

ABORDAGEM DO SÍNDROME HEPATORRENAL NO DOENTE CRÍTICO

HEPATORENAL SYNDROME MANAGEMENT IN THE INTENSIVE CARE UNIT

Filipa Gomes¹, Sara Almeida²

RESUMO

O síndrome hepatorenal é uma forma de lesão renal funcional num doente com evidência de doença hepática grave, com hipertensão portal. O diagnóstico é clínico e baseado em determinados critérios estabelecidos, sendo geralmente tardio, porque exige a exclusão de outras causas de disfunção renal. O tratamento ideal passa pela resolução parcial da doença primária ou do sucesso do transplante hepático, que permanece como terapêutica chave. Os vasoconstritores sistémicos e a albumina podem ser usados como ponte para o transplante ou como tratamento alternativo, caso o doente não seja candidato a transplante hepático.

Os autores apresentam uma revisão da abordagem do síndrome hepatorenal no doente crítico. A pesquisa bibliográfica foi realizada através de ferramentas eletrónicas de pesquisa avançada e não avançada da fonte de dados PubMed. Os artigos citados foram considerados os mais relevantes.

Palavras-chave: Síndrome hepatorenal; Unidade de cuidados intensivos

ABSTRACT

Hepatorenal syndrome is a form of functional kidney injury in a patient with evidence of severe liver disease with portal hypertension. The diagnosis is clinical and based on certain established criteria, being generally late because it requires the exclusion of other causes of renal impairment. The ideal treatment is either to resolve the primary disease or to rely on the success of liver transplant, which remains the key treatment. Systemic vasoconstrictors and albumin may be used as a bridge for the liver transplant or as an alternative management if the patient is not a candidate for it.

The authors present a review of the hepatorenal syndrome management in critically ill patients. A bibliographic review was performed by using advanced and not advanced electronic research tools from the PubMed data source. The cited articles were considered the most relevant.

Keywords: *Hepatorenal syndrome; Intensive care unit*

INTRODUÇÃO

O síndrome hepatorenal (SHR) é, por definição, uma forma de lesão renal funcional no contexto de doença hepática aguda ou crónica. Habitualmente, estes doentes apresentam hipertensão portal devido a cirrose, hepatite alcoólica severa ou, menos frequentemente, a tumores metastáticos, porém também podem apresentar-se com doença hepática fulminante de qualquer causa.^{1,2} O SHR representa o estadio terminal de sucessivos decréscimos da perfusão renal resultante do agravamento da doença hepática. Apesar deste síndrome ser observado na maioria das doenças hepáticas graves, os doentes com cirrose biliar primária estão relativamente protegidos, provavelmente devido, em parte, à ação natriurética e vasodilatadora renal dos sais biliares retidos.³

O SHR é um diagnóstico de exclusão⁴ e, como tal implica que outras etiologias de lesão renal aguda (LRA) no doente com doença hepática devam ser consideradas antes do diagnóstico de SRH seja feito. Regra geral, o diagnóstico é tardio e estima-se que 71% dos doentes com o diagnóstico de SHR apresentam, na realidade, outra forma de LRA. As causas de disfunção renal que devem ser excluídas antes de se estabelecer o diagnóstico de SHR são a hipovolémia, o choque, as doenças do parênquima renal e o uso de fármacos nefrotóxicos.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica através de ferramentas eletrónicas de pesquisa avançada e não avançada da fonte de dados PubMed. Não foram aplicados limites de idioma nem de data de publicação. Durante a pesquisa usaram-se os termos *Medical Subject Headings (MeSH): hepatorenal syndrome e intensive care unit*. A pesquisa bibliográfica foi realizada em dezembro de 2016.

RESULTADOS

Diagnóstico de Síndrome Hepatorrenal

O SHR é geralmente caracterizado por um progressivo aumento da creatinina sérica, sedimento urinário inativo, proteinúria <500mg/dia, fração de excreção de sódio baixa (sódio urinário <10mEq/L) e oligúria, num doente com evidência de doença hepática aguda ou crónica, com insuficiência hepática grave e hipertensão portal.^{1,4} De notar que, muitas vezes, estes doentes apresentam disfunção renal substancialmente mais grave do que a estimada pela creatinina sérica e taxa de filtração glomerular, conseqüente à diminuição da síntese de creatinina pela doença hepática existente e à reduzida massa muscular e aporte proteico nestes doentes.^{1,4}

¹Assistente Hospitalar de Medicina Interna. Serviço de Medicina I do Hospital Professor Doutor Fernando Fonseca, EPE, Amadora, Portugal.

