

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
RESIDÊNCIA EM GASTROENTEROLOGIA

IZABELLE VENTURINI SIGNORELLI

SÍNDROME HEPATORRENAL

Vitória

2012

Izabelle Venturini Signorelli

SÍNDROME HEPATORRENAL

Monografia apresentada ao Programa de Residência Médica de Gastroenterologia da Universidade Federal do Espírito Santo, como requisito parcial para conclusão do programa de residência médica.

Orientadora: Prof. Dra Maria da Penha Zago Gomes.

Vitória

2012

Agradeço primeiramente a Deus por todas as oportunidades que tem me concedido.

Aos meus pais e ao meu irmão que estão sempre ao meu lado como fonte de sabedoria para que o verdadeiro amor se torne pedra fundamental na minha vida.

Ao Lorenzo, meu eterno companheiro, que a todo momento me dá inspiração e força para continuar crescendo cada vez mais.

A Dra Maria da Penha Zago Gomes que sempre me acolheu de braços abertos e é um exemplo a ser seguido.

E finalmente, a todos os meus amigos pelo convívio e lições do dia-a-dia.

A vida é uma peça de teatro que não permite ensaios. Por isso, cante, chore, dance, ria e viva intensamente, antes que a cortina se feche e a peça termine sem aplausos.

Charles Chaplin

RESUMO

A síndrome hepatorenal (SHR) é caracterizada pela insuficiência renal associada à doença hepática grave na ausência de uma anormalidade intrínseca dos rins, sendo resultado de intensa vasoconstrição da vasculatura renal. Seu diagnóstico é possível após a exclusão de outras causas de falência renal. Alguns fatores de risco tais como peritonite bacteriana espontânea, paracenteses com retirada de grandes volumes de líquido ascítico sem adequada reposição de albumina e o sangramento intestinal, devem ser prevenidos para evita-la. A síndrome apresenta um prognóstico ruim a despeito da terapêutica adequada. Alguns tratamentos eficazes foram desenvolvidos, tais como drogas vasoconstrictoras (análogos da vasopressina, agonistas adrenérgicos) associadas ou não a infusão intravenosa da albumina e as derivações shunt transjugular intrahepático portossistêmico (TIPS). Tais medidas melhoram a função circulatória, normalizaram a creatinina sérica e podem melhorar a sobrevida dos pacientes com SHR no entanto, o tratamento definitivo e mais eficaz é o transplante de fígado, porém sua aplicabilidade é baixa devido à carência de doadores e ao prognóstico dos pacientes com cirrose hepática (CH) e SHR que muitas vezes morrem antes mesmo de serem submetidos ao procedimento.

ABSTRACT

The hepatorenal syndrome (SHR) represents an advanced clinical stage of chronic liver disease. It is characterized by renal insufficiency associated with severe liver disease in the absence of an abnormality intrinsic kidneys, resulting from vasoconstriction intense renal vasculature. Its diagnosis is possible after the exclusion of other causes of renal failure. Some risk factors such as spontaneous bacterial peritonitis, paracentesis with removal of large volumes of ascitic fluid without adequate replacement of albumin and intestinal bleeding, should be warned to avoid it. The syndrome has a poor prognosis despite appropriate therapy. Some effective treatments were developed, such as vasoconstrictors drugs (vasopressin analogues, agonists) or not associated with intravenous albumin infusion and transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS). Such measures improve circulatory function, normalize serum creatinine, and may improve survival of patients with SHR, however, the most effective and definitive treatment is liver transplantation, but its applicability is low due to lack of donors and the prognosis of patients with liver cirrhosis (CH) and SHR which often die before they are submitted to the procedure.

LISTA DE SIGLAS

CH	Cirrose Hepática
CIA	Club Internacional de Ascite
FDA	Food and Drug Administration
FRA	Falência Renal Aguda
MARS	Sistema adsorvente molecular de recirculação
MELD	Model for end-stage liver disease
NTA	Necrose Tubular Aguda
PAM	Pressão Arterial Média
PBE	Peritonite Bacteriana Espontânea
SHR	Síndrome Hepatorrenal
SHR-1	Síndrome Hepatorrenal tipo 1

SHR-2	Síndrome Hepatorrenal tipo 2
TFG	Taxa de Filtração Glomerular
TH	Transplante Hepático
TIPS	Derivação Porto-Sistêmica Intra-Hepática Transjugular
TSR	Terapia de substituição renal

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	09
2	JUSTIFICATIVA	10
3	OBJETIVO	11
4	MATERIAIS E MÉTODOS	12
5	SÍNDROME HEPATORENAL	13
5.1	FATORES DE RISCO	14
5.2	FISIOPATOLOGIA	15
5.3	DIAGNÓSTICO	18
5.4	TRATAMENTO.....	20
5.5	TERLIPRESSINA E ALBUMINA NO TRATAMENTO DA SHR.....	25
5.5.1	Histórico.....	25
5.5.2	Terlipressina e albumina no tratamento da SHR - resultados.....	25
5.6	PREVENÇÃO SHR.....	26
5.7	PROGNÓSTICO.....	30
6	CONCLUSÃO	31
7	REFERÊNCIAS	32

LISTA DE QUADROS

- 1 QUADRO 1** CAUSAS DE FALÊNCIA RENAL AGUDA EM PACIENTES COM CIRROSE HEPÁTICA.....**19**
- 2 QUADRO 2** CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DE SÍNDROME HEPATORRENAL - 1994.....**19**
- 3 QUADRO 3** NOVOS CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DA SÍNDROME HEPATORRENAL - 2006.....**20**

