

# PAPEL DE MEDIADORES ENDÓGENOS NA FISIOPATOLOGIA DA CIRROSE HEPÁTICA

THE ROLE OF ENDOGENOUS MEDIATORS IN THE PATHOPHYSIOLOGY OF HEPATIC CIRRHOSIS

MARÍLIA DE OLIVEIRA E SILVA\*, REGINA MARIA PEREIRA\*\*, AUGUSTO GONÇALVES ARAÚJO\*\*\*,  
FABÍOLA MADUREIRA\*\*\*, MARCELO GUERRA LOPES\*\*\*, ANA CRISTINA SIMÕES E SILVA\*\*\*\*

## RESUMO

A cirrose hepática é o evento final das doenças hepáticas crônicas em pacientes adultos e pediátricos. Apesar de muitos estudos em relação ao desenvolvimento da fibrose hepática, o entendimento de sua etiopatogênese e fisiopatologia continua obscuro. Diversos mediadores, tais como componentes do sistema renina-angiotensina, o sistema nervoso simpático, a vasopressina os peptídeos natriuréticos, o sistema caliceína-cinina, a endotelina e o óxido nítrico podem estar envolvidos nesses mecanismos. Além disso, a abordagem terapêutica dos pacientes hepatopatas ainda é bastante limitada, contribuindo para o prognóstico reservado. Este artigo de revisão pretende discutir algumas evidências clínicas e experimentais relativas à participação destes mediadores endógenos na fisiopatologia da cirrose hepática.

**Palavras-chave:** Cirrose Hepática / Fisiopatologia;  
Sistema Renina-Angiotensina

\* Pediatra da Enfermaria e do CTI Infantil do Hospital das Clínicas da UFMG

\*\* Cirurgiã Pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG, Mestre em Pediatria pela Faculdade de Medicina da UFMG

\*\*\* Acadêmicos da graduação da Faculdade de Medicina da UFMG

\*\*\*\* Doutora em Pediatria pela Faculdade de Medicina da UFMG, Professora Adjunta do Departamento de Pediatria da UFMG

Endereço para correspondência:

Ana Cristina Simões e Silva  
Rua Timbiras – 1364/1704 A  
Belo Horizonte – MG  
CEP: 30140-061  
E-mail: [acsilva@hotmail.com](mailto:acsilva@hotmail.com)

Data de Submissão:  
02/01/03

Data de Aprovação:  
27/12/03

## INTRODUÇÃO

A cirrose consiste em alterações anatomopatológicas do fígado, que representam o estágio final de uma doença hepática crônica. A causa dessas alterações pode influenciar a gravidade e o curso clínico da doença, apresentando-se sob a forma compensada ou descompensada. Muitas doenças hepáticas crônicas, tanto em crianças quanto em adultos, podem progredir para cirrose<sup>1,3</sup>.

A forma de apresentação da doença hepática é muito variável, podendo, em determinada fase das alterações fisiopatológicas, ser silenciosa, tornando-se, posteriormente, sintomática<sup>1,3</sup>. Outra possibilidade é a ocorrência precoce dos sintomas, com rápido comprometimento da arquitetura e da função hepática, evoluindo para cirrose em curto período de tempo. Não é raro o diagnóstico da hepatopatia já em fase avançada, podendo, em algumas situações, manifestar-se como insuficiência hepática aguda grave, com prognóstico reservado<sup>1,3</sup>.

O fígado tem um papel chave na homeostase corporal através de suas funções de excreção, síntese e metabolismo. Participa do metabolismo intermediário através da regulação glicêmica (gliconeogênese, armazenamento e degradação do glicogênio), da síntese protéica (fatores de coagulação, proteínas do complemento, imunoglobulinas, proteínas constitutivas) e da b-oxidação e transporte dos lípidos<sup>4</sup>. Apresenta também papel fundamental nos processos de digestão e absorção de nutrientes, através da produção e da excreção de enzimas e sais biliares<sup>4</sup>. Além disso, possui diversas funções hormonais, estando envolvido na síntese de hormônios esteróides, assim como na produção de angiotensinogênio, cininogênio e outros autacóides<sup>5</sup>. Dessa forma, quando acometido, pode produzir complicações em outros órgãos e sistemas, como a encefalopatia hepática e a síndrome hepatorenal<sup>5</sup>.

O desenvolvimento de cirrose hepática está associado a inflamação e necrose do parênquima, levando a um total desarranjo de sua arquitetura. O processo inicia-se por fenômenos inflamatórios associados a alterações degenerativas (necrose). A partir daí, é deflagrada uma série de mecanismos que atuam na tentativa de regeneração do tecido lesado. Esse processo regenerativo acontece de forma anárquica, levando à deposição de colágeno com formação de nódulos, circundados por fibrose, gerando distorção, compressão e oclusão tanto da vascularização hepática quanto do sistema de drenagem biliar<sup>3</sup>. Apesar de haver muitos estudos em relação ao desenvolvimento da fibrose hepática, o entendimento de sua etiopatogênese continua obscuro. Diversos mediadores, tais como componentes do sistema renina-angiotensina (SRA)<sup>6,7</sup>, o sistema nervoso simpático (SNS)<sup>6</sup>, a vasopressina (AVP)<sup>9</sup>, os peptídeos natriuréticos<sup>8</sup>, o sistema caliceína-cinina (SCC)<sup>8</sup>, a endotelina (ET)<sup>10</sup> e o óxido nítrico (NO)<sup>11</sup> podem estar envolvidos nesses mecanismos. Além disso, a abordagem terapêutica desses pacientes hepatopatas ainda

é bastante limitada, o que contribui para o prognóstico reservado<sup>1</sup>.