²Interna da Formação Específica de Medicina Interna. Serviço de Medicina I do Hospital Professor Doutor Fernando Fonseca, EPE, Amadora, Portugal.

✉ afgomes@gmail.com

Depois de vários ajustes ao longo dos anos, foram propostas as seguintes definições e critérios de diagnóstico de SHR^{1,4-6}:

- Diagnóstico de cirrose hepática e ascite;
- LRA, definida como uma elevação da creatinina sérica $\geq 0,3\text{mg/dL}$ em 48 horas, ou um aumento de $\geq 50\%$ relativamente ao valor basal em 7 dias;
- Ausência de resposta após suspensão de diuréticos durante 2 dias consecutivos e expansão volêmica com albumina 1g/kg/dia ;
- Ausência de outra causa subjacente para a LRA, como choque, tratamento recente ou atual com fármacos nefrotóxicos (anti-inflamatórios não esteróides, aminoglicosídeos ou contraste iodado), sinais macroscópicos de doença renal estrutural (proteinúria $> 500\text{mg/dia}$ e/ou microhematúria >50 eritrócitos por campo) ou evidência ecográfica de doença parenquimatosa renal ou obstrutiva.

Baseados na rapidez do declínio da função renal, estão descritas duas formas de SHR com características clínicas e prognósticos diferentes.^{1,4,6} O SHR tipo 1 corresponde a uma LRA rapidamente progressiva, definida por um aumento de $0,3\text{mg/dL}$ na creatinina sérica, num período de 48h, ou por uma redução de pelo menos 50% da clearance da creatinina inicial para um nível $<20\text{mL/min}$, dentro de uma semana, e que se associa a disfunção hepática e de outro órgão alvo.⁴ No entanto, há autores que preferem a velha definição de lesão renal aguda/subaguda. Desenvolve-se frequentemente na presença de peritonite bacteriana espontânea (PBE) ou de outras infeções bacterianas,⁷ porém em alguns casos não se consegue identificar o fator desencadeante.⁴

O SHR tipo 2 caracteriza-se por uma lenta deterioração da função renal, em semanas a meses, apresentando gravidade menor comparativamente ao SHR tipo 1. Na maioria dos casos surge espontaneamente. Associa-se frequentemente com a presença de ascite refratária aos diuréticos devida a uma ávida retenção de sódio. Apesar de ter um melhor prognóstico que o anterior, pode ocorrer progressão para SHR tipo 1 de forma espontânea ou em consequência de um fator precipitante, como a PBE.⁴

Fisiopatologia

Existem diferentes fatores envolvidos na patogénese do SHR. A hipertensão portal, consequente à progressão da cirrose, provoca um aumento da produção de vasodilatadores (óxido nítrico), com consequente vasodilatação arterial esplâncnica e redução da volémia efetiva. A progressão da doença provoca um comprometimento da função cardíaca pelo desenvolvimento de miocardiopatia cirrótica, que conduz a uma resposta compensatória insuficiente à circulação hiperdinâmica criada (taquicardia, aumento do débito cardíaco e redução da resistência vascular periférica). Com isto, verifica-se uma diminuição da pressão arterial média (PAM), que desencadeia a ativação do sistema nervoso simpático (SNS) e do sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) e, nas fases mais avançadas da doença, a hipersecreção de vasopressina. Estes mecanismos compensatórios ajudam a manter a volémia efetiva e a PAM, porém a sua eficácia é temporária e a sua ativação prolongada apresenta efeitos deletérios nos órgãos vitais, nomeadamente a nível renal com retenção de água e sódio que aumentam o volume total circulante e que, juntamente com a hipoalbuminémia, conduzem ao desenvolvimento de ascite, edema e vasoconstricção intrarrenal que

condiciona hipoperfusão renal.^{1,2,8} Por este motivo, a LRA no doente cirrótico raramente ocorre na ausência de ascite e é relativamente frequente na cirrose hepática avançada.

Estudos recentes sugerem que a translocação bacteriana que ocorre nos doentes cirróticos por diversos fatores (proliferação bacteriana intestinal, alterações da motilidade e da permeabilidade intestinal, assim como perturbações no sistema imunológico local) agrava a hemodinâmica microcirculatória glomerular ao desencadear uma resposta inflamatória com libertação de citocinas pró-inflamatórias e mediadores com ação vasodilatadora na circulação esplâncnica, agravando, deste modo, a vasodilatação arterial neste território.⁹