1 INTRODUÇÃO

A cirrose hepática (CH) é definida anatomopatologicamente como um processo difuso de fibrose e formação de nódulos, acompanhado frequentemente de necrose hepatocelular, caracterizando o estágio final de várias doenças hepáticas crônicas (AUGUSTIN e GENESCÀ, 2011). O curso da hepatopatia crônica é muito variável, apresentando diversos aspectos clínicos. A evolução dessa doença depende do grau de comprometimento da função de síntese hepática, o fator etiológico da CH, a possibilidade de interromper ou lentificar o processo de agressão hepática e a presença de malignidade (DURAND e VALLA, 2008). Uma vez realizado o diagnóstico de CH, o tempo de evolução para fase final da doença hepática crônica e a necessidade de transplante hepático pode ser longa (AUGUSTIN e GENASCÀ, 2011). Cerca de 60% dos pacientes que evoluem para CH provavelmente desenvolverão doença descompensada cerca de 10 anos após o diagnóstico, tendo a ascite como complicação inicial mais freqüente (DURAND e VALLA, 2008).

Em estágios mais avançados de doença hepática crônica o paciente pode evoluir com uma séria complicação, a Síndrome Hepatorrenal (SHR), a qual é marcada por falência renal devido a vasoconstrição na circulação renal, com ausência de anormalidades morfológicas renais (NAZAR e cols, 2010). A SHR ocorre principalmente em pacientes com CH avançada e ascite (SALERMO e cols, 2007) e é um grande preditor de mortalidade na população de pacientes cirróticos (NAZAR e cols, 2009).

2 JUSTIFICATIVA

A SHR é uma complicação frequente da CH e muito comum na prática médica. O reconhecimento desta complicação é de extrema importância e requer intervenção imediata já que quando presente e não tratada prontamente apresenta elevada taxa de mortalidade. O médico clínico e o gastroenterologista devem saber reconhecer e abordar adequadamente tal complicação, instituindo todas as medidas necessárias para que se consiga, em um menor intervalo de tempo, retirar o paciente do quadro de SHR evitando complicações mais graves e garantindo a possibilidade de realização do transplante hepático.

3 OBJETIVO

O objetivo deste trabalho é realizar um breve levantamento bibliográfico sobre a SHR, sua fisiopatologia, diagnóstico, fatores de risco, prevenção e principalmente sobre o uso da terlipressina associada a albumina no tratamento da SHR.

4 MATERIAL E MÉTODO

Trata-se de uma revisão de literatura. Para tanto foi realizada uma pesquisa bibliográfica a partir da base de dados do PubMed (disponível em WWW.ncbi.nih.gov/pubmed em 10 de janeiro de 2012) realizando-se uma busca com os seguintes localizadores “treatment hepatorenal syndrome”. Dessa busca foram encontrados 1163 artigos sendo selecionados pela autora 23 artigos da língua inglesa que discutiam os aspectos clínicos da síndrome hepatorenal, seu diagnóstico, prognóstico, prevenção e as várias formas de tratamento, dando ênfase ao uso da terlipressina associada a albumina na abordagem da SHR. Foram utilizados também dados da monografia de uma integrante do serviço de gastroenterologia do Hospital Cassiano Antônio Moraes da Universidade Federal do Espírito Santo que faz uma abordagem da prevalência de infecção nos pacientes cirróticos internados no serviço no período de 01 março de 2008 a 28 fevereiro 2009.

5 SÍNDROME HEPATORRENAL

No final do século XIX Frerichs (1861) e Flint (1863) notaram a associação entre doença hepática crônica avançada, ascite e falência renal oligúrica, na ausência de alteração histológica renal. Quase 100 anos após, Hecker e Sherlock descreveram a patogênese da disfunção renal associada a hepatopatia crônica (WADEI e COLS, 2006) e o termo SHR foi introduzido pela primeira vez em 1932 por Helvig e Schutz (ANGELI e MERKEL, 2008).

A SHR é uma séria complicação da doença hepática em estágio final e ocorre em pacientes com CH avançada, ascite e que apresentam importante disfunção circulatória, assim como em pacientes com falência hepática aguda (SALERMO e cols, 2007). A incidência de SHR em cirróticos com ascite é de 18% após o primeiro ano de diagnóstico e 39% em 5 anos (ANGELI e MERKEL, 2008). Estima-se que 30% dos pacientes com hepatite alcoólica aguda grave e 55% dos pacientes com falência hepática fulminante apresentem SHR (RAJEKAR e CHAWLA, 2011), e quase 50% desses evoluem para óbito dentro de 2 semanas após o diagnóstico (RAJEKAR e CHAWLA, 2011). Cirróticos com ascite admitidos em ambiente hospitalar, estima-se que 17% apresentem SHR na admissão ou durante a internação (SOLANKI e COLS, 2003).

A falência renal na SHR é funcional, não havendo alteração morfológica específica, não sendo portanto necessário a realização de biópsia renal para seu diagnóstico (HASPER e JORRES, 2011). Ela é causada por importante vasoconstricção arteriolar intra-renal em pacientes com disfunção circulatória secundária a vasodilatação arterial extra-renal, a qual ocorre principalmente no leito vascular esplâncnico (SALERMO e cols, 2007) com consequente redução do fluxo plasmático renal e da taxa de filtração glomerular (TFG) (ANGELI e MERKEL, 2008).

De acordo com o tempo de evolução, dois diferentes tipos de SHR podem ser diferenciados (HASPER e JORRES, 2011):

a) Síndrome hepatorenal tipo 1: definida pela queda no clearance de creatinina em pelo menos 50% do valor inicial ou pelo aumento em pelo menos duas vezes no nível da creatinina sérica para níveis maiores que 2,5 mg/dl no período menor que 2 semanas. A SHR-1 se apresenta como falência renal aguda (HASPER e JORRES, 2011).

b) Síndrome hepatorenal tipo 2: definida por falência renal mais gradual que se desenvolve em semanas a meses. O padrão clínico típico da SHR-2 é a ascite refratária (HASPER e JORRES, 2011).

