

Substâncias vasoativas e a modulação do sistema microvascular hepático

M.R. LOUREIRO-SILVA, H.M. MOLINA, D.R. BORGES

Laboratório de Hepatologia Experimental; Departamentos de Medicina e Bioquímica da Universidade Federal de São Paulo, SP.

RESUMO – OBJETIVO. Revisão da filogênese e ontogênese hepáticas, do sistema microvascular hepático e da modulação do tônus deste sistema vascular por diferentes substâncias vasoativas.

MÉTODO. Levantamento de artigos por meio do sistema MEDLINE e consulta a livros-texto.

RESULTADO. Foram selecionados 52 trabalhos publicados entre 1949 e 1997, dos quais retiramos as informações a respeito de filogênese e ontogênese hepáticas, sistema microvascular hepático e mecanismos de controle do tônus vascular hepático.

CONCLUSÃO. O fígado possui sistema vascular altamente especializado na promoção de mecanismos de troca entre hepatócitos e sangue. Diferentes fatores atuam continuamente sobre estruturas contráteis deste sistema vascular adequando a perfusão do tecido hepático às necessidades homeostáticas de cada momento. O fígado é órgão eminentemente mantenedor do meio interno.

UNITERMOS: Sistema microvascular Hepático. Peptídios vasoativos. Bradicinina. Óxido nítrico. Homeostase.

INTRODUÇÃO

Zoologistas consideram que o primeiro animal pluricelular era pequeno, radialmente simétrico e composto por massa celular sólida recoberta por camada de células monociliadas. Provavelmente não possuía boca ou intestino. Pequenas partículas de alimento, como bactérias, algas ou fragmentos celulares, eram internalizados (fagocitose) pelas células externas formando-se vacúolos alimentares. Lisosomas secretavam enzimas dentro destes vacúolos e ocorria, então, processo de digestão intracelular. Nutrientes derivados deste processo digestório passavam para o citoplasma e o material não aproveitável era descartado por meio de exocitose. As células internas eram nutridas pela simples difusão de nutrientes a partir das células externas. Ainda hoje existem animais, como as esponjas (pluricelulares poríferos), que não têm boca ou intestino e alimentam-se desta forma¹.

Todos os demais animais pluricelulares possuem boca e intestino, cujo epitélio de revestimento é contínuo com o epitélio da superfície corporal. A presença de cavidade digestória tornou possível o processo de digestão extracelular a partir da secreção de enzimas, produzidas por células especializadas, sobre o alimento ingerido. A digestão extracelular tem vantagens sobre a intracelular, como a possibilidade de ingestão de volumes maiores de alimento com menor frequência de alimentação e menor risco de internalização de agentes patogênicos¹.

O desenvolvimento de ânus e a diversificação da forma do intestino proporcionaram, respectivamente, o estabelecimento de fluxo unidirecional do alimento e a especialização segmentar do tubo digestório, tornando a digestão ainda mais eficiente. Paralelamente, desenvolveram-se diferentes tipos de células secretoras responsáveis pela produção de várias substâncias, enzimáticas ou não-enzimáticas, envolvidas na digestão extracelular. Estas células agruparam-se em segmentos específicos e, finalmente, alguns desses grupos celulares passaram a fazer parte de estruturas glandulares anexas ao tubo digestório, como o fígado¹.

Filogeneticamente, o fígado é órgão antigo que surgiu entre os cnidários (e.g., anêmona-do-mar) na forma de espessamento do intestino primitivo, possuindo função metabólica e de armazenamento. Entre os fatores que permitiram a adaptação de animais ao ambiente terrestre, está o desenvolvimento de estrutura com função hepática. A falta do meio aquático, facilitador dos mecanismos de troca, tornou a homeostase mais difícil, os processos de biotransformação essenciais e a reatividade imunológica necessariamente mais sofisticada². Estruturas menos desenvolvidas que apresentem alguma função hepática, como o espessamento do intestino da anêmona-do-mar, são, na verdade, homólogas ao fígado. Apenas os animais cordados possuem fígado como órgão sólido anexo ao tubo digestório¹.

Embriologicamente, a formação do fígado no ser humano inicia-se a partir de espessamento do

epitélio endodérmico da porção ventral do intestino anterior no décimo-oitavo dia. Nesta fase precoce há expressão do RNA mensageiro da α -fetoproteína indicando o desenvolvimento de linhagem de células hepáticas³, denominadas hepatoblastos. Ocorre rápida proliferação celular e conseqüente formação do divertículo hepático. A porção distal deste divertículo produz fitas celulares que invadem o septo transversal, folha de mesênquima que separa o coração (em desenvolvimento) do saco vitelino, enquanto na porção proximal inicia-se a formação de ducto biliar comum, vesícula biliar e ducto cístico. Mais tarde, cordões epiteliais hepáticos mesclam-se com os seios sangüíneos das veias vitelinas e umbilicais no septo transversal, estabelecendo assim a arquitetura básica do parênquima hepático^{4,5}. A filogênese e a ontogênese do fígado refletem os princípios estruturais e funcionais do órgão².

Interposto entre o sistema digestório e o restante do organismo como um guardião, o fígado recebe grande variedade de agentes endobióticos e xenobióticos, incluindo nutrientes e substâncias tóxicas. O fígado é responsável pela captação de aminoácidos, carboidratos, lipídios e vitaminas. Armazena, converte metabolicamente e libera esses elementos ou seus produtos para o sangue ou bile. Igualmente importante é o processo de biotransformação que torna substâncias hidrofóbicas em hidrossolúveis, possibilitando a excreção das mesmas por meio da urina ou bile. Além disso, o fígado integra o sistema de defesa do organismo contra macromoléculas estranhas, como toxinas bacterianas e partículas, vírus e bactérias⁵. Função hepática pode ser definida como a capacidade do fígado controlar a concentração de solutos nas veias hepáticas e na bile⁶. O fígado é, portanto, um dos principais órgãos mantenedores do meio interno, apresentando arquitetura altamente especializada que otimiza os mecanismos de troca entre sangue e células hepáticas.

SISTEMA MICROVASCULAR HEPÁTICO

Em 1666, Malpighi descreveu pela primeira vez, microscopicamente, a circulação hepática. Suas observações somadas aos estudos de Harvey, publicados em 1651, formaram conceito sobre a estrutura e microcirculação hepáticas que, dois séculos mais tarde, ainda seria aceito. Em 1844, Johannes Müller, o pai da fisiologia moderna, aplica este conceito em seu "Textbook of Physiology". Onze anos antes, em 1833, Kiernan havia descrito o que conhecemos hoje como lóbulo hepático clássico, estrutura hexagonal demarcada por espaços-porta. Em 1925, Löffler iniciou o estudo *in vivo* da microcirculação hepática, método que nas

