



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO
INTEGRADO EM MEDICINA**

VANESSA FILIPA MELO CHAVES DA SILVA AGUIAR

SÍNDROME HEPATORRENAL

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE NEFROLOGIA

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
PROFESSOR DOUTOR RUI MANUEL BAPTISTA ALVES
DR^a. CATARINA PINTO DA ROCHA DE MOURA ROMÃOZINHO**

MARÇO/2013

SÍNDROME HEPATORRENAL

Vanessa Filipa Melo Chaves da Silva Aguiar ⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal.

Correspondência:

Vanessa Filipa Melo Chaves da Silva Aguiar

Mestrado Integrado em Medicina – 6º ano

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Morada: Praça Fausto Correia, 23, 3ºC, 3000-253 Coimbra

E-mail: vanessa.f.aguiar@gmail.com

ÍNDICE

I-Resumo	4
II-Palavras-chave.....	5
III-Abstract	6
IV-Keywords.....	7
V-Lista de abreviaturas e acrônimos	8
VI-Introdução	11
VII-Material e métodos	12
VIII-Incidência e prevalência.....	13
IX-Variantes	14
X-Novos marcadores de insuficiência renal.....	16
XI-Fisiopatologia	18
1. Vasodilatação arterial periférica.....	18
2. Estimulação do SNS	21
3. Insuficiência cardíaca	21
4. Ação de citocinas e mediadores vasoativos na circulação renal e noutros sistemas de circulação	23
XII-Fatores precipitantes do SHR.....	26
XIII-Estratégias preventivas.....	29
XIV-Clínica.....	32
XV-Diagnóstico	33
XVI-Diagnóstico diferencial	36
XVII-Tratamento.....	40
A. Abordagem geral	41
B. Tratamento farmacológico	42

1.Albumina.....	43
2.Vasodilatadores renais	44
3.Vasoconstritores.....	46
C. Terapia de substituição renal	56
D. Terapia de substituição hepática.....	57
E. Tratamento cirúrgico.....	63
F. Tratamento definitivo.....	66
G. Tratamento específico do SHR-2	71
XVIII-Discussão e conclusões	74
XIX-Referências bibliográficas.....	75

I-RESUMO

O síndrome hepatorenal (SHR) caracteriza-se por uma insuficiência renal em doentes com hepatopatia e tem uma elevada taxa de mortalidade. Este trabalho consiste num artigo de revisão sobre o SHR e foi feito com base numa pesquisa bibliográfica da pubmed.

O objetivo deste trabalho foi contextualizar o conhecimento já existente sobre este síndrome. Para tal, foram sumariadas as várias descobertas nesta área ao longo dos últimos anos relativas à incidência e prevalência, variantes do SHR, novos marcadores de insuficiência renal, fisiopatologia, fatores precipitantes, estratégias preventivas, clínica, diagnóstico, diagnóstico diferencial e tratamento.

A fisiopatologia do SHR envolve vários sistemas orgânicos e é importante na compreensão do mecanismo de ação da doença e no desenvolvimento de estratégias terapêuticas.

Os fatores precipitantes do SHR devem ser evitados e devem ser tomadas medidas profiláticas e uma vigilância rigorosa da patologia hepática de base.

A terapêutica definitiva é o transplante hepático. Porém, já existem tratamentos promissores, como os fármacos vasoconstritores, o TIPS e as terapêuticas de reposição renal e hepática.

II-PALAVRAS-CHAVE

Síndrome heparorrenal, insuficiência renal, transplante hepático, tratamento, vasoconstritores.

III-ABSTRACT

Hepatorenal syndrome (HRS) is a form of renal failure with high mortality that occurs in patients with advanced liver disease. In this review, based in published data from pubmed in the previous years, several aspects of this syndrome will be focused, like its incidence and prevalence, types of HRS, new markers of renal failure, physiopathology, precipitating factors, prevention, clinical aspects, diagnosis, differential diagnosis and treatment.

The underlying physiopathological mechanisms of HRS involve multiple organic systems and their comprehension is important to the development of new therapeutic strategies.

There are several precipitating factors that should be avoided and profilatic measures that should be taken, as well as a rigorous control of the underlying hepatic disease.

Hepatic transplantation is the only definitive treatment. Despite of that, there are new promising therapies like vasoconstrictors, TIPS and hepatic and renal supportive treatments.

IV-KEYWORDS

Hepatorenal syndrome, renal failure, hepatic transplantation, therapy, vasoconstrictors.

V-LISTA DE ABREVIATURAS E ACRÓNIMOS

- ADQI – Acute Analysis Qualitative Initiative
- ANP – Peptídeo atrial natriurético
- ARA – Antagonistas dos recetores da angiotensina
- BRB – Bilirrubina
- CI – Contra-indicações
- ECG – Eletrocardiograma
- EH – Encefalopatia hepática
- EUA – Estados Unidos da América
- FC – Frequência cardíaca
- FDA – Food and drug administration
- FE – Fração de ejeção
- GI – Gastrintestinal
- GV – Glóbulos vermelhos
- HBP – Hipertrofia benigna da próstata
- HLA – Antígenos leucocitários humanos
- HT – Hipertensão
- HTA – Hipertensão arterial
- IAC – International Ascites Club
- IC – Insuficiência cardíaca
- IECA – Inibidor da enzima de conversão da angiotensina
- Ig – Imunoglobulina
- IH – Insuficiência hepática
- INC – Índice cardíaco
- INR – International normalized ratio

IR – Insuficiência renal

IRA – Insuficiência renal aguda

IRC – Insuficiência renal crônica

Iv – Intravenoso

LNMA – N-monomethyl-L-arginine-acetate

MARS – Molecular adsorbents recirculatory system

MELD – Model for end-stage liver disease

NE – Norepinefrina

NO – Óxido nítrico

NTA – Necrose tubular aguda

PAM – Pressão arterial média

PBE – Peritonite bacteriana espontânea

PGV – Paracentese de grande volume

PTFE – Poli-tetra-fluoro-etileno

PVC – Pressão venosa central

SDRA – Síndrome de dificuldade respiratória do adulto

SEPET – Terapia de filtração seletiva de plasma

SHR – Síndrome hepatorrenal

SNS – Sistema nervoso simpático

SPAD – Single-pass albumin dialysis

SRAA – Sistema renina-angiotensina-aldosterona

TFG – Taxa de filtração glomerular

TIPS – Transjugular intrahepatic porto-systemic shunt

TNF – Tumor necrosis factor

UCI – Unidade de cuidados intensivos

UKMELD – United Kingdom model for end-stage liver disease

VSAE – Volume sanguíneo arterial efetivo

VI-INTRODUÇÃO

O síndrome hepatorrenal, inicialmente descrito em 1932 por Helvig e Schutz,^{1,2} é um síndrome clínico potencialmente reversível.³ Caracteriza-se por uma insuficiência renal em doentes com cirrose (complicação frequente que afeta cerca de 40% dos cirróticos)⁴, ascite e insuficiência hepática ou hepatite alcoólica, associado a alterações da função cardíaca e hiperatividade do SNS e SRAA,^{1,5} com conseqüente vasodilatação arterial sistêmica e vasoconstrição renal.^{6,7} A IR do SHR é funcional, dado que os rins destes doentes não apresentam alterações histológicas e podem ser transplantados com sucesso em doentes com IRC.⁸⁻¹⁰ Além disso, a vasoconstrição renal intensa característica do SHR desaparece *post mortem*.^{2,11,12}

Apesar de todos os avanços na área científica nos últimos anos, este síndrome continua a ter uma taxa de mortalidade elevada,^{1,13-15} sendo a 3ª causa mais frequente de internamento na unidade de cuidados intensivos em doentes cirróticos. A primeira e segunda causa de morte são, respetivamente, a hemorragia gastrointestinal e a encefalopatia.⁸

Este trabalho aborda a incidência e prevalência, as variantes, os novos marcadores de insuficiência renal, a fisiopatologia, os fatores precipitantes, as estratégias preventivas, a clínica, o diagnóstico, o diagnóstico diferencial e o tratamento do SHR.

VII-MATERIAL E MÉTODOS

Para a realização desta revisão sobre o síndrome heptatorrenal, foi efetuada uma pesquisa na base de dados da pubmed, sendo as palavras-chave “heptatorrenal syndrome”, “heptatorrenal syndrome AND fisiopatology”, “heptatorrenal syndrome AND treatment”, “heptatorrenal syndrome AND transplant”. A pesquisa respeitou os seguintes limites: tipo de artigo (revisão, *case reports*, editorial, meta-análises, *guidelines*, artigos de jornal e ensaios clínicos), ano de publicação (a partir de 2006), idioma (inglês e português) e espécie (humanos). Os artigos foram selecionados de acordo com a pertinência do título e abstract e, depois, de acordo com a disponibilidade do fornecimento pelos autores e acesso às revistas, perfazendo um total de 50 artigos.

VIII-INCIDÊNCIA E PREVALÊNCIA

A incidência anual de SHR em doentes com ascite é de 8% e ocorre em aproximadamente 10% dos doentes hospitalizados com cirrose e ascite.^{5,12} De acordo com a literatura, a probabilidade de desenvolver SHR em doentes com cirrose e ascite é de 18% num ano e 39% a 5 anos.^{11,16,17} Estes dados não são relativos a Portugal, pois não foi possível obter estes dados por falta de estudos nesta área. De acordo com outro estudo, a prevalência de SHR em doentes com hepatite alcoólica e IH fulminante é de 30 e 55% respetivamente.¹⁵ Um trabalho italiano que estudou doentes com cirrose que desenvolveram IR mostrou uma prevalência de 45,8% de SHR (30% variante 1 e 15,8% variante 2).¹³ Novamente, os dados para o nosso país não estão disponíveis.

IX-VARIANTES DO SHR

Estão descritas duas variantes do SHR (Tabela 1). A variante 1 (SHR-1) é caracterizada por uma rápida progressão da insuficiência renal no contexto de uma mudança aguda na circulação sistêmica, com hipovolémia, ativação reflexa de sistemas vasoativos endógenos e insuficiência cardíaca. Pode ocorrer de forma espontânea ou, mais frequentemente, ser precipitada por um fator desencadeante.^{8,12,18} A mortalidade desta variante é muito elevada, sendo a sobrevida aproximadamente de 2 semanas, se os doentes não forem tratados (Figura 1).^{13,16,19}

A variante 2 (SHR-2) tem um curso mais indolente e menos grave,^{4,19,20} com insuficiência renal crônica moderada, onde, apesar de existir vasodilatação arterial, a função cardíaca está preservada. Habitualmente não há um fator precipitante como na variante 1.¹⁵ De acordo alguns estudos, a sobrevida dos doentes que desenvolvem a variante 2 do SHR, é de aproximadamente 6 meses, se não forem transplantados (Figura 1).^{10,14,21}

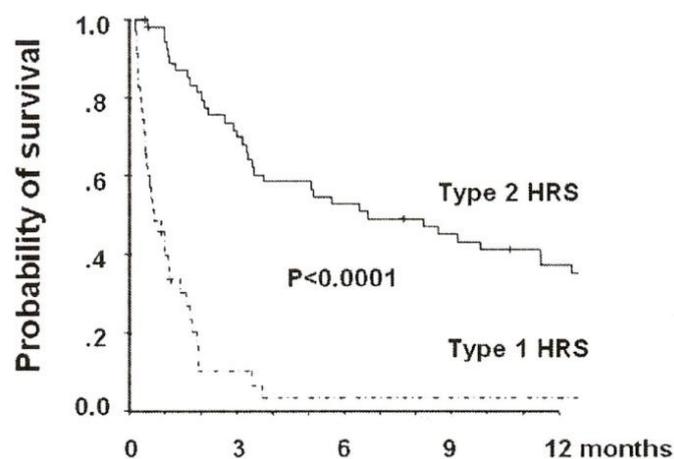


Figura 1. Sobrevida de doentes com cirrose depois do diagnóstico de SHR-1 e 2 (Nazal et al)¹⁶

Tabela 1. Variantes do SHR	Variante 1	Variante 2
Definição	Aumento da creatinina sérica > 3 mg/dl em 2 semanas	IR moderada com creatinina entre 1,5 e 3 mg/dl
Clínica	IRA	Ascite Refratária
Progressão	Rapidamente progressiva (<2 semanas)	Estável ou lentamente progressiva. Pode evoluir para a variante 1
Fator precipitante	Comum, mas pode surgir espontaneamente	Habitualmente inexistente, ocorrendo espontaneamente
Função Cardíaca	Afetada	Habitualmente preservada
Sobrevida média	1 mês	6,7 meses

Tabela 1. As diferenças entre as variantes 1 e 2 do SHR. (Adaptado de Srivastava et al)¹

Apesar de parecer clara a distinção entre estas duas variantes do SHR, o declínio da função renal pode ser considerado como um *continuum* em muitos doentes. Alguns doentes que desenvolvem SHR-2 e ascite refratária aos diuréticos com elevados níveis séricos de creatinina, podem ter uma rápida deterioração da função renal refletindo uma transição para o SHR-1. Tipicamente este evento associa-se a fatores precipitantes, descritos adiante.^{4,8,16}

Está ainda descrita na literatura uma terceira variante do SHR, que se desenvolve em doentes com doença hepática avançada que têm concomitantemente doença renal intrínseca (nefropatia diabética, glomerulonefrite crónica, nefropatia hipertensiva) e ainda uma quarta variante caracterizada por IH fulminante com SHR.^{8,15} Contudo, estas duas últimas variantes não são aceites universalmente, pelo que não serão alvo de revisão.

X-NOVOS MARCADORES DE INSUFICIÊNCIA RENAL

Embora a definição de SHR implique uma elevação dos níveis séricos de creatinina, a sua fidelidade como marcador de insuficiência renal em doentes cirróticos é posta em causa porque:

- a produção de creatinina está diminuída até metade nestes doentes por insuficiência hepática, diminuição da massa muscular, desnutrição e défice de produção de creatina (um precursor da creatinina);

- a excreção de creatinina por secreção tubular está aumentada;

- o estado edematoso dos doentes ascíticos leva a diluição da creatinina;

- a interpretação da creatinina sérica encontra-se subestimada devido à interferência da medição colorimétrica provocada aumento da bilirrubina sérica elevada (>10mg/dl).