Ainda não está muito bem esclarecido as diferenças fisiopatológicas dos dois tipos de SHR e não está claramente definido se os dois tipos compartilham os mesmos mecanismos fisiopatológicos, no entanto o que pode ser observado é que a SHR-1 é frequentemente induzida por um fator precipitante (HASPER e JORRES, 2011).

5.1 FATORES DE RISCO PARA SHR

Em quase metade dos casos de SHR um fator precipitante pode ser identificado. A infecção bacteriana, especialmente a PBE, a hemorragia gastrointestinal, as paracenteses de grande volume sem reposição de albumina e a hepatite alcoólica aguda são os fatores mais comuns (ANGELI e MERKEL, 2008; WADEI e cols, 2006).

Paracenteses de grande volume sem adequada reposição de albumina podem precipitar SHR em 15% dos casos (WADEI e cols, 2006). Cerca de 20 a 30% dos pacientes com PBE desenvolvem SHR apesar do tratamento adequado e da resolução da infecção (WADEI e cols, 2006). Estudo randomizado, controlado realizado por Sort e cols, 1999, em pacientes com PBE tratados com cefotaxime mostrou que albumina (1,5 g/kg de peso no diagnóstico da PBE, seguido de 1 g/kg no terceiro dia) diminuiu significativamente a incidência de SHR-1, de 30% para 10%, e reduz a mortalidade de 29% para 10%, comparada ao uso do cefotaxime isoladamente. O tratamento com albumina se mostrou particularmente efetivo em pacientes com bilirrubina sérica basal ≥ 4 mg/dl e/ou creatinina sérica ≥ 1 mg/dl.

Qualquer tipo de infecção pode precipitar a falência renal em pacientes cirróticos com ascite e o risco de se desenvolver a falência renal durante ou após uma infecção bacteriana está relacionado a alguns fatores como por exemplo, gravidade do quadro infeccioso, a pontuação no score de MELD (Model for end-stage liver disease) no momento do diagnóstico do processo infeccioso e a persistência da infecção mesmo após tratamento com antibiótico adequado (ANGELI e MERKEL, 2008). FRACALOSSI, 2010, observou que dos 137 cirróticos internados na enfermaria de Gastroenterologia do Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes, da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES), no período de 01 de março de 2008 a 28 de fevereiro de 2009, 33,2% apresentaram infecção bacteriana sendo que a PBE respondeu por 1/3 das infecções, e dos pacientes que desenvolveram algum processo infeccioso, 36,5% evoluíram para óbito (FRACALOSSI, 2010).

O risco de desenvolvimento da SHR-1 em vigência de um processo infeccioso ou de outros fatores precipitantes é bastante elevado em pacientes cirróticos que já apresentam a SHR-2 em evolução (ANGELI e MERKEL, 2008).

Pacientes cirróticos com ascite, o aumento da atividade da renina-angiotensina e do sistema nervoso simpático, a intensa retenção de sódio e a hiponatremia dilucional são também fatores predisponentes adicionais para o surgimento da SHR (ARROYO, FERNANDEZ e GINÈS, 2008).

5.2 FISIOPATOLOGIA DA SHR

Conforme citado anteriormente, a SHR é uma falência renal funcional causada pela intensa vasoconstrição intrarrenal que ocorre em pacientes com doença hepática em estágio avançado e disfunção circulatória (SALERMO e cols, 2007). Essa disfunção circulatória ocorre principalmente pela redução na resistência vascular sistêmica, causada pela vasodilatação arterial na circulação esplâncnica a qual é desencadeada pela hipertensão portal (GINÈS e SCHRIER, 2009). A causa dessa importante vasodilatação arterial está associada a liberação local de óxido nítrico e outras substâncias vasodilatadoras (ARROYO, FERNANDEZ e GINÈS, 2008).

Estudos sobre a patogênese da SHR têm dado ênfase a dois aspectos principais. O primeiro é que a vasodilatação arterial periférica ocorre principalmente no leito vascular esplâncnico e o segundo é que em pacientes cirróticos com SHR, a modulação do débito cardíaco é relativamente incapaz de prevenir a grave redução do volume circulante efetivo devido a vasodilatação arterial esplâncnica (ANGELI e MERKEL, 2008), contribuindo assim com a hipoperfusão renal na SHR (SALERMO e cols, 2007).

Estudos em laboratórios com animais e pacientes com CH sugerem que a translocação bacteriana pode ter um papel importante na disfunção circulatória, já que esta translocação promove ativação de resposta inflamatória, com aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias e fatores vasodilatadores no leito vascular esplâncnico como óxido nítrico, levando a vasodilatação arterial sistêmica e posteriormente a vasoconstrição renal (GINÈS e SCHRIER, 2009).

Nas fases iniciais da CH a diminuição da resistência vascular sistêmica causada pela vasodilatação é compensada pelo desenvolvimento da circulação hiperdinâmica (aumento da frequência e do débito cardíaco). Entretanto, com o progredir da doença e aumento da vasodilatação arterial especialmente a esplâncnica, a circulação hiperdinâmica é insuficiente para corrigir a hipovolemia arterial ocasionada pela diminuição da resistência vascular ocasionando com isso a redução no fluxo sanguíneo renal e posteriormente desenvolvimento da SHR (ARROYO, FERNANDEZ e GINÈS, 2008).