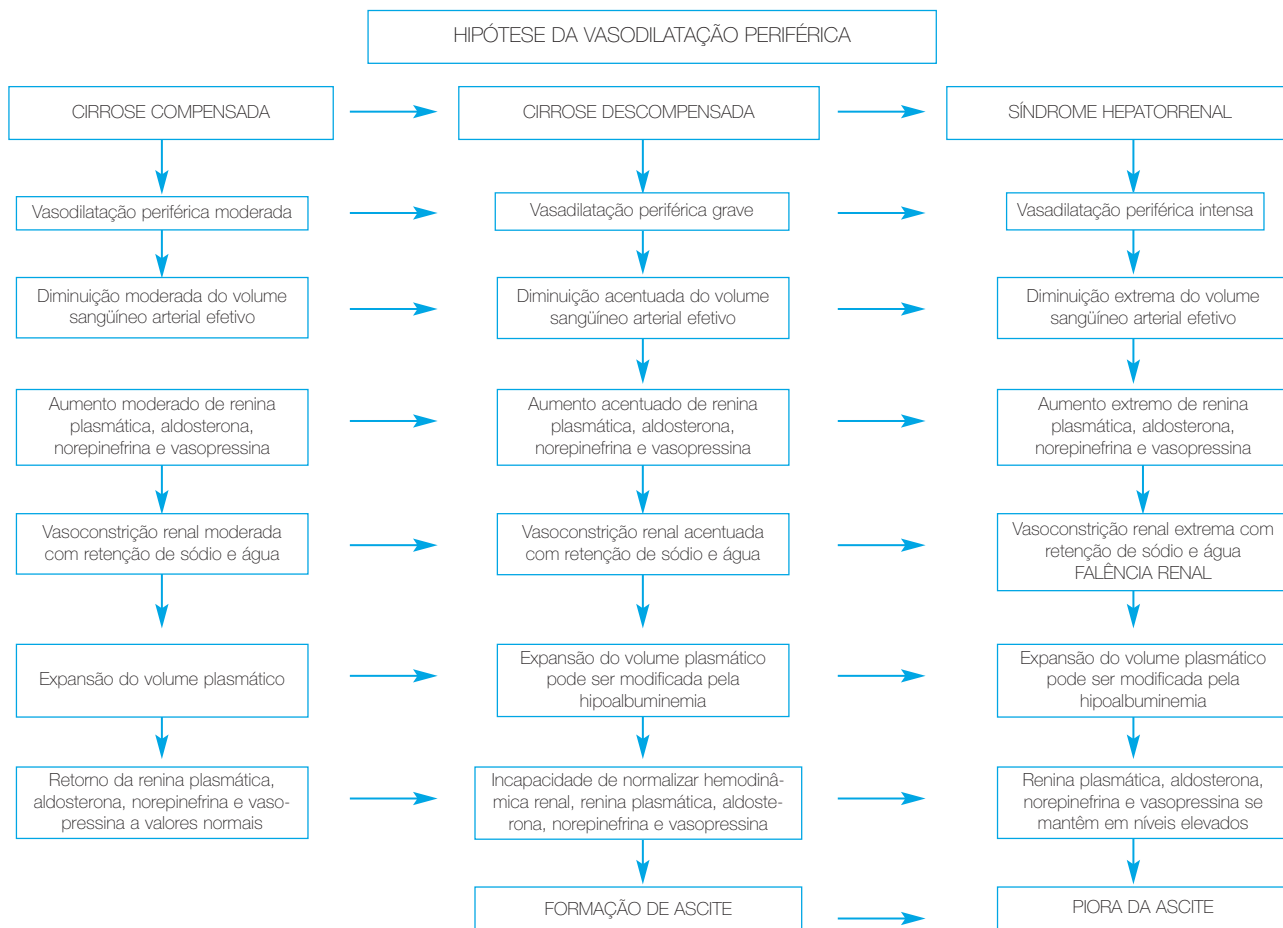
Nesse contexto, o presente artigo pretende discutir algumas evidências clínicas e experimentais relativas à participação destes componentes na fisiopatologia da cirrose hepática.

## FISIOPATOLOGIA

A partir da instalação do processo de cirrose, ocorrem alterações na hemodinâmica hepática, caracterizadas por compressão venosa com aumento da resistência ao fluxo. Tais alterações são responsáveis pela hipertensão porta. Esta acaba por gerar vasodilatação venosa e formação de conexões portossistêmicas, intra e extra-hepáticas, com irrigação inadequada dos nódulos regenerativos. Esta vasodilatação ocorre principalmente no leito vascular esplâncnico, com aumento do diâmetro da veia porta<sup>11,12</sup>. O desenvolvimento de circulação colateral, em associação com a hipertensão porta, pode envolver tanto a abertura de vasos sanguíneos pré-formados quanto a neoformação vascular ou angiogênese. A presença de vasodilatação, *shunts*, ou ambos, pode levar ao desenvolvimento de circulação hiperdinâmica, que consiste em alterações hemodinâmicas caracterizadas por aumento do débito e da frequência cardíaca, que se associam à diminuição da resistência vascular sistêmica e queda da pressão arterial<sup>11-13</sup>. A patogenia da circulação hiperdinâmica ainda é pouco compreendida, porém existem evidências que ela esteja associada a mecanismos locais e neuro-humorais envolvidos na regulação da hemodinâmica e da excreção de sódio. Tal processo ocorre em graus variáveis, de acordo com o estágio da doença hepática<sup>11-13</sup>.