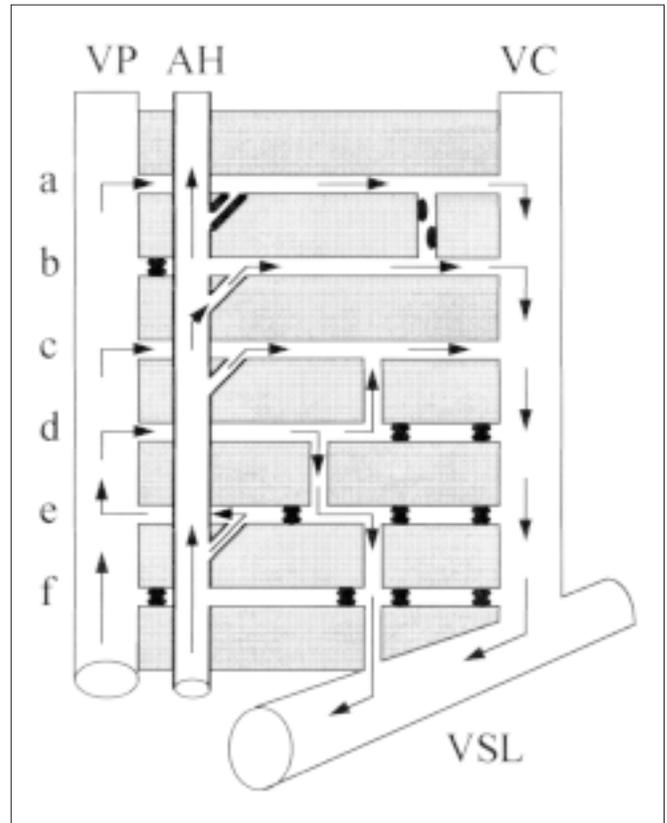


Fig. 1 - Representação da microcirculação hepática. Esfíncteres fechados são indicados pelas formas ovais pretas. a: sinusóide suprido apenas com sangue portal devido a constrição da derivação artério-sinusoidal. b: sinusóide suprido apenas com sangue arterial devido ao fechamento do esfíncter de entrada; não há mistura do sangue dos sinusóides a e b devido ao fechamento dos esfíncteres intersinusoidais. c: sinusóide suprido com mistura de sangue venoso e arterial. d: sinusóide perfundido apenas na parte periférica do lóbulo devido ao fechamento de esfíncteres sinusoidais centrais. e: anastomose artério-portal funcional formada pela derivação artério-sinusoidal e segmento inicial de sinusóide devido ao fechamento de esfíncter central. f: sinusóide sem fluxo sangüíneo devido ao fechamento de seus esfíncteres. VP: ramo da veia porta; AH: ramo da artéria hepática; VC: vênula central; VSL: vênula sublobular. As setas indicam o fluxo sangüíneo. Adaptado de McCuskey, 1993⁸.

décadas seguintes passou a ser aplicado por vários pesquisadores. O conceito de lóbulo hepático clássico, descrito por Kiernan como a unidade hepática, não se adequava às observações destes pesquisadores, pois desrespeita princípios básicos de fisiologia circulatória. Em 1973, Rappaport descreveu a unidade hepática microcirculatória, fundamentando o conceito de ácido hepático como unidade hepática funcional⁷.

O sistema microvascular hepático (Fig. 1) compreende todos os vasos intra-hepáticos com diâmetro interno inferior a 300 μ m; incluem, portanto, todos

os vasos sangüíneos e linfáticos imediatamente envolvidos na distribuição e remoção de fluidos do parênquima hepático. São eles: vênulas portais, arteríolas hepáticas, sinusóides, vênulas centrais e linfáticos. Os fatores reguladores do fluxo sangüíneo através do sistema microvascular hepático e sua relação com a estrutura e função do fígado ainda não são completamente compreendidos⁸.

A maior parte do sangue que entra no sinusóide provém de vênulas portais. Esta entrada é geralmente guardada por esfínctere aferente, ou de entrada, composto por células sinusoidais de revestimento. O sangue arterial entra no sinusóide principalmente através de ramos da arteríola hepática, denominados derivações artério-sinusoidais (*arteriosinus twigs*), que terminam no sinusóide, próximo da origem deste na vênula portal. Observam-se, ainda, anastomoses entre vênula portal e arteríola hepática. Estas estruturas são independentemente contrácteis e permitem que os sinusóides recebam mistura variável de sangue arterial e venoso. A distribuição do fluxo sangüíneo na rede de sinusóides é controlada por células endoteliais que atuam como esfíncteres sinusoidais; estas células, quando engurgitadas, podem ocluir a luz sinusoidal e interromper completamente o fluxo. Algumas evidências sugerem que a fração de sangue entregue ao sinusóide pela artéria hepática varia de acordo com a localização da região irrigada, mais próxima do hilo ou da periferia dos lobos hepáticos. Os sinusóides de um lóbulo hepático terminam em vênula central que, por sua vez, é tributária de veia sub-lobular. A saída do sinusóide também é guardada por esfíncter, denominado eferente ou de saída, composto por células de revestimento sinusoidal⁸.

Apesar de possuírem parede com camada muscular delgada em relação ao tamanho da luz, vênulas portais e vênulas centrais são capazes de contrair em resposta a agentes vasoativos. Arteríolas hepáticas são mais responsivas devido à presença de camada muscular completa em sua parede e por possuírem luz relativamente estreita. Entretanto, o principal local de controle do fluxo sangüíneo através do sinusóide reside no próprio sinusóide, onde ocorre a maior queda de pressão sangüínea⁸. Em cães e gatos o ponto de maior resistência ao fluxo portal localiza-se em segmento de pequenas veias hepáticas, ou seja, é pós-sinusoidal^{9,10}. Em ratos os pontos de maior resistência têm localização pré-sinusoidal e sinusoidal¹¹.

O sinusóide, unidade vascular homóloga ao capilar sangüíneo, possui estrutura e função altamente especializadas. É revestido por células endoteliais de citoplasma adelgado e com grande

número de fendas que, em conjunto, formam placa crivada. Cada fenda endotelial é estrutura dinâmica cujo diâmetro, de aproximadamente 100 nm, pode ser alterado pela pressão sangüínea luminal e ação de substâncias vasoativas, medicamentos ou toxinas. Como normalmente não há lâmina basal, as fendas constituem conexão aberta através da qual ocorre a maior parte do transporte e troca de fluidos, solutos e partículas entre a luz sinusoidal e o espaço perissinusoidal de Disse. A fenda endotelial regula a passagem de estruturas do tamanho de resíduos de quilomícron e permite a passagem livre de plasma e macroproteínas. As células do endotélio sinusoidal possuem grande capacidade de internalização por meio de fagocitose ou pinocitose, característica que somada à presença de fendas e à ausência de lâmina basal faz deste tecido estrutura única no organismo¹².

Em mamíferos, o sinusóide abriga, pelo menos, outros dois tipos de célula: de Kupffer e estrelada (também conhecida como perissinusoidal, lipócito ou célula de Ito). Outras células, como as *pit cells*, ocorrem apenas em algumas espécies animais. As células de Kupffer localizam-se na face luminal do endotélio, ao qual prendem-se utilizando as fendas endoteliais. Eminentemente fagocitária, a célula de Kupffer secreta diferentes substâncias vasoativas que, agindo nas células de revestimento sinusoidal, podem alterar o fluxo sangüíneo e os processos de troca entre sangue e hepatócitos¹³. Mediadores produzidos pela célula de Kupffer, benéficos ou prejudiciais, participam de mecanismos inespecíficos de defesa do hospedeiro ou de mecanismos de agressão hepatocítica, respectivamente. A célula de Kupffer é a principal responsável pela depuração de endotoxinas, produtos bacterianos provenientes do intestino e normalmente presentes na circulação portal¹⁴. Estas endotoxinas modulam, pelo menos em parte, o processo de fagocitose e liberação de substâncias pela célula de Kupffer¹³.