Em estágios avançados da CH o desenvolvimento de hipotensão arterial ocasionado pela diminuição da resistência vascular promove a ativação de barorreceptores de alta pressão, estimulação reflexa do sistema renina-angiotensina, do sistema nervoso simpático e mais tardiamente estimulação do hormônio antidiurético, na tentativa de aumentar a pressão arterial para níveis normais ou próximos aos normais (ARROYO, FERNANDEZ e GINÈS, 2008). Esses mecanismos compensatórios mantêm o volume sanguíneo arterial efetivo e a pressão arterial próximos ao normal mas apresentam importantes efeitos na função renal, principalmente na retenção de sódio e água livre que levam a formação de ascite, edema em membros inferiores e a falência renal, por

causarem vasoconstricção e portanto a hipoperfusão renal (GINÈS e SCHRIER, 2009), azotemia e aumento da concentração sérica de creatinina (ARROYO, FERNANDEZ e GINÈS, 2008). De fato, falência renal raramente ocorre em cirróticos sem ascite e é mais freqüente em CH avançada com ascite e edema membros inferiores (GINÈS e SCHRIER, 2009).

Diante disso, em estágios precoces da evolução da CH ambos, circulação esplâncnica e sistêmica encontram-se vasodilatadas e contribuem para a gênese da circulação hiperdinâmica. Entretanto, com a progressão da CH a circulação esplâncnica se torna o primeiro leito vascular responsável pela manutenção do estado hiperdinâmico com subsequente estimulação de mecanismos vasoconstrictores compensatórios como já citado anteriormente, levando a vasoconstricção do leito vascular extra-esplâncnico, incluindo o rim (WADEI e COLS, 2006).

O estado hiperdinâmico da doença hepática avançada é marcado pelo aumento da freqüência e do débito cardíaco (WADEI e cols, 2006), sendo estes essenciais para a manutenção da perfusão renal em cirróticos (SALERMO e cols, 2007). Dessa maneira quando ocorre diminuição do débito cardíaco, ocorre hipovolemia, ocasionando hipoperfusão renal e conseqüentemente desenvolvimento da SHR (SALERMO e cols, 2007). Os mecanismos que desencadeiam a diminuição do débito cardíaco em pacientes que desenvolvem SHR são desconhecidos (SALERMO e COLS, 2007), mas é certo que pacientes cirróticos apresentam um prejuízo na performance miocárdica (WADEI e cols, 2006) – também chamada de “miocardiopatia cirrótica” (ANGELI e MERKEL, 2008), a qual pode ser explicada pelos elevados níveis plasmáticos de peptídeo natriurético, observados em alguns portadores de CH a despeito da redução da pressão venosa central (WADEI e cols, 2006). Mais estudos são necessários para determinar se a disfunção cardíaca apresenta envolvimento direto na patogênese da SHR ou se apenas é um fator alternativo que está envolvido no desenvolvimento desta complicação tão grave da hepatopatia crônica (WADEI e cols, 2006).

5.3 DIAGNÓSTICO DA SHR

O diagnóstico da SHR é de exclusão (WADEI e cols, 2006) e deveria ser sempre suspeitado em qualquer paciente com doença hepática em estágio terminal e com falência renal progressiva (HASPER e JORRES, 2011). O primeiro ponto para o diagnóstico da SHR é a evidência de redução da TFG mas essa comprovação não é fácil em pacientes com CH avançada, já que habitualmente apresentam redução na massa muscular e baixa ingestão de proteína, podendo apresentar níveis séricos de creatinina normal ou moderadamente aumentados com TFG muito baixa (ARROYO, FERNANDEZ e GINÈS, 2008).

A diferenciação entre SHR e outras causas de falência renal aguda (FRA) em pacientes com doença hepática, especialmente Necrose Tubular Aguda (NTA) é usualmente difícil (WADEI e cols, 2006). Pacientes com azotemia pré renal e SHR são ávidos por sódio com concentração urinária de sódio < 20 mEq/L e fração de excreção de sódio <1%, sendo uma minoria de pacientes com SHR que apresentam valores elevados de sódio urinário. Em contraste, o sódio urinário é elevado na NTA (WADEI e cols, 2006). O quadro 1 mostra as possíveis causas de FRA em pacientes cirróticos (WADEI e cols, 2006).

Nos últimos anos tem se questionado quais os melhores critérios para a definição de SHR e o primeiro consenso para essa definição foi realizado em 1994 pelo encontro do Club Internacional Ascite (CIA) (Quadro 2). Com a extensiva aplicação desses critérios diagnósticos, percebeu-se algumas ambigüidades na definição da SHR e que novos e mais precisos critérios seriam necessários. Em 2006 novos critérios foram desenvolvidos novamente pelo CIA, em São Francisco, e descritos em 2007 (Quadro 3). Está evidente que a nova definição é mais precisa, porém menos estrita que a anterior, desde que pacientes com infecção atual ou recente, em particular a PBE não estão excluídos do diagnóstico de SHR (ANGELI e MERKEL, 2008).

Quadro 1. Causas de falência renal aguda em pacientes com cirrose hepática (WADEI e cols, 2006)

Causas pré renais: depleção intravascular de volume e hipotensão por perdas de fluidos gastrointestinais, trauma, cirurgias ou queimaduras

Depleção do volume intravascular efetivo: insuficiência cardíaca congestiva ou outras causas de falência miocárdica, síndrome nefrótica, infecção causada por PBE

SHR tipo I e II

Anafilaxia

Agentes anestésicos

Trombose de artéria ou veia renal, ateroembolismo

Causas intrínsecas: necrose tubular, isquemia, drogas nefrotóxicas, solventes orgânicos, metais pesados, rabdomiólise

Nefrite intersticial por drogas, infecção, neoplasia ou sarcoidose

Causas pós renais: obstrução do trato urinário alto (obstrução ureteral de um ou ambos rins) e obstrução do trato urinário baixo (obstrução vesical)

Reproduzido de Wadei HM, Mai ML, Ahsan N, Gonwa TA. Hepatorenal Syndrome: Pathophysiology and Management. Clin J Am Soc Nephrol. 2006; (1): 1066-1079.