A evolução da cirrose pode ser dividida em duas formas clínicas, conforme o estado fisiopatológico do paciente compensada ou descompensada. A Figura 1 resume a seqüência de eventos proposta em relação à hipótese mais aceita para a gênese da descompensação hepática, a vasodilatação periférica<sup>12</sup>.

A maioria dos pacientes cirróticos compensados encontra-se sem ascite e têm um aumento da água corporal total, relacionado a uma expansão do volume do compartimento extracelular, conseqüente à retenção subclínica de sódio<sup>15,11</sup>. Segundo Blendis e Wong<sup>11</sup>, observou-se que, na posição ereta, estes pacientes têm débito cardíaco, resistência vascular sistêmica e atividade de renina plasmática semelhantes à de indivíduos saudáveis. Entretanto, após duas horas em posição supina, uma circulação hiperdinâmica torna-se evidente, por meio do aumento do débito cardíaco e diminuição da resistência vascular sistêmica. Os autores atribuem tais alterações a uma redistribuição do fluido corporal aumentado, na posição supina, para a circulação central. Esta redistribuição de volume sanguíneo está associada à diminuição da renina plasmática e dos níveis de aldosterona circulante, assim como ao relaxamento passivo da vasculatura central.



**Figura 1** - Hipótese de vasodilatação periférica (Adaptada de Schrier RW, Arroyo v, Bernardi M et al. 1988<sup>12</sup>).

Em pacientes cirróticos compensados, o fluxo sanguíneo renal pode estar normal ou aumentado, associado à hiperfiltração glomerular<sup>11</sup>. Essa hiperfiltração glomerular tem patogenia complexa, sendo decorrente de múltiplas interações entre os sistemas de regulação. Muitos autores têm verificado a participação de inúmeros mediadores, tais como angiotensina II (Ang II), norepinefrina (NE), vasopressina (AVP), peptídeo atrial natriurético (ANP), bradicinina (BK) e prostaglandinas (PG), entre outros<sup>5,6,8,13</sup>. De modo geral, o aumento da filtração glomerular ocorre em fases precoces da doença hepática em decorrência de alterações na hemodinâmica dos vasos pré e pós-glomerulares. Observa-se, então, uma vasodilatação da arteríola aferente acoplada a uma vasoconstrição da eferente com conseqüente aumento da pressão de filtração pela maior pressão hidráulica transglomerular<sup>5,13</sup>. Nesse sentido, a ativação do sistema renina angiotensina (SRA) tem um papel chave.

Outros trabalhos têm mostrado que, tanto em pacientes cirróticos compensados quanto em modelos experi-

mentais, o volume atrial direito tende a ser maior que o normal, sugerindo uma hipervolemia<sup>9,14</sup>. Além disso, os efeitos de uma expansão aguda do volume vascular estão exacerbados nesses pacientes. Assim, detecta-se aumento mais acentuado dos níveis de ANP no plasma dos cirróticos compensados comparados com indivíduos sadios em resposta a pequenas expansões volumétricas<sup>6,8</sup>.

Em contraste, os pacientes cirróticos descompensados geralmente apresentam ascite, vasodilatação e hipotensão arterial, apesar dos níveis elevados de vasoconstritores circulantes como Ang II e NE<sup>6,11</sup>. Adicionalmente, nesses pacientes, o fluxo sanguíneo renal está invariavelmente reduzido devido à vasoconstrição da arteríola aferente. Sendo assim, não é sempre que a presença de circulação hiperdinâmica sistêmica está diretamente relacionada à vasodilatação de um leito específico<sup>11</sup>. Uma explicação para esses dados é a possibilidade de reatividade vascular alterada na cirrose. Há uma tendência de alguns leitos vasculares se tornarem mais vasoconstritos com a progressão da doença hepática. Isso pode ser atribuído a fenômenos

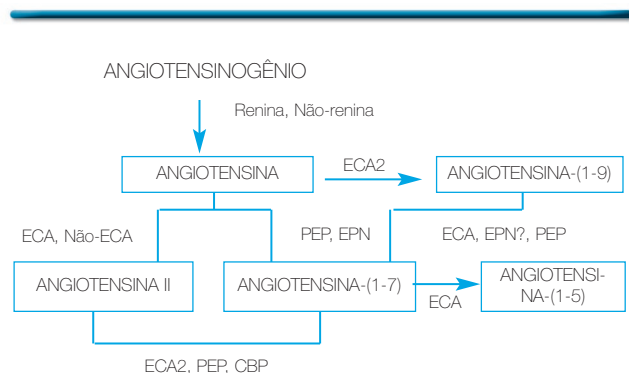
de hiporreatividade vascular, variando com o estágio da doença hepática ou com as mudanças nos níveis circulantes de vasodilatadores e vasoconstritores<sup>11,15</sup>. Dessa forma, a expansão do líquido extracelular com pequenos volumes produz nesses pacientes um efeito mínimo em sua circulação, que já se encontra em estado hiperdinâmico. Entretanto, uma grande expansão de volume, como a que ocorre através de derivações peritônio-venosas, usadas para tratamento de ascite, produz exacerbação da circulação hiperdinâmica, com aumento do débito cardíaco e queda da resistência vascular periférica, apesar da elevação dos níveis plasmáticos de catecolaminas<sup>6,11</sup>.