A presença de filamentos, túbulos e proteínas contrácteis possibilita atividade contráctil em células sinusoidais. Células endoteliais e células de Kupffer contraem-se em resposta a uma variedade de substâncias, causando redução seletiva da luz sinusoidal e, conseqüentemente, alteração da distribuição do fluxo sangüíneo⁸.

Células estreladas, localizadas no espaço perissinusoidal de Disse, contém gotículas de gordura e armazenam vitamina A. Seus múltiplos e finos processos citoplasmáticos percorrem o espaço de Disse abraçando a face abluminal do endotélio⁸. Existem fortes evidências da participação das células estreladas no controle do fluxo sangüíneo

intra-hepático. Além disso, esta participação seria mais significativa na ocorrência de lesão hepática. Células estreladas são as responsáveis pela fibrogênese observada em lesões crônicas do tecido hepático, como ocorre na cirrose¹⁵.

HETEROGENEIDADE SINUSOIDAL

A rede de sinusóides apresenta características estruturais e funcionais de acordo com a região do lóbulo hepático, ou seja, existe heterogeneidade sinusoidal dentro de cada lóbulo. Próximo à vênula portal, os sinusóides são estreitos, tortuosos e anastomosados, formando rede poligonal interligada; quanto mais distantes de sua origem, os sinusóides apresentam-se mais calibrosos, menos anastomosados e organizam-se em paralelo, para terminarem na vênula central. Sinusóides inter-sinusoidais curtos conectam sinusóides paralelos adjacentes. Na região periportal o volume de fígado ocupado por sinusóides é maior que na região centrolobular. Devido ao menor tamanho do sinusóide e maior presença de anastomoses, a superfície disponível para trocas na região periportal é maior que na região centrolobular. Células de Kupffer apresentam-se em maior número na região periportal. Diâmetro e frequência das fendas endoteliais também diferem entre as regiões periportal e centrolobular, sendo menores e mais frequentes nesta última, resultando em pequeno aumento, de 6 a 8%, na porosidade do endotélio sinusoidal^{8,12}.

O diâmetro dos sinusóides parece insuficiente para permitir a passagem de células sanguíneas, o que ocorre com certa dificuldade. Os sinusóides periportais, mais estreitos e tortuosos que os centrolobulares, oferecem maior resistência ao fluxo sanguíneo. Microscopia *in vivo* revela considerável interação física entre células sanguíneas e a parede sinusoidal. Eritrócitos passam em fila única adaptando sua forma aos diferentes tamanhos, obstáculos e curvas dos sinusóides periportais. A passagem de leucócito é dificultada pela menor plasticidade desta célula, que pode, transitoriamente, ocluir o sinusóide. Nesta situação, o leucócito altera lentamente sua forma, podendo sair do sinusóide ou fixar-se ao endotélio. Valendo-se de movimentos lentos, leucócitos aderidos ao endotélio podem migrar pelo sinusóide, ocasionalmente contra o sentido do fluxo¹². Alguns sinusóides apresentam níveis relativamente constantes de fluxo sanguíneo, atuando como canais de passagem, enquanto outros possuem fluxo intermitente. Isto pode depender não apenas da distribuição de esfíncteres sinusoidais, mas também da

presença de derivações artério-sinusoidais com fluxo sanguíneo arterial para determinados sinusóides. A entrada de sangue arterial sob alta pressão no sinusóide pode reverter a entrada de sangue portal neste mesmo sinusóide, fazendo com que a derivação artério-sinusoidal e o trecho inicial do sinusóide funcionem como anastomose artério-portal. As características estruturais da microcirculação hepática somadas à intermitência do fluxo artério-sinusoidal são responsáveis pela ampla variação de fluxo sanguíneo em sinusóides⁸.

MECANISMO INTRÍNSECO DE CONTROLE DO FLUXO SANGÜÍNEO HEPÁTICO

A existência de alguma forma de regulação intrínseca do fluxo sanguíneo em um órgão é caracterizada pela observação de mecanismos como auto-regulação pressão-dependente da resistência vascular, hiperemia reativa à oclusão vascular ou hiperemia funcional em tecido denervado. O principal interesse na análise da relação entre o gradiente de pressão através de um leito vascular e o fluxo sanguíneo é verificar a existência de auto-regulação pressão-dependente do fluxo sanguíneo em determinado tecido. Por meio deste mecanismo, a resistência vascular aumenta quando o vaso é submetido a aumento de gradiente de pressão, tendendo a manter fluxo sanguíneo constante; inversamente, queda do gradiente de pressão está associada à diminuição da resistência vascular. É o que se observa, por exemplo, nos leitos vasculares cardíaco e renal¹⁶.

O controle do fluxo sanguíneo hepático por mecanismos intrínsecos, ou seja, mecanismos independentes de inervação extrínseca ou substâncias vasoativas de origem extra-hepática, depende da regulação intrínseca dos leitos vasculares portal e arterial hepático e da inter-relação entre estes dois sistemas. O fluxo venoso portal é determinado, predominantemente, pelo comportamento do leito vascular esplâncnico, em particular pela alteração da resistência vascular no intestino e no baço. São fracas as evidências de existência de regulação intrínseca no sistema portal, no qual não se observam auto-regulação pressão-dependente do fluxo sanguíneo, hiperemia reativa à oclusão vascular ou hiperemia funcional¹⁶. Diferentemente do mecanismo auto-regulador observado em leitos vasculares comuns, alteração de resistência do leito vascular portal tende a manter a pressão portal constante quando ocorrem mudanças no fluxo sanguíneo. De que forma esta relação mútua entre resistência vascular e fluxo sanguíneo ocorre ainda não se sabe¹⁷.

A artéria hepática possui regulação intrínseca do fluxo sanguíneo, porém muitos dos mecanismos que sugerem a presença desta função vascular não são observados regularmente. A maioria dos estudos da relação entre gradiente de pressão e fluxo sanguíneo indica que não há mecanismo de auto-regulação pressão-dependente de fluxo no leito vascular arterial hepático¹⁶.

Os sistemas vasculares portal e arterial hepático apresentam inter-relacionamento físico (hidrodinâmico), conhecido como “reciprocidade”, por meio do qual o aumento de fluxo sanguíneo através de um dos sistemas promove aumento de resistência vascular no outro, tendendo à manutenção de fluxo sanguíneo hepático constante¹⁶.

Hipótese metabólica para a auto-regulação do fluxo sinusoidal considera que o suprimento tecidual de oxigênio atua como variável reguladora. Quando este suprimento é insuficiente frente a demanda dos hepatócitos, substâncias vasodilatadoras são liberadas por células próximas aos sítios de resistência vascular e difundem para estes locais promovendo vasodilatação. Mediadores clássicos deste tipo de resposta, que aumenta o fluxo sanguíneo hepático, incluem íon hidrogênio, osmolaridade plasmática aumentada, adenosina e nucleotídeos de adenina¹⁶.