Em consequência, a creatinina sérica é menos sensível na avaliação real da insuficiência renal nos doentes cirróticos.^{5,12,22} A sensibilidade da creatinina da urina das 24h é maior que a creatinina sérica, porém, é necessária urina das 24h e o valor pode ser igualmente sobrestimado porque estes doentes estão habitualmente oligúricos.¹¹ Os valores da creatinina podem permanecer dentro do normal mesmo com TFG baixas, de 25 ml/min,^{14,20,23} por isso, os valores limite da creatinina na IH avançada são 0,39-0,85 mg/dl.¹⁴

Dado que a creatinina como marcador de IR nos doentes com hepatopatia nem sempre nos permite avaliar a função renal, têm sido estudados outros marcadores, como a cistatina C. A cistatina C é uma proteína de baixo peso molecular não glicosilada produzida por todas as células nucleadas a um nível constante, sendo completamente filtrada no glomérulo e quase totalmente reabsorvida e catabolizada nas células do túbulo proximal. Esta proteína demonstrou ser mais sensível que a creatinina na deteção precoce da insuficiência renal, refletindo a TFG independentemente da massa muscular dos doentes, da bilirrubina sérica e da composição corporal, fatores estes que estão afetados nos doentes com cirrose. Além disso,

a cistatina C não é afetada pelo sexo ou idade, ao contrário da creatinina sérica. Contudo, há pouca informação sobre os níveis séricos da cistatina C nos diferentes estadios da insuficiência renal na doença hepática. Num estudo de *follow up*, demonstrou-se que em doentes com cirrose avançada e com níveis séricos de creatinina normais, a cistatina C estava aumentada, o que pode evidenciar um estágio precoce da insuficiência renal. Neste mesmo estudo, mostrou-se ainda que a cistatina C encontrava-se mais elevada que a creatinina em doentes com cirrose avançada, que no espaço de um ano desenvolveram SHR, indicando portanto que a cistatina C é um bom marcador prognóstico para o desenvolvimento de SHR. A cistatina C parece ser o melhor método de deteção de insuficiência renal em fase inicial, mas numa insuficiência renal mais avançada, a cistatina C tende a dar valores falsamente aumentados de TFG. Por isso, é proposto neste estudo que antes de haver aumento da creatinina, deve-se usar a cistatina C como marcador de IR e depois deve-se usar a creatinina.²⁰

O uso de outros marcadores como *gold standard* para o cálculo da TFG como por exemplo a *clearance* da inulina, não se justifica, de acordo com alguns trabalhos, pois associam-se a dificuldades técnicas e tornam-se impossíveis de usar na prática clínica diária, já que a *clearance* destes marcadores em doentes com cirrose está alterada na presença de edema e ascite.^{17,20}

Existem ainda outros marcadores, como a *clearance* da creatinina, MAG-3 (Tc-99m-mercaptoacetiltriglicina) ou o glofil (I¹²⁵-iotalamato) mas o uso no SHR ainda é bastante limitado.²⁴

XI-FISIOPATOLOGIA

Na fisiopatologia do SHR, estão implicadas quatro mecanismos *major*: vasodilatação arterial periférica com circulação hiperdinâmica e subsequente vasoconstrição renal; estimulação do SNS; insuficiência cardíaca e consequentes alterações circulatórias e hipoperfusão renal; e ação de citocinas e mediadores vasoativos na circulação renal e noutros sistemas de circulação (Figura 2).²⁵

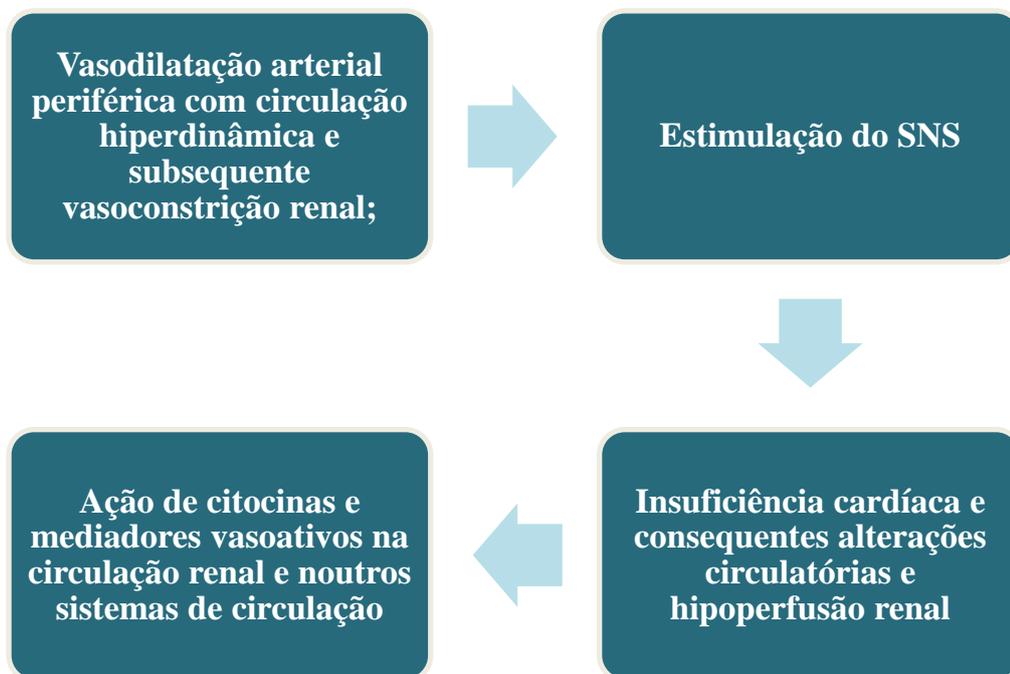


Figura 2. Os mecanismos fisiopatológicos do SHR (Adaptado de Wadei et al)²⁵

1. Vasodilatação arterial periférica

A patologia hepática provoca uma distorção da arquitetura do fígado, que leva a uma obstrução do fluxo sanguíneo portal. Consequentemente, há um aumento do *shear stress* nos vasos esplâncnicos, com aumento da produção vasodilatadores, sendo o mais potente o óxido nítrico (NO).^{10,23} Para além do NO, estão descritos em diversos estudos outros agentes que participam na vasodilatação esplâncnica, como as prostaciclina,⁸ prostaglandina E2,²²

calicreína,²² cininas,²² monóxido de carbono,¹ TNF- α ,²⁶ canabinóides endógenos,¹ endotelina,²⁶ adrenomedulina,² endotoxinas,⁸ citocinas,⁸ adenosina,⁸ glucagon,⁸ canais de potássio,⁸ peptídeo relacionado com a calcitonina⁸ e ANP.²² Estes vasodilatadores, associados a um aumento da angiogénese mesentérica e à diminuição da resposta aos vasoconstritores, promovem vasodilatação esplâncnica com aumento do fluxo sanguíneo portal, sendo esta uma das primeiras etapas da fisiopatologia do SHR.⁵

Tanto o aumento do fluxo sanguíneo portal como a obstrução ao fluxo sanguíneo portal, contribuem para o desenvolvimento de hipertensão portal. Há abertura de *shunts* porto-sistémicos como resultado dessa hipertensão, levando a que alguns vasodilatadores da circulação esplâncnica sejam canalizados para a circulação sistémica, causando vasodilatação sistémica. Como resposta à vasodilatação sistémica, ocorre um aumento do débito cardíaco e retenção hidrossalina pelo rim, numa tentativa de aumentar o volume sanguíneo total e manter a estabilidade hemodinâmica. Este tipo de circulação denomina-se circulação hemodinâmica (Figuras 3 e 5).²⁶⁻²⁸

Alguns autores descrevem ainda um efeito designado de “síndrome do roubo esplâncnico”, caracterizado por uma diminuição do volume sanguíneo arterial efetivo (VSAE) por maldistribuição do volume sanguíneo total, já que há subtração do volume da circulação sistémica para a circulação esplâncnica, apesar de não haver perda do volume total de sangue.^{1,29,30}

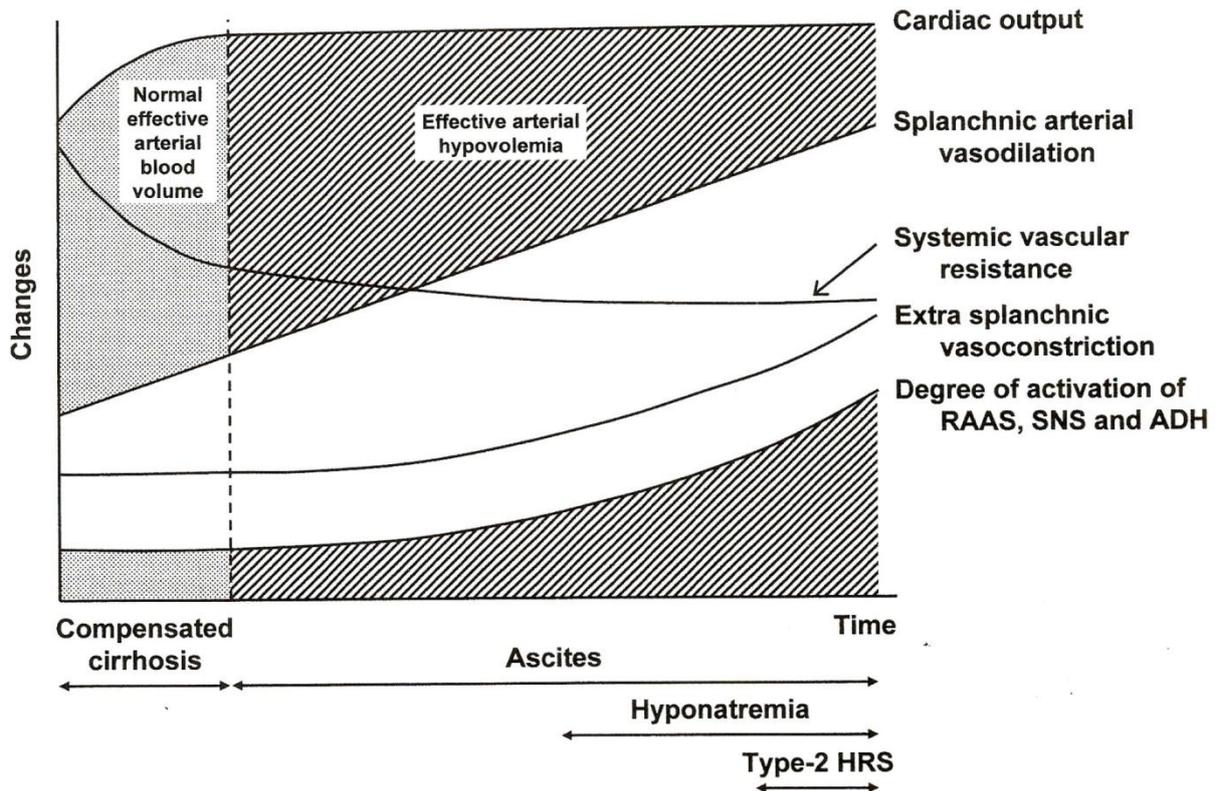


Figura 3. Vasodilatação arterial periférica e IR na cirrose. Nas fases iniciais, quando a cirrose está compensada, o aumento da vasodilatação arterial esplâncnica é compensado por um aumento do débito cardíaco (circulação hiperdinâmica). O volume sanguíneo arterial efetivo e a atividade do SRAA, SNS e ADH estão normais apesar de uma diminuição da resistência vascular periférica. Com a progressão da doença hepática, a vasodilatação arterial esplâncnica aumenta, mas o débito cardíaco não. Desenvolve-se hipovolemia, com conseqüente ativação do SRAA, SNS e ADH. A resistência vascular sistêmica não aumenta pela vasoconstrição dos órgãos extra-esplâncnicos. O SHR-2 pode ocorrer na vasoconstrição renal extrema. (Arroyo et al)⁵

2. Estimulação do SNS

A diminuição do VSAE provoca uma estimulação dos barorreceptores de alta pressão no arco aórtico e corpos carotídeos, com ativação de vários sistemas vasoconstritores, como o SNS, SRAA, sistema arginina-vasopressina, catecolaminas, neuropeptídeo Y, tromboxano A₂, entre outros.^{8,31,32} Estes vasoconstritores têm um papel preponderante na diminuição da pressão de perfusão renal e no aumento do débito cardíaco (Figuras 3 e 5).^{5,25}

3. Insuficiência cardíaca

Os doentes com cirrose descompensada têm uma circulação hemodinâmica, com um elevado débito cardíaco, como referido anteriormente. Em situações que cursam com diminuição da resistência vascular periférica, o aumento do débito cardíaco pode não ser compensatório e culminar numa diminuição da pressão arterial (Figura 5). Esta patologia é descrita em vários estudos como miocardiopatia cirrótica,^{3,12,22} caracterizando-se por insuficiência sistólica (efeito cronotrópico negativo)^{1,5} com baixa FE perante situações de stress.³³ A miocardiopatia cirrótica é um reconhecido fator de risco para o desenvolvimento de SHR.^{2,19}

Um estudo mostrou que doentes com insuficiência cardíaca por cirrose, submetidos a transplante hepático, tinham melhoria da função cardíaca depois do transplante, o que provou que a doença hepática contribui para a insuficiência cardíaca.^{25,26} Neste mesmo estudo, os doentes que desenvolveram SHR tinham um baixo débito cardíaco, mas as pressões pulmonares mantiveram-se, o que demonstrou que o retorno venoso estava diminuído.^{18,26}

Um outro estudo demonstrou que doentes com baixo índice cardíaco (definido como o quociente entre o débito cardíaco e a área de superfície corporal) têm creatinina sérica mais elevada e o sódio sérico baixo. O baixo índice cardíaco (INC) associou-se a um baixo débito

cardíaco, a uma resistência vascular periférica mais elevada e a uma diminuição do fluxo sanguíneo renal e TFG. Neste estudo observaram ainda que a TFG correlacionava-se com a pressão arterial média e com a ativação do SRAA. Se a insuficiência renal é ou não uma consequência do baixo INC, não pôde ser excluído deste estudo. Esta conclusão poderá ter implicações futuras dirigidas ao tratamento do SHR, que poderá ter como objetivo preservar o INC em vez de incidir sobre a função renal. Por exemplo, a vasopressina, um fármaco de 1ª linha no tratamento do SHR, para além de melhorar a função renal, diminui o INC. Outros fármacos, como os BB, que diminuem a FC e o INC, podem ter efeitos deletérios na função renal e hemodinâmica, pois uma frequência cardíaca baixa é responsável por um INC baixo, logo deverão ser administrados com muita cautela no SHR.³⁴

4. Ação de citocinas e mediadores vasoativos na circulação renal e noutros sistemas de circulação

No SHR há, numa primeira fase, uma produção aumentada de vasodilatadores renais, como prostaglandinas E2 e I2 e a calicreína numa tentativa de compensar a baixa perfusão renal. Contudo, estes esgotam-se rapidamente, resultando num balanço negativo a favor da vasoconstrição renal (Figura 5). Seria de esperar que os níveis elevados de NO presentes na circulação esplâncnica e sistémica dos doentes com hepatopatia levassem a vasodilatação renal também,^{25,26} mas é a vasoconstrição que predomina nos doentes com SHR. A razão por detrás deste fenómeno ainda não é

clara, mas foi proposto por alguns investigadores que um aumento plasmático da dimetilarginina assimétrica, um inibidor da sintetase endotelial de NO, na insuficiência hepática terminal e a sua acumulação na vasculatura renal pudessem impedir o aumento do NO na vasculatura renal.⁸

Estão descritos diversos vasoconstritores intrarenais, como a angiotensina II, vasopressina, tromboxano A2, leucotrienos, isoprostanos e endotelina, que causam deterioração da função hemodinâmica renal – diminuição da TFG por contração de células mesenquimatosas nos glomérulos e retenção hidrosalina nos túbulos distais. Como



Figura 4. Arteriografia renal direita seletiva: Vasoconstrição renal intensa com diminuição da irrigação cortical num doente com SHR. (Angeli et al)²

consequência, estes doentes têm hiponatremia dilucional e formação de edemas e ascite, o que complica ainda mais o quadro clínico.^{1,23,29} Se estas alterações não forem corrigidas, pode ocorrer uma vasoconstrição renal intensa (via SRAA e ativação simpática), que pode culminar numa insuficiência renal aguda.¹

Uma teoria interessante para explicar a vasoconstrição renal é o “reflexo hepatorrenal”. Alguns autores demonstraram a presença deste reflexo em animais: a administração do antagonista dos recetores da adenosina impediu a retenção de sódio e água (efeito diurético).^{8,14,31} A adenosina acumulou-se no fígado e aumentou o fluxo sanguíneo arterial hepático, através da estimulação neuronal no espaço de Mall. Pensa-se que a adenosina atua como neuromediador, estimulando estes nervos hepáticos aferentes e causando uma ativação simpática reflexa nos vasos renais. Em doentes com hepatopatia, este reflexo parece uma resposta fisiológica que permite manter o VSAE. Este mecanismo é ativado quando existe um aumento da pressão ou diminuição do fluxo nos sinusóides hepáticos.^{8,14} Em humanos, não há muitos estudos, mas alguns autores simularam um aumento da pressão portal ao distender um balão na veia porta. Como resultado, obtiveram um aumento da atividade nervosa renal, com vasoconstrição, sugerindo a existência do reflexo hepatorrenal.^{25,35} Este reflexo persistiu mesmo após deservação do seio carotídeo, vagotomia cervical bilateral e frenectomia, sendo abolido apenas após secção dos nervos hepáticos anteriores.²⁵ Na sequência do reflexo hepatorrenal, outros autores estudaram a implicação da simpatectomia lombar em doentes com SHR e TFG < 25ml/min. Os resultados obtidos foram um aumento da TFG em alguns destes doentes,¹¹ sugerindo que a atividade simpática renal pode ter um contributo para a vasoconstrição renal em alguns doentes com SHR.^{26,33,35}

Para além dos sistemas já referidos, no SHR também ocorre vasoconstrição noutros órgãos, como o cérebro, glândulas supra-renais, pele e músculos, embora nestes dois últimos os estudos são contraditórios.⁸