Fatores de risco

O SHR pode ocorrer espontaneamente, porém é muitas vezes precipitado por uma infeção bacteriana, particularmente a PBE.¹⁰⁻¹² Estima-se que o SHR se desenvolve em aproximadamente 30% dos doentes com PBE.¹⁰ Quando o SHR resulta de infeção bacteriana, o tratamento com antibiótico isoladamente não melhora a função renal em 2/3 dos doentes.¹³

Outros fatores precipitantes incluem a hemorragia gastrointestinal, ou uma paracentese de grande volume sem reposição adequada de albumina, ou mesmo um episódio de hepatite alcoólica aguda.^{4,14} O risco de SHR é de 8% ao fim de um ano e de 11% aos 5 anos, nos doentes com cirrose hepática e ascite com um score MELD (Model for End-Stage Liver Disease) <10 . Se o score MELD for ≥ 18 , o risco de SHR ao fim de um ano é superior a 40%. Nos doentes com hepatite alcoólica aguda grave o risco de SHR é de 30%, enquanto que nos doentes com insuficiência hepática aguda fulminante ascende aos 55%. Os doentes com maior risco são aqueles que apresentam creatinina sérica $> 1\text{mg/dL}$ e bilirrubina sérica $> 4\text{mg/dL}$, sendo que doentes com valores abaixo destes dois limites raramente desenvolvem SHR.⁷

Apesar da diurese excessivamente rápida ter sido mencionada como precipitante de SHR, provavelmente porque a maioria dos doentes estão sob terapêutica diurética quando é efetuado este diagnóstico, é de reforçar que os diuréticos não causam SHR. Contudo, os diuréticos podem conduzir a LRA por desidratação. A azotémia induzida pelos diuréticos melhora com a cessação desta terapêutica e com a reposição de fluidos, porém o SHR tipicamente agrava, mesmo após descontinuação da terapêutica com diuréticos.

Tratamento

O objetivo do tratamento no SHR é a reversão da LRA, que se obtém com a melhoria da função hepática. Esta, por sua vez, é conseguida através da resolução da patologia hepática primária, quer por terapêutica médica, quer por transplante hepático bem sucedido.¹⁵ O tratamento da doença hepática subjacente assume maior relevância nos doentes com doença hepática alcoólica grave em abstinência e nos doentes com cirrose descompensada devido ao tratamento da infeção pelo vírus da hepatite B com lamivudina.^{16,17}

Transplante hepático

O tratamento *gold standard* do SHR (tipo 1 ou tipo 2) é o transplante hepático, visto ser a única modalidade terapêutica que prolonga consideravelmente a sobrevivência.^{18,19} O transplante deve ser considerado em todos os doentes que não apresentam contraindicações e deve ser realizado o mais precocemente

possível, porque a insuficiência renal grave é um preditivo de mau prognóstico após o transplante.

Não existe benefício demonstrado no transplante combinado de fígado e rim, exceção feita para doentes que estejam sob terapêutica de substituição renal durante pelo menos 12 semanas.^{8,20}

A terapêutica farmacológica com vasoconstritores sistêmicos e albumina pode ser utilizada como ponte para o transplante, com a vantagem potencial de normalizar a função renal destes doentes e, assim, melhorar o seu curso pós-operatório,²¹ ao reduzir a necessidade de terapêutica de substituição renal após o transplante, as complicações associadas à insuficiência renal, assim como a duração do internamento. O shunt portossistêmico intra-hepático transjugular (*Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt* – TIPS) e os sistemas artificiais de suporte hepático também podem ser utilizados como ponte para o transplante.

Nos doentes que não são candidatos a transplante hepático, o tratamento farmacológico representa a única opção terapêutica.

Terapêutica farmacológica

Atualmente, a terapêutica farmacológica mais eficaz no SHR é a administração de vasoconstritores. Dentro deste grupo de fármacos, aqueles que foram mais intensamente estudados foram os análogos da vasopressina, nomeadamente a terlipressina.^{1,22-25} A terapêutica de primeira linha no SHR tipo 1 é a terlipressina em combinação com a albumina (1g/Kg no primeiro dia e 40g/dia nos dias seguintes), devendo ser iniciada o mais precocemente possível. Esta associação terapêutica é eficaz em 40-50% dos doentes com SHR tipo 1.^{1,26} Ainda assim, no tipo 2 verifica-se uma eficácia superior de aproximadamente 60-70%.⁸

Como alternativa à terlipressina, podem ser usados outros vasoconstritores, não análogos da vasopressina, como a nora-drenalina (NAD) ou a combinação de midodrina (agonista α -adrenérgico) e octreótido.⁸