MECANISMOS NEURAIS E HUMORAIS DE CONTROLE DO FLUXO SANGÜÍNEO HEPÁTICO

O papel de elementos neurais na regulação do fluxo sanguíneo, troca de solutos e função do parênquima não é completamente conhecido. Isto ocorre, em parte, pela limitação no número de espécies investigadas, cuja inervação pode diferir amplamente da encontrada em humanos. A maioria dos mamíferos possuem fibras adrenérgicas estendendo-se do plexo perivascular do espaço porta para o interior do lóbulo, onde correm pelo espaço de Disse em estreita relação com as células de revestimento sinusoidal e hepatócitos. A distribuição de fibras adrenérgicas sugere ação predominante sobre o tônus vascular; alterações metabólicas relacionadas com a atividade adrenérgica são possivelmente secundárias a alterações de fluxo sanguíneo. Ratos e camundongos possuem pouca ou nenhuma inervação adrenérgica intralobular. Inervação colinérgica parece estar restrita às estruturas do espaço porta e margeando células parenquimatosas em todas as espécies estudadas¹⁸.

Nervos contendo glucagon, substância P e polipeptídeo vasoativo intestinal foram encontrados em espaço porta de ratos, mas a existência e a

distribuição destes nervos em outras espécies ainda não foi relatada. Neuropeptídeo Y foi isolado em nervos simpáticos suprindo todos os segmentos do sistema venoso portal, artéria hepática e sistema biliar. A co-existência de substância P, peptídeo gene-relacionado à calcitonina e peptídeo vasoativo intestinal, foi demonstrada em fibras sensitivas que inervam veia porta, artéria hepática e ramos de ambas. Algumas fibras contendo neuropeptídeo Y e peptídeo gene-relacionado à calcitonina distribuem-se, também, ao redor de células parenquimatosas na lâmina portal, placa hepatocitária limitante do espaço porta. Esta relação sugere que essas substâncias possam atuar, não somente no controle do tônus vascular, mas também no metabolismo de células hepáticas⁸.

Em geral, estimulação nervosa adrenérgica e agonistas α -adrenérgicos promovem constricção de vênulas portais, arteríolas hepáticas, sinusóides e vênulas centrais, assim como a serotonina, endotelina e neuropeptídeo Y. Agonistas β -adrenérgicos tendem a ser vasodilatadoras, em particular para a arteríola hepática; a resposta da vênula central é incerta. A liberação de constituintes de mastócitos, em particular a serotonina, pode estar envolvida na resposta constrictiva da vênula portal e sinusóides induzida por agonistas colinérgicos em ratos. Serotonina endógena foi implicada, também, na resposta da microvasculatura hepática na endotoxemia, anafilaxia e hipertensão portal acompanhando cirrose. Adesão leucocitária e plaquetária à parede dos sinusóides e vênulas centrais acompanha a resposta constrictiva promovida por agonistas colinérgicos e serotonina. O diâmetro das fendas endoteliais aumenta pela ação de agonistas colinérgicos e diminui pela ação de agonistas α -adrenérgicos, neuropeptídeo Y e serotonina⁸.

Fatores extra-hepáticos, como hormônios e fármacos, podem alterar o fluxo sanguíneo hepático total e sua distribuição entre os sistemas arterial hepático e portal, por meio de alteração da resistência vascular nestes sistemas ou por ação nos sítios hepáticos de resistência vascular. Diferentes respostas a uma mesma substância podem ocorrer em estudos experimentais devido a diferença entre espécies, ao tipo de anestesia empregada e ao estado de inervação do fígado¹⁹.

O aumento da osmolaridade sistêmica e portal, como ocorre no período pós-prandial, está associado ao aumento do fluxo sanguíneo nos sistemas arterial hepático e portal. A elevação da osmolaridade sistêmica promove aumento de fluxo sanguíneo intestinal e, conseqüentemente, do fluxo nas veias mesentérica superior e porta. Aumento da osmolaridade portal, sem alteração significati-

va da osmolaridade sistêmica, está relacionado com a diminuição da resistência vascular arterial hepática, confirmando inter-relacionamento entre os dois sistemas vasculares¹⁹.

Hormônios gastrointestinais produzem, em geral, aumento do fluxo sanguíneo hepático por intermédio do aumento do fluxo sanguíneo esplâncnico ou por ação direta sobre os sistemas arterial hepático e venoso portal. Dose elevada de insulina aumenta o fluxo sanguíneo hepático, mas não há evidência de ação direta deste hormônio sobre os vasos sanguíneos hepáticos¹⁹. Glucagon e peptídeo vasoativo intestinal geralmente promovem dilatação da microvasculatura hepática e aumento do diâmetro das fendas endoteliais⁸.

CONTROLES AUTÓCRINO E PARÁCRINO DO TÔNUS DA MICROVASCULATURA HEPÁTICA

Tradicionalmente, considerava-se que o controle do tônus vascular se fazia apenas pelos mecanismos endócrino e neurócrino. Células endoteliais, porém, possuem importante papel na regulação do tônus da musculatura lisa vascular por meio de mecanismos autócrinos e parácrinos. Estrategicamente disposto entre o sangue e a musculatura lisa vascular, o endotélio responde a diferentes estímulos produzindo e secretando uma variedade de fatores vasoativos, tanto vasoconstrictores arteriais (angiotensina II, endotelina, ânion superóxido e tromboxane) como vasodilatadores arteriais (prostaciclina, bradicinina, óxido nítrico e fator hiperpolarizante derivado de endotélio)^{20,21}.

O tônus vascular de leitos vasculares específicos, como o hepático, também é modulado por fatores de origem endotelial. O modelo da patogênese da hipertensão portal na cirrose baseava-se na descrição de Laennec e Charcot, datada de 1880. Aceitava-se amplamente que o processo de esclerose vascular aumentava a resistência ao fluxo sanguíneo através do fígado cirrótico causando hipertensão portal. Atualmente, porém, a maioria dos autores acredita que o desenvolvimento da hipertensão portal na cirrose inicia-se com aumento da resistência do leito vascular hepático²². Entre as possíveis causas desse aumento de resistência vascular, está o desequilíbrio na síntese e/ou liberação de substâncias vasoconstrictoras e vasodilatadoras pelo endotélio. A seguir, serão abordadas características das principais substâncias vasoativas que participam do controle parácrino do tônus vascular.

Angiotensinas

Um dos principais mecanismos de controle rápido da pressão arterial é o sistema renina-angio-

tensina. Renina é enzima liberada pelo rim em resposta à diminuição da pressão arterial, permanecendo por aproximadamente uma hora na circulação sistêmica. Age sobre o substrato-renina liberando o decapeptídeo angiotensina I (AI). Este, por sua vez, dá origem ao octapeptídeo angiotensina II (AII), que permanece na circulação por aproximadamente um minuto. A conversão de AI em AII é catalisada pela enzima conversora de angiotensina (ECA), encontrada principalmente no endotélio pulmonar²³. AII exerce atividade vasoconstrictora arterial e venosa estimulando receptores do tipo AT1 localizados na musculatura lisa vascular²⁴. Utilizando perfusão de fígado isolado e exangüinado de rato, estudamos a ação hipertensora de dose única em bolo de AI ou de AII sobre o sistema portal. Verificamos, através de curvas tempo versus pressão, que os tempos de efeito máximo destas substâncias vasoativas são próximos, sugerindo ação hipertensora da AI independente de sua transformação em AII. Porém, a presença de captopril, inibidor da ECA, praticamente aboliu a resposta hipertensiva portal induzida pela AI, indicando rápida ação da endopeptidase (manuscrito em preparação).

