) e a inibição con-

comitante da neurotransmissão GABA(A)-érgica foram propostas como mecanismos de base. Mais ainda, o ácido guanidinosuccínico provavelmente inibe a transquetolase, uma enzima dependente de tiamina da via da pentose fosfato que é importante para a manutenção da mielina. A inibição da transquetolase está relacionada a alterações desmielinizantes que contribuem para alterações nos sistemas nervosos central e periférico na uremia crônica.⁽⁵³⁾

Diversos estudos também descreveram um possível mecanismo para a contribuição dos GCs para a hiperexcitabilidade urêmica, referindo-se aos efeitos *in vitro* de GCs urêmicos nos receptores de aminoácidos inibitórios e excitatórios.^(47,49,54-56) Alguns estudos demonstraram que os GCs bloquearam a despolarização evocada por GABA e glicina. Foi demonstrado que o GSA é o composto mais potente, enquanto a MG, guanidina e creatinina bloquearam as respostas a GABA e glicina de forma menos potente. Esses achados sugerem que os GCs urêmicos podem bloquear o canal de íons cloreto associado a GABA_A e glicina.⁽⁴⁷⁾ Estudos recentes sugerem que o GSA, MG e creatinina podem agir como antagonistas competitivos no local de reconhecimento de transmissor do receptor GABA_A,⁽⁵⁶⁾ o que também foi demonstrado em alguns outros GCs endógenos com ação convulsiva.^(53,57,58)

Distúrbios do metabolismo intermediário

Estudos em animais e testes *in vitro* demonstraram distúrbios do metabolismo intermediário com diminuição dos níveis de creatinofosfato, trifosfato de adenosina (ATP) e glicose, e aumento dos níveis de adenosina monofosfato (AMP), adenosina difosfato (ADP) e lactato. Estas alterações estão associadas com diminuição da taxa metabólica cerebral e do consumo cerebral de oxigênio, e são coerentes com uma diminuição geral de energia pelo cérebro. Mais ainda, a inibição da ATPase Na⁺ e K⁺ foi relatada em estudos experimentais com animais urêmicos.⁽⁷⁾ Além disto, a atividade da creatinoquinase foi inibida no córtex prefrontal, córtex cerebral e hipocampo, áreas cerebrais que são cruciais para os processos cognitivos em um modelo de encefalopatia urêmica.⁽⁵⁹⁾ Por outro lado, estudos prévios demonstraram inibição das atividades dos complexos I e IV da cadeia respiratória em animais experimentalmente urêmicos.⁽⁶⁰⁾

Neste contexto, as ROS podem estar relacionadas com um aumento da permeabilização da membrana mitocondrial. A ruptura das membranas mitocondriais leva a comprometimento funcional das mitocôndrias e à liberação de proteínas tóxicas mitocondriais do espaço intermembranoso para o citosol, levando a uma profunda crise bioenergética e redox, e ativa um conjunto de processos catabólicos, que enfim levam à morte celular.⁽⁶¹⁾

COMENTÁRIOS FINAIS

As complicações neurológicas, sejam ou não devidas ao estado urêmico ou seu tratamento, contribuem muito para a morbidade e mortalidade de pacientes com insuficiência renal. Em pacientes com insuficiência renal, a encefalopatia é um problema comum que provavelmente envolve diversos fatores causados pela uremia. Fatores como distúrbios hormonais, acúmulo de metabólitos, desequilíbrio entre neurotransmissores excitatórios e inibitórios, e distúrbios do metabolismo intermediário foram postulados como envolvidos na fisiopatologia da encefalopatia urêmica. Mais ainda, a indução da geração de ROS parece desempenhar um papel notável na fisiopatologia da encefalopatia urêmica.

Apesar do contínuo progresso da terapia, a maioria das complicações neurológicas da uremia, como a encefalopatia, deixa de responder à diálise e muitas delas são desencadeadas ou agravadas pela diálise ou transplante renal. Por outro lado, estudos prévios demonstraram que a terapia antioxidante e antagonistas de cisteinil leucotrienos (CysLTs) podem ser usados como terapia adjuvante para o tratamento destas complicações neurológicas. São necessários mais estudos para elucidar este complexo mecanismo envolvido na fisiopatologia da encefalopatia urêmica. Com estas informações, os pesquisadores poderão criar e sugerir novas abordagens terapêuticas.