A terlipressina é um potente vasoconstritor esplâncnico, que leva a melhoria da função renal e redução da mortalidade nos doentes com SHR. Esta é geralmente iniciada com um bólus de 1mg e.v. a cada 4 a 6 horas, devendo ser aumentada até um máximo de 2mg a cada 4 a 6 horas, se não se registar uma redução da creatinina sérica > 25% ao 3º dia de tratamento.^{8,26}

A resposta ao tratamento é geralmente caracterizada por uma redução progressiva da creatinina sérica e um aumento da PAM, da diurese e da concentração de sódio sérico. O tempo médio de resposta é cerca de 2 semanas e, geralmente, depende da creatinina sérica pré-tratamento, com tempo de resposta mais curto e maior probabilidade de sucesso nos doentes com valores de creatinina mais baixos. Por cada aumento de 1mg/dL de creatinina sérica, a probabilidade de reversão do SHR diminui 39%. Uma bilirrubina sérica pré-tratamento < 10mg/dL e um aumento da PAM > 5mmHg ao 3º dia de tratamento estão associados a uma elevada probabilidade de resposta.²⁷

O tratamento com terlipressina deve manter-se até redução da creatinina sérica para valores < 1,5mg/dL (resposta completa). Se ao fim de 3 dias a creatinina sérica não descer pelo menos 25%, a dose de terlipressina deve ser aumentada para um máximo de 2mg a cada 4 horas. Nos casos em que a redução da creatinina sérica observada não é inferior a 1,5mg/

dL (resposta parcial) ou na ausência de resposta, o tratamento deve ser suspenso aos 14 dias.⁸

Durante a terapêutica vasoconstritora com terlipressina, os doentes devem ser avaliados para o possível desenvolvimento de complicações cardiovasculares ou isquémicas, que ocorrem em cerca de 12% dos doentes tratados, 1,26 tais como alterações do ritmo cardíaco ou sinais de isquémia esplâncnica ou digital, mas que geralmente são reversíveis com a suspensão da terapêutica. Esta está contraindicada em doentes com cardiopatia isquémica, arritmias cardíacas, doença cerebrovascular ou doença arterial periférica. Nos doentes com SHR tipo 1 deve ser monitorizada a pressão arterial, os sinais vitais, a diurese e, idealmente, a pressão venosa central para avaliar o balanço hídrico e prevenir a sobrecarga de volume. A gestão destes doentes é particularmente vantajosa numa Unidade de Cuidados Intensivos (UCI) ou numa Unidade de Cuidados Intermédios (UCIM).⁸

Particularidades no doente crítico

Nos doentes com SHR admitidos numa UCI ou UCIM, a NAD pode ser considerada primeira linha, particularmente em casos de choque e necessidade de suporte vasopressor.²⁸ Apesar da eficácia e segurança da terlipressina e da NAD serem semelhantes, o custo da terapêutica com terlipressina é três vezes superior ao custo da NAD. Do mesmo modo, por se tratar de uma terapêutica vasoconstritora, os riscos cardiovasculares e isquémicos inerentes à terlipressina são semelhantes aos da NAD.²⁹

A NAD deve ser utilizada também em associação com a albumina (1g/Kg no 1º dia [100g no máximo], seguido de 40g/dia³⁰) que atua como expansor do volume plasmático e tem um efeito vasoconstritor periférico. A NAD deve ser efetuada em perfusão (0,5 a 3mg/h) com o objetivo de aumentar a PAM 10-15 mmHg e de melhorar a função renal nos doentes com SHR tipo 1.²⁸ Tal como com a terlipressina, o tratamento com NAD é efetuado habitualmente durante 2 semanas, podendo estender-se até 1 mês ou mais se se verificar uma melhoria, ainda que não completa, da função renal após essas 2 semanas. Porém, se não se observar melhoria da função renal após 2 semanas, a terapêutica deve ser descontinuada.

A terlipressina acaba por ser uma alternativa à NAD, de eficácia semelhante, essencialmente nos doentes que não são admitidos numa UCI.

Os doentes que respondem à terapêutica farmacológica têm uma probabilidade de sobrevida até ao transplante hepático significativamente superior, melhorando também o prognóstico após o transplante.