Quadro 2: Critérios diagnósticos de Síndrome hepatorenal – CIA 1994

Critérios maiores:

1. Doença hepática aguda ou crônica com falência hepática avançada e hipertensão portal.
2. Taxa de filtração glomerular baixa (creatinina sérica > 1,5 mg/dl ou clearance creatinina < 40 ml/min).
3. Ausência de choque, infecção bacteriana ou tratamento recente ou atual com drogas nefrotóxicas. Ausência de perda de fluidos gastrointestinais (vômitos repetidos ou diarreia intensa) ou perda de fluidos renais (perda peso > 500 g/dia em pacientes com ascite sem edema periférico ou >1000g/dia em pacientes com edema periférico).
4. Nenhuma melhora da função renal (diminuição da creatinina sérica para 1,5 mg/dl ou menos, ou aumento do clearance de creatinina para 40 ml/min ou mais) após retirada dos diuréticos ou expansão plasmática com 1,5 l de solução salina isotônica.
5. Proteinúria < 500 mg/dia sem evidência ultrassonográfica de uropatia obstrutiva ou doença do parênquima renal.

Critérios adicionais (não necessários para o diagnóstico):

1. Volume urinário < 500 ml/dia
2. Sódio urinário < 10mEq/L
3. Osmolalidade urinária maior que a plasmática
4. Hematúria < 50 células/campo
5. Concentração de sódio sérico <130 mEq/L

Reproduzido de Angeli P, Merkel C. Pathogenesis and management of hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis. J of Hepatol. 2008; (48): S93-S103.

Quadro 3: Novos critérios diagnósticos da síndrome hepatorenal – CIA 2006

Cirrose com ascite
Creatinina sérica > 1,5 mg/dl
Nenhuma melhora da creatinina sérica (diminuição do nível para < 1,5 mg/dl) após pelo menos dois dias sem diuréticos e expansão de volume com albumina. A dose recomendada de albumina é de 1g/kg de peso por dia com dose máxima de 100 g/dia
Ausência de choque
Nenhum tratamento atual ou recente com drogas nefrotóxicas
Ausência de doença renal parenquimatosa indicada por proteinúria > 500 mg/dia, microhematúria (< 50 células/campo) e/ou ultrassonografia renal com anormalidades

Reproduzido de Angeli P, Merkel C. Pathogenesis and management of hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis. J of Hepatol. 2008; (48): S93-S103

5.4 TRATAMENTO DA SHR

Tratamentos efetivos para SHR têm sido introduzidos recentemente promovendo melhora da sobrevida e possibilitando um número significativo de pacientes chegar ao transplante hepático (TH) (ARROYO, FERNANDEZ e GINÈS, 2008).

O TH é o tratamento de escolha para alguns pacientes com CH avançada, incluindo aqueles com SHR-1 e 2 (ARROYO, FERNANDEZ, GINÈS, 2008), mas a pequena expectativa de vida dos pacientes com CH que evoluem para SRH limitam sua realização (SAGI e cols, 2010). A possibilidade de melhora da função renal em pacientes com SHR parece ser muito relevante principalmente em pacientes que estão a espera do TH (MARTÍN-LLAHÍ, 2008).

A presença de SHR no momento do TH tem uma influência negativa nos resultados pós transplantes já que ocasiona maior risco de complicações, maior tempo em unidades de terapia intensiva e intra-hospitalar e em geral apresentam maior mortalidade (ANGELI e MERKEL, 2008). Devido a pequena sobrevida dos pacientes com SHR e a ocorrência do óbito elevada antes do TH, foi desenvolvida a escala de MELD utilizada na seleção dos pacientes com prioridade ao transplante hepático, a qual inclui creatinina sérica, bilirrubina e INR, proporcionando a alocação de órgãos aos pacientes com SHR com

maior prioridade (ARROYO, FERNANDE e GINÈS, 2008). O TH deveria ser considerado para todos os pacientes cirróticos que não apresentem contra indicações ao procedimento e deveria ser realizado precocemente quando possível, porque a falência renal grave é preditor de resultados negativos pós-transplante (GINÈS e SCHRIER, 2009). A reversão da SHR-1 com terapia farmacológica antes do TH pode promover melhora na sobrevida e dos resultados pós-transplante (SALERMO e cols, 2007).

Estudos com terapia farmacológica para o tratamento da SHR têm sido realizados principalmente em pacientes com SHR-1 (SALERMO e cols, 2007) e as informações são limitadas para os pacientes com SHR-2 (GINÈS e SCHRIER, 2009). O objetivo principal da terapia farmacológica é reverter a falência renal e prolongar a sobrevida dos candidatos até a realização do TH (WADEI e cols, 2006).

Todas as drogas que têm sido estudadas para tratamento da SHR apresentam como objetivo principal o aumento do fluxo sanguíneo renal (DAGHER e cols, 2000) e os vasoconstrictores sistêmicos são os agentes farmacológicos mais promissores no tratamento da SHR (WADEI e cols, 2006). O tratamento com vasodilatadores renais isoladamente, como a dopamina ou prostaglandinas é tido como ineficaz na abordagem da SHR (GINÈS e SCHRIER, 2009).

O uso de vasoconstrictores esplâncnicos foi avaliado pela primeira vez em 1968 por Cohn e cols (in DAGHER e cols, 2000). Estudo realizado avaliando o aumento da pressão arterial média (PAM) em pacientes com SHR tratados com vasoconstrictores esplâncnicos mostrou que o aumento da PAM durante a terapia com vasoconstrictores está associado com redução dos níveis séricos de creatinina e aumento do débito urinário, independente da PAM de base (VELEZ e NIETERT, 2011).