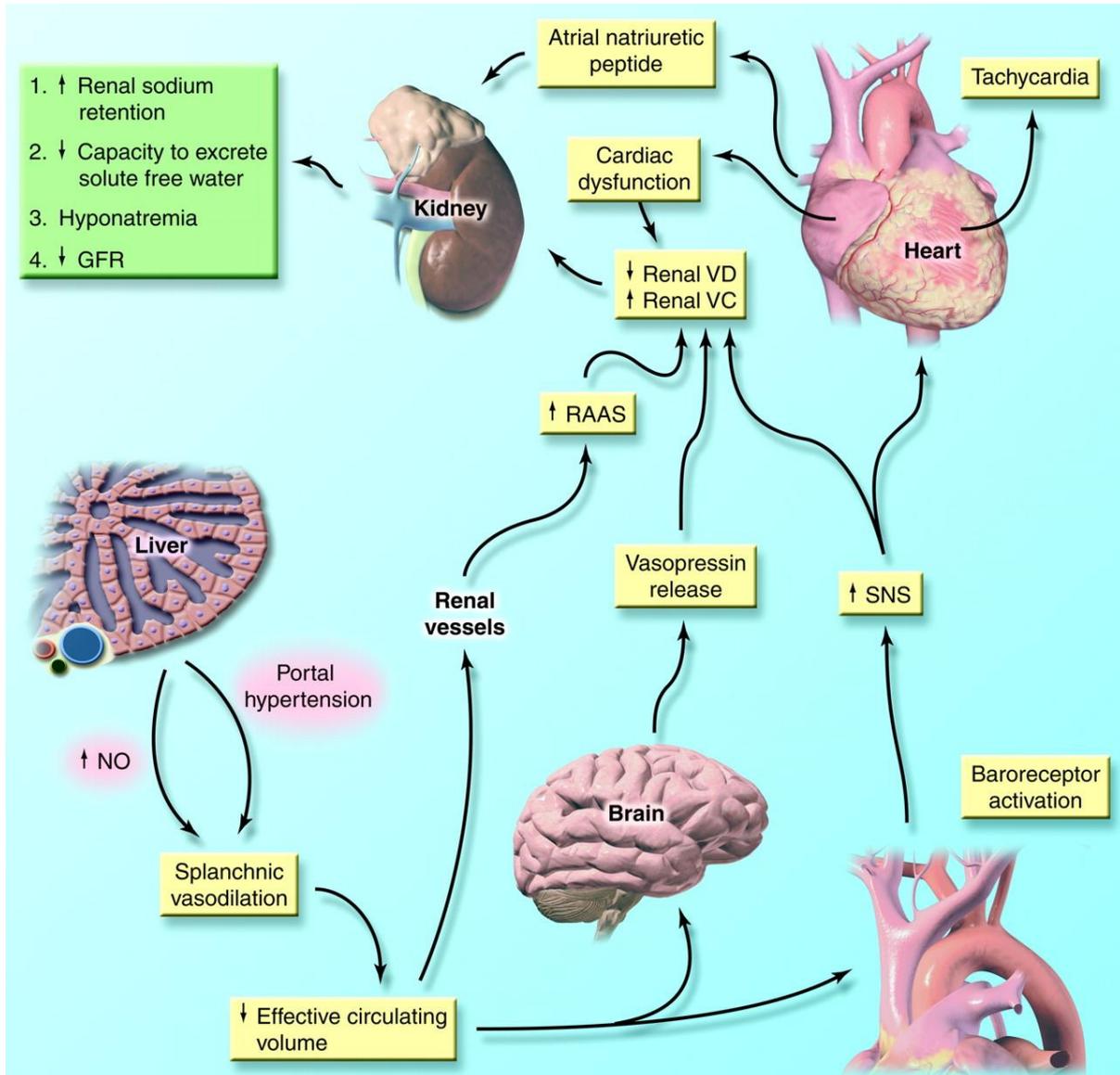


Figura 5. Mecanismos fisiopatológicos do SHR (Wadei et al)²⁵

Renal VD – vasodilatadores renais. Renal VC – vasoconstritores renais

XII-FATORES PRECIPITANTES DO SHR

O SHR pode ser precipitado por diversos fatores, particularmente os que diminuem a volúmia (Tabela 2).^{9,23,27} Como já descrito anteriormente neste trabalho, ao SHR associa-se uma circulação hemodinâmica, e, conseqüentemente, qualquer compromisso da volúmia leva a uma hipovolúmia mais marcada, com vasoconstrição renal e SHR (Figura 6).^{1,19,23}

Variáveis	Doentes sem SHR (n=137)	Doentes com SHR-1 (n=76)	Doentes com SHR-2 (n=40)
PBE	12 (8%)	11 (15%)	8 (20%)
Outras infecções bacterianas (na semana anterior)	32 (23,4%)	18 (23,7%)	5(12,5%)
PGV (nas 4 semanas anteriores)	34 (24,8%)	28 (36,8%)	18 (45%)
Uso de AINEs (nas 2 semanas anteriores)	9 (6,6%)	5 (6,6%)	2 (5%)
Uso de outros fármacos nefrotóxicos (nas 2 semanas anteriores)	6 (4,4%)	3 (3,9%)	0
Hemorragia GI (nas 6 semanas anteriores)	15 (10,9%)	10 (13,2%)	7 (17,5%)

Tabela 2. Prevalência dos fatores de risco na IR (Salerno et al)¹³

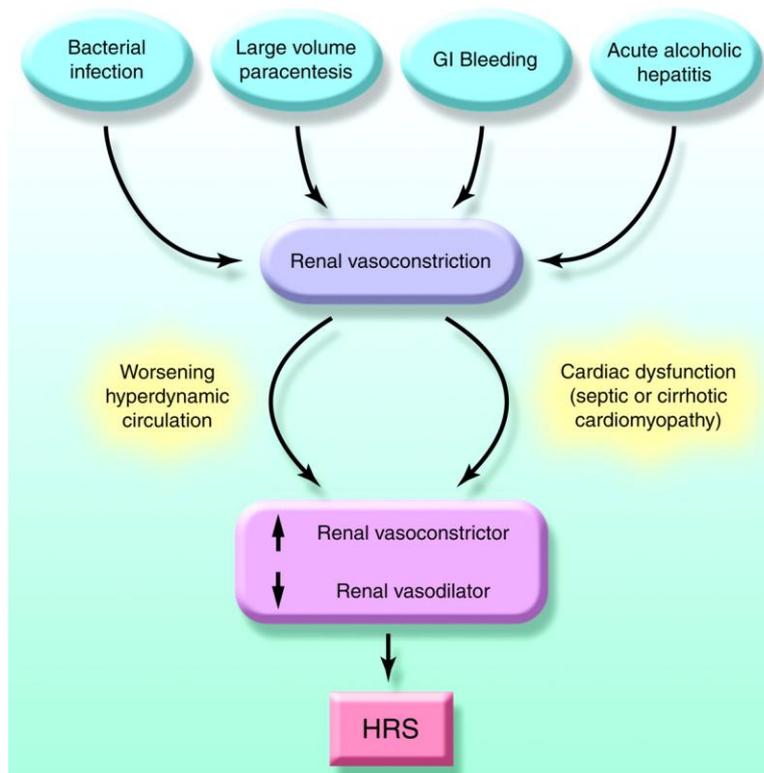


Figura 6. O papel dos fatores precipitantes no SHR (Wadei et al)²⁵

Algumas causas de hipovolêmia relacionadas com a precipitação do SHR são a infecção,^{6,36} particularmente a PBE, a hemorragia, principalmente a hemorragia associada a varizes esofágicas,^{1,14,23} a desidratação iatrogênica pelo uso de diuréticos,^{9,10,30} os vômitos,^{1,4} as paracenteses de grande volume sem reposição com albumina,^{2,33,37} a diarreia por uso de lactulose,^{11,38} a sépsis,³⁰ o choque²² e idiopática.¹

Existem outros fatores que podem precipitar o SHR, como agudização de hepatite crônica,¹⁵ hepatite viral aguda,¹⁵ hepatite alcoólica aguda, isquemia hepática,¹⁵ glomerulonefrite,¹¹ ITU aguda,⁸ endocardite infecciosa,³⁹ icterícia cirúrgica,³ intervenções cirúrgicas²⁶ e fármacos nefrotóxicos. Os fármacos nefrotóxicos associados à precipitação do SHR são o paracetamol,¹⁵ os aminoglicosídeos,²³ a sulfadiazina,⁴⁰ vasodilatadores (IECAs, prazosina, nitratos)^{5,12} e o rádio-contraste.³

A peritonite bacteriana espontânea é o fator de risco mais elevado e causa mais frequente que leva ao desenvolvimento do SHR.^{13,21} O diagnóstico de PBE é baseado na contagem de neutrófilos ($>250 \text{ mm}^3$) na análise do líquido ascítico. O mecanismo fisiopatológico do desenvolvimento da PBE baseia-se na permeabilidade aumentada dos vasos intestinais devido aos *shunts* portossistêmicos da hipertensão portal, com proliferação e translocação intestinal bacteriana, que vão levar a uma endotoxemia, com aumento do NO e de citocinas pró-inflamatórias, e consequente vasodilatação (Figura 7).^{9,23}

Como um doente com PBE tem 33% de probabilidade de vir a desenvolver SHR,⁸ deve ser feita antibioterapia iv durante 5 dias em combinação com albumina. Além disso, quando um doente experiencia um episódio de PBE, deve receber antibioterapia profilática para diminuir o risco de recorrência.²³

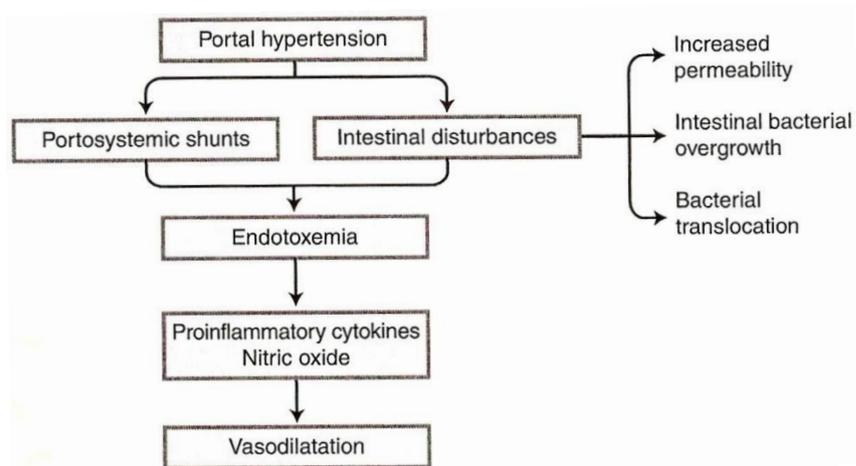


Figura 7. Modelo de translocação bacteriana na vasodilatação arterial esplâncnica
(Sussman et al)²³

XIII-ESTRATÉGIAS PREVENTIVAS

Num estudo italiano, as causas de morte nos doentes com SHR foram: falência multiorgânica, sépsis, hemorragia gastrintestinal e hemorragia cerebral, e é ao evitar estas causas que pode incidir a estratégia de prevenção do SHR.¹³

A estratégia de prevenção passa pela instituição da terapêutica da doença de base, como por exemplo, terapêutica antivírica para a hepatite B¹⁵ e abstinência alcoólica e administração de pentoxifilina nos casos de hepatite alcoólica aguda. De fato, foi demonstrado que a pentoxifilina (400 mg 3id) diminui a incidência de SHR nestes doentes.^{5,22,30} No caso da profilaxia da hemorragia de varizes esofágicas, muito frequente em doentes com patologia hepática, são preferíveis clampagens com bandas aos BB, pois estes pioram o estado hemodinâmico do doente.^{14,15,34} Além destas medidas terapêuticas, os doentes com patologia hepática devem fazer uma vigilância médica rigorosa, com monitorização frequente da função renal.^{23,31}

Os fatores precipitantes do SHR são, na sua grande maioria, evitáveis. Uma das principais estratégias para prevenir o SHR é evitar a hipovolémia.^{4,23} Aquando do tratamento da ascite com paracenteses de grande volume (5L ou mais), a administração de albumina a 25% (8g/L) mostrou, num estudo, ser eficiente na prevenção do SHR.²⁶ O uso de drogas nefrotóxicas deve ser evitado em doentes com cirrose avançada.^{4,9,18} Se o contraste iodado tiver de ser usado, é preciso tomar medidas profiláticas como alterar a dose, volume e tipo de contraste, hidratar muito bem estes doentes com cristalóides, administrar N-acetilcisteína oral ou iv e bicarbonato de sódio isotónico iv.^{14,18} As infeções devem ser procuradas e tratadas agressivamente (Figura 8).¹⁴ No caso particular da PBE, deve ser feita profilaxia com albumina e norfloxacina em doentes de alto risco, pois há trabalhos que demonstraram uma diminuição da probabilidade de desenvolvimento a 1-ano de SHR.^{15,18,21} A norfloxacina previne a translocação bacteriana, mas há estudos que apontam para uma diminuição da

eficácia desta quinolona devido ao aumento recente das resistências pela flora bacteriana fecal dos doentes com cirrose pelo seu uso abusivo.⁴¹ Para além das medidas referidas, outras poderão ser úteis, como o suporte nutricional,¹⁵ evitar hipo e hiperglicémia, utilizar ventilação protetora dos pulmões nos doentes com SDRA ou em risco de SDRA e fazer terapêutica com corticóides se insuficiência da supra-renal.¹⁸

Em consonância com a literatura mais recente, a estratégia principal de prevenção do SHR é a administração de albumina em todos os doentes em risco de desenvolver SHR, pois está demonstrado uma menor incidência do SHR.^{9,18,26}

Doentes com cirrose e fluido ascítico com proteínas <150 g/dl ou 15g/L

Score Child-Pugh ≥ 9

BRB sérica ≥ 3 mg/dl

IR com creatinina $\geq 1,2$ mg/dl

Azoto ureico > 30 mg/dl

Sódio sérico ≤ 130 mEq/L

História prévia de PBE ou hemorragia de varizes

Alternativa à norfloxacin: cefalosporina de 3^aG

Tabela 3. Indicações para o uso de norfloxacin na prevenção da PBE (Adaptado de Fernández et al,⁴¹ Venkat et al,⁹ Arroyo et al,⁵ Meltzer et al¹⁸)

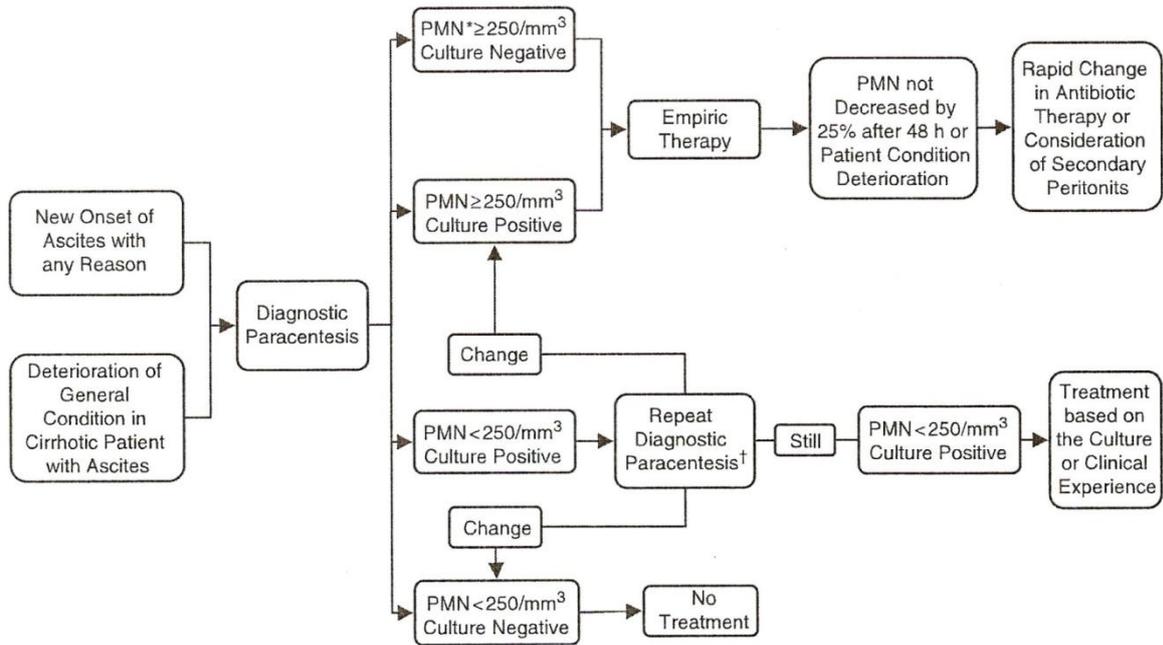


Figura 8. *Guidelines* do tratamento da PBE. * Se $PMN \geq 250 \text{ mm}^3$, a terapêutica empírica deve ser iniciada enquanto se aguardam os resultados das culturas. †Na presença de sinais e sintomas de infecção, não necessita ser realizada e deve-se considerar o tratamento. (Kashani et al)³¹