Serão relatadas, a seguir, de forma resumida, algumas evidências clínicas e experimentais sobre o papel de diferentes mediadores na fisiopatologia da cirrose hepática.

### SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA (SRA)

O SRA é considerado um dos mais importantes sistemas regulatórios para a homeostase cardiovascular e o equilíbrio hidroeletrólítico<sup>16,17</sup>. Uma das suas formas de ativação se dá através de estímulos que promovem a liberação de renina, tais como redução na pressão de perfusão renal, restrição à ingestão de sódio e perda aumentada de sódio urinário. Assim, em resposta a vários estímulos, poderá ser desencadeada a liberação de renina que, pela cascata do SRA (Figura 2), determinará maior formação de Ang II, bem como de outros peptídeos tais como Ang III, AngIV e Ang-(1-7)<sup>16,18</sup>.

Dentre os possíveis mediadores do SRA, a Ang-(1-7) mostrou-se particularmente interessante devido às suas ações relacionadas ao controle do equilíbrio hidroeletrólítico<sup>19,20</sup>. Além disso, a Ang-(1-7) exerce ações opostas à Ang II, conferindo ao SRA uma influência dual em vários tecidos<sup>16,18</sup>.



ECA – enzima conversora de angiotensina, ECA2 – enzima conversora de angiotensina 2, PEP – proil-endopeptidase, EPN – endopeptidase neutra, CBP – carboxipeptidase

**Figura 2** - Esquema simplificado das vias proteolíticas envolvidas na formação de peptídeos angiotensinogênicos biologicamente ativos (adaptado de Santos et al., 2001<sup>18</sup>).

ECA – enzima conversora de angiotensina, ECA2 – enzima conversora de angiotensina 2, PEP – proil-endopeptidase, EPN – endopeptidase neutra, CBP – carboxipeptidase

Existem várias evidências do envolvimento do SRA nos mecanismos fisiopatológicos da cirrose hepática<sup>7,8,21</sup>. Tem sido observado um aumento na atividade da renina plasmática e nos níveis de aldosterona circulante tanto em modelos experimentais<sup>22</sup> quanto nos pacientes portadores de cirrose hepática<sup>9</sup>, especialmente naqueles com síndrome hepatorenal<sup>7,21</sup>. Os níveis elevados de renina e aldosterona são decorrentes de uma produção excessiva e não de um catabolismo diminuído pelo fígado<sup>7</sup>. Essa produção aumentada pode ser atribuída a uma resposta fisiológica à vasodilatação sistêmica presente nos cirróticos<sup>5,7,19</sup>. As ações intrarrenais de Ang II e aldosterona determinam vasoconstrição renal, redistribuição do fluxo sanguíneo e aumento da reabsorção tubular de sódio e água<sup>8,18,22</sup>. A Ang II também participa de mecanismos patogênicos envolvidos em diversos tipos de fibrose tecidual que também podem estar presentes na progressão das lesões hepáticas<sup>13,15</sup>. O uso de inibidores da ECA em pacientes cirróticos produziu alterações hemodinâmicas e da função renal, sugerindo um provável efeito benéfico<sup>23</sup>. Além disso, observou-se diminuição da fibrose hepática em ratos após o bloqueio à síntese de Ang II com o uso de inibidores da ECA<sup>21</sup>. Nos cirróticos descompensados, também se observa uma ativação exacerbada do SRA com perda dos mecanismos homeostáticos de retroalimentação negativa<sup>6,7</sup>. Não há, no entanto, até o presente momento, nenhum estudo em relação à presença e/ou participação da Ang-(1-7) na etiopatogenia dos desequilíbrios hidroeletrólíticos e metabólicos nas hepatopatias crônicas.

### SISTEMA NERVOSO SIMPÁTICO (SNS)

À semelhança do SRA, existem evidências da participação do SNS nos mecanismos de descompensação hepática<sup>24</sup>.

O início e a manutenção de um balanço de sódio positivo representa um dos maiores desarranjos que ocorre na cirrose hepática. Um dos mecanismos que contribui significativamente para esta retenção renal de sódio é o aumento da atividade nervosa simpática renal<sup>24</sup>.

A concentração plasmática de NE que, habitualmente, é considerada um marcador confiável da atividade do SNS, está normal em pacientes com cirrose compensada, mas aumentada em pacientes descompensados, com ascite, especialmente naqueles com síndrome hepatorenal. Já é bem conhecido que a ativação do SNS em várias situações clínicas, inclusive na ascite, aumenta a reabsorção de sódio no túbulo proximal. Alguns trabalhos mostraram uma relação inversa entre NE plasmática e excreção de sódio urinário em pacientes ascíticos. Acredita-se, também, que a ati-

vação do SNS é um dos mecanismos desencadeadores da síndrome hepatorenal<sup>5,25</sup>.