ABSTRACT

In patients with renal failure, encephalopathy is a common problem that may be caused by uremia, thiamine deficiency, dialysis, transplant rejection, hypertension, fluid and electrolyte disturbances or drug toxicity. In general, encephalopathy presents with a symptom complex progressing from mild sensorial clouding to delirium and coma. This review discusses important issues regarding the mechanisms underlying the pathophysiology of uremic encephalopathy. The pathophysiology of uremic encephalopathy up to now is uncertain, but several factors have been postulated to be involved; it is a complex and probably multifactorial process. Hormonal disturbances, oxidative stress, accumulation of metabolites, imbalance in excitatory and inhibitory neurotransmitters, and disturbance of the intermediary metabolism have been identified as contributing factors. Despite continuous therapeutic progress, most neurological complications of uremia, like uremic encephalopathy, fail to fully respond to dialysis and many are elicited or aggravated by dialysis or renal transplantation. On the other hand, previous studies showed that antioxidant therapy could be used as an adjuvant therapy for the treatment of these neurological complications.

Keywords: Renal failure/complications; Uremia/complications; Brain diseases/etiology; Brain diseases/physiopathology; Uremia/complications

REFERÊNCIAS

1. Kunze K. Metabolic encephalopathies. *J Neurol.* 2002;249(9):1150-9. Review.
2. Hou SH, Bushinsky DA, Wish JB, Cohen JJ, Harrington JT. Hospital-acquired renal insufficiency: a prospective study. *Am J Med.* 1983;74(2):243-8.
3. Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis.* 2002;39(5):930-6.
4. Singri N, Ahya SN, Levin ML. Acute renal failure. *JAMA.* 2003;289(6):747-51.
5. Mahoney CA, Arieff AI. Uremic encephalopathies: clinical, biochemical, and experimental features. *Am J Kidney Dis.* 1982;2(3):324-36.
6. Raskin NH. Neurological complications of renal failure. In: Aminoff MJ, editor. *Neurology and general medicine.* 2nd ed. New York: Churchill Livingstone; 1995. p. 303-19.
7. Burn DJ, Bates D. Neurology and the kidney. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1998;65(6):810-21.
8. De Deyn PP, Saxena VK, Abts H, Borggreve F, D'Hooge R, Marescau B, Crols R. Clinical and pathophysiological aspects of neurological complications in renal failure. *Acta Neurol Belg.* 1992;92(4):191-206. Review.
9. Fraser CL, Arieff AI. Metabolic encephalopathy as a complication of renal failure: mechanisms and mediators. *New Horiz.* 1994;2(4):518-26.
10. Vanholder R, De Smet R, Glorieux G, Argilés A, Baurmeister U, Brunet P, Clark W, Cohen G, De Deyn PP, Deppisch R, Descamps-Latscha B, Henle T, Jörres A, Lemke HD, Massy ZA, Passlick-Deetjen J, Rodriguez M, Stegmayr B, Stenvinkel P, Tetta C, Wanner C, Zidek W; European Uremic Toxin Work Group (EUTox). Review on uremic toxins: classification, concentration, and interindividual variability. *Kidney Int.* 2003;63(5):1934-43.
11. Guisado R, Arieff AI, Massy SG, Lazarowitz V, Kerian A. Changes in the electroencephalogram in acute uremia. Effects of parathyroid hormone and brain electrolytes. *J Clin Invest.* 1975;55(4):738-45.
12. Kishore BK, Gejyo F, Arakawa M. Lipid peroxidation uraemia: malondialdehyde: a putative uraemic toxin. *IRCS Med Sci.* 1983;11:750-1.
13. Trznadel K, Pawlicki L, Kedziora J, Luciak M, Blaszczyk J, Buczynski A. Superoxide anion generation, erythrocytes superoxide dismutase activity, and lipid peroxidation during hemoperfusion and hemodialysis in chronic uremic patients. *Free Radic Biol Med.* 1989;6(4):393-7.
14. Paul JL, Man NK, Moatti N, Raichvarg D. [Membrane phospholipid peroxidation in renal insufficiency and chronic hemodialysis]. *Nephrologie.* 1991;12(1):4-7. Review. French.