XIV-CLÍNICA

Os doentes com SHR têm uma clínica associada à doença hepática de base e por um quadro de IR. Portanto, são doentes habitualmente com icterícia,^{3,5} coagulopatia,¹¹ taquicardia,¹⁵ leucopenia crônica, podendo não desenvolver leucocitose ou febre durante infecções severas,¹⁵ câimbras por anormalidades do fluxo sanguíneo muscular,¹² oligúria,³⁷ desnutrição,¹¹ e hipotensão arterial pela circulação hemodinâmica, com pulso rápido e filiforme.²⁶

O quadro clínico dos doentes com SHR-1 é de uma falência multiorgânica com encefalopatia e aumento da IH,² com conseqüente pioria da icterícia, coagulopatia, hipotensão e insuficiência cardíaca e supra-renal.²¹ Pode haver ainda um quadro de encefalopatia urêmica secundária ao SHR em EH pré-existente, que pode resultar numa deterioração do estado mental do doente.^{5,9}

Os doentes com SHR-2 têm também sinais de IH, hipotensão arterial e resistência aos diuréticos ou ascite intratável.^{15,23}

Um estudo italiano observou que os doentes com SHR- 1 eram mais novos que os com SHR-2, e tinham maior contagem de leucócitos, maior frequência respiratória e piores *scores* de insuficiência hepática.¹³

XV-DIAGNÓSTICO

O SHR corresponde a 17% das causas de IRA e é um diagnóstico de exclusão^{3,13} já que não há nenhum marcador específico para detetar esta patologia.^{5,12} Os critérios de diagnóstico foram evoluindo ao longo dos anos, e hoje em dia utilizam-se os critérios preconizados pelo International Ascites Club (Figura 9).¹

- 1- Cirrose com ascite
- 2- Creatinina sérica > 1,5 mg/dl
- 3- Não melhoria da creatinina sérica após 2 dias de suspensão de diuréticos e de expansão plasmática com albumina (1g/kg id até um máximo de 100 g/dia)
- 4- Ausência de choque
- 5- Ausência de tratamento atual ou recente com fármacos nefrotóxicos
- 6- Ausência de doença parenquimatosa renal definida por proteinúria > 500 mg/dia, hematúria microscópica (>50 GV/campo) e/ou ecografia renal anormal

Figura 9. Critérios de diagnóstico do SHR do IAC (Srivastava et al)¹

Para o diagnóstico do SHR, deve ser elaborada uma história clínica criteriosa do doente, para se compreender a etiologia da doença hepática, um exame físico completo e exames complementares de diagnóstico.^{15,23} A história clínica permite perceber a existência de fatores precipitantes do SHR, cuja exclusão é fundamental,^{18,26} e os exames complementares de diagnóstico passam por uma medição de eletrólitos séricos e urinários, uma análise microscópica da urina e quantificação das proteínas urinárias e, eventualmente, uma ecografia renal.^{1,4}

Os doentes com SHR têm um aumento da creatinina, do azoto ureico, da osmolalidade urinária,³⁷ têm hiponatremia dilucional,¹¹ diminuição da osmolalidade plasmática, aumento da renina e NE plasmáticas,^{12,25} hipercaliémia,^{11,26} aumento dos níveis de BRB e protrombina³²

e baixo sódio urinário (<20 mEq/litro),¹¹ sem proteinúria significativa, hematúria ou anormalidade do sedimento. É necessário ter em conta que os valores da sumária de urina podem estar alterados devido à terapêutica com diuréticos que a maioria destes doentes efetua, pois estes aumentam o sódio urinário, pelo que a interpretação destes dados deve ser cautelosa nestes doentes.¹ Os doentes com SHR tem ainda diminuição da excreção urinária de prostaglandina E2, 6-ceto-prostaglandina F1 α e calicreína, o que é compatível com uma diminuição da produção renal destas substâncias vasodilatadoras.⁵

Alguns autores propuseram um novo método de deteção do SHR, que consiste na medição dos índices de resistência da vasculatura renal através de doppler, pois há evidência que a probabilidade de haver um SHR é maior se o índice estiver aumentado. Porém, esta é uma técnica operador-dependente.²² A ecografia renal com doppler pode ter relevância no diagnóstico do SHR, pois permite identificar as estruturas anatómicas e anomalias sugestivas de doença renal crónica ou obstrução do trato urinário.^{15,31} A biópsia renal não está recomendada na suspeita de SHR,⁴ mas há estudos que defendem a sua utilização para obter um diagnóstico definitivo de doença renal intrínseca^{22,23} no caso de suspeita desta, dado que o tratamento pode mudar e poderão estar recomendados para efetuar um transplante combinado rim-fígado.⁹ É frequente os doentes terem coagulopatia, e, nestes casos, a biópsia renal pode ser feita por via transjugular.⁴²

Para o diagnóstico do SHR-2, para além de todos estes exames referidos anteriormente, deve incluir também uma paracentese diagnóstica, que permite a exclusão de PBE.^{8,26}

O diagnóstico do SHR-1 deve ser feito o mais precocemente possível, preferencialmente entre 24-48h⁴³ e estes doentes devem ser encaminhados para um nefrologista.⁹ O diagnóstico do SHR nem sempre é fácil, como comprova um estudo italiano,

em que 8% dos casos diagnosticados com SHR evidenciou nefropatia orgânica concomitantemente.¹³

XVI-DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O SHR corresponde a 20% dos casos de IRA em doentes com cirrose e ascite, de acordo com a literatura.² Existem diversas causas de IRA que têm de ser excluídas até se obter o diagnóstico definitivo de SHR (Tabela 4).^{13,21}

O diagnóstico diferencial pode ser difícil, pois inclui patologia pré-renal, renal e pós renal. No geral, os doentes com IRA de causa pré-renal têm hipovolémia devido a perdas renais (diuréticos) ou perdas GI (hemorragia ou perda nas fezes), resultando em depleção de volume, com hipotensão e/ou baixo débito cardíaco.²² Estes doentes têm retenção de sódio (sódio urinário $<20\text{mEq/L}$, fração de excreção do sódio $<1\%$ se oligúricos) e respondem à paragem dos diuréticos, indicando integridade de reabsorção dos túbulos renais. Além disso, a expansão do volume intravascular, preferencialmente com um colóide, melhora o débito cardíaco e a função renal, o que é mais a favor da hipótese de IRA por hipovolémia e não por SHR.⁵ Esta é a base de alguns estudos na recomendação da descontinuação dos diuréticos e expansão plasmática com albumina iv durante pelo menos 48h na exclusão de causas de IR pré-renal antes de diagnosticar o SHR.^{9,22}

Relativamente às causas de IRA de etiologia renal, podemos incluir as doenças dos glomérulos e as túbulo-intersticiais. As doenças glomerulares mais comuns em doentes com hepatopatia são a glomerulonefrite crioglobulinémica em doentes com hepatite B ou C e a glomerulopatia por IgA. A presença de proteinúria e hematuria apontam-nos para este tipo de patologias.^{5,9} A nefrite intersticial alérgica pode ser distinguida do SHR pois tem uma correlação temporal com a introdução de uma nova medicação, e existência de piúria estéril, tipicamente com eosinofílica e eosinofilia e presença de cilindros de glóbulos brancos ou células tubulares.⁵ A lesão tubular é caracterizada pela existência de cilindros granulares pigmentados, sódio urinário $> 20\text{ mEq/L}$ e tipicamente não responde à expansão plasmática. Distinguir uma lesão tubular de um SHR pode ser difícil por causa dos cilindros granulares

que podem ser observados no sedimento urinário de ambas as condições, particularmente no caso de marcada bilirrubinúria. Contudo, a presença de células epiteliais tubulares favorece um diagnóstico de lesão tubular.^{5,25} O caso particular da NTA mioglobinúrica, uma causa de IR pré-renal é indistinguível do SHR, onde a função tubular e a capacidade de concentração se mantêm intactas.¹⁴

A IR de causa pós-renal, particularmente a uropatia obstrutiva, pode ser identificada por métodos imagiológicos, como por exemplo a ecografia.⁵

O diagnóstico diferencial do SHR nem sempre é fácil, dado que o SHR pode ocorrer num doente com doença renal prévia e apresentar proteinúria, hematúria ou outras anormalidades do sedimento urinário (Tabela 5). Assim sendo, é útil ver os resultados de exames prévios do doente para excluir anormalidades urinárias que já existiam.^{12,25}

Tabela 4. Causas de IRA na hepatopatia crônica

Causas pré-renais	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Depleção de volume intravascular e hipotensão (infecções, vasodilatadores, diuréticos, hemorragias, queimados, trauma, cirurgia) ▪ SHR-1 ▪ Diminuição do volume efetivo intravascular (IC, síndrome nefrótico, PBE) ▪ Anafilaxia ▪ Agentes anestésicos ▪ Oclusão da veia ou artéria renal por trombose ou ateroembolismo ▪ Síndrome compartimental abdominal
Causas renais	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Necrose tubular isquêmica, tóxica (drogas, solventes orgânicos, metais pesados, pigmentos de heme, cadeias leves do mieloma) ▪ Necrose tubular aguda ▪ Nefrite intersticial por drogas, infecção, neoplasia ou sarcoidose
Causas pós-renais	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Obstrução do trato urinário superior (obstrução ureteral uni ou bilateral) ▪ Obstrução do trato urinário inferior

Tabela 4. Causas de Insuficiência Renal Aguda na doença hepática (Adaptado de Wadei et al,²⁵ Arroyo et al,¹² Turban et al,²² Venkat et al⁹)

Tabela 5. Causas de IRC na hepatopatia crónica

- Glomerulonefrite membrano-proliferativa associada ao vírus da Hepatite C
- Nefropatia membranosa associada ao vírus da hepatite B
- Nefropatia diabética (esteatohepatite não alcoólica ou síndrome metabólico)
- SHR-2
- Nefropatia mediada por IgA associada ao álcool

Tabela 5. Causas de Insuficiência Renal Crónica na doença hepática crónica (Srivastava et al)¹

XVII-TRATAMENTO DO SHR

A probabilidade de recuperação espontânea do SHR é muito baixa sem tratamento,¹⁰ por isso, assim que o diagnóstico de SHR estiver estabelecido, a terapêutica assenta em primeiro lugar, numa abordagem geral do doente, com ressuscitação se necessário, depois, o tratamento específico do SHR (Figura 10), o tratamento da insuficiência renal e o tratamento da insuficiência hepática.⁴

Segundo os autores de um estudo italiano, na suspeita de um SHR, deve-se iniciar terapêutica, mesmo sem preencher os critérios de diagnóstico do IAC.¹³

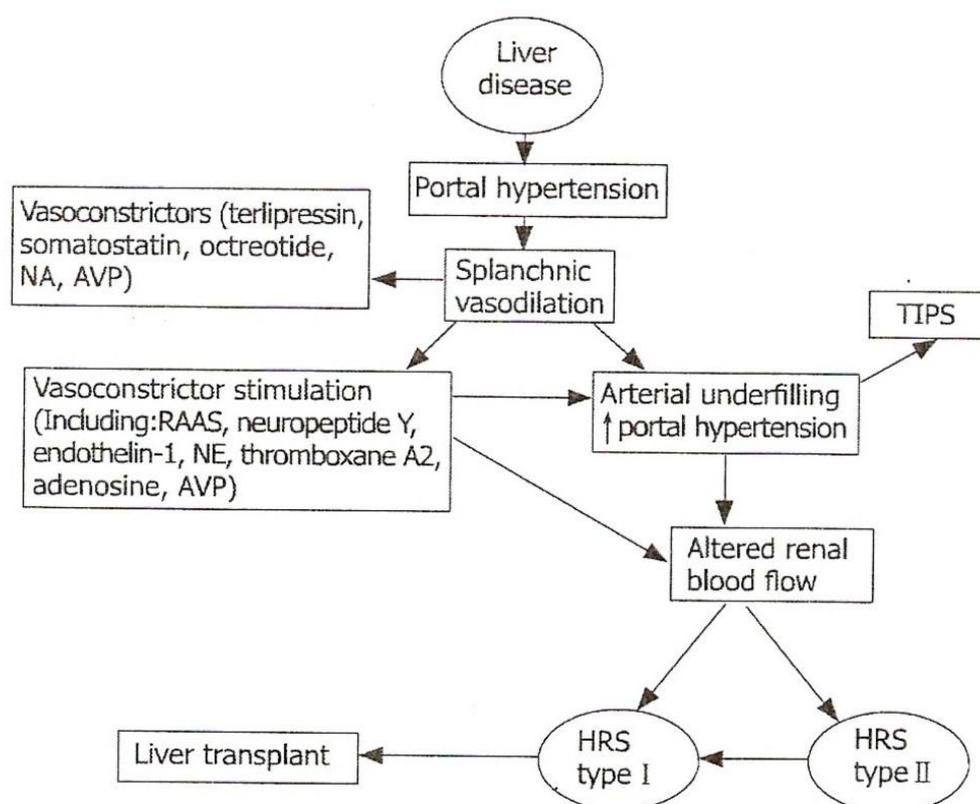


Figura 10. Fisiopatologia e potenciais intervenções terapêuticas do SHR. NA – Noradrenalina; AVP - arginina-vasopressina; RAAS – sistema renina-angiotensina-aldosterona; NE - Norepinefrina; TIPS – *shunt* portossistêmico intrahepático transjugular. (Turban et al)²²

A. Abordagem Geral

Os doentes com SHR-1 requerem hospitalização numa UCI, enquanto os com a variante 2 podem alternar entre os cuidados intensivos e as enfermarias.¹⁵

A abordagem geral consiste no suporte hemodinâmico dos doentes, se necessário, com albumina iv, dependendo do estado clínico do doente e dos níveis séricos de albumina. Se a albumina sérica estiver inferior a 25 g/dl, deve-se administrar solução de albumina humana a 20% (bólus de 100 ml) (20-40g /dia), ou solução de albumina humana a 4,5 % (500 ml a cada 4-6h).^{1,5} Esta abordagem implica uma vigilância da PVC por cateter venoso central, devendo as pressões se encontrar entre o intervalo 10-12 cmH₂O.^{1,19} Normalmente, a PVC está elevada em doentes com doença hepática, devido ao grande volume de ascite e pressão intra-abdominal elevada.^{14,15}

Depois do suporte hemodinâmico, devem ser retiradas potenciais causas de IR (diuréticos, nefrotóxicos)^{15,26} e, dado que a infeção aumenta a morbidade e mortalidade, é importante detetá-la e tratá-la precocemente com antibióticos de largo espectro. Há estudos que defendem o início de uma terapêutica diurética intensiva (espironolactona 400mg/d e furosemida 160 mg/d) por pelo menos uma semana e dieta com restrição hidrosalina com menos de 90 mmoles ou 5,2 g sal id (sal 60-80 mmol/dia de sódio), para prevenir a acumulação de ascite e edemas.^{1,8}

Como estes doentes ficam habitualmente internados e têm défice de absorção, está indicada a utilização de sondas nasojejunais ou nutrição parenteral total, suplementação vitamínica e de micronutrientes¹⁴ e evicção de uma dieta rica em proteínas devido ao risco de EH.²⁵

B. Tratamento farmacológico

A maioria das terapêuticas existentes atualmente servem apenas como uma ponte para o transplante. O objetivo destes tratamentos é aumentar o VSAE e a resistência vascular sistêmica para atingir e manter a perfusão renal. O IAC defende o uso de vasoconstritores combinados com albumina como terapia de 1ª linha no SHR,^{4,13} pois estudos recentes mostram que os fármacos vasoconstritores, particularmente os análogos da vasopressina, são efetivos no tratamento do SHR.¹

Existem 3 tipos de resposta ao tratamento, que serão referidas ao longo deste trabalho, na abordagem dos fármacos:

- a) Resposta completa/Reversão: diminuição da creatinina sérica $\leq 1,5$ mg/dl;
- b) Recaída/Recorrência: recorrência da IR após descontinuação da terapêutica;
- c) Resposta parcial: diminuição da creatinina sérica $\geq 50\%$ do valor inicial pré-tratamento, sem atingir um nível abaixo de 1,5 mg/dl;
- d) Sem resposta: não diminuição de pelo menos 50% da creatinina de base antes do tratamento.^{8,32}