### PEPTÍDIO ATRIAL NATRIURÉTICO (ANP)

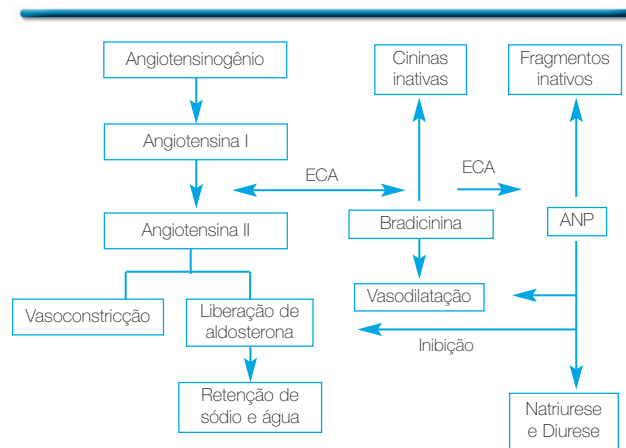
Classicamente, já é bem conhecido o papel do ANP na regulação da homeostase cardiovascular e renal<sup>26</sup>.

No que se refere à cirrose hepática, também existem evidências do envolvimento deste mediador. Entre elas, podem ser mencionadas:

- pacientes adultos cirróticos apresentam níveis plasmáticos elevados de ANP<sup>27</sup>;
- os níveis plasmáticos de ANP em pacientes pediátricos com atresia biliar e cirrose avançada estão aumentados em relação àqueles observados em crianças saudáveis<sup>28</sup>;
- a infusão de ANP em ratos cirróticos produz aumento na excreção de sódio e água, similar ao observado em ratos normais<sup>8</sup>;
- observações clínicas sugerem que alguns pacientes cirróticos apresentam uma provável resistência periférica ao ANP<sup>27</sup>.

### SISTEMA CALICREÍNA-CININA (SCC)

O SCC consiste num conjunto de peptídeos biologicamente ativos que atuam sobre a homeostase cardiovascular e renal interagindo com o SRA<sup>18,26</sup>. A já bastante conhecida interação entre o SRA e o SCC fica evidente ao se analisar o cruzamento das vias metabólicas desses dois sistemas peptidúrgicos, através das ações da ECA (Figura 3)<sup>29</sup>.



ECA – enzima convertora de angiotensina, EPN – endopeptidase neutra, ANP – peptídeo atrial natriurético

**Figura 3** - Interações entre as vias metabólicas do SRA, ANP e SCC por meio das ações da ECA e da EPN 24, 11 EPN (adaptado de Laragh & Brenner, 1995<sup>18</sup>).

Existem poucos estudos sobre a participação do SCC na cirrose hepática. Hayes et al.<sup>6</sup> observaram que a reten-

ção hidrossalina dos pacientes cirróticos é mais acentuada nos pacientes descompensados, com ascite. No entanto, tal fenômeno pode estar presente, mesmo na fase inicial da doença, quando ainda não existem evidências de ativação do SRA. Neste estudo, foi demonstrada também a presença de uma relação inversa entre a atividade de renina plasmática (ARP), calicreína urinária e fração de excreção de sódio. Nos pacientes cirróticos descompensados, a razão ARP: calicreína urinária encontra-se aumentada. Nos pacientes cirróticos compensados, a razão ARP: calicreína urinária é semelhante à encontrada em pacientes normais após expansão plasmática. Apesar disso, a fração de excreção de sódio já se encontra reduzida, indicando a presença de retenção de sódio mesmo quando o SRA ainda não foi ativado<sup>6</sup>.

### VASOPRESSINA (AVP)

A vasopressina ou hormônio anti-diurético tem como principal função a regulação da osmolaridade e do volume plasmáticos<sup>26</sup>.

Em relação à cirrose hepática, vários estudos têm correlacionado os níveis plasmáticos de AVP com a já referida circulação hiperdinâmica e a função renal dos pacientes cirróticos. Já foi observado que os níveis circulantes de AVP estão aumentados em pacientes e animais experimentais com cirrose e ascite, apesar da presença de hiponatremia e hiposmolaridade<sup>30,31</sup>. Essas alterações correlacionam-se diretamente com o grau de comprometimento da excreção renal de água<sup>30,31</sup> e com os níveis plasmáticos elevados de renina e NE<sup>32</sup>. Além disso, Claria et al.<sup>9</sup> mostraram que a AVP endógena é tão importante quanto a Ang II na manutenção da pressão arterial em ratos cirróticos com ascite. Seus achados sustentam a hipótese de que a hipotensão arterial é o evento inicial que induz a estimulação do SRA e AVP nesses modelos experimentais<sup>9</sup>.