Os análogos da vasopressina (terlipressina e ornipressina) apresentam efeito vasoconstrictor através da ação nos receptores V1 presentes na musculatura lisa da parede dos vasos (WADEI e cols, 2006). A infusão de ornipressina associada a expansores plasmáticos ou com baixas doses de dopamina, a qual atua como agente

vasodilatador renal direto, é marcada por melhora importante da função renal em quase metade dos pacientes tratados. No entanto, devido aos seus eventos isquêmicos adversos em quase 30% dos pacientes nos quais foi utilizada, seu uso tem sido abandonado (WADEI e cols, 2006).

A terlipressina é o agente mais amplamente estudado para o tratamento da SHR (SALERMO, 2009; WADEI e cols, 2006). Ela atua aumentando o volume arterial efetivo e o fluxo sanguíneo renal, promovendo melhora da função renal em pacientes com SHR (SAGI e cols, 2010). A administração da terlipressina associada a albumina está associada com significativa melhora na taxa de filtração glomerular, aumento na pressão arterial, normalização dos níveis neurohumorais e redução da creatinina sérica em 42 a 77% dos casos (WADEI e cols, 2006).

Em dois estudos nos quais a terlipressina foi administrada sozinha, a recuperação da função renal foi menos freqüente que em estudos nos quais ela foi associada a albumina (ANGELI e MERKEL, 2008) sendo portanto a reversão da função renal na SHR significativamente mais freqüente em pacientes tratados com a associação terlipressina e albumina (ARROYO, FERNANDEZ e GINÈS, 2008). Os eventos isquêmicos adversos são pouco comuns com a terlipressina variando entre 10 a 25% (WADEI e cols, 2006), no entanto, quando os eventos isquêmicos estão presentes, a suspensão da medicação se faz necessária (SALERMO e cols, 2007).

O octreotide um análogo da somatostatina e os agonistas α -adrenérgicos, como midodrine e norepinefrina, são outras drogas já experimentadas para o tratamento da SHR (WADEI e cols, 2006). O octreotide possui efeitos variáveis na hemodinâmica esplâncnica mas sua infusão associado a albumina provou ser ineficaz no tratamento da SHR (DAGHER, 2000). O midodrine oral em monoterapia promoveu pequena melhora na hemodinâmica sistêmica, mas falhou em recuperar a função renal em pacientes com SHR-2. Quando ambos agentes foram administrados em combinação com a infusão de albumina, uma significativa melhora na função renal e na sobrevida foi observada em pacientes com SHR-1 (WADEI e cols, 2006).

Pacientes com SHR-1 tratados com a administração intravenosa de norepinefrina associada a albumina e furosemida apresentaram uma taxa de recuperação da função renal de 83% (WADEI e cols, 2006). Embora o uso da norepinefrina na SHR seja um paradoxo porque os seus níveis já estão elevados na SHR, os resultados são encorajadores e mais estudos prospectivos necessitam ser realizados para se confirmar tais resultados (WADEI e cols, 2006).

A recorrência da SHR após suspensão dos vasoconstrictores tem sido relatada mas em geral o retratamento é efetivo (GINÈS E SCHRIER, 2009). Estudos comparativos entre terlipressina e norepinefrina ou midodrine são necessários para avaliar se outros vasoconstrictores apresentam eficácia similar que a terlipressina no tratamento da SHR (MARTÍN-LLAHÍ e cols, 2008).

Os efeitos dos vasoconstrictores e albumina no tratamento da SHR-2 tem sido objeto de poucos estudos. A porcentagem de resposta ao tratamento em termos de recuperação da função renal foi similar a relatada em pacientes com SHR-1, e a sobrevida foi claramente maior que a esperada de acordo história natural dessa condição (ANGELI e MERKEL, 2008).

A eficácia do TIPS (Shunt transjugular intra hepático portosistêmico) no tratamento da SHR-1 tem sido estudada em poucos estudos pilotos (ANGELI e MERKEL, 2008). Na SHR-2 em que o principal problema não é a FRA mas a ascite refratária, o TIPS é frequentemente utilizado como alternativa às paracenteses terapêuticas no tratamento da ascite refratária associada ou não a SHR-2 (ANGELI e MERKEL, 2008).

A associação entre a redução da pressão portal induzida pela inserção do TIPS e os benefícios das mudanças nos fatores neurohumorais e a melhora da função renal em pacientes com CH e ascite refratária, um precursor da SHR, são muito bem documentadas (WADEI e cols, 2006). Os mecanismos pelos quais o TIPS exerce esses efeitos parece ser resultado da redução da hipertensão portal, do aumento do volume circulante efetivo e da melhora da função cardíaca (WADEI e cols, 2006). A significativa supressão dos sistemas vasoconstrictores endógenos e a diminuição dos níveis séricos

de creatinina são observadas após TIPS em muitos pacientes, mas a taxa de redução da creatinina é menor que a geralmente relatada após infusão de vasoconstritores e albumina. A melhora da SHR-1 é observada em 57-71% dos pacientes (ANGELI e MERKEL, 2008). A taxa de sobrevida de 01 e 03 meses após TIPS varia entre 71-100% e 28,5-64%, respectivamente (ANGELI e MERKEL, 2008). A maior desvantagem do TIPS é a sua baixa aplicabilidade (SALERMO e cols, 2006) não podendo ser utilizado em pacientes com doença hepática avançada devido as suas restrições como, nível de bilirrubina sérica maior 5mg/dl, encefalopatia hepática (HASPER e JORRES, 2011), infecção bacteriana grave, disfunção cardíaca ou pulmonar grave e pontuação de Child-Pugh maior 11 (SALERMO e cols, 2007).