1. Albumina

A albumina melhora a função circulatória porque aumenta o volume plasmático central e conseqüentemente a pré-carga,^{14,23} além do mais, pensa-se ter efeitos antioxidantes, enzimáticos, anti-inflamatórios e metabólicos.^{23,33,36} Está recomendada a administração de albumina a todos os doentes com SHR,^{11,18,19} na dose de 1g/kg (até ao máximo de 100 g/dia) no primeiro dia, seguida de 20-40 g/dia.^{12,32} Porém, há estudos que demonstram uma baixa eficácia da albumina quando administrada sozinha no tratamento do SHR-1,^{10,26} aconselhando-se a associação com os vasoconstritores por haver evidência do aumento da sobrevida.¹⁵ A terapêutica com a albumina deve ser descontinuada no caso de edema pulmonar ou se a albumina sérica for superior a 4,5 mg/dl.^{26,32}

2. Vasodilatadores Renais

2.a) Agonistas da dopamina

Dopamina: Infusões de dopamina em dose renal (2-3 µg/kg/min) podem causar vasodilatação seletiva das arteríolas renais e aumentar o fluxo sanguíneo renal, mas, em diversos estudos, este fármaco não mostrou impacto na TFG ou débito urinário, sozinho ou em combinação com prostaglandinas.^{11,25,33} A sua associação com a ornipressina, um vasoconstritor análogo da vasopressina, não mostrou efeitos terapêuticos nuns estudos,^{10,15,26} mas noutros teve resultados satisfatórios.¹¹

Fenoldapam: Na dose de 0,1 µg/kg/min, um estudo mostrou uma diminuição da PAM, mas não do fluxo sanguíneo renal em doentes com cirrose alcoólica e ascite, mas não com SHR, tendo concluído que em monoterapia, o fenoldapam não era eficaz.^{10,22}

2.b) Antagonistas da Endotelina

A endotelina-1 é um potente vasoconstritor renal cujos níveis estão aumentados nos doentes com SHR. Um trabalho realizado com o Tezosentan, um antagonista da endotelina-1, em doentes com SHR-2, provocou oligúria e aumento da creatinina sérica em quase todos os doentes e hipotensão num doente, levando a descontinuação. A monoterapia com estes fármacos, não mostrou eficácia, sendo até deletéria.¹⁰

2.c) Peptídeos natriuréticos

Foram realizados diversos estudos com estes peptídeos, nomeadamente com o ANP e BNP, devido ao seu potencial de superar as complicações da retenção hidrossalina sem causar

hipotensão significativa. No entanto, não estão recomendados no tratamento do SHR pois ainda não foi demonstrada a sua habilidade de reversão do SHR.¹⁰

2.d) Outros agentes

Os recetores renais da adenosina-1 podem induzir retenção hidrosalina e vasoconstrição renal. Os antagonistas da adenosina, como a teofilina e o FK352, demonstraram aumentar a excreção de sódio e aumento o débito urinário em doentes cirróticos contudo, não há estudos para doentes com SHR.¹⁰

Os IECAs e ARAs podem reduzir a pressão portal em cirróticos, mas a literatura não descreve efeitos benéficos na função renal, podendo até ter efeitos negativos na excreção de sódio e TFG.^{10,31} Contudo, o losartan, um ARA, mostrou aumentar a excreção de sódio e associou-se a uma melhoria da função renal, mas são precisos mais estudos.³¹

As prostaglandinas E1 ou E2, tal como os fármacos anteriores, não evidenciaram efeito na excreção de sódio ou TFG, devendo ser evitadas em doentes com SHR.^{10,15}

Os inibidores da sintetase do NO, como o L-NMMA (N-monomethyl-L-arginine-acetate) mostraram melhoria do estado hemodinâmico, TFG e fluxo sanguíneo renal.²¹ Um outro grupo de estudo mostrou que ocorria um aumento da PAM, diminuição da FC e diminuição da renina e angiotensina II plasmáticas, mas reduzido fluxo sanguíneo renal, não havendo melhoria da excreção de sódio nem água.¹⁰

Por último, a associação de altas doses de misoprostol com albumina tem mostrado, nalguns estudos, eficácia na reversão do SHR.³¹

3. Vasoconstritores

O objetivo do uso dos vasoconstritores no SHR é reduzir a extensão da vasodilatação arterial, melhorando o VSAE, a pressão de perfusão renal e a TFG.^{3,19} Existem atualmente três classes de vasoconstritores usados no SHR: Análogos da vasopressina, agonistas dos recetores α -adrenérgicos e o octreótido (análogo da somatostatina).^{9,18}

Um trabalho italiano estudou a eficácia dos vasoconstritores no SHR e revelou que 30% dos doentes obtiveram reversão e a sobrevida dos doentes que responderam à terapêutica foi mais elevada do que os que não responderam. Porém, a taxa de recorrência após a descontinuação da terapêutica foi elevada.¹⁵

Na tabela 6 estão compiladas as CI dos vasoconstritores referidas em vários estudos.^{8,15}

Tabela 6. Contra-indicações dos vasoconstritores

Idade >70A	Doença cerebrovascular
Doença arterial coronária	Doença vascular periférica
Miocardopatias	Asma
Arritmias cardíacas	Broncospasmo
IC ou respiratória	IH terminal
HTA	Carcinoma hepatocelular avançado

Tabela 6. Contra-indicações dos vasoconstritores (Munoz et al)¹⁵

3.a) Análogos da vasopressina

Os análogos da vasopressina ligam-se aos recetores V1 das células do músculo liso vascular e causam vasoconstrição tanto sistémica como esplâncnica.^{10,26} Estes fármacos aparentam ser os mais eficazes devido à grande vasoconstrição esplâncnica que originam e devem ser considerados terapia de 1ª linha.¹⁸

Vasopressina: A vasopressina é uma hormona endógena que interage com 3 recetores da vasopressina: V1, V2 e V3. Os recetores V1 são responsáveis pela vasoconstrição do músculo liso, os V2 medeiam a osmorregulação e os V3 afetam a secreção de corticotropina. Relativamente ao uso da vasopressina no tratamento do SHR, um grupo de cientistas demonstrou que este fármaco permitia obter uma resposta completa em 38% dos doentes, e em 42% quando em associação com o octreótido, um análogo da somatostatina. Neste estudo, a dose usada foi de 0,23 unidades por minuto, que é 5 vezes superior à dose fisiológica.²⁶ Alguns dos efeitos secundários resultantes da terapêutica com vasopressina, embora raros, são a isquémia cardíaca e mesentérica.²⁶ Contudo, aparenta ser segura e eficaz,^{10,11} podendo ser uma alternativa para quando os análogos da vasopressina não estão disponíveis.³³

Ornipressina: A ornipressina tem mostrado efeitos benéficos na função renal em monoterapia, em combinação com dopamina em dose renal, e com albumina.^{25,32} Em doses de 6U/h e em associação com dopamina 2-3 µg/kg/min mostrou aumentar a TFG,³⁷ e reverteu o SHR em 57% dos casos, mas ocorreu recorrência em 50%, de acordo com a literatura.¹⁰ Os efeitos secundários da ornipressina são comuns (arritmias ventriculares, colite isquémica e isquémia da língua)^{6,10,26} pelo que este fármaco, mesmo tendo menos efeitos diuréticos que a vasopressina,¹⁰ não é geralmente recomendado em doentes com SHR.^{22,25,32}

Terlipressina: A terlipressina é uma pró-hormona da lisina-vasopressina cujos resíduos de glicil, depois de ser administrada intravenosamente, são clivados pelas peptidases do endotélio, promovendo uma liberação prolongada da lisina-vasopressina.^{6,19} Este mecanismo prolonga a semivida da terlipressina (4-6h) permitindo a administração em doses espaçadas, sem necessidade de infusão contínua como com a vasopressina, e diminui a toxicidade sistêmica.^{10,19,26} Recentemente, alguns autores propuseram que a terlipressina fosse administrada em infusão contínua (3-4mg id)⁴ no SHR-1, já que a mesma eficácia era conseguida com uma dose total diária mais baixa e com menos efeitos secundários.^{3,43}

A terlipressina tem afinidade pelos recetores V1 e V2 da vasopressina, sendo a afinidade maior pelos V1.¹⁵ Através dos V1, preferencialmente localizados no músculo liso dos vasos esplâncnicos, vai diminuir o fluxo esplâncnico por vasoconstrição mesentérica e aumentar a PAM (cerca de 30 min após administração), assim como a resistência vascular sistêmica, frequência cardíaca, débito cardíaco, gradiente de pressão venosa hepática e o fluxo sanguíneo venoso portal. Ao diminuir a pressão portal, há melhoria da circulação hiperdinâmica, melhorando o fluxo sanguíneo renal e a PAM.^{1,4,44} Este efeito da terlipressina na função circulatória suprime a atividade dos sistemas vasoconstritores *major* (SRAA e SNS).⁴⁴ Os recetores V2 aumentam a reabsorção de água nos ductos coletores renais ao aumentar o número de canais de aquaporina-2 na membrana plasmática apical. Em alguns doentes isto pode resultar em hiponatremia.¹⁹

Administrada em doses de 0,5 – 1 mg, a cada 4-6 horas e até 10-14 dias, a terlipressina é capaz de reverter o SHR.^{1,12,32} Se a creatinina sérica não mostrar melhoria em 48-72 horas, a dose pode ser aumentada até ao máximo de 2 mg a cada 4-6 h (12mg id), mas, nestas doses, a isquémia é muito comum.³ Há estudos que apontam que quanto maior o *score* de Child-Pugh, maior a dose de terlipressina requerida no tratamento do SHR.¹⁹ Há outros trabalhos ainda

que defendem a descontinuação da terlipressina se não houver redução da creatinina após 3 dias de tratamento ou se não houver redução de 50% da creatinina após 7 dias.²⁶

Diversos são os estudos que têm sido feitos com este fármaco, a maioria deles comparando a terlipressina (com e sem albumina) com placebo, albumina ou noradrenalina com albumina. A terlipressina mostrou ser superior ao placebo e aos outros vasoconstritores, sendo a sua eficácia e sobrevida maior com albumina (Figura 11),^{1,3,13,44} pois a terlipressina e a albumina têm diferentes funções, o que explica que sejam mais eficazes em uso combinado e levem a uma melhoria da função renal em 43,5% dos doentes.^{1,10} Porém, há estudos que são contraditórios e não indicam um aumento da sobrevida nos doentes tratados com terlipressina.^{17,28} Um estudo recente mostrou que a terlipressina associada à albumina e a um sistema de suporte extracorpóreo usando separação de plasma fracionado e adsorção pode melhorar a sobrevida dos doentes com SHR-1.⁴³ Outros trabalhos realizados com a terlipressina no tratamento do SHR-1 mostraram que o grupo de doentes tratados com terlipressina apresentou melhoria da creatinina sérica e do *score* MELD e taxas mais elevadas de reversão do SHR comparado com o grupo placebo.^{7,33} A reversão do SHR é maior se a creatinina for menor que 3 mg/dl e está descrita como sendo de 20-80% com a terlipressina.^{21,29} Acima do valor 5 mg/dl de creatinina sérica, o tratamento farmacológico do SHR-1 torna-se pouco eficaz e alguns autores extrapolam que seja por efeito vasoativo insuficiente dos vasoconstritores, ou por associação do SHR com outras causas de IR ou ainda a progressão do SHR-1 para uma isquemia com dano renal.^{29,43}

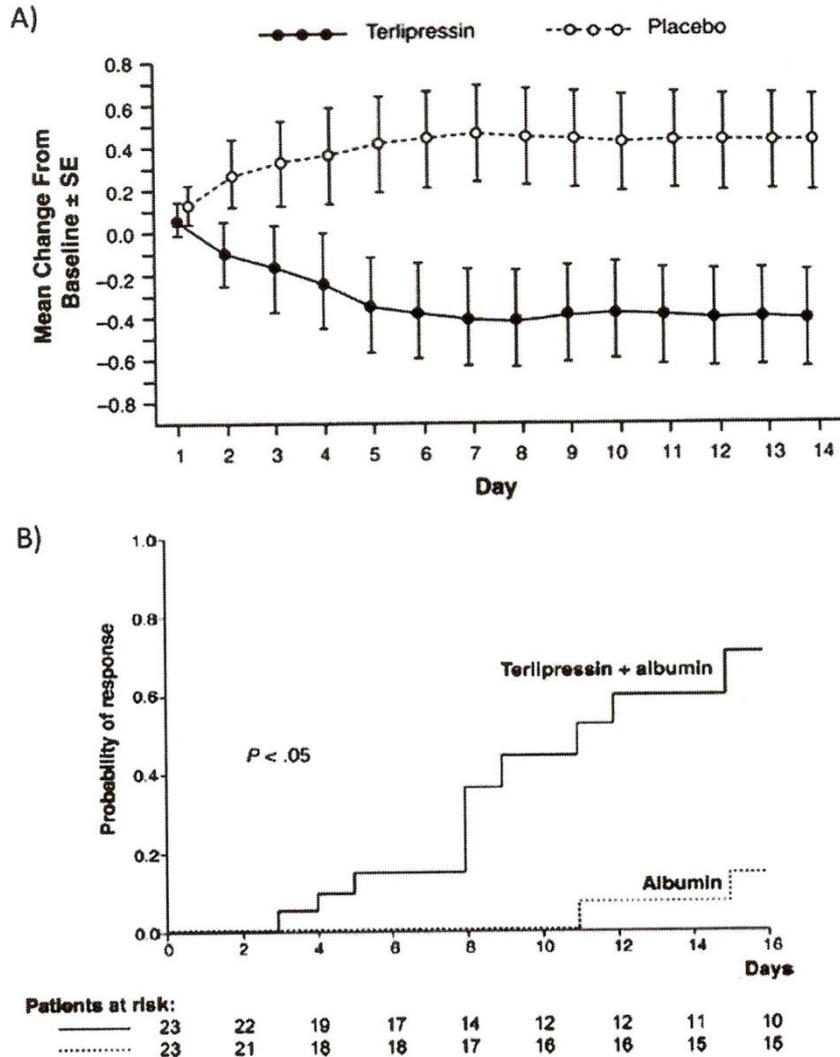


Figura 11. A: Alteração da creatinina média desde o início ao fim do tratamento com terlipressina 1mg a cada 6h com albumina *versus* placebo com albumina. **B:** Curvas de Kaplan-Meier inversas com a incidência cumulativa da melhoria da função renal em doentes com SHR com terlipressina 1-2mg a cada 4h com albumina *versus* albumina. (Wesley Leung et al)³

O SHR-1 não ocorre na maioria dos doentes após a descontinuação com terlipressina.^{3,44} Um estudo de *case report* mostrou que as tentativas de suspensão da terapêutica com terlipressina e albumina ou mudança de terlipressina para octreótido e midodrina resultava em deterioração da função renal.²⁸ A recorrência do SHR-1 não é afetada

pela forma de descontinuidade do tratamento e pode ser revertida com o re-tratamento com terlipressina e albumina.⁴⁵ Neste mesmo estudo, os doentes com SHR foram sujeitos a transplante após terapêutica de longo prazo (>30 dias) com terlipressina e albumina, e os autores consideraram exceção ao MELD a dependência do tratamento com estes fármacos, e inseriram-nos na opção de “transplante precoce”, exclusiva do seu país. A sobrevida pós-transplante foi excelente.⁴⁵

No SHR-2 existem poucos estudos, mas tudo leva a crer que a terlipressina também terá o mesmo efeito que no SHR-1 (Figura 12).^{3,18} O tratamento desta variante será abordado mais adiante.

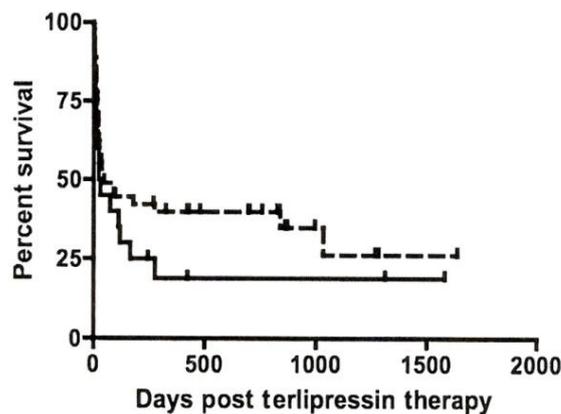


Figura 12. Sobrevida após tratamento com terlipressina em doentes com SHR.