### ÓXIDO NÍTRICO (NO)

Existem evidências da atuação do NO na circulação hiperdinâmica presente na cirrose hepática, sendo responsabilizado, em parte, pela vasodilatação que ocorre no leito esplâncnico. Na circulação intra-renal, o NO modula a retenção de sódio e água observada nesta doença<sup>33</sup>. Vários dados experimentais ressaltam a importância do NO, tais como (para revisão, ver ref. 33):

- fragmentos de aorta de ratos cirróticos contraem menos em resposta à Ang II ou à NE quando comparados a fragmentos de aorta de ratos normais. Esta diminuição da resposta pode ser revertida com o uso de N-nitro-L-arginina, inibidor da NO-sintetase<sup>34</sup>.
- em ratos cirróticos com ascite, o efeito pressor, após uso do inibidor da NO-sintetase, foi significativamente maior quando comparado com animais normais, sugerindo atividade aumentada de NO endógeno<sup>35</sup>;

- a correção das anormalidades na hemodinâmica sistêmica após o uso de baixas doses de N-nitro-L-arginina em ratos cirróticos com ascite foi associada a uma redução da atividade de renina plasmática e das concentrações de aldosterona e AVP, além de efeito natriurético<sup>36</sup>;
- ratos cirróticos tratados com N-nitro-L-arginina não desenvolvem ascite ou a reduzem significativamente quando comparados ao grupo controle<sup>33</sup>;
- a produção de NO pelas células endoteliais sinusoidais está diminuída nos ratos com cirrose, podendo estar envolvida também na patogênese da hipertensão porta<sup>37</sup>;
- a inibição da NO-sintetase beneficia a função renal na cirrose, principalmente por elevar a pressão arterial, aumentando a pressão de perfusão renal<sup>33</sup>.

Além das evidências experimentais, existem dados clínicos que sugerem a participação do NO em alterações observadas em pacientes cirróticos, tais como uma maior resposta vasoconstritora após inibição da NO-sintetase e concentrações elevadas de NO, principalmente no plasma venoso portal<sup>33,38</sup>. A grande questão, entretanto, é que não se sabe, até o momento, se a síntese aumentada de NO é o fator primário responsável pela vasodilatação arterial sistêmica na cirrose ou se é uma resposta ao transtorno hemodinâmico que ocorre nessa afecção.

### ENDOTELINAS (ET)

As ETs são peptídeos vasoconstritores secretados pelas células endoteliais que atuam regulando a hemodinâmica micro-circulatória e a liberação de várias substâncias vasoativas como a AVP, ANP e NE<sup>26</sup>.

Em relação ao papel das ETs na cirrose hepática, existem as seguintes evidências:

- os níveis plasmáticos de ET estão aumentados em pacientes adultos com cirrose, podendo estar envolvidos nos distúrbios circulatórios presentes na insuficiência hepática avançada<sup>39</sup>;
- antes do transplante hepático, os níveis de ETs estão aumentados em pacientes pediátricos com atresia biliar e/ou cirrose avançada em relação a crianças saudáveis<sup>28</sup>;
- infusões em *bolus* de ET em ratos cirróticos provocaram inicialmente uma pequena resposta hipotensora, seguida de um efeito hipertensivo mais prolongado, ambos dose-dependentes<sup>10</sup>;
- a administração de ET em ratos cirróticos descompensados aumentou a excreção de sódio, atingindo valores similares aos observados no grupo controle<sup>10</sup>.

### PROSTAGLANDINAS (PGs)

As PGs consistem em um grupo heterogêneo de substâncias vasoativas derivadas do metabolismo do ácido aracônico. Na maioria dos territórios vasculares, exercem efeitos vasodilatadores, interagindo com sistemas

vasoconstritores como SRA e SNS<sup>19,20,26</sup>. Vários estudos têm demonstrado que as PGs também encontram-se alteradas na cirrose hepática:

- pacientes cirróticos com função renal preservada apresentam um aumento na excreção urinária de 6-keto-prostaglandina F<sub>1α</sub>, PGE<sub>2</sub> (PGs vasodilatadoras) e tromboxana B<sub>2</sub> (TXB<sub>2</sub> – prostaglandina vasoconstritora). Entretanto, quando desenvolvem insuficiência renal, passam a excretar quantidades significativamente mais baixas das PGs vasodilatadoras a aumentam a excreção de TXB<sub>2</sub><sup>41</sup>;
- estudos mostraram que o aumento da síntese renal de PGs ocorre independentemente da elevação dos hormônios vasoconstritores<sup>7,31</sup>;
- a expansão do volume plasmático elevou, simultaneamente, a excreção de PGE<sub>2</sub> e o fluxo urinário em pacientes cirróticos com função renal preservada<sup>42</sup>. A excreção de PGs correlacionou-se inversamente à aldosterona e à atividade de renina plasmática, sugerindo que, na cirrose, a síntese de PGs deve obedecer a fatores associados à volemia<sup>7</sup>;
- em animais cirróticos, a administração de PGE<sub>2</sub> inibiu o transporte tubular de sódio e aumentou a excreção de água, sugerindo sua participação na homeostase do volume plasmático na cirrose<sup>41</sup>;
- a administração de drogas inibidoras da cicloxigenase reduziu dramaticamente o fluxo sanguíneo renal e o ritmo de filtração glomerular em pacientes cirróticos com ascite. Além disso, técnicas de imunofluorescência têm mostrado uma redução dos níveis de PGH<sub>2</sub>-sintetase nos rins de pacientes que morreram de síndrome hepatorenal<sup>43</sup>.

### CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em resumo, a fisiopatologia da cirrose hepática é extremamente complexa, envolvendo interações de múltiplos mediadores. Sendo assim, é de grande relevância o conhecimento do papel desses sistemas regulatórios na cirrose hepática. A partir desse entendimento mais amplo do processo, novas estratégias terapêuticas poderão ser propostas, aumentando a sobrevida desses pacientes.