A insuficiência renal pode recorrer com a descontinuação da terapêutica farmacológica, porém é pouco frequente e, regra geral, verifica-se melhoria da função renal com o retratamento.^{1,26}

Shunt portossistêmico intra-hepático transjugular (Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt - TIPS)

Nos doentes que não respondem à terapêutica médica inicial e que se encontram bem o suficiente para tal procedimento, o TIPS é, por vezes, um sucesso. Este consiste na realização de uma anastomose não cirúrgica, criando uma comunicação entre um ramo portal intra-hepático e a veia supra-hepática (mantida pela colocação de uma rede metálica), que permite a redução da pressão portal e do volume sanguíneo no leito

vascular esplâncnico, podendo, desta forma, melhorar a função renal nos doentes com SHR.³¹⁻³³

O TIPS deve ser considerado nos doentes tipo 1 que não respondem ou que têm uma resposta parcial à terapêutica farmacológica, contudo a sua aplicabilidade é reduzida porque muitos dos doentes apresentam contra-indicações para este procedimento. É restrito a doentes com bilirrubina total <5mg/dL, INR<2, Child Pugh <12 e sem encefalopatia, infeção bacteriana, insuficiência cardíaca ou respiratória. Além disso, esta técnica associa-se a numerosas complicações, nomeadamente um maior risco de desenvolvimento de encefalopatia hepática, de complicação hemorrágica pelo procedimento, de agravamento da função hepática com marcada elevação da bilirrubina sérica e de LRA pela necessidade de frequente de contraste e.v..³⁴

Os dados disponíveis sobre a eficácia do TIPS no SHR ainda são limitados,³⁴ pelo que apenas deve ser considerado como último recurso em doentes selecionados.

Terapêutica de substituição renal

No SHR, a técnica de substituição da função renal (TSFR) é uma opção nos doentes com LRA associada a urémia, acidémia metabólica, sobrecarga hídrica ou hipercaliémia graves, refratárias ao tratamento médico. São doentes elegíveis para TSFR os candidatos a transplante hepático ou, nos que não sendo candidatos, têm a possibilidade de recuperação da função renal.³⁵

As técnicas de substituição da função renal contínuas (TSFRc) são melhor toleradas que as técnicas intermitentes, associando-se a uma maior estabilidade cardiovascular, a uma correção mais gradual da hiponatrémia e a uma menor flutuação da pressão intracraniana.³⁶

Sistemas artificiais de suporte hepático

Atualmente existem sistemas extracorporais de suporte hepático, como o *molecular adsorbent recirculating system* (MARS®) e o *fractionated plasma separation and adsorption* (FPSA, Prometheus), que parecem ter efeitos benéficos nos doentes com SHR tipo 1, melhorando a sobrevida. Estes sistemas removem toxinas que circulam ligadas à albumina e substâncias hidrossolúveis, que se acumulam e que parecem contribuir para lesão hepática, instabilidade hemodinâmica e falência multiorgânica. Porém, estes métodos são dispendiosos e ainda considerados como experimentais, sendo necessários mais estudos para que possam ser usados como alternativa terapêutica nos doentes com SHR.³⁷

Algumas considerações

Não há estudos que comprovem que seja melhor manter ou suspender a terapêutica com beta-bloqueantes usada para profilaxia da hemorragia digestiva por rotura de varizes esofágicas, nos doentes com SHR tipo 1.

Existem poucos dados relativamente à realização de paracentese nos doentes com SHR tipo 1, contudo a paracentese de grande volume com a reposição adequada de albumina permite um alívio do desconforto abdominal.

Todos os diuréticos devem ser suspensos logo na avaliação inicial e diagnóstico de SHR. Ainda assim, a furosemida pode ser útil para manter um bom débito urinário e reduzir a sobrecarga hídrica, se presente. A espironolactona é contra-indicada pelo elevado risco de hipercaliémia.⁸

O tratamento com vasodilatadores renais, como a dopamina ou as prostaglandinas, não se mostrou eficaz.

Foram também testados outros fármacos no tratamento do SHR, como o misoprostol, a N-acetilcisteína e os inibidores de conversão da angiotensina, porém nenhum mostrou qualquer tipo de benefício, não sendo, por isso, recomendados. Em raros casos, pode usar-se um shunt peritoneovenoso que drena a ascite da cavidade peritoneal para a veia jugular interna, reinfundindo a ascite para o espaço vascular. Esta modalidade terapêutica é usada em doentes com ascite refratária e lesão renal por SHR.^{38,39} Atualmente é raro usar-se este tipo de procedimento pela falta de evidência de aumento da sobrevida e pela elevada taxa de complicações inerentes a esta técnica, como a coagulação intravascular disseminada, obstrução do intestino delgado e infeção do shunt, a qual pode levar a bacteriémia e rotura de varizes esofágicas com hemorragia pelo aumento simultâneo do volume e da pressão venosa portal.^{38,40}

Prognóstico

Na ausência de tratamento, os doentes com SHR têm um prognóstico desfavorável a curto prazo.⁴¹ O prognóstico e a recuperação da função renal depende da recuperação da função hepática, quer seja espontânea, com terapêutica médica ou através da realização de transplante hepático.⁴²

A sobrevida média é de apenas 3 meses^{1,43}, podendo não ultrapassar um mês se se tratar de um SHR tipo 1 com score MELD elevado.⁴¹ Nesta população, o score MELD constitui um fator prognóstico independente.