A terapia de substituição renal (TSR) é controversa em pacientes com SHR-1 e que não sejam candidatos ao TH, porque apresentam baixa sobrevida e alta taxa de morbidade e mortalidade associadas a TSR (WADEI e cols, 2006). No entanto, em pacientes que estão aguardando pelo TH ou naqueles com condições agudas potencialmente reversíveis (hepatite alcoólica por exemplo), a TSR tem sido utilizada como forma de tratamento (GINÈS e SCHRIER, 2009). Não está esclarecido qual o melhor método de substituição renal para pacientes com SHR, se a hemofiltração venosa contínua ou a hemodiálise e se a TSR promoverá melhora na sobrevida dos pacientes que não são candidatos ao TH (GINÈS e SCHRIER, 2009). Danverport e cols, 2001, e Detry e cols, 1999, demonstraram que a TSR contínua é melhor que a hemodiálise em pacientes com CH, já que promove uma melhor estabilidade cardíaca, correção gradual da hiponatremia e menor flutuação da pressão intracraniana. Somando-se a isso, TSR contínua ainda apresenta a vantagem de remover citocinas inflamatórias (TNF- α e IL-6) ambas implicadas no desenvolvimento da SHR e da exacerbação da lesão hepática (WADEI e cols, 2006). Não existem estudos comparando a TSR e o uso de vasoconstritores no tratamento da SHR. Até que esses dados sejam avaliados parece razoável iniciar terapia apenas com vasoconstritores e albumina, a menos que exista necessidade da hemodiálise de urgência (hipercalcemia, acidose metabólica ou sobrecarga de volume). Fica reservada a hemodiálise para aqueles pacientes que não responderam inicialmente a terapia com vasoconstritores (GINÈS e SCHRIER, 2009).

Técnicas inovadoras têm sido propostas para o tratamento da SHR. O tratamento com MARS (sistema adsorvente molecular de recirculação) foi aplicado no tratamento da SHR-1, tendo como possíveis benefícios a remoção de substâncias vasoativas como óxido nítrico, fator de necrose tumoral e outras citocinas pró-inflamatórias, as quais estão diretamente relacionadas na fisiopatologia da SHR (ANGELI e MERKEL, 2008). A melhora clínica e da função renal observada em pacientes tratados com MARS levantam a hipótese de que em um futuro próximo o MARS seja testado como tratamento adicional junto com vasoconstrictores e albumina no tratamento SHR-1 principalmente em pacientes com importante prejuízo da função hepática (ANGELI e MERKEL, 2008).

De uma maneira geral o tempo médio de sobrevida de pacientes com SHR-1 é de duas semanas caso não seja instituído tratamento efetivo, no entanto, a SHR pode ser reversível se a perfusão renal for restaurada com a terapia apropriada (NARAHARA e cols, 2011). Nos últimos anos vários estudos tem sido realizados avaliando o uso da terlipressina associada a albumina no tratamento da SHR e está claro que essa associação parece ser segura e efetiva (URIZ e cols, 2000). Faremos a seguir um breve levantamento de dados sobre a eficácia do uso da terlipressina associada a albumina no tratamento da SHR.

5.5 TERLIPRESSINA E ALBUMINA NO TRATAMENTO DA SHR

5.5.1 HISTÓRICO

A terlipressina tem sido avaliada para uso por mais de duas décadas e na Europa é o tratamento de escolha para hemorragia digestiva por sangramento de varizes esofagianas em pacientes com CH e foi recentemente aprovada para tratamento da SHR-1. Nos Estados Unidos no entanto, a terlipressina ainda não foi aprovada pelo FDA (Food and Drug Administration) para uso em nenhuma das situações (SAGI e cols, 2010; VELEZ e NIETERT, 2011). Nos últimos anos, vários estudos têm mostrado que a administração de terlipressina, juntamente com infusão intravenosa de albumina promove melhora da função renal dos pacientes com SHR, (NAZAR e cols, 2009) com

resultados mais satisfatórios que em pacientes que receberam apenas infusão albumina (NERI e cols, 2008). Os fatores preditivos de resposta ao tratamento e os efeitos da dose e tempo da terapia com terlipressina associada a albumina ainda não estão claramente definidos (KALCKREUTH e cols, 2009).

5.5.2 TERLIPRESSINA E ALBUMINA NO TRATAMENTO DA SHR - RESULTADOS

O protocolo do tratamento da SHR com terlipressina inclui uma dose inicial de 1mg endovenoso em bolus a cada 4 horas. No terceiro dia de tratamento, caso não ocorra queda na creatinina basal maior que 25%, a dose da terlipressina deve ser aumentada para 2mg a cada 4 horas (RAJEKAR e CHAWLA, 2011). Análises retrospectivas mostram que a resposta ao tratamento ocorre usualmente nos primeiros dois dias e em todos os respondedores no quarto dia. Caso não ocorra resposta no quarto dia, o tratamento pode ser descontinuado (RAJEKAR e CHAWLA, 2011).

A infusão intravenosa de albumina é necessária para se manter uma pressão venosa central de 10 – 15 cm H₂O (RAJEKAR e CHAWLA, 2011) sendo a dose inicial de 1g/kg de peso, seguida por 20 a 40 g/dia (ARROYO, FERNANDEZ e GINÈS, 2008). Em pacientes que respondem a terapia, o tratamento deve ser continuado até normalização da creatinina (<1,5 mg/dl) (ARROYO, FERNANDEZ e GINÈS, 2008) ou no máximo por duas semanas podendo a terapia ser repetida caso ocorra recorrência da SHR (RAJEKAR e CHAWLA, 2011).