### ABSTRACT

The hepatic cirrhosis is the final event of many chronic hepatic diseases in adult and pediatric patients. In spite of many studies regarding the development of fibrosis, the understanding of its etio- and physiopathology remains obscure. Several mediators may be involved in these mechanisms: renin-angiotensin system, sympathetic nervous system, vasopressin, natriuretic peptides, kallikrein-kinin system, endothelin, and nitric oxide. Furthermore, the therapeutic approach of the patients with chronic hepatic diseases is still limited, contributing to a bad outcome. Some clinical and experimental evidences regarding

the participation of these endogenous mediators in the physiopathology of hepatic cirrhosis are discussed.

**Keywords:** Liver Cirrhosis / Physiopathology; Renin-angiotensin system, Renin-Angiotensin System

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Hardy SC, Kleinman RE. Cirrhosis and chronic liver failure. In: Suchy FJ, editor. Liver disease in children. Saint Louis: Mosby; 1994. p.214-48.
- 2- Penna FJ. Doenças do fígado e das vias biliares. In: Penna FJ, Mota JAC, Roquete MLV, Ottoni CMC, editors. Doenças do fígado e das vias biliares – parte 1. Rio de Janeiro: Medsi; 1999. p.1-5.
- 3- Roy CC, Silverman A, Allagille D. Cirrhosis. In: Roy CC, Silverman AM, Allagille D, editors. Pediatric clinical gastroenterology. Saint Louis: Mosby-Year Book; 1995. p.761-77.
- 4- Cohen RD. The Liver and Acid-Base Regulation. In: Arieff AI, DeFronzo RA, editors. Fluid, electrolyte and acid-base disorders. New York: Churchill Livingstone; 1995. p 777-90.
- 5- Simões e Silva AC. Síndrome hepatorenal. In: Penna FJ, Mota JAC, Roquete MLV, Ottoni CMC, editores. Doenças do fígado e das vias biliares – parte 2. Rio de Janeiro: Medsi; 1999.p.243 -58.
- 6- Hayes PC, Cumming AD, Craig KJ, Watson M, Bouchier IAD. Portal and systemic hemodynamics and humoral factors in cirrhosis with and without ascites. *Am J Gastroenterol* 1992; 87:1433-8.
- 7- Bernardi M, Trevisani F, Gasbarrini A, Gasbarrini G. Hepatorenal disorders: role of the renin-angiotensin-aldosterone system. *Semin Liver Dis* 1994; 14:23-34.
- 8- Brunkhorst R, Wrenger E, Malcharzik C, Brabant G, Koch KM. Renal effects of atrial natriuretic peptide in cirrhotic rats with and without captopril pretreatment. *Nephron* 1993; 64:275-81.
- 9- Claria J, Jiménez W, Arroyo V. Effect of V1 – Vasopressin receptor blockade on arterial pressure in conscious rats with cirrhosis and ascites. *Gastroenterol* 1991; 100:494-501.
- 10- Claria J, Jimenez W, Arroyo V, Castro A, Asbert M, Ros J, Rivera F, Rodes J. Doses of endothelin have natriuretic effects in conscious rats with cirrhosis and ascites. *Kidney Int* 1991; 40:182-7.
- 11- Blendis L, Wong F. The hyperdynamic circulation in cirrhosis: an overview. *Pharmacol Ther* 2001; 89:221-31.
- 12- Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, Epstein M, Henriksen JH, Rodés J. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* 1988; 8:1151-7.
- 13- Aliaga L, Zozoya JM, Omar M, Mediavilla JD, Prieto J. Interrelationships between systemic hemodynamics, urinary sodium excretion, and renin-angiotensin system in cirrhosis. *Acta Gastroenterol Belg* 1995; 58:213-21.
- 14- Ljubicic N, Bilic A, Plavsic V. Effect of propranolol on urinary prostaglandin E2 excretion and renal interlobar arterial blood flow after furosemide administration in patients with hepatic cirrhosis. *Eur J Clin Pharmacol* 1992; 43:555-8.
- 15- Bomzon A, Huang YT. Vascular smooth muscle cell signaling in cirrhosis and portal hypertension. *Pharmacol Ther* 2001; 89:255-72.
- 16- Santos RAS, Campagnole-Santos MJ, Andrade SP. Angiotensin-(1-7): an update. *Regul Pept* 2000; 91:45-62.
- 17- Santos RAS, Fagundes-Moura CR, Simões e Silva AC. Efeitos cardiovasculares e renais do sistema renina-angiotensina. *Rev Bras Hipertens* 2000; 3:227-36.
- 18- Santos RAS, Passaglio KT, Pesquero JB, Bader M, Simões e Silva AC. Interactions between Angiotensin-(1-7), kinins and angiotensin II in kidney and blood vessels. *Hypertension* 2001; 38:660-4.
- 19- Simões e Silva AC, Baracho NCV, Passaglio KT, Santos RAS. Renal actions of angiotensin-(1-7). *Braz J Med Biol Res* 1997; 30(4):503-13.
- 20- Santos RAS, Simões e Silva AC, Magaldi AJ, Cesar KR, Passaglio KT, Baracho NCV. Evidence for a physiological role of Angiotensin-(1-7) in the control of hydroelectrolyte balance. *Hypertension* 1996; 27:875-84.
- 21- Jonsson JR, Clouston AD, Ando Y, Kelemen LI, Horn MJ, Adamson MD, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition attenuates the progression of rat hepatic fibrosis. *Gastroenterology* 2001; 121:148-55.
- 22- Poo JL, Estanes A, Chaverri JP. Cronología de hipertensión portal, disminución de excreción de sodio y activación del sistema renina-angiotensina en cirrhosis biliar experimental. *Rev Invest Clin* 1997; 49:15-23.
- 23- Lee JK, Hsieh JD, Tsai SC, Ho YJ, Kao CH. Effects of single dose of 50 mg captopril in patients with liver cirrhosis and ascites. *Hepato-Gastroenterol* 2000; 47:767-70.
- 24- Voigt MD, Jones SY, Dibona GF. Role of angiotensin in renal sympathetic activation in cirrhotic rats. *Am J Physiol* 1999; 277:245-50.
- 25- Badalament S, Graziani G, Salerno F, Ponticelli C. Hepatorenal syndrome – new perspectives in pathogenesis and treatment. *Arch Intern Med* 1993; 153:1957-67.
- 26- Santos RAS, Simões e Silva AC. Controle humoral da pressão arterial. In: Amodeo C, Lima EG, Vazquez EC, editores. Hipertensão arterial. São Paulo: Sarvier; 1997. p.51-9.
- 27- Melo LG, Steinhilber ME, Pang SC, Tse Y, Ackermann U. ANP in regulation of arterial pressure and fluid electrolyte balance: lesson from genetic models. *Physiol Genomics* 2000; 3:45-58.
- 28- Shirakami G, Murakawa M, Shingu K, Mashima S, Suga S, Magaribuchi T, et al. Perioperative plasma concentrations of endothelin and natriuretic peptides in children undergoing living-related liver transplantation. *Anesth Analg* 1996; 82:235-40.
- 29- Flynn GA, French JF, Dage RC. Dual inhibitors of angiotensin converting enzyme and neutral endopeptidase: design and therapeutic rationale. In: Laragh JH and Brenner BM, eds. Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management, 2nd ed. New York: Raven Press; 1995. p.3099-114.
- 30- Claria J, Jimenez W, Arroyo V, Guarner F, Lopez C, La Villa G, et al. Blockade of the hydroosmotic effect of vasopressin normalizes water excretion in cirrhotic rats. *Gastroenterol* 1989; 97:1294-9.