Prevenção

A PBE é o fator de risco mais importante no desenvolvimento de SHR, contudo o risco de SHR pode ser marcadamente reduzido com a administração de albumina e.v. (1,5g/Kg na altura do diagnóstico e 1g/Kg no 3º dia, máximo 150+100g) que melhora a hemodinâmica sistémica.⁴⁴⁻⁴⁶ Está indicada nos doentes com maior risco, particularmente aqueles que apresentam creatinina sérica >1mg/dL, ureia >30mg/dL ou bilirrubina total >4mg/dL.

Alguns estudos sugerem que a profilaxia com norfloxacin (400mg/dia) nos doentes com cirrose hepática, proteínas no líquido ascítico <1,5g/dL e, pelo menos, um dos seguintes - creatinina sérica >1,2mg/dL, ureia >20mg/dL, natrémia <130mEq/L ou Child Pugh >9 pontos com bilirrubina >3mg/dL⁴⁷ - reduz o risco de PBE (7% vs 61%) e de desenvolvimento de SHR (28% vs 41%), com melhoria da sobrevida (aos 3 meses 94% vs 62% e aos 12 meses 60% vs 48%).^{10,44} Os seus efeitos benéficos relacionam-se provavelmente com a prevenção da translocação bacteriana reduzindo a produção de citocinas pró-inflamatórias e melhorando a função circulatória.

Há também dados que sugerem que o tratamento com pentoxifilina (400mg, 3 vezes/dia, durante 4 semanas) diminuiu a incidência de SHR (8% vs 35%) e a mortalidade intrahospitalar (24% vs 46%) nos doentes com hepatite alcoólica aguda grave e na cirrose avançada. Porém, mais estudos são necessários.⁴⁸

CONCLUSÕES

O SHR é uma das causas principais de LRA no doente com doença hepática grave. Trata-se de um diagnóstico de

exclusão, portanto é necessário excluir outras potenciais causas de lesão renal aguda/subaguda, como glomerulonefrites, doença pré-renal e necrose tubular aguda. O diagnóstico é clínico, baseando-se em determinados critérios estabelecidos. O tratamento ideal do SHR deve ser dirigido à correção das causas reversíveis, das alterações circulatórias com vasodilatação esplâncnica, e dos mecanismos compensatórios

vasoconstritores. No entanto, quando esta melhoria não é possível a curto prazo, deve ser instituída terapêutica médica no sentido de reverter a LRA associada ao SRH. A escolha do tratamento depende de diversos fatores: se o doente é ou não admitido numa UCI, a disponibilidade de determinados fármacos e se o doente é candidato ou não a transplante.