As curvas de sobrevida do SHR-1 (linha contínua) e SHR-2 (linha tracejada) incluem doentes que foram submetidos a transplante hepático, não demonstrando diferenças na sobrevida entre os dois grupos. (Testro et al)⁷

Os efeitos secundários da terlipressina são maioritariamente eventos cardiovasculares como sejam: arritmia, taquicardia, *angor pectoris*, enfarte do miocárdio, broncospasmo, isquémia intestinal, hipertensão sistémica, cianose dos dedos, isquémia dos dedos, *livedo reticularis*, necrose da pele, hiponatrémia, diarreia e dor abdominal tipo cólica.^{1,3,32} Todos os doentes devem ser monitorizados na unidade de cuidados intensivos com vigilância da

pressão arterial, pressão venosa central e ECGs para detetar arritmias e isquémia, especialmente em doentes com encefalopatia hepática ou diabetes.^{19,38} A inspeção frequente dos doentes para detetar isquémia periférica com cianose, *livedo reticularis*, ou necrose da pele dos dedos ou extremidades é igualmente importante. A terlipressina deve ser descontinuada ou reduzida a sua dose se aparecer algum efeito secundário. Por último, os doentes devem ser informados dos efeitos secundários da terlipressina antes do início do tratamento, sendo que deve ser assinado um consentimento informado.¹⁹

As alternativas terapêuticas à terlipressina em doentes com contraindicações para usar análogos da vasopressina poderão ser a midodrina e octreótido, pois não estão descritas na literatura diferenças na sobrevida dos doentes tratados com estes fármacos.^{3,13}

As limitações ao uso da terlipressina são o custo, embora em alguns países tenha sido introduzido o genérico, o que diminuiu o preço,⁴³ a alta taxa de recorrência (20%), falha na reversão^{22,32} e indisponibilidade em muitos países europeus, asiáticos e EUA.^{21,44} Mesmo estando descritas altas taxas de recorrência, há estudos que defendem que o re-tratamento com terlipressina habitualmente é efetivo e não há recorrência.^{1,32}

Com base nas evidências disponíveis, a terlipressina é aconselhada como tratamento de primeira linha do SHR-1, segundo as *guidelines* da European Association for the Study of the Liver.⁴⁴ É, assim, usada como ponte para o transplante hepático, o tratamento definitivo do SHR.^{36,46} Contudo, ao melhorar a função renal, a terlipressina pode diminuir o *score* MELD dos doentes em lista de espera para o transplante, atrasando este último. Como o prognóstico no SHR-1 é mau mesmo quando há resposta à terlipressina, uma exceção ao MELD (através do uso do MELD pré-tratamento) pode ser considerada como forma de prevenir atrasos no transplante, tal como foi proposto recentemente.⁴⁴

3.b) Agonistas dos recetores α -adrenérgicos

Este grupo de fármacos atua ao ligar-se aos recetores α -1-adrenérgicos nas células do músculo liso vascular, aumentando o cálcio intracelular, causando vasoconstrição por contração das células do músculo liso.^{3,33}

Midodrina: É o agonista dos recetores α -adrenérgicos mais usado e é um vasoconstritor sistémico que já foi aprovado na terapêutica da hipotensão postural.^{3,33} A midodrina é uma pró-droga, que após absorção é rapidamente deglicinada no seu metabolito ativo, a desglímidodrina, causando aumento do tónus vascular tanto arterial como venoso.^{10,26}

Em trabalhos de investigação, a midodrina mostrou ter efeito benéfico na função renal de doentes sem SHR, mas em doentes com SHR não houve efeitos com significância.^{3,26} Esta resposta pode dever-se a uma disfunção da resposta aos vasoconstritores arteriais, relacionada com um aumento dos vasodilatadores endoteliais (NO e prostaciclina) e não endoteliais (glucagon). Alguns autores mostraram que a inibição do glucagon pode normalizar a resposta arterial e foi proposta a associação de midodrina com octreótido, um inibidor natural da libertação de glucagon.²⁶ Esta associação em doentes com SHR-1 mostrou ter o mesmo efeito benéfico na função renal que a midodrina sozinha administrada a doentes sem SHR.^{3,12} Um estudo interessante efetuado em doentes com SHR com midodrina, administrada em doses de 5-10 mg 3id oral, e com octreótido subcutâneo numa dose inicial de 100 μ g 3id, ou em infusão intravenoso durante uma hora (25 μ g/h) após um bólus inicial de 25 μ g, revelou melhoria da PAM, TFG, débito urinário e sobrevida, comparativamente à dopamina ou terapia de suporte, tanto nos doentes com SHR-1 como 2.^{8,26} Se não houver resposta na PAM (no mínimo um aumento de 15 mmHg), os autores defendem que a midodrina pode ser aumentada até 15 μ g 3id e o octreótido subcutâneo até 200 μ g 3id,^{15,26} mas com cuidado relativamente às urgências hipertensivas.¹⁰ A grande vantagem descoberta nestes estudos, é

que a associação de midodrina e octreótido não requer uma administração intravenosa, pelo que pode ser administrada em ambulatório, em doentes com SHR-2.^{33,36}

Os efeitos secundários da midodrina são habitualmente ligeiros e autolimitados, como diarreia, parestesias e efeitos isquémicos,⁸ sem complicações cardiovasculares.^{3,26,47}

Norepinefrina: A NE, usada na dose de 0,5-3 mg/h infusão contínua iv ou 0,1µg/kg/min até um máximo de 0,7µg/kg/min,^{15,32} tem efeito vasoconstritor tanto a nível arterial como venoso,^{3,9,10} sem grande vasoconstrição a nível coronário.²⁶ Embora o uso da NE pareça paradoxo, porque esta já está aumentada no SHR, os resultados têm sido encorajadores.²⁵ Em diversos estudos houve reversão do SHR, melhoria da função renal, da PAM, do VSAE e diminuição da atividade do SRAA^{33,37} embora também hajam dados contraditórios.³¹

A NE tem resultados muito semelhantes à terlipressina e é uma alternativa quando a terlipressina não está disponível ou quando os doentes não respondem à terlipressina.^{15,32} Uma das grandes vantagens é custo da terapia com NE ser inferior ao da terlipressina (107 vs 1536€).^{10,15}

Os efeitos secundários da NE são arritmias ventriculares (7%),³² hipocinésia do miocárdio (5%) e dor torácica,¹⁰ reversíveis com diminuição da dose.^{3,26}

3.c) Análogos da Somatostatina

Octreótido: É um análogo da somatostatina de longa duração de ação, inibidor do glucagon, que faz vasoconstrição por inibição da libertação do glucagon e outros peptídeos vasodilatadores.^{8,10,33} Este fármaco mostrou ter efeito vasoconstritor tanto a nível sistémico como esplâncnico,¹⁰ mas os seus efeitos hipotensores portais são muito curtos.³

Com base na literatura corrente, a monoterapia com octreótido não parece ser mais eficaz que o placebo no tratamento do SHR,^{23,46} e há quem afirme que também não é vantajoso em associação a outros vasoconstritores,¹⁰ embora já foi referido anteriormente que a associação com midodrina e albumina revelou-se eficaz nalguns trabalhos, melhorando a função renal e a sobrevivência.

No geral, o octreótido é bem tolerado em doses subcutâneas de 100-200µg,⁹ podendo ser administrado como terapia adjunta em doentes com varizes esofágicas em hemorragia.^{3,10}

C. Terapia de substituição renal

Os doentes com SHR estão em perigo de sofrer hipercaliémia, acidose metabólica, excesso de fluidos e intoxicação urêmica,^{4,15} sendo que esta última pode agravar por alterações metabólicas causadas pela insuficiência hepática. Teoricamente, os doentes com SHR podem beneficiar de uma terapia de substituição renal estabelecida precocemente. Contudo, esta terapia é muitas vezes difícil de efetuar em doentes com doença hepática avançada, pois têm distúrbios da coagulação, infecções relacionadas com cateteres e hipotensão arterial grave durante a hemodiálise. Além do mais, as alterações rápidas dos fluidos ou eletrólitos com a hemodiálise intermitente podem predispor estes doentes a edema cerebral. Por este motivo, as estratégias de terapêutica contínua como a hemofiltração venovenosa ou hemodiafiltração podem ser consideradas.^{4,15} Há consenso que a terapia contínua tem melhores resultados que a terapia intermitente em doentes hemodinamicamente instáveis, mas não há evidências científicas,^{11,21} pelo que deve ser reservada apenas quando as indicações clássicas para diálise estão presentes nos doentes com descompensação hepática reversível ou em lista de espera para transplante hepático.^{8,23,48} A decisão do uso destas terapêuticas deve ser individualizada e personalizada para um dado doente, através de uma coordenação multidisciplinar com o hepatologista, nefrologista e um intensivista.^{4,48}

As complicações da terapia renal de substituição são a infeção sistémica, a coagulação intravascular disseminada, as reações anafiláticas e a hipotensão, podendo esta última ser provocada pela hipotermia moderada que ocorre quando o sangue arrefece nos circuitos extracorporais, pois o arrefecimento e o baixo INC podem ser responsáveis por um aumento da resistência vascular sistémica e diminuição da FC.^{10,48}

D. Terapia de substituição hepática

Como a IR no SHR é funcional, a função renal recupera quando a função hepática for recuperada. Assim sendo, o restabelecimento da função hepática é fundamental quando se quer tratar o SHR. Dos doentes que esperam na lista de transplante hepático, o objetivo é promover uma ponte para a transplantação através do suporte hepático extracorpóreo. Este suporte constitui também uma opção terapêutica em doentes com agudização de insuficiência hepática crónica que não são elegíveis para transplantação hepática. Enquanto a convencional terapia de substituição renal apenas remove toxinas solúveis em água, a maioria dos produtos metabólicos que se acumulam devido à insuficiência hepática estão ligados à albumina, por isso não são eliminados. Por este motivo têm sido estudadas novas técnicas para a eliminação tanto de compostos hidrossolúveis como ligados às proteínas.^{4,18}

Seguidamente serão abordados os vários sistemas de suporte hepático extracorpóreo de utilização no SHR, que tentam constituir uma ponte para o transplante hepático com recuperação funcional por destoxificação, biossíntese de produtos metabólicos e regulação da inflamação. São categorizados em sistemas baseados em células e não baseados em células. Os não baseados em células não incorporam tecido e permitem apenas destoxificação usando membranas e adsorventes. Os sistemas baseados em células permitem funções de excreção, síntese e metabólicas do fígado, usando células hepáticas vivas. Uma conferência denominada Acute Analysis Qualitative Initiative (ADQI) reviu os principais sistemas de suporte extracorpóreo no SHR, sendo de seguida sumariadas as principais recomendações feitas.

a) Terapias de suporte hepático extracorpóreo não baseadas em células

Estas terapias serão sucintamente abordadas de seguida e incluem técnicas de hemoperfusão, plasmaferese, tecnologia de filtração seletiva de plasma (SEPET-selective plasma filtration technology), técnicas de diálise de albumina (MARS-molecular adsorbent recirculating system e SPAD-single-pass albumin dialysis) e o sistema Prometheus.⁴⁸ Estes sistemas removem toxinas ligadas a água e a albumina, promovendo suporte renal e hepático.¹⁰ A dose a ser usada destes sistemas é desconhecida, já que não existe um marcador hepático que sirva para avaliar a *clearance* na doença hepática.⁴⁸

Hemoperfusão: Foi introduzida para aumentar a eficácia da diálise através da circulação de sangue num material sorvente com o propósito de remover toxinas ligadas a proteínas. Estes sorventes incluem carvão vegetal, resinas sintéticas e resinas permutadoras de iões. Estudos apontam para uma melhoria do *status* neurológico com o carvão vegetal, mas não houve evidências de melhoria da sobrevida na insuficiência hepática fulminante. Além disso, a hemoperfusão com carvão vegetal associou-se a complicações graves como trombocitopenia e pioria dos parâmetros da coagulação.⁴⁸

Hemodiabsorção: Esta técnica é uma mistura entre a hemodiálise e a hemoperfusão, na qual o sangue passa através de um hemodialisador contendo uma suspensão de sorventes no líquido de diálise. O tamanho mais pequeno das partículas e a maior área de superfície do carvão vegetal na suspensão de sorventes permitem uma maior capacidade de adsorção do que as colunas de hemoperfusão. Num estudo prospetivo, a hemodiabsorção demonstrou melhoria do *status* neurológico e pressão arterial dos doentes com SHR, mas não houve melhoria na sobrevida. Uma das limitações desta técnica é que o aparelho já não está a ser comercializado.⁴⁸

Plasmaferese: A plasmaferese é uma técnica que, num estudo, evidenciou melhoria da EH e dos parâmetros hemodinâmicos, mas não mostrou diferença na mortalidade. Esta técnica encontra-se limitada pela grande quantidade de plasma necessário, remoção ineficaz de toxinas intracelulares ligadas a proteínas e tecidos, e complicações da intoxicação por citrato como o edema pulmonar, infecção e hipocalcémia.⁴⁸

SEPET: O SEPET é um método de remoção de uma fração específica de plasma contendo substâncias com um determinado peso molecular. Durante o SEPET, o sangue do doente é circulado através de um filtro plasmático com fibras ocas, com um *cut-off* de 100 kDa de peso molecular. A fração de plasma que contém as toxinas acumuladas (citocinas livres e toxinas de pequeno peso molecular) é dispensada após passar na membrana, mas a maioria da albumina e dos fatores de coagulação são retidos. A perda de fluidos é repostada com uma combinação de uma solução de eletrólitos, albumina humana e plasma fresco congelado, sendo que todo o sistema está alinhado com uma máquina de hemodiálise tradicional. A FDA aprovou um estudo de fase I de segurança, tolerabilidade e eficácia do SEPET na insuficiência hepática.⁴⁸

MARS: O MARS é uma técnica extracorpórea que recicla o líquido de diálise contendo albumina usando uma resina permutadora de iões e adsorção de carvão vegetal ativado para extrair toxinas ligadas à albumina (bilirrubina, ácidos biliares, aminoácidos aromáticos, ácidos gordos de cadeia média e citocinas como o NO e TNF). O sangue circula num filtro de diálise de grande fluxo e o líquido de diálise contendo albumina circula no circuito contra a corrente sanguínea, permitindo que as toxinas ligadas à albumina atravessem a membrana e se liguem à albumina do circuito MARS. A membrana é impermeável à

albumina, que permanece no circuito extracorpóreo. À medida que o carvão vegetal adsorvente e a resina permutadora de iões removem as toxinas, a albumina fica livre para se ligar a outras toxinas.^{25,32,48}

De acordo com um estudo efetuado em doentes com SHR-1, o sistema MARS resultou numa melhoria significativa da sobrevida quando comparado com a terapêutica médica preconizada.^{4,14,33} Porém, há outros estudos que apontam para uma maior eficácia deste sistema nos doentes com SHR-2^{10,26,48} e outros ainda para uma igual eficácia em ambas as variantes.^{10,31} Os autores de alguns trabalhos alertam para o fato de uma diminuição da creatinina sérica após o uso do MARS não significar necessariamente melhoria da função renal, já que a creatinina é um composto hidrossolúvel e pode ser removida durante o tratamento.^{32,33}

Há quem defenda que como o MARS é muito caro, não deve passar apenas de um sistema experimental.^{8,33} Um novo sistema de purificação contínuo de albumina estudado na China em doentes com IH aguda fulminante, que utiliza um dialisador de hemodiálise de polisulfona e dois adsorventes de resinas permutadoras de iões, mostrou redução da BRB e dos níveis de amónia semelhante ao MARS e com muito menor custo.⁴⁸

SPAD: O SPAD é uma modificação do MARS, onde o líquido de diálise contendo albumina passa uma única vez no compartimento do dialisador de alto fluxo contra a corrente sanguínea e é depois descartado (a albumina e as substâncias tóxicas são descartadas), sendo administrada albumina fresca. Pode ser conectado a um sistema de terapia renal de substituição contínua e não requer circuitos secundários. O SPAD foi usado como ponte para transplante e mostrou ser tão efetivo quanto o MARS a remover as toxinas ligadas à albumina e ainda mais eficiente a remover a amónia.^{10,48}