Outros peptídeos derivados da AI também apresentam atividade biológica. Presumivelmente endopeptidase neutra localizada no endotélio vascular converte AI em angiotensina-(1-7). Este heptapeptídeo age em receptores endoteliais ainda não determinados (ATx), causando aumento da síntese do óxido nítrico e prostaciclina e conseqüente relaxamento da musculatura lisa vascular. A angiotensina-(1-7) pode ter função de modular a ação hipertensora da AII, constituindo-se em importante componente do sistema renina-angiotensina²⁴.

Inibidores da ECA, além de diminuir a produção de AII, favoreceriam, indiretamente, a conversão de AI em angiotensina-(1-7), potencializando a ação hipotensora desta classe de medicamentos²⁵.

Endotelinas

Endotelinas são polipeptídeos constituídos por 21 aminoácidos e que possuem potente ação vasoativa. Em humanos e outros mamíferos são conhecidos três tipos de endotelina, estrutural e farmacologicamente distintas. Endotelina-1 (ET1) é sintetizada na forma de pré-pró-peptídeo pelo endotélio e outros tecidos como as mucosas colônica e ileal. Em conjunto com a endotelina-3 (ET3), de síntese não-endotelial, pode produzir vasodilatação ou vasoconstricção. Estas ações antagônicas são mediadas por dois receptores diferentes: o receptor ET_A, da célula muscular lisa vascular, possui alta afinidade para ET1, baixa afinidade para ET3 e induz vaso-

constricção; o receptor ET_B , da célula endotelial, possui afinidade semelhante para ambas endotelinas e induz vasodilatação por meio da liberação de óxido nítrico e prostaglandina. Além da relação quantitativa entre os dois tipos de receptores, também a concentração destas endotelinas interfere no tipo de resposta vascular. No espaço entre endotélio e músculo liso a concentração de ET1 é muito maior que no plasma, indicando que sua ação é preponderantemente local. ET1 é a mais potente substância vasopressora já descoberta, sendo 10 vezes mais ativa que a AII. Caracteristicamente, a ação vasopressora da ET1 é de longa duração. Em ratos, apesar de ser rapidamente depurada (mais de 60% em 1 minuto) pelos pulmões, rins e fígado, dose única endovenosa de ET1 promove aumento da pressão sanguínea por mais de uma hora. Intensa vasoconstricção e redução de fluxo sanguíneo foram observados também em humanos após injeção intra-arterial ou intradérmica de ET1. A presença de sítios de ligação de alta afinidade específicos para endotelinas em cérebro, pulmão, rim, supra-renal, intestino e placenta sugere papel amplo das endotelinas, além da modulação do tônus cardiovascular²⁰.

Endotelinas e óxido nítrico (discutido a seguir) parecem desempenhar importante papel na modulação da contractilidade das células estreladas e, conseqüentemente, no controle do fluxo sanguíneo intra-hepático¹⁵.

Kurihara *et al.*²⁶ produziram, por meio de mutação do gene endotelina-1 na fase embrionária, camundongos com deficiência de ET1. Animais homozigotos morreram por insuficiência respiratória ao nascer e apresentavam anormalidades anatômicas em tecidos crânio-faciais. Animais heterozigotos desenvolveram hipertensão arterial. Os autores sugerem que a ET1 está envolvida na ontogênese normal e participa do controle da pressão arterial, predominantemente como agente depressor.

Indivíduos normais apresentam velocidades semelhantes de depuração e liberação hepato-esplâncnica de endotelinas. Gerbes *et al.*²⁷, em trabalho com pacientes cirróticos sem comprometimento da função renal, verificaram que estes pacientes apresentam concentrações aumentadas de ET1 e ET3 na artéria renal e nas veias hepática e renal e de ET3 na circulação periférica. Houve correlação positiva entre estes achados e a gravidade da doença, dado que somado a outras observações levou os autores a sugerirem que os níveis aumentados de ET3 resultariam de menor depuração hepática. ET1, ao contrário, estaria em níveis aumentados devido a maior liberação hepática do

peptídeo. Portanto, as endotelinas podem estar envolvidas no desenvolvimento dos distúrbios hemodinâmicos observados em pacientes cirróticos. Moore *et al.*²⁸ já haviam demonstrado concentrações aumentadas destas duas endotelinas em pacientes com doença hepática e função renal normal em comparação a indivíduos normais. Evidenciaram, também, que estes níveis são ainda maiores na síndrome hépato-renal.

Prostaciclina

Prostaciclina (PGI_2) é prostaglandina bicíclica que causa aumento da concentração intracelular de monofosfato cíclico de adenosina em células de músculo liso e plaquetas, promovendo intensa vasodilatação e anti-agregação plaquetária, respectivamente. A geração de PGI_2 na parede vascular está principalmente associada ao endotélio, embora possa ocorrer também no músculo liso adjacente. Sua síntese, a partir do ácido aracdônico, é catalisada pelas enzimas prostaglandina endoperóxido sintase e PGI_2 sintase. Estímulos mecânicos ou químicos da membrana celular, como pressão pulsátil, bradicinina, trombina e acetilcolina, estimulam a geração de PGI_2 na célula endotelial. Os níveis plasmáticos de PGI_2 são muito baixos, sugerindo ação preponderantemente local para este hormônio²⁰.

Fujiwara *et al.*²⁹ verificaram que substância análoga à PGI_2 diminui a hipertensão portal em modelo animal de necrose hepática maciça associada a depósito de fibrina na luz sinusoidal, provavelmente por facilitar a retirada de coágulos de fibrina e por apresentar ação citoprotetora.

PGI_2 parece não participar dos mecanismos fisiopatológicos dos distúrbios hemodinâmicos sistêmicos (discutidos adiante) observados em pacientes cirróticos com hipertensão portal³⁰.

Óxido nítrico

O óxido nítrico (NO) endógeno é o menor produto sintetizado por células de mamíferos. Tem origem em reação incomum onde L-arginina é convertida em L-citrulina por intermédio da ação da enzima óxido nítrico sintase (NO-sintase). O mecanismo desta reação não é completamente conhecido, mas sabe-se que envolve a transferência de elétrons entre vários cofatores e termina com a ligação de um dos átomos da molécula de oxigênio a um átomo nitrogênio do grupo guanidina da L-arginina^{31,33}.

Células endoteliais liberam, intermitentemente, pequenas quantidades de NO em resposta a diferentes estímulos. Acetilcolina, BK e trombina, atuando em receptores específicos de membrana plasmática, desencadeiam a seqüência de eventos

que culmina com a ativação da NO-sintase endotelial (constitutiva). NO produzido difunde-se, então, para as células musculares lisas adjacentes e promove relaxamento das mesmas por meio da ativação da guanil ciclase e conseqüente produção de GMP cíclico. Aumento do fluxo sanguíneo (*shear stress*) e aumento da pressão sanguínea também promovem ativação da NO-sintase. A produção endotelial de NO varia de acordo com necessidades locais de alteração do calibre vascular. Isquemia e reperfusão, por exemplo, causam vasodilatação apenas no tecido comprometido. Desta forma, NO regula o fluxo sanguíneo em territórios específicos, como cérebro, coração, pulmão, trato gastrointestinal e rim³³.

A liberação de NO na vasculatura também pode ser feita pelo sistema nervoso autônomo. Fibras nervosas parassimpáticas contendo NO-sintase terminam na adventícia de certos vasos de grande calibre, como as artérias cerebrais. NO liberado por estas fibras difunde-se a partir da periferia do vaso para a camada muscular, causando vasodilatação³³.