BIBLIOGRAFIA

1. Ginès P, Schrier RW. Renal Failure in Cirrhosis. *N Engl J Med.* 2009;361:1279-90.
2. Ginès P, Guevara M, Arroyo V, Rodés J. Hepatorenal syndrome. *Lancet.* 2003;362:1819-27.
3. Better OS. Renal and cardiovascular dysfunction in liver disease. *Kidney Int.* 1986;29:598-607.
4. Arroyo V, Ginès P, Gerbes AL, Dudley FJ, Gentilini P, Laffi G, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. International Ascites Club. *Hepatology.* 1996;23:164-76.
5. Angeli P, Ginès P, Wong F, Bernardi M, Boyer TD, Gerbes A, et al. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: Revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. *J Hepatol.* 2015;62:968-74.
6. Salerno F, Gerbes A, Ginès P, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut.* 2007;56:1310-8.
7. Fernández J, Gustot T. Management of bacterial infections in cirrhosis. *J Hepatol.* 2012;56:S1-S12.
8. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascitis, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol.* 2010;53:397-417.
9. Alexopoulou A, Agiasotelli D, Vasilieva LE, Dourakis SP. Bacterial translocation markers in liver cirrhosis. *Ann Gastroenterol.* 2017;30:486-97.
10. Sort P, Navasa M, Arroyo V, Aldeguer X, Planas R, Ruiz L, et al. Effect of Intravenous Albumin on Renal Impairment and Mortality in Patients with Cirrhosis and Spontaneous Bacterial Peritonitis. *N Engl J Med.* 1999;341:403-9.
11. Fasolato S, Angeli P, Dallagnese L, Maresio G, Zola E, Mazza E, et al. Renal failure and bacterial infections in patients with cirrhosis: Epidemiology and clinical features. *Hepatology.* 2007;45:223-9.
12. Thabut D, Massard J, Gangloff A, Carbonell N, Francoz C, Nguyen-Khac E, et al. Model for end-stage liver disease score and systemic inflammatory response are major prognostic factors in patients with cirrhosis and acute functional renal failure. *Hepatology.* 2007;46:1872-82.
13. Barreto R, Fagundes C, Guevara M, Solà E, Pereira G, Rodríguez E, et al. Type-1 hepatorenal syndrome associated with infections in cirrhosis. Natural history, outcome of kidney function and survival. *Hepatology.* 2014;59:1505-13.
14. Wu C-C, Yeung L-K, Tsai W-S, Tseng CF, Chu P, Huang TY, et al. Incidence and factors predictive of acute renal failure in patients with advanced liver cirrhosis. *Clin Nephrol.* 2006;65:28-33.
15. Wong F, Leung W, Al Beshir M, Marquez M, Renner E. Outcomes of Patients With Cirrhosis and Hepatorenal Syndrome Type 1 Treated With Liver Transplantation. *Liver Transplant.* 2015;21:300-7.
16. Veldt BJ, Lainé F, Guillygomarc'h A, Lauvin L, Boudjema K, Messner M, et al. Indication of liver transplantation in severe alcoholic liver cirrhosis: quantitative evaluation and optimal timing. *J Hepatol.* 2002;36:93-8.
17. Villeneuve JP, Condreay LD, Willems B, Pomier-Layrargues G, Fenyves D, Bilodeau M, et al. Lamivudine treatment for decompensated cirrhosis resulting from chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2000;31:207-10.
18. Keller F, Heinze H, Jochimsen F, Passfall J, Schuppan D, Buttner. Risk factors and outcome of 107 patients with decompensated liver disease and acute renal failure (including 26 patients with hepatorenal syndrome): the role of hemodialysis. *Ren Fail.* 1995;17:135-46.
19. Capling RK, Bastani B. The clinical course of patients with type 1 hepatorenal syndrome maintained on hemodialysis. *Ren Fail.* 2004;26:563-8.
20. Charlton MR, Wall WJ, Ojo AO, Ginès P, Textor S, Shihab FS, et al. Report of the First International Liver Transplantation Society Expert Panel Consensus Conference on Renal Insufficiency in Liver Transplantation. *Liver Transplant.* 2009;15:S1-S34.
21. Restuccia T, Ortega R, Guevara M, Ginès P, Alessandria C, Ozdogan O, et al. Effects of treatment of hepatorenal syndrome before transplantation on posttransplantation outcome. A case-control study. *J Hepatol.* 2004;40:140-6.
22. Guevara M, Gines P, Fernandez-Esparrach G, Sort P, Salmerón JM, Jiménez W, et al. Reversibility of hepatorenal syndrome by prolonged administration of ornipressin and plasma volume expansion. *Hepatology.* 1998;27:35-41.
23. Sanyal AJ, Boyer T, Garcia-Tsao G, Regenstein F, Rossaro L, Appenrodt B, et al. A Randomized, Prospective, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Terlipressin for Type 1 Hepatorenal Syndrome. *Gastroenterology.* 2008;134:1360-8.
24. Martín-Llahí M, Pépin M, Guevara M, Díaz F, Torre A, Monescillo A, et al. Terlipressin and Albumin vs Albumin in Patients With Cirrhosis and Hepatorenal Syndrome: A Randomized Study. *Gastroenterology.* 2008;134:1352-9.