Sistema Prometheus: O sistema Prometheus é baseado na adsorção e separação fracional de plasma e na hemodiálise. Usa uma membrana com um *cut-off* de 250 kDa, permeável à albumina. As toxinas ligadas à albumina atravessam a membrana e passam num adsorvedor de resinas neutro e num permutador de iões, sendo as toxinas eliminadas da albumina e a albumina re-circulada para o doente. O método é combinado com hemodiálise para remover as toxinas solúveis em água. Este sistema mostrou melhoria dos marcadores da função hepática e renal, sendo mais efetivo que o MARS nalguns estudos,^{10,48} e aumentou a sobrevida em doentes com SHR-1 quando em associação com terlipressina e albumina.⁴

b) Terapias baseadas em células

São sistemas que usam células viáveis, geralmente hepatócitos. Além de promoverem a destoxificação, estes sistemas permitem funções de síntese e regulação. As células mais utilizadas são hepatócitos porcinos primários, células humanas imortalizadas e células derivadas de tumores hepáticos. Os hepatócitos humanos são difíceis de crescer em meios de cultura e rapidamente perdem as suas funções, tendo portanto baixa viabilidade, além de que existem poucos dadores. As células imortalizadas têm risco tumorigénico e as células de origem animal são temidas por causa das zoonoses ou de provocar respostas imunológicas nos doentes. De momento, a célula mais usada é a de origem porcina, porque tem maior disponibilidade, pode facilmente ser criopreservada e um estudo revelou que 50% dos doentes submetidos a terapia com células porcinas melhoraram a função renal.¹⁵ Contudo, a FDA ainda não aprovou nenhum desses sistemas baseados em células.⁴⁸

c) Problemas das terapias de suporte hepático extracorpóreo

Anticoagulação: O uso dos sistemas de suporte extracorpóreo tem o problema de causar coágulos, mas o recurso a anticoagulantes aumenta o risco de hemorragia, especialmente em doentes com doença hepática, trombocitopenia e coagulopatia. Embora seja possível realizar os circuitos sem recorrer a anticoagulação, muitos doentes com hepatopatia têm níveis baixos de proteína C, S, antitrombina III e uma propensão para coágulos paradoxalmente não responsivos à heparina. Já foram experimentadas diversas técnicas para controlar este problema, nomeadamente a utilização de fluxos de heparina, heparina sistémica, heparinas de baixo peso molecular, prostaglandinas de curta duração, citrato ou não usar nada. A literatura pediátrica mostra que os sistemas de suporte contínuos sem anticoagulação resultam numa perda dos filtros, o que sai muito caro. Em adultos, há poucos estudos a defender o uso dos anticoagulantes, sendo que a escolha deve ser individualizada a cada doente.⁴⁸

d) Complicações das terapias de suporte hepático extracorpóreo

- 1) Hemorragia - o sistema Prometheus está particularmente ligado às hemorragias, porque promove remoção dos fatores de coagulação; o MARS também pode provocar hemorragias, porque causa consumo dos fatores de coagulação e ativação da cascata da coagulação;
- 2) Leucocitose – ocorre por ativação dos leucócitos;
- 3) Hipotensão – o mecanismo de ocorrência de hipotensão é o mesmo que nos sistemas terapêuticos de reposição renal;
- 4) Elevado custo;
- 5) Disponibilidade limitada.^{10,48}

E. Tratamento cirúrgico

O TIPS (transjugular intrahepatic porto-systemic shunt) foi introduzido em 1988 com objetivo de tratar as hemorragias de varizes por hipertensão portal, mas hoje em dia é usado no tratamento da ascite. O TIPS consiste num *shunt* feito angiograficamente entre o sistema venoso portal e hepático (Figura 13), colocado através do parênquima hepático. A ascite deve ser removida antes da colocação deste *shunt*, para facilitar o acesso à veia hepática e melhorar a capacidade respiratória do doente. O TIPS leva a uma redução da perfusão portal, dependente do diâmetro do *shunt* (que pode ser ajustado durante a intervenção – 7 a 12 mm).⁴⁹ A patência do *shunt* é mantida através de um *stent* metálico expansível que descomprime o sistema portal e reduz a pressão portal, sem ser necessário o doente ser submetido a cirurgia *major*. O TIPS tem sido usado nas complicações da cirrose e hipertensão portal, como hemorragia de varizes e ascite refratária.^{23,26} Esta terapêutica melhora a função renal de doentes com ambas as variantes do SHR de acordo com alguns estudos,^{32,47} podendo também melhorar condições clínicas associadas, como hiponatremia dilucional,⁸ e ainda permitir a descontinuação da terapia renal de substituição nos doentes que dela dependem.²⁵ A sobrevida é maior em ambas as variantes do SHR se ao TIPS se associar terapia vasoconstritora – há evidências na literatura com midodrina, octreótido e albumina durante 14 dias, seguida de TIPS.^{25,30,49} Não há ainda informação suficiente para haver recomendação deste procedimento como uma terapêutica de rotina em doentes com SHR,¹ mas pode servir como ponte para o transplante hepático.^{8,25}

De acordo com a literatura, o TIPS está indicado em doentes com BRB < 3 mg/dl e idade < 65 anos, sem historial de EH.⁴⁹ As contra-indicações do TIPS são a insuficiência cardíaca (FE <50% é considerada uma CI relativa e <40% é CI absoluta)²⁵ ou pulmonar severa, um *score* Child- Pugh >11,^{32,49} um INR>2, trombose da veia porta, infeção ativa nas 2 semanas anteriores,¹⁴ EH, icterícia severa e doença hepática avançada. A mortalidade após o

TIPS aumenta 40% por cada 1 mg/dl acima dos 3 mg/dl de BRB. Assim, se a BRB estiver acima dos 3 mg/dl, é uma CI relativa para o TIPS e se acima de 5 mg/dl é uma CI absoluta.^{4,15} Contudo, como a sobrevida pós transplante é pior nos doentes com SHR, há autores que defendem o uso do TIPS se BRB superior a 5 mg/dl em doentes candidatos a transplante hepático.⁴⁹

As complicações do TIPS são a trombose e estenose do *shunt*, vômitos, febre, hemorragia GI, PBE, sépsis, pneumonia, migração do *stent* para o coração direito ou para os pulmões, descompensação da IH, IR/SHR (por uso de contraste iodado),^{25,32} EH e IC (na presença de miocardiopatia cirrótica). Relativamente à técnica, podem também surgir complicações como puncionar erroneamente a carótida, artéria hepática e vias biliares, ruptura da cápsula do fígado e complicações cardíacas temporárias como arritmia se o cateter entrar na aurícula direita e/ou ventrículo direito. No início dos anos 90 era frequentemente encontrada anemia devido a hemólise, provavelmente por dano mecânico dos eritrócitos durante a passagem do fio, o que não acontece hoje em dia porque os *stents* são melhores. Como referido, uma das complicações é a estenose do *shunt*, que é contornada pela utilização de *stents* revestidos com poli-tetra-fluoro-etileno (PTFE). Os *stents* não revestidos, apesar de complicarem de estenose em 18-78% dos casos, são muito eficazes no tratamento da ascite.^{8,10,49} Todavia, a mortalidade relacionada com o procedimento é muito baixa (<1%).⁴⁹

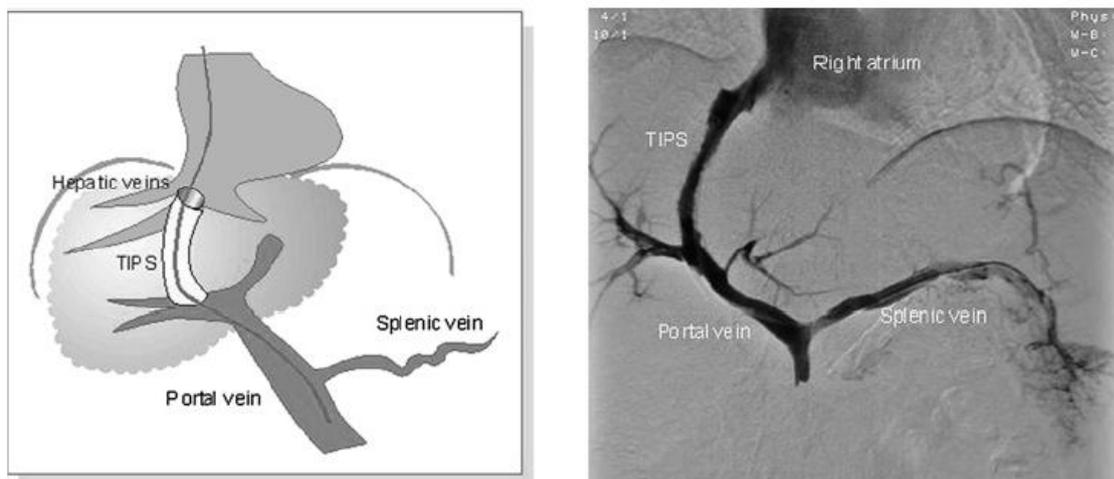


Figura 13. Ilustração esquemática de um TIPS e angiografia do *shunt* (Rössle et al)⁴⁹

F. Tratamento definitivo

Transplante hepático

O único tratamento definitivo para o SHR é o transplante hepático.^{1,3,44,50} Após o transplante hepático, há melhoria da função renal, da hipertensão portal e anormalidades hemodinâmicas.^{6,15,27} Contudo, os doentes com SHR têm mais complicações no período pós-operatório e muitas vezes requerem diálise.^{9,18,42} As complicações pós-operatórias descritas na literatura são infecções, hemorragia intra-abdominal, recorrência da IR, hemodiálise e longa estadia na UCI.^{12,32} Desta forma, tratar o SHR pré-operatório pode melhorar a sobrevida a longo prazo e as complicações pós-operatórias.^{23,25,26} A sobrevida a 3 anos nos transplantados com SHR está descrita como sendo de 60%, enquanto nos doentes sem SHR é de 70-80% (Figura 14).^{21,36,38}

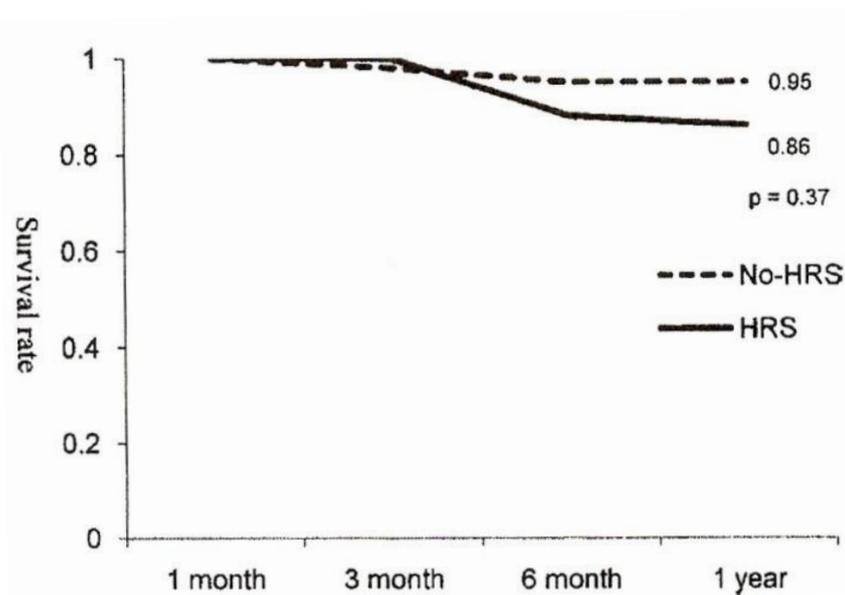


Figura 14. Sobrevida em doentes com e sem SHR, 1 ano após transplante hepático (Park et al)²⁷

Após o transplante, as anomalias hemodinâmicas melhoram em 2 semanas a 1 mês, e normalizam completamente em 2 meses. Apesar disto, a recuperação da função renal após transplante não é garantida, já que cerca de 40% dos doentes continua a necessitar de diálise após o transplante hepático.^{6,26} Alguns estudos descrevem uma diminuição da TFG após o transplante devido ao uso de imunossuppressores inibidores da calcineurina (ciclosporina A e tacrolimus), e aumento da creatinina sérica justificado pela melhoria da volêmia e aumento da massa muscular.²⁷ Como a ciclosporina e o tacrolimus contribuem para a insuficiência renal, tem sido sugerido que se atrase o início da administração destes fármacos até haver recuperação da função renal, habitualmente 48 a 96h após o transplante.^{12,22,32}

A principal limitação do transplante é a falta de doadores, havendo muitos doentes a falecer em listas de espera.^{12,27,28} A idade do dador interfere com a recuperação renal, sugerindo que os fígados marginais não devem ser usados.²⁵ Uma das soluções para este problema foi a criação de *scores* que pudessem ordenar os doentes por ordem prioritária na lista de espera de transplante, tais como o *score* de Child –Pugh (Tabela 7), usado durante décadas para prever a mortalidade relacionada com hepatopatias, que foi substituído pelo *score* UKMELD/MELD (United kingdom model for end-stage liver disease), que inclui os níveis de creatinina sérica (Tabela 8).¹

Tabela 7- Score Child-Turcotte-Pugh¹

	1 ponto	2 pontos	3 pontos
BRB total (μmol/L)	<34	34-50	>50
Albumina sérica (g/L)	>35	28-35	<28
INR	<1,7	1,7-2,2	>2,2
Ascite	Sem	Média	Grave
Encefalopatia	Sem	Graus I-II	Graus III-IV

Tabela 8 – Implicações dos scores Child-Turcotte-Pugh, MELD e UKMELD¹

Modelo	Parâmetros/Fórmula matemática	Comentários
Child-Pugh	Classe A = 5-6 pontos; Classe B = 7-9 pontos; Classe C = 10-15 pontos	Sobrevida a 1-ano: Classe A = 100%; Classe B = 81%; Classe C = 45%
MELD	$3,78 [\ln \text{BRB sérica (md/dl)}] + 11,2 (\ln \text{INR}) + 9,57 [\ln \text{creatinina sérica (mg/dl)}] + 6,43$	Mortalidade 3-meses: <9 = 1,9%; 10-19 = 6%; 20-29 = 19,6%; 30-39 = 52,6%; >40 = 71,3%
UKMELD	$5 \times [1,5 \times \ln (\text{INR}) + 0,3 \times \ln (\text{creatinina}) + 0,6 \times \ln (\text{BRB}) - 13 \times (\text{Na}) + 70]$	Mortalidade 1-ano: > 49 = > 9%; >60 = > 50%

Transplante combinado rim-fígado

Em doentes com IR de longo prazo, pode ser necessário um transplante combinado rim-fígado, cuja incidência tem aumentado ao longo dos anos.^{3,42} É muito frequente haver um agravamento da função renal no período pós-operatório imediato. A questão se se fará o transplante combinado é muito complicada pois o SHR *per si* não é uma indicação para o transplante combinado, sendo reservado para os doentes com IR irreversível, requerendo hemodiálise por mais de 6-8 meses, ou com doença primária renal progressiva.^{3,21,25} Alguns dados recentes mostram que a IR sem diálise pré-transplante não beneficia do transplante combinado.^{3,42}

Com base na evidência atual, foi proposto que os doentes com SHR sob diálise com duração superior a 8-12 semanas fossem considerados para transplante combinado.^{3,21,26} Há quem defenda a realização de uma biópsia renal em casos selecionados dos doentes em lista para transplante.^{15,22} Uma das vantagens do transplante combinado é o efeito imunoprotetivo do rim transplantado pelo fígado, dado que ambos vêm do mesmo dador. O mecanismo ainda não foi bem explicado, mas é sugerido que o fígado absorve anticorpos linfotóxicos, promove a fagocitose dos anticorpos pelas células de kupffer e secreta antigénios leucocitários humanos solúveis (HLAs). Habitualmente, não são feitos *cross-matches* antes do transplante combinado e têm sido descritos casos de conversão de um *cross-match* positivo para negativo após o transplante. O efeito imunoprotetivo não é invariável e foram relatados dois casos em que o enxerto renal falhou após o transplante, devido a rejeição aguda mediada por anticorpos. Nestes dois casos, os fígados eram positivos para CD4 mas não foram rejeitados. Os autores sugerem que nestes doentes mais sensibilizados, deve ser feita uma citometria de fluxo mais sensível para ver o *cross-match* e aglomerações de antigénios, para considerar a plasmaferese pré-operatória e a administração de imunoglobulina intravenosa para reduzir o risco de rejeição.⁴²

As indicações para o transplante combinado de fígado-rim publicadas na literatura são as seguintes:

- 1- Doentes com IR terminal com cirrose e HT portal ou pressão de encravamento da veia hepática com gradiente superior a 10 mmHg;
- 2- Doentes com IH terminal e IRC com TFG \leq a 30 ml/min;
- 3- Doentes com IRA (incluindo SHR) com creatinina de pelo menos 2mg/dl e diálise com duração de pelo menos 8 semanas;
- 4- Doentes com IH terminal e evidência de IRC e biópsia renal mostrando mais de 30% de glomeruloscrescose ou fibrose.^{21,42}