15. Vaziri ND, Oveisi F, Ding Y. Role of increased oxygen free radical activity in the pathogenesis of uremic hypertension. *Kidney Int.* 1998;53(6):1748-54.
16. Maruyama Y, Lindholm B, Stenvinkel P. Inflammation and oxidative stress in ESRD--the role of myeloperoxidase. *J Nephrol.* 2004;17 Suppl 8:S72-6. Review.
17. Turpaev KT. Nitric oxide in intercellular communication. *Mol Biol (Mosk).* 1998;32:475-84.
18. Hogg N, Kalyanaraman B. Nitric oxide and lipid peroxidation. *Biochim Biophys Acta.* 1999;1411(2-3):378-84. Review.
19. Murphy MP. Nitric oxide and cell death. *Biochim Biophys Acta.* 1999;1411(2-3):401-4-14. Review.
20. Beckman JS, Koppenol WH. Nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite: the good, the bad, and ugly. *Am J Physiol.* 1996;271(5 Pt 1):C1424-37.
21. Halliwell B. What nitrates tyrosine? Is nitrotyrosine specific as a biomarker of peroxynitrite formation in vivo? *FEBS Lett.* 1997;411(2-3):157-60.
22. Eiserich JP, Butler J, van der Vliet A, Cross CE, Halliwell B. Nitric oxide rapidly scavenges tyrosine and tryptophan radicals. *Biochem J.* 1995;310(Pt 3):745-9.
23. Ye S, Nosrati S, Campese VM. Nitric oxide (NO) modulates the neurogenic control of blood pressure in rats with chronic renal failure (CRF). *J Clin Invest.* 1997;99(3):540-8.
24. Deng G, Vaziri ND, Jabbari B, Ni Z, Yan XX. Increased tyrosine nitration of the brain in chronic renal insufficiency: reversal by antioxidant therapy and angiotensin-converting enzyme inhibition. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12(9):1892-9.
25. Sener G, Sakarcan A, Sehirli O, Ekşioğlu-Demiralp E, Sener E, Ercan F, et al. Chronic renal failure-induced multiple-organ injury in rats is alleviated by the selective CysLT1 receptor antagonist montelukast. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2007;83(4):257-67.
26. Maldonado PD, Barrera D, Rivero I, Mata R, Medina-Campos ON, Hernández-Pando R, Pedraza-Chaverrí J. Antioxidant S-allylcysteine prevents gentamicin-induced oxidative stress and renal damage. *Free Radic Biol Med.* 2003;35(3):317-24.
27. Karahan I, Atessahin A, Yılmaz S, Ceribaşı AO, Sakin F. Protective effect of lycopene on gentamicin-induced oxidative stress and nephrotoxicity in rats. *Toxicology.* 2005;215(3):198-204.
28. Petronilho F, Constantino L, de Souza B, Reinke A, Martins MR, Fraga CM, et al. Efficacy of the combination of N-acetylcysteine and desferrioxamine in the prevention and treatment of gentamicin-induced acute renal failure in male Wistar rats. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(7):2077-82.
29. De Deyn PP, Marescau B, Cuykens JJ, Van Gorp L, Lowenthal A, De Potter WP. Guanidino compounds in serum and cerebrospinal fluid of non-dialyzed patients with renal insufficiency. *Clin Chim Acta.* 1987;167(1):81-8.
30. De Deyn PP, Marescau B, D'Hooge R, Possemiers I, Nagler J, Mahler C. Guanidino compound levels in brain regions of non-dialyzed uremic patients. *Neurochem Int.* 1995;27(3):227-37.
31. De Deyn P, Marescau B, Lornoy W, Becaus I, Lowenthal A. Guanidino compounds in uraemic dialyzed patients. *Clin Chim Acta.* 1986;157(2):143-50.
32. De Deyn P, Marescau B, Lornoy W, Becaus I, Van Leuven I, Van Gorp L, Lowenthal A. Serum guanidino compound levels and the influence of a single hemodialysis in uremic patients undergoing maintenance hemodialysis. *Nephron.* 1987;45(4):291-5.
33. De Deyn PP, Vanholder R, Eloot S, Glorieux G. Guanidino compounds as uremic (neuro)toxins. *Semin Dial.* 2009;22(4):340-5.
34. D'Hooge R, Pei YQ, Manil J, De Deyn PP. The uremic guanidine compound guanidinosuccinic acid induces behavioral convulsions and concomitant epileptiform electrocorticographic discharges in mice. *Brain Res.* 1992;598(1-2):316-20.
35. Topczewska-Bruns J, Tankiewicz A, Pawlak D, Buczko W. Behavioral changes in the course of chronic renal insufficiency in rats. *Pol J Pharmacol.* 2002;53(3):263-9.
36. Pawlak K, Domaniewski T, Mysliwiec M, Pawlak D. The kynurenes are associated with oxidative stress, inflammation and the prevalence of cardiovascular disease in patients with end-stage renal disease. *Atherosclerosis.* 2009;204(1):309-14.
37. Okuda S, Nishiyama N, Saito H, Katsuki H. 3-Hydroxykynurenine, an endogenous oxidative stress generator, causes neuronal cell death with apoptotic features and region selectivity. *J Neurochem.* 1998;70(1):299-307.
38. Pawlak D, Tankiewicz A, Mysliwiec P, Buczko W. Tryptophan metabolism via the kynurenine pathway in experimental chronic renal failure. *Nephron.* 2002;90(3):328-35.
39. Pawlak D, Tankiewicz A, Buczko W. Kynurenine and its metabolites in the rat with experimental renal insufficiency. *J Physiol Pharmacol.* 2001;52(4 Pt 2):755-66.
40. Pawlak D, Tankiewicz A, Matys T, Buczko W. Peripheral distribution of kynurenine metabolites and activity of kynurenine pathway enzymes in renal failure. *J Physiol Pharmacol.* 2003;54(2):175-89.
41. Pawlak D, Pawlak K, Malyszko J, Mysliwiec M, Buczko W. Accumulation of toxic products degradation of kynurenine in hemodialyzed patients. *Int Urol Nephrol.* 2001;33(2):399-404.
42. Pawlak D, Koda M, Wolczynski S, Mysliwiec M, Buczko W. Mechanism of inhibitory effect of 3-hydroxykynurenine on erythropoiesis in patients with renal insufficiency. *Adv Exp Med Biol.* 2003;527:375-80.
43. Ksiazek A, Solski J. Noradrenaline turnover in the tissues of uraemic rats. *Int Urol Nephrol.* 1990;22(1):89-93.
44. Ali F, Tayeb O, Attallah A. Plasma and brain catecholamines in experimental uremia: acute and chronic studies. *Life Sci.* 1985;37(19):1757-64.