Diferentemente de artérias, veias não apresentam vasoconstricção quando a síntese de NO é inibida. Desnudação endotelial, porém, causa venoconstricção. Outro vasodilatador de origem endotelial, e não o NO, pode ser responsável pelo relaxamento endotélio-dependente em veias periféricas. Apesar disso, NO pode ter participação no controle do tônus vascular de veias centrais^{31,34}.

NO liberado por células endoteliais difunde-se não só para a parede do vaso mas também para a luz do vaso, onde inibe adesão e agregação plaquetárias. Plaquetas também produzem NO, que participa de mecanismo de *feed-back* negativo no processo de ativação plaquetária. NO também é capaz de inibir mecanismos de ativação leucocitária. Nitrovasodilatadores, como nitroprussiato de sódio e nitrato de isosorbida, atuam liberando NO espontaneamente ou mediante reação enzimática. Da mesma forma que o NO endógeno, NO exógeno ativa guanil ciclase de células musculares lisas vasculares e plaquetas. Assim, estes medicamentos possuem também ação anti-trombótica³⁵.

Diferentes modelos experimentais de hipertensão arterial e pacientes portadores de hipertensão arterial essencial apresentam vasodilatação endotélio-dependente diminuída³⁶. Pacientes portadores de insuficiência renal aguda apresentam níveis plasmáticos aumentados de compostos metilados de L-arginina, substâncias normalmente presentes no plasma e que não geram NO. Isto poderia explicar, pelo menos em parte, a hipertensão arterial encontrada neste tipo de paciente³⁵. Defeito local na produção de NO pode estar envol-

vido no desenvolvimento de vasoconstricção observada na síndrome hépato-renal, angina de Prinzmetal, doença de Raynaud e pre-eclâmpsia³³.

O papel do NO na modulação da resistência do leito vascular intra-hepático ainda não é completamente conhecido. Como citado anteriormente, NO pode participar do controle do fluxo sanguíneo intra-hepático modulando a contractilidade de células estreladas¹⁵. Alguns estudos indicam que NO pode influenciar, também, o tônus da vasculatura portal pré-hepática e que esta influência pode ser maior na cirrose devido ao aumento do tônus vascular intrínseco²². NO inibe a ação hipertensora da fenilefrina sobre a pressão portal³⁷. Utilizando perfusão *in situ* de fígado isolado e exangüinado de rato, verificamos que a presença de inibidor da síntese de NO aumenta a resposta hipertensiva do sistema portal induzida pela BK³⁸ ou pela AI (manuscrito em preparação). Estas observações indicam que o NO participa da modulação do tônus vascular do sistema portal.

O α -fator de necrose tumoral, citocina derivada de macrófagos, causa importante hipotensão em mamíferos por meio de excessiva produção de NO e, possivelmente, outros vasodilatadores. A administração de anticorpos anti- α -fator de necrose tumoral previne o desenvolvimento de circulação hiperdinâmica e diminui a pressão portal em ratos submetidos à ligadura da veia porta, sugerindo a participação desta citocina na fisiopatologia dos distúrbios hemodinâmicos observados em quadros de hipertensão portal³⁹.

Vários trabalhos têm demonstrado que inibidores da síntese de NO atenuam, *in vitro*, a hiperreatividade a vasoconstrictores e, *in vivo*, a hipotensão arterial observada em modelos de cirrose com hipertensão portal. Porém, a origem e a etiologia deste aumento da síntese de NO permanecem indefinidas. Além disso, ainda é desconhecido se este aumento de síntese representa evento primário na hipertensão portal ou se é secundário ao aumento de estresse hemodinâmico. Pelo menos em parte, este aumento de NO pode ser secundário à indução da síntese de NO-sintase indutível por endotoxinas de origem intestinal, que alcançam a circulação sistêmica através de *shunts* porto-sistêmicos intra ou extra-hepáticos. Aumento da atividade da NO-sintase constitutiva e a participação de outros agentes vasodilatadores, como glucagon, ácidos biliares e PGI₂, também têm sido investigados^{27,40,41}.

Bradicinina

Em 1948, através de experimentos desenvolvidos no Instituto Biológico de São Paulo, os farma-

cologistas brasileiros Maurício Rocha e Silva, Wilson T. Beraldo e Gastão Rosenfeld descobriram a bradicinina (do grego *brady*, 'lento' + *kinesia*, 'movimento'). Esse agente, gerado em plasma de indivíduo normal pela ação do veneno de *Bothrops jararaca* ou tripsina, mostrou importante ação hipotensora arterial em gatos e coelhos e ação estimulante da contração da musculatura intestinal e uterina de cobaia⁴².

Em 1977, Regoli iniciou o estudo de receptores específicos da bradicinina (BK) e, em 1980, em conjunto com Barabé, propôs a "hipótese dos dois receptores", sugerindo que as ações da BK são mediadas por dois receptores distintos, denominados B₁ e B₂⁴³. A disponibilidade de BK sintética e de antagonistas sintéticos da BK possibilitou melhor conhecimento da fisiologia e fisiopatologia de processos que envolvem a participação de cininas⁴⁴.

BK é constituinte do sistema caliceína-cinina, do qual também participam procaliceínas, caliceínas teciduais e plasmática, cininogênios, cininases e enzimas conversoras de cininas. Em resumo, procaliceínas dão origem às caliceínas que, por sua vez, agem sobre cininogênios liberando cininas; aminopeptidases convertem precursores de BK em BK; cininases degradam tanto a BK quanto seus precursores.

BK é nonapeptídeo que exerce suas ações em concentração nanomolar após interagir com receptores específicos da membrana plasmática de células-alvo. Sua meia-vida no plasma é inferior a 1 minuto⁴⁵, sendo rapidamente inativada por cininases plasmáticas e teciduais^{46,47}. O fígado perfundido de rato é capaz de inativar BK por meio da ação de endopeptidase que hidrolisa a ligação Phe⁵-Ser⁶ do peptídeo⁴⁸. Apesar da eficiência desta endopeptidase, BK possui ação hipertensora no sistema portal⁴⁹.

Entre as principais ações fisiológicas da BK, está a sua participação nos mecanismos de controle do tônus vascular. Várias evidências indicam a presença de sistema caliceína-cinina endógeno em vasos sanguíneos: presença de RNA mensageiro para caliceína na parede de artérias e veias; células endoteliais em cultura liberam enzima semelhante à caliceína; células musculares lisas vasculares em cultura liberam caliceína e cininogênio; e caliceína vascular libera cininas de cininogênio plasmático ou do próprio tecido vascular. Essas observações sugerem a participação, direta ou indireta, das cininas no controle do tônus vascular²¹.

BK tem ação direta sobre a musculatura lisa vascular (e.g., veia jugular de coelho e aorta de coelho), causando vasoconstrição, possivelmente

por ativação da fosfolipase C. Essa enzima promove a formação de inositol trifosfato e diacilglicerol e, conseqüentemente, ocorre elevação temporária da concentração intracelular de cálcio⁵⁰. Em nossos estudos sobre a resposta do sistema portal a substâncias vasoativas observamos que a ação hipertensora da bradicinina neste sistema vascular é mediada por receptores B₂³⁸.