O prognóstico do transplante combinado é pior do que o transplante hepático sozinho^{6,30,42} pelo que, apesar de o doente se encontrar em diálise, pode-se optar por efetuar o transplante hepático e apenas considerar o transplante renal se não houver recuperação após o transplante hepático.^{3,24} Por um lado, a rejeição do enxerto aumenta se o transplante renal for feito após o hepático, pois o dador não é o mesmo,^{21,24} mas por outro poderá melhorar a sobrevida em doentes que entrem num estado de IR terminal após o transplante hepático.²¹ Um estudo refere que apenas 8,9% dos doentes com SHR que efetuam transplante é que desenvolvem IR terminal e precisam de um transplante renal subsequentemente.¹⁰ Como os doentes que fazem transplante renal após o transplante hepático ficam muito tempo em listas de espera, um grupo de estudo propôs que estes doentes fossem prioritários para o transplante renal, caso requeressem diálise durante 60 dias após transplante hepático.^{21,24} Os 60 dias não são arbitrários, pois foi demonstrado que na diálise com duração superior a 60 dias as hipóteses de recuperação da função renal são baixas.²⁴

G. Tratamento específico do SHR-2

Ao longo deste trabalho, têm sido referidas várias terapêuticas tanto para o SHR-1 como para a variante 2, porém, como este último tem uma clínica mais arrastada, a terapêutica reparte-se entre o tratamento da ascite refratária aos diuréticos, hiponatremia e hidrotórax hepático. A abordagem do doente mantém-se inalterada.¹⁵

Paracenteses de grande volume (PGV) na ascite refratária

Esta terapêutica tem um efeito hemodinâmico negativo, pelo que não é usada como tratamento permanente, mesmo em doentes que não estão indicados para transplante, pois são doentes que necessitam de terapêuticas que prolonguem a sobrevida. A PGV alivia os sintomas rapidamente mas, como não corrige a patologia de base que levou à formação de ascite, há recorrência. Pouco tempo depois de se efetuar a PGV, o débito cardíaco aumenta e a PAM baixa 8-10 mmHg, juntamente com um declínio da resistência vascular periférica e esplâncnica. Consequentemente, a paracentese pode causar um aumento do fluxo sanguíneo esplâncnico e pressão portal, causando mais ascite. Além disso, a paracentese ativa o SRAA e SNS, pelo défice de volume, podendo cursar com IR e eventualmente SHR. Como já foi referido anteriormente, o uso de albumina (8g de albumina por cada litro de ascite removida) durante a paracentese reduz a sua incidência de 50 para 15%.^{11,49}

A frequência da PGV varia muito, podendo durar 6 meses (para ascite não refratária) ou ser realizada semanalmente. A ascite tende a recorrer rapidamente, especialmente no período pós-paracentese. Em doentes que requerem PGV frequentes, o TIPS é uma alternativa considerada, mas associada a um risco aumentado de encefalopatia hepática.^{1,11,49}

Hiponatremia

A hiponatremia é bem tolerada em cirróticos e mesmo com níveis séricos de sódio <120 mEq/ml, os doentes podem estar alertas e orientados. A terapia com diuréticos é normalmente cessada quando o sódio é inferior a 130 mEq/ml, e não é recomeçada enquanto o sódio não subir substancialmente, levando a hospitalização prolongada, com pioria da ascite. A terapêutica consiste na restrição de fluidos, que é desconfortável para o doente e apenas corrige o sódio lentamente. Por isso, a FDA aprovou um antagonista oral do recetor V2 da vasopressina, o tolvaptan, para ser usado na hiponatremia. Quando o doente desenvolve hiponatremia, o prognóstico piora e é recomendada a referência para um centro de transplante.²³

Hidrotórax hepático

A ascite pode entrar na cavidade torácica através de pequenas aberturas no diafragma em doentes com ascite mínima ou massiva, formando um hidrotórax hepático (ocorre em 10% dos doentes ascíticos). O fluido é drenado preferencialmente para o espaço pleural devido à diferença de pressões entre a cavidade peritoneal e torácica. Embora o volume de ascite que entra no tórax é habitualmente pequeno (500ml) os doentes podem ter sintomas por causa da falta de *compliance* da parede torácica. O hidrotórax é mais comum à direita, mas pode ocorrer à esquerda ou bilateralmente e tem composição semelhante à ascite. A prova de que o líquido pleural se originou no abdómen é baseada na demonstração do movimento da albumina macroagregada radiomarcada do espaço peritoneal para o espaço torácico. A estratégia terapêutica inicial envolve toracocenteses, aumento dos diuréticos e restrição de sódio. Em último recurso, pode ser efetuada pleurodese, reparação cirúrgica, colocação de cateter torácico permanente, realização de *shunt* peritoneo-venoso e TIPS.^{23,49}

Fármacos

Poucos doentes com a variante 2 do SHR têm sido tratados com terlipressina e albumina. Na maioria, a normalização dos níveis séricos de creatinina é observada, mas em comparação com o SHR-1, a insuficiência renal recorre invariavelmente após cessação terapêutica.^{12,32} Há quem defenda que a terlipressina no SHR-2 só se justifica nos doentes que estão listados para transplante, pois a sobrevida é má se eles não forem transplantados⁷ e porque o papel da terlipressina nesta variante ainda não está estabelecido, não sendo conhecida a eficácia e segurança a longo prazo.¹⁹

O efeito da midodrina em associação com octreótido ainda não está bem estudado, mas esta combinação parece promissora na medida em que se pode dar em ambulatório.¹⁵

Transplante hepático

Todos os doentes com SHR-2 devem ser avaliados para lista de transplante hepático.¹⁵

XVIII-DISSCUSSÃO E CONCLUSÕES

Os mecanismos fisiopatológicos do SHR são diversos, estando todos interligados entre si. Ainda não há consenso sobre alguns deles, nomeadamente o reflexo hepatorrenal e se a insuficiência cardíaca é causa ou consequência do SHR.

Muitos dos estudos já efetuados nesta área, não são claros em relação à variante do SHR e às características dos indivíduos, nomeadamente a patologia de base e o *score* MELD. Esta é uma lacuna que deverá ser colmatada em estudos futuros, para que se possa orientar melhor a estratégia terapêutica. Contudo, mesmo sem esta diferenciação entre as variantes, os fatores precipitantes do SHR devem ser evitados e devem ser tomadas medidas profiláticas e uma vigilância rigorosa da patologia hepática, sobretudo a cirrose, que é muito frequente.

O tratamento deve ser iniciado o mais precocemente possível para melhorar o prognóstico dos doentes. Os fármacos vasoconstritores, o TIPS e as terapêuticas de reposição renal e hepática funcionam como uma ponte para o transplante, aumentando a sobrevida. Porém, a morbidade destes doentes pode ser uma realidade, mas ainda não há estudos que avaliem a morbidade do SHR.

Apesar de já existirem várias terapêuticas com resultados promissores no tratamento do SHR, a mortalidade continua a ser muito alta. O tratamento definitivo, o transplante hepático, nem sempre é possível, havendo muitos doentes que morrem em lista de espera. A limitação do *score* MELD para o transplante hepático é evidente nos casos de SHR e, tal como em Itália, o nosso país podia beneficiar da opção “transplante precoce” ou então do uso do *score* pré-tratamento, já que as terapêuticas do SHR, sobretudo os vasoconstritores, podem melhorar o *score* e atrasar o transplante.

Finalmente, o SHR vai continuar a ser alvo de estudo e novos desenvolvimentos permitirão uma melhor compreensão da sua fisiopatologia e novas perspectivas terapêuticas.

XIX-REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Srivastava B, Alexander G: Renal failure in chronic liver disease and the hepatorenal syndrome. *British Journal of Hospital Medicine* 72: 497-503, 2011
2. Angeli P, Merkel C: Pathogenesis and management of hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 48: 93-103, 2008
3. Leung W, Wong F: Hepatorenal syndrome: do the vasoconstrictors work?. *Gastroenterol Clin North Am* 40: 581-598, 2011
4. Hasper D, Jörres A: New insights into management of hepato-renal syndrome. *Liver Int* 31: 27-30, 2011
5. Arroyo V, Fernandez J, Ginès P: Pathogenesis and treatment of hepatorenal syndrome. *Semin Liver Dis* 28: 81-95, 2008
6. McCormick P, Donnelly C: Management of hepatorenal syndrome. *Pharmacol Ther* 119: 1-6, 2008
7. Testro A, Wongseelashote S, Angus P, Gow P: Long-term outcome of patients treated with terlipressin for types 1 and 2 hepatorenal syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 23: 1535-1545, 2008
8. Testino G, Ferro C: Hepatorenal syndrome: a review. *Hepatogastroenterology* 57: 1279-1284, 2011
9. Venkat D, Venkat K: Hepatorenal syndrome. *South Med J* 103: 654-661, 2010
10. Kiser T, MacLaren R, Fish D: Treatment of hepatorenal syndrome. *Pharmacotherapy* 29: 1196-1211, 2009

11. Genzini T, Torricelli F: Hepatorenal syndrome: an update. *São Paulo Med J* 125: 50-56, 2007
12. Arroyo V, Terra C, Ginès P: Advances in the pathogenesis and treatment of type-1 and type-2 hepatorenal syndrome. *J Hepatol* 46: 935-946, 2007
13. Salerno F, Cazzaniga M, Merli M, Spinzi G, Saibeni S, Salmi A, Fagioli S, Spadaccini A, Trotta E, Laffi G, Koch M, Riggio O, Boccia S, Felder M, Balzani S, Bruno S, Angeli P: Diagnosis, treatment and survival of patients with hepatorenal syndrome: a survey on daily medical practice. *J Hepatol* 55: 1241-1248, 2011
14. Slack A, Wendon J: The live rand kidney in critically ill patients. *Blood Purif* 28: 124-134, 2009
15. Munoz S: The hepatorenal syndrome. *Med Clin North Am* 92: 813-837, 2008
16. Nazal L, Cárdenas A: Prognostic markers in patients with ascites and hepatorenal syndrome. *Dis Markers* 31: 139-146, 2011
17. Tandon P, Bain V, Tsuyuki R, Klarenbach S: Systematic review: renal and other clinically relevant outcomes in hepatorenal syndrome trials. *Aliment Pharmacol Ther* 25: 1017-1028, 2007
18. Meltzer J, Brentjens T: Renal failure in patients with cirrhosis: hepatorenal syndrome and renal support strategies. *Curr Opin Anaesthesiol* 23: 139-144, 2010
19. Sarin S, Sharma P: Terlipressin: an asset for hepatologists. *Hepatology* 54: 724-728, 2011
20. Barakat M, Khalil M: Serum cystatin C in advanced liver cirrhosis and diferente stages of the hepatorenal syndrome. *Arab J Gastroenterol* 12: 131-135, 2011

21. Memon I, Klein C: Impact of hepatorenal syndrome and liver transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 16: 301-305, 2011
22. Turban S, Thuluvath P, Atta M: Hepatorenal syndrome. *World J Gastroenterol* 13: 4046-4055, 2007
23. Sussman A, Boyer T: Management of refractory ascites and hepatorenal syndrome. *Curr Gastroenterol Rep* 13: 17-25, 2011
24. Ruiz R, Barri Y, Jennings L, Chinnakotla S, Goldstein R, Levy M, McKenna G, Randall H, Sanchez E, Klintmalm G: Hepatorenal syndrome: a proposal for kidney after liver transplantation (KALT). *Liver Transpl* 13: 838-843, 2007
25. Wadei H, Mai M, Ahsan N, Gonwa T: Hepatorenal syndrome: pathophysiology and management. *Clin J Am Soc Nephrol* 1: 1066-1079, 2006
26. Fleming J, Abbass A: Hepatorenal syndrome: A comprehensive overview for the critical care nurse. *Crit Care Nurs Clin North Am* 22: 351-368, 2010
27. Park I, Moon E, Hwang J, Yu S, Kim B, Wang H, Shin G, Kim H: Does hepatorenal syndrome affect the result of liver transplantation? Clinical observations. *Transplant Proc* 42: 2563-2566, 2010
28. Caraceni P, Santi L, Mirici F, Montanari G, Bevilacqua V, Pinna A, Bernardi M: Long-term treatment of hepatorenal syndrome as a bridge to liver transplantation. *Dig Liver Dis* 43: 242-245, 2011
29. Boyer T, Sanyal A, Garcia-Tsao G, Blei A, Carl D, Bexon A, Teuber P, Terlipressin Study Group: Predictors of response to terlipressin plus albumin in hepatorenal syndrome

- (HRS) type 1: relationship of serum creatinine to hemodynamics. *J Hepatol* 55: 315-321, 2011
30. Schepke M: Hepatorenal syndrome: current diagnostic and therapeutic concepts. *Nephrol Dial Transplant* 22: viii2-viii4, 2007
31. Kashani A, Landaverde C, Medici V, Rossaro L: Fluid retention in cirrhosis: pathophysiology and management. *QJM* 101: 71-85, 2008
32. Salerno F, Gerbes A, Ginès P, Wong F, Arroyo V: Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut* 56: 1310-1318, 2007
33. Wong F: Hepatorenal syndrome: current management. *Curr Gastroenterol Belg* 71: 9-14, 2008
34. Krag A, Bendtsen F, Henriksen J, Møller S: Low cardiac débito predicts development of hepatorenal syndrome and survival in patients with cirrhosis and ascites. *Gut* 59: 105-110, 2010
35. Stadlbauer V, Wright G, Banaji M, Mukhopadhyaya A, Mookerjee R, Moore K, Jalan R: Relationship between activation of the sympathetic nervous system and renal blood flow autoregulation in cirrhosis. *Gastroenterology* 134: 111-119, 2008
36. Lim J, Groszmann R: Vasoconstrictor therapy for the hepatorenal syndrome. *Gastroenterology* 134: 1608-1611, 2008
37. Neri S, Pulvirenti D, Malaguarnera M, Cosimo B, Bertino G, Ignaccolo L, Siringo S, Castellino P: Terlipressin and albumin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome. *Dig Dis Sci* 53: 830-835, 2008

38. Shusterman B, Mchedishvili G, Rosner M: Outcomes for hepatorenal syndrome and acute kidney injury in patients undergoing liver transplantation: a single-center experience. *Transplant Proc* 39: 1496-1500, 2007
39. Patel P, Lowe E, Baig W, Sandoe J: Hepatorenal syndrome precipitated by infective endocarditis. *Br J Hosp Med* 72: 532-533, 2011
40. Khalili H, Soudbakhsh A, Talasaz A: Severe hepatotoxicity and probable hepatorenal syndrome associated with sulfadiazine. *Am J Health Syst Pharm* 68: 888-892, 2011
41. Fernández J, Navasa M, Planas R, Montoliu S, Monfort D, Soriano G, Vila C, Pardo A, Quintero E, Vargas V, Such J, Ginès P, Arroyo V: Primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis delays hepatorenal syndrome and improves survival in cirrhosis. *Gastroenterology* 133: 818-824, 2007
42. Papafragkakis H, Martin P, Akalin E: Combined liver and kidney transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 15: 263-268, 2010
43. Ginès P: Pharmacological management of hepatorenal syndrome: lessons from non-responders. *J Hepatol* 55: 268-269, 2011
44. Ginès P: Hpatorenal syndrome, pharmacological therapy, and liver transplantation. *Liver Transpl* 17: 1244-1246, 2011
45. Piano S, Morando F, Fasolato S, Cavallin M, Boscato N, Boccagni P, Zanusi G, Cillo U, Gatta A, Angeli P: Continuous recurrence of type 1 hepatorenal syndrome and long-term treatment with terlipressin and albumin: a new exception to MELD score in the allocation system to liver transplantation?. *J Hepatol* 55: 491-496, 2011

46. Skagen C, Einstein M, Lucey M, Said A: Combination treatment with octreotide, midodrine, and albumin improves survival in patients with type 1 and type 2 hepatorenal syndrome. *J Clin Gastroenterol* 43: 680-685, 2009
47. Esrailian E, Pantangco E, Kyulo N, Hu K, Runyon B: Octreotide/midodrine therapy significantly improves renal function and 30-day survival in patients with type 1 hepatorenal syndrome. *Dig Dis Sci* 52: 742-748, 2007
48. Cerdá J, Tolwani A, Gibney N, Tiranathanagul K: Renal replacement therapy in special settings. *Semin Dial* 24: 197-202, 2011
49. Rössle M, Gerbes A: TIPS for the treatment of refractory ascites, hepatorenal syndrome and hepatic hydrothorax: a critical update. *Gut* 59: 988-1000, 2010
50. Boyer T, Sanyal A, Garcia-Tsao G, Regenstein F, Rossaro L, Appenrodt B, Gülberg V, Sigal S, Bexon A, Teuber P, Terlipressin Study Group: Impact of liver transplantation on the survival of patients treated for hepatorenal syndrome type 1. *Liver Transpl* 17: 1328-1332, 2011