45. Schmid G, Bahner U, Peschkes J, Heidland A. Neurotransmitter and monoaminergic amino acid precursor levels in rat brain: effects of chronic renal failure and malnutrition. *Miner Electrolyte Metab.* 1996;22(1-3):115-8.
46. Ni Z, Smogorzewski M, Massry SG. Derangements in acetylcholine metabolism in brain synaptosomes in chronic renal failure. *Kidney Int.* 1993;44(3):630-7.
47. De Deyn PP, Macdonald RL. Guanidino compounds that are increased in cerebrospinal fluid and brain of uremic patients inhibit GABA and glycine responses on mouse neurons in cell culture. *Ann Neurol.* 1990;28(5):627-33.
48. D'Hooge R, Pei YQ, De Deyn PP. N-methyl-D-aspartate receptors contribute to guanidinosuccinate-induced convulsions in mice. *Neurosci Lett.* 1993;157(2):123-6.
49. D'Hooge R, Raes A, Lebrun P, Diltor M, Van Bogaert PP, Manil J, et al. N-methyl-D-aspartate receptor activation by guanidinosuccinate but not by methylguanidine: behavioural and electrophysiological evidence. *Neuropharmacology.* 1996;35(4):433-40.
50. Ringoir S, Schoots A, Vanholder R. Uremic toxins. *Kidney Int Suppl.* 1998;24:S4-9.
51. Moe SM, Sprague SM. Uremic encephalopathy. *Clin Nephrol.* 1994;42(4):251-6.
52. Vanholder R. Uremic toxins. *Adv Nephrol Necker Hosp.* 1997;26:143-63. Review.
53. De Deyn PP, D'Hooge R, Van Bogaert PP, Marescau B. Endogenous guanidino compounds as uremic neurotoxins. *Kidney Int Suppl.* 2001;78:S77-83.
54. D'Hooge R, Manil J, Colin F, De Deyn PP. Guanidinosuccinic acid inhibits excitatory synaptic transmission in CA1 region of rat hippocampal slices. *Ann Neurol.* 1991;30(4):622-3.
55. Giovannetti S, Cioni L, Balestri PL, Biagini M. Evidence that guanidines and some related compounds cause haemolysis in chronic uraemia. *Clin Sci.* 1968;34(1):141-8.
56. D'Hooge R, De Deyn PP, Van de Vijver G, Antoons G, Raes A, Van Bogaert PP. Uraemic guanidino compounds inhibit gamma-aminobutyric acid-evoked whole cell currents in mouse spinal cord neurones. *Neurosci Lett.* 1999;265(2):83-6.
57. Mori A. Biochemistry and neurotoxicology of guanidino compounds. History and recent advances. *Pavlov J Biol Sci.* 1987;22(3):85-94. Review.
58. D'Hooge R, Pei YQ, Marescau B, De Deyn PP. Convulsive action and toxicity of uremic guanidine compounds: behavioral assessment and relation to brain concentration in adult mice. *J Neurol Sci.* 1992;112(1-2):96-105.
59. Di-Pietro PB, Dias ML, Scaini G, Burigo M, Constantino L, Machado RA, et al. Inhibition of brain creatine kinase activity after renal ischemia is attenuated by N-acetylcysteine and deferoxamine administration. *Neurosci Lett.* 2008;434(1):139-43.
60. Barbosa PR, Cardoso MR, Daufenbach JF, Goncalves CL, Machado RA, Roza CA, et al. Inhibition of mitochondrial respiratory chain in the brain of rats after renal ischemia is prevented by N-acetylcysteine and deferoxamine. *Metab Brain Dis.* 2010;25(2):219-25.
61. Galluzzi L, Blomgren K, Kroemer G. Mitochondrial membrane permeabilization in neuronal injury. *Nat Rev Neurosci.* 2009;10(7):481-94. Review.