A ação vasodilatadora arterial da BK deve-se principalmente à ativação de receptores B₂ na superfície de células endoteliais, seguida pela liberação de NO e PGI₂. BK também promove mudança bifásica do pH intracelular, que consiste em acidificação inicial seguida de alcalinização prolongada acima dos níveis basais. Essas mudanças do pH podem também modular a liberação de NO pela célula endotelial, pois, dentro da faixa de normalidade, a atividade da NO-sintase endotelial é sensível ao pH. A incubação de células endoteliais com inibidores ECA leva ao aumento da concentração intracelular de cálcio e, conseqüentemente, à liberação de NO e PGI₂. Este efeito é abolido pela presença de HOE 140, antagonista específico do receptor B₂ da BK, sugerindo que células endoteliais são capazes de sintetizar cininas vasoativas, presumivelmente BK, a partir de fontes endógenas²⁵.

O antagonismo de ação observado em estudos da ação da BK sobre sistemas vasculares, ou seja, vasoconstrição venosa e vasodilatação arterial, deve-se às características intrínsecas de cada sistema. A utilização de diferentes doses de BK também poderia ser responsável por diferentes respostas vasculares. A vasodilatação de veias humanas, induzida por acetilcolina, transforma-se rapidamente em vasoconstrição em conseqüência ao aumento de dose desta substância vasoativa³⁴.

A participação de sistema caliceína tecidual-cinina cerebral na regulação central do sistema cardiovascular tem sido sugerida em vários estudos. Privitera e Yates⁵¹ verificaram que microinjeções de caliceína na medula ventrolateral rostral do cérebro de ratos normais causa aumento da pressão arterial, o que ocorre com maior intensidade em ratos espontaneamente hipertensos. HOE 140, antagonista do receptor B₂ da BK, bloqueia esta resposta à caliceína em ambos os grupos, sendo que os ratos espontaneamente hipertensos sofrem intensa hipotensão e bradicardia. Estes dados sugerem que o sistema caliceína-cinina da medula ventrolateral rostral do cérebro possa desempenhar papel na regulação do sistema cardiovascular tanto em ratos normais como em ratos espontaneamente hipertensos.

Apesar de cininas evidentemente participarem

da regulação de sistemas fisiológicos, suas ações mais conhecidas estão na doença, participando como mediadoras em condições como choque, asma, dor e diferentes formas de inflamação. Cininas podem evocar os sinais cardinais da inflamação (dor, edema, rubor e calor) e estão próximas do topo da cascata de mediadores envolvidos no processo inflamatório.

Pacientes cirróticos com ascite de grande volume apresentam maior relação plasmática entre as formas hidrolisada e total do cininogênio de alto peso molecular do que indivíduos normais. Além disso, esta relação mostrou-se também aumentada em pacientes cirróticos com altos níveis de atividade da renina plasmática quando comparados com pacientes cirróticos que apresentavam baixa atividade desta enzima. Estes dados indicam a participação do sistema calicreína-cinina na patogênese da vasodilatação esplâncnica e da ascite em pacientes cirróticos⁵².

CONCLUSÃO

O fígado possui sistema vascular, altamente especializado na promoção de mecanismos de troca entre hepatócitos e sangue. Fatores neurais, humorais e locais atuam continuamente sobre estruturas contráteis deste sistema vascular adequando a perfusão do tecido hepático às necessidades homeostáticas de cada momento. A participação de substâncias vasoativas na fisiopatologia da hipertensão portal ainda não é completamente conhecida. O fígado é órgão eminentemente mantenedor do meio interno.

SUMMARY

Vasoactive substances and the modulation of the hepatic microvascular system

PURPOSE. To review some aspects of the hepatic phylogeny and ontogeny, the hepatic microvascular system, and the modulation of the tonus on this vascular system by different vasoactive substances.

METHOD. Text books and articles from MEDLINE-indexed journals were consulted.

RESULTS. Fifty-two articles, that were published between 1949 and 1997, were selected. They provided us with information concerning hepatic phylogeny and ontogeny, the hepatic microvascular system, and the modulation of the tonus in this vascular system.

CONCLUSION. The architecture of the hepatic microvascular system, a unique and complex vascular system, is well suited to the functions of the organ. Different factors, including endothelial vasoactive

substances, participate in the modulation of the vascular resistance through the liver adequating the liver perfusion to the homeostatic needs. The liver is eminently a maintainer of internal stability.[Rev Ass Med Brasil 1999; 45: (3) 206-16.]

KEY WORDS: Hepatic microvascular system. Vasoactive peptides. Bradykinin. Nitric oxide. Homeostasis.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dorit RL, Walker WF, Barnes RD. Digestion and Nutrition. In: — eds. *Zoology*. Philadelphia, Saunders College Publishing, 1991; 235-58.
2. Popper H. Introduction: Organizational principles. In: Arias IM, Jakoby WB, Popper H, Schachter D, Shafritz DA eds. *The liver: biology and pathobiology*, 2nd ed. New York, Raven Press Ltd., 1988; 3-6.
3. Shiojiri N, Lemire JM, Fausto N. Cell lineages and oval cell progenitors in rat liver development. *Cancer Res* 1991; 51: 2.611-20.
4. Langman J. Intestino anterior - parte caudal. In: — eds. *Embriologia médica*. 3th ed. São Paulo, Atheneu Editora, 1975; 244-51.
5. Desmet VJ. Organizational principles. In: Arias IM, Boyer JL, Fausto N, Jakoby WB, Schachter DA, Shafritz DA. *The liver: biology and pathobiology* 3th ed. New York, Raven Press Ltd., 1994; 3-14.
6. Gumucio JJ, Bilir BM, Moseley RH, Berkowitz CM. The biology of the liver cell plate. In: Arias IM, Boyer JL, Fausto N, Jakoby WB, Schachter DA, Shafritz DA. *The liver: biology and pathobiology* 3th ed. New York, Raven Press Ltd., 1994; 1.143-63.
7. Rapaport AM. The microcirculatory hepatic unit. *Microvasc Res* 1973; 4: 212-28.
8. McCuskey RS. Functional morphology of the liver with emphasis on microvasculature. In Tavaloni N, Berk PD eds. *Hepatic transport and bile secretion: physiology and pathophysiology*. New York, Raven Press Ltd, 1993; 1-10.
9. Mitzner W. Hepatic outflow resistance, sinusoid pressure, and the vascular waterfall. *Am J Physiol* 1974; 227: 513-9.
10. Lauth WW, Greenway CV, Legare DJ, Weisman H. - Localization of intrahepatic portal vascular resistance. *Am J Physiol* 1986; 251: G375-81.
11. Shiayama Y, Nakata K. Localization of increased hepatic vascular resistance in liver cirrhosis. *Hepatology* 1985; 5: 643-8.
12. Wisse E, Dezanger RB, Charles K, Van der Smissen P, McCuskey RS. The liver sieve: considerations concerning the structure and function of endothelial fenestrae, the sinusoidal wall and the space of Disse. *Hepatology* 1985; 5: 683-92.
13. McCuskey RS, McCuskey PA, Urbascsek R, Urbascsek B. Kupffer cell function in host defense. *Rev Infect Dis* 1987; 9: S616-9.
14. Morrison DC, Ulevitch RJ. The effects of bacterial endotoxins on host mediation systems. *Am J Pathol* 1978; 93: 527-617.
15. Rockey D. The cellular pathogenesis of portal hypertension: stellate cell contractility, endothelin, and nitric oxide. *Hepatology* 1997; 25: 2-5.
16. Richardson PDI, Withrington PG. Liver blood flow - I. Intrinsic and nervous control of liver blood flow. *Gastroenterology* 1981; 81: 159-73.
17. Grossman HJ, Grossman VL, Bhathal PS. Hemodynamic characteristics of the intrahepatic portal vascular bed over an extended flow range: a study in the isolated perfused rat liver. *Hepatology* 1995; 21: 162-8.