- 31- Linas SL, Anderson RJ, Guggenheim SJ, Roberston GL, Berl T. Role of vasopressin in impaired water excretion in conscious rats with experimental cirrhosis. *Kidney Int* 1981; 20:173-80.
- 32- Bichet D, Van Putten VJ, Schrier RW. Potential role of increased sympathetic activity in impaired sodium and water excretion in cirrhosis. *N Engl J Med* 1982; 307:1552-7.
- 33- Martin PY, Ginés P, Schrier RW. Nitric Oxide as a mediator of haemodynamic abnormalities and sodium and water retention in cirrhosis. *N Engl J Med* 1998; 339 (8):533-41.
- 34- Weigert AL, Martin PY, Niederberger M, Higa EM, McMurtry IF, Gines P, Schrier RW. Endothelium-dependent vascular hyporesponsiveness without detection of nitric oxide synthase induction in aortas of cirrhotic rats. *Hepatology* 1995; 22:1856-62.
- 35- Claria J, Jiménez W, Ros J. Pathogenesis of arterial hypotension in cirrhotic rats with ascites: role of endogenous nitric oxide. *Hepatology* 1992; 15:343-9.
- 36- Martin PY, Ohara M, Ginès P. Nitric oxide synthase (NOS) inhibition for one week improves renal sodium and water excretion in cirrhotic rats with ascites. *J Clin Invest* 1998; 101:235-42.
- 37- Rockey DC, Chung JJ. Reduced nitric oxide production by endothelial cells in cirrhotic rat liver: endothelial dysfunction in portal hypertension. *Gastroenterol* 1998; 114:344-51.
- 38- Matsumoto A, Ogura K, Hirata Y, Kakoki M, Watanabe F, Takenaka K, et al. Increased nitric oxide in exhaled air of patients with decompensated liver cirrhosis. *Ann Intern Med* 1995; 123:110-3.
- 39- Uchihara M, Izumi N, Sato CI, Marumo F. Clinical significance of elevated plasma endothelin concentration in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1992, 16:95-9.
- 40- Guarner C, Colina I, Guarner F, Corzo J, Prieto J, Vilardell F. Renal prostaglandins in cirrhosis of the liver. *Clin Sci* 1986; 70:477-84.
- 41- Arroyo V, Planas R, Gaya J, Deulofeu R, Rimola A, Perez-Ayuso RM, et al. Sympathetic nervous activity, renin-angiotensin system and renal excretion of prostaglandin E2 in cirrhosis. Relationship to functional renal failure and sodium and water excretion. *Eur J Clin Invest* 1983; 13:271-8.
- 42- Kaye Z, Zipser RD, Hahn J, Zia PK, Hourton R. Water diuresis is a major regulator of prostaglandin E excretion in man. *Adv Prostagl Tromb Res* 1980; 7:1017-9.
- 43- Kramer, HS, Glanser K, Dusing R. Role of prostaglandins in the regulation of renal water excretion. *Kidney Int* 1981; 19:851-9.