25. Cavallin M, Kamath PS, Merli M, Fasolato S, Toniutto P, Salerno F, et al. Terlipressin plus albumin versus midodrine and octreotide plus albumin in the treatment of hepatorenal syndrome: A randomized trial. *Hepatology*. 2015;62:567-74.
26. Moreau R, Lebrec D. The use of vasoconstrictors in patients with cirrhosis: Type 1 HRS and beyond. *Hepatology*. 2006;43:385-94.
27. Boyer TD, Sanyal AJ, Garcia-Tsao G, Blei A, Carl D, Bexon AS, et al. Predictors of response to terlipressin plus albumin in hepatorenal syndrome (HRS) type 1: Relationship of serum creatinine to hemodynamics. *J Hepatol*. 2011;55:315-21.
28. Duvoux C, Zanditenas D, Hézode C, Chauvat A, Monin JL, Roudot-Thoraval F, et al. Effects of noradrenalin and albumin in patients with type I hepatorenal syndrome: a pilot study. *Hepatology*. 2002;36:374-80.
29. Singh V, Ghosh S, Singh B, Kumar P, Sharma N, Bhalla A, et al. Noradrenaline vs. terlipressin in the treatment of hepatorenal syndrome: A randomized study. *J Hepatol*. 2012;56:1293-8.
30. Ortega R, Ginès P, Uriz J, Cárdenas A, Calahorra B, Heras D, et al. Terlipressin therapy with and without albumin for patients with hepatorenal syndrome: Results of a prospective, nonrandomized study. *Hepatology*. 2002;36:941-8.
31. Guevara M, Ginès P, Bandi JC, Gilibert R, Sort P, Jiménez W, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in hepatorenal syndrome: effects on renal function and vasoactive systems. *Hepatology*. 1998;28:416-22.
32. Malincho M, Kamath PS, Gordon FD, Peine C, Rank J, ter Borg PCJ. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology*. 2000;31:864-71.
33. Carreiro Ge; Moreira A Murad FF Azevedo F; Coelho HS. TIPS - ANASTOMOSE PORTOSSISTÊMICA INTRA-HEPÁTICA TRANSJUGULAR. *Revisão. Arq Gastroenterol*. 2001;38:69-80.
34. Rössle M, Gerbes AL. TIPS for the treatment of refractory ascites, hepatorenal syndrome and hepatic hydrothorax: a critical update. *Gut*. 2010;59:988-1000.
35. Witzke O, Baumann M, Patschan D, Mitchell A, Treichel V, Gerken G, et al. Which patients benefit from hemodialysis therapy in hepatorenal syndrome? *J Gastroenterol Hepatol*. 2004;19:1369-73.
36. Stanley MM, Ochi S, Lee KK, Nemchausk BA, Greenlee HB, Allen JI, et al. Peritoneovenous Shunting as Compared with Medical Treatment in Patients with Alcoholic Cirrhosis and Massive Ascites. *N Engl J Med*. 1989;321:1632-38.
37. Stauber R; Krisper P. MARS and Prometheus in Acute-on-Chronic Liver Failure: Toxin Elimination and Outcome. *Transplantationsmedizin*. 2010;22:333-38.
38. Laffi G, Daskalopoulos G, Kronborg I, Hsueh W, Gentilini P, Zipser RD. Effects of sulindac and ibuprofen in patients with cirrhosis and ascites. An explanation for the renal-sparing effect of sulindac. *Gastroenterology*. 1986;90:182-87.
39. Briglia AE, Anania FA. Hepatorenal syndrome. Definition, pathophysiology, and intervention. *Crit Care Clin*. 2002;18:345-73.
40. Salerno F, Navickis RJ, Wilkes MM. Albumin infusion improves outcomes of patients with spontaneous bacterial peritonitis: a meta-analysis of randomized trials. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11:123-30.
41. Alessandria C, Ozdogan O, Guevara M, Restuccia T, Jiménez W, Arroyo V, et al. MELD score and clinical type predict prognosis in hepatorenal syndrome: Relevance to liver transplantation. *Hepatology*. 2005;41:1282-89.
42. Cassinello C, Moreno E, Gozalo A, Ortuno B, Cuenca B, Solis-Herruzo JA. Effects of orthotopic liver transplantation on vasoactive systems and renal function in patients with advanced liver cirrhosis. *Dig Dis Sci*. 2003;48:179-86.
43. Gines A, Escorsell A, Gines P, Saló J, Jiménez W, Inglada L et al. Incidence, predictive factors, and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites. *Gastroenterology*. 1993;105:229-36.
44. Fernández J, Navasa M, Planas R, Montoliu S, Monfort D, Soriano G et al. Primary Prophylaxis of Spontaneous Bacterial Peritonitis Delays Hepatorenal Syndrome and Improves Survival in Cirrhosis. *Gastroenterology*. 2007;133:818-24.
45. Tyagi P, Sharma P, Sharma BC, Puri AS, Kumar A, Sarin SK. Prevention of hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis and ascites: a pilot randomized control trial between pentoxifylline and placebo. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2011;23:210.
46. Mucino-Bermejo J, Carrillo-Esper R, Uribe M, Mendez-Sanchez N. Acute kidney injury in critically ill cirrhotic patients: a review. *Ann Hepatol*. 2012;11:301-10.
47. Whitfield K, Rambaldi A, Wetterslev J, Gluud C. Pentoxifylline for alcoholic hepatitis. *Cochrane database Syst Rev*. October 2009;CD007339.
48. Akriviadis E, Botla R, Briggs W, Han S, Reynolds T, Shakil O. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2000;119:1637-48.