18. Reilly FD, McCuskey PA, McCuskey RS. Intrahepatic distribution of nerves in the rat. *Anat Rec* 1978; 191: 55-68.
19. Richardson PDI, Withrington PG. Liver blood flow - II. Effect of drugs and hormones on liver blood flow. *Gastroenterology* 1981; 81: 356-75.
20. Vane JR, Botting RM. Endothelium-derived vasoactive factors and the control of the circulation. *Semin Perinatol* 1991; 15: 4-10.
21. Nolly H, Damiani MT, Miatello R. Vascular-derived kinins and local control of vascular tone. *Braz J Med Biol Res* 1994; 27: 1995-2011.
22. Grossman HJ, Grossman VL, Bhathal PS. Intrahepatic Vascular Resistance in cirrhosis. In: Bosch J, Groszmann RJ eds. *Portal hypertension: pathophysiology and treatment*. Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1994; 1-16.
23. Guyton AC. Regulação da pressão arterial: I. O controle rápido da pressão por reflexos nervosos e por outros mecanismos. In: — eds. *Tratado de fisiologia médica*. 7ª ed. Rio de Janeiro, Guanabara, 1989; 198-207.
24. Pörsti I, Bara AT, Busse R, Hecker M. Release of nitric oxide by angiotensin-(1-7) from porcine coronary endothelium: implications for a novel angiotensin receptor. *Br J Pharmacol* 1994; 111: 652-4.
25. Hecker M, Pörsti I, Busse R. Mechanisms involved in the angiotensin II-independent hypotensive action of ACE-inhibitors. *Braz J Med Biol Res* 1994; 27: 1917-21.
26. Kurihara Y, Kurihara H, Suzuki H et al. Elevated blood pressure and craniofacial abnormalities in mice deficient in endothelin-1. *Nature* 1994; 368: 703-10.
27. Gerbes AL, Møller S, Gülberg V, Henriksen JH. Endothelin-1 and -3 plasma concentration in patients with cirrhosis: role of splanchnic and renal passage and liver function. *Hepatology* 1995; 21: 735-9.
28. Moore K, Wendon J, Frazer M et al. Plasma endothelin immunoreactivity in liver disease and the hepatorenal syndrome. *N Eng J Med* 1992; 327: 1.774-8.
29. Fujiwara K, Mochida S, Ohno A et al. Use of prostaglandin I2 analog in treatment of massive hepatic necrosis associated with endothelial cell injury and diffuse sinusoidal fibrin deposition. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 41-7.
30. Albillos A, Rossi I, Cacho G et al. Enhanced endothelium-dependent vasodilation in patients with cirrhosis. *Gastroint Liver Physiol* 1995; 31: G459-64.
31. Änggård E. Nitric oxide: mediator, murderer, and medicine. *Lancet* 1994; 343: 1.199-206.
32. Freeswick D, Geller DA, Lancaster JR, Billiar TR. Nitric oxide and the liver. In: Arias IM, Boyer JL, Fausto N, Jakoby WB, Schachter DA, Shafritz DA. *The liver: biology and pathology* 3th ed. New York, Raven Press Ltd., 1994; 1.031-45.
33. Lowenstein CJ, Dinerman JL, Snyder SH. Nitric oxide: a physiologic messenger. *Ann Intern Med* 1994; 120: 227-37.
34. Vallance P, Collier J, Moncada S. Nitric oxide synthesised from L-arginine mediates endothelium dependent dilatation in human veins in vivo. *Cardiovasc Res* 1989; 23: 1053-7.
35. Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Eng J Med* 1993; 329: 2002-12.
36. Panza JA, Quyyumi AA, Brush JE, Epstein SE. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *N Eng J Med* 1990; 323: 22-7.
37. Moy JA, Bates JN, Fischer RA. Effects of nitric oxide on platelet-activating factor- and α -adrenergic-stimulated vasoconstriction and glycogenolysis in the perfused rat liver. *J Biol Chem* 1991; 266: 8092-96.
38. Loureiro-Silva MR, Molina HM, Borges DR. The portal hypertensive response to bradykinin is mediated by the B2-type receptor and modulated by nitric oxide. *Int Hepatol Commun* 1995; 4: 175-80.
39. Lopez-Tavalera JC, Merrill WW, Groszmann RJ. Tumor necrosis factor α : a major contributor to the hyperdynamic circulation in prehepatic portal-hypertensive rats. *Gastroenterology* 1995; 108: 761-7.
40. Groszmann RJ. Vasodilatation and hyperdynamic circulatory state in chronic liver disease. In: Bosch J, Groszmann RJ eds. *Portal hypertension: pathophysiology and treatment*. Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1994; 17-26.
41. Cahill PA, Sitzmann JV. Nitric oxide and portal hypertension. *J Hepatol* 1995; 23: 355-6.
42. Rocha e Silva M, Beraldo WT, Rosenfeld G. Bradykinin, a hypotensive and smooth muscle stimulating factor released from plasma globulin by snake venoms and by trypsin. *Am J Physiol* 1949; 156 :261-73.
43. Regoli D, Drapeau G, Rhaleb NE, Jukik D, Dion S. Kinin receptors and their antagonists. In: Fritz H, Schmidt I, Dietze G eds. *The kallikrein-kinin system in health and disease*. Munich, Limbach-Verlag Braunschweig, 1989; 205-14.
44. Stewart J.M. The present and the future of bradykinin antagonists. *Braz J Med Biol Res* 1994; 27: 1699-706.
45. Ferreira SH, Vane JR. The disappearance of bradykinin and eledoisin in the circulation and vascular beds of the cat. *Br J Pharmacol Chemother* 1967; 30: 417-24.
46. Erdös EG. Kininases. *Handb Exp Pharmacol* 1979; 25: 427-87.
47. Kouyoumdjian M, Borges DR, Prado JL. Kinin-inactivating endopeptidases from rat liver. *Int J Biochem* 1984; 16: 733-9.
48. Borges DR, Guimarães JA, Limões EA, Prado JL, Camargo ACM. Bradykinin inactivation by perfused rat liver. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1979; 309: 197-201.
49. Borges DR, Limões EA, Prado JL. Catabolism of vasoactive polypeptides by perfused rat liver. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1976; 295: 33-40.
50. Gobeil F, Regoli D. Characterization of kinin receptors by bioassays. *Braz J Med Biol Res* 1994; 27: 1781-91.
51. Privitera PJ, Yates P. Hypertensive effect of tissue kallikrein in rostral ventrolateral medulla is mediated by brain kinins. *Brain Res* 1995; 704: 103-6.
52. Cugno M, Salerno F, Mandelli M et al. Cleavage of high molecular weight kininogen in ascites and plasma of patients with cirrhosis. *Thrombosis Res* 1995; 78: 277-82.