Diversos trabalhos tem sido realizados nos últimos anos para avaliar a eficácia do uso da terlipressina associada a albumina no tratamento da SHR. NERI e cols, 2008, avaliaram 492 pacientes com diagnóstico de CH, hipertensão portal e ascite tensa com suspeita de SHR que foram admitidos em três diferentes unidades de Medicina Interna e Hepatologia do Hospital Universitário da Catania, no período dezembro 2002 a dezembro 2005, sendo divididos em dois grupos. Foram selecionados e estudados 52 pacientes com diagnóstico de SHR-1 de acordo com o CIA. 26 pacientes foram tratados com terlipressina associada a albumina (grupo A) e os outros 26 tratados apenas com albumina (grupo B). No grupo A, 21 pacientes (80%) mostraram resposta completa a

terapia, 04 pacientes (15%) resposta parcial e apenas 01 não apresentou resposta ao tratamento. No grupo B, 05 pacientes (19%) mostraram resposta completa, 11 (42%) resposta parcial e 10 (38%) pacientes não apresentaram resposta ao tratamento. Variações nos níveis séricos de creatinina foram significativamente diferentes ($p < 0.001$) entre os dois grupos, com valores piores nos pacientes tratados apenas com albumina ($p < 0.001$). A melhora da sobrevida no grupo A foi significativamente maior que no grupo B até o 15º dia de tratamento, 87% e 53% respectivamente. Os fatores preditores independentes de melhora da função renal foram a idade mais jovem ($p < 0.001$) e pontuação de Child-Pugh não maior que 12 no início do estudo ($p < 0.05$). A terlipressina foi bem tolerada por todos os pacientes e a incidência de eventos adversos durante o tratamento foi muito baixa (NERI e cols, 2008).

O uso da terlipressina associada a albumina no tratamento da SHR também foi avaliado em trabalho realizado por MARTÍN-LLAHÍ e cols, 2008, em que foram selecionados 67 pacientes com CH e SHR entre janeiro 2002 e fevereiro 2006 em 09 hospitais universitários. Do total 21 pacientes foram excluídos. Foram randomizados 46 pacientes dos quais 23 utilizaram a associação terlipressina e albumina e os outros 23 pacientes utilizaram apenas a albumina no tratamento da SHR. A melhora da função renal foi significativamente mais frequente em pacientes randomizados para o tratamento com terlipressina e albumina que pacientes randomizados apenas para o uso da albumina. Dos 23 pacientes tratados com a associação, 10 obtiveram resposta completa (43,5%) sendo 6 com SHR-1 e 4 com SHR-2, e no grupo que recebeu apenas albumina isoladamente, somente 1 paciente obteve resposta completa (8,7%) ($p = 0.017$). Dos 10 pacientes que responderam ao tratamento com terlipressina e albumina 07 obtiveram resposta com dose de terlipressina de 1 mg a cada 04 horas e 03 pacientes com dose de 2 mg a cada 4 horas. A associação terlipressina e albumina é bastante efetiva em melhorar a função renal dos pacientes com CH e SHR quando comparada com albumina sozinha porém ao contrário do trabalho anterior, MARTÍN-LLAHÍ e cols não encontraram nenhum efeito significativo na sobrevida (terlipressina e albumina: 27% vs albumina: 19%, $p = 0.7$). A diferença de tempo médio de sobrevida entre os dois grupos, respondedores e não respondedores, embora pequena em termos relativos, pode

representar um avanço crucial em condições específicas, particularmente em pacientes que desenvolvem SHR e que estão a espera do TH ou em potenciais candidatos ao TH que ainda não estão listados. Diante dos poucos tratamentos efetivos para a SHR, os autores afirmam que a terapia com terlipressina e albumina deva ser considerada no manejo dos pacientes com CH e SHR, já que os resultados são positivos a essa terapia, particularmente em pacientes candidatos ao TH (MARTÍN-LLAHÍ E COLS, 2008).

COLLE e cols, 2002, avaliaram retrospectivamente o curso clínico, os fatores preditivos e o prognóstico de pacientes com CH e SHR-1 tratados com terlipressina. Foram avaliados 18 consecutivos pacientes admitidos na Unidade Hepática do Hospital Beaujon (Clichy, França) no período de fevereiro 1997 a julho 1999. A terlipressina foi administrada na dose de 2 a 4 mg/dia e suspensa quando melhora da função renal, definida como diminuição da creatinina sérica para valores $< 130 \mu\text{mol/L}$ ou diminuição da creatinina em pelo menos 20%. A terlipressina também foi suspensa quando não havia nenhuma melhora da função renal após 4 dias de tratamento. Onze pacientes (61%) apresentaram melhora da função renal durante o uso da terlipressina enquanto que 07 pacientes não obtiveram resposta. Pacientes com resposta ao tratamento tiveram diminuição dos níveis séricos de creatinina ($p=0.001$) e aumento significativo no débito urinário e na pressão arterial ($P=0.009$ e 0.0001 , respectivamente). De todas as variáveis avaliadas, somente a pontuação de Child-Pugh ≤ 13 no momento do diagnóstico da SHR foi fator preditivo de melhora da função renal durante o tratamento com terlipressina. Dos 18 pacientes avaliados 15 morreram até 45 dias do início do quadro e o tempo médio de sobrevida foi de 24 dias. As causas de morte foram falência de múltiplos órgãos, sangramento gastrointestinal devido a varizes esofagianas e gástricas e hemorragia cerebral. Dos 03 pacientes que sobreviveram dois foram levados ao transplante hepático, 29 e 370 dias após diagnóstico de SHR. Das variáveis de sobrevida avaliadas, 3 foram fatores preditores de aumento significativo na sobrevida: ausência de fator precipitante da SHR ($p=0.012$), melhora da função renal durante terapia com terlipressina ($p=0.05$) e dose de terlipressina $\geq 3\text{mg/dia}$ ($p=0.04$). No presente estudo, a administração da terlipressina foi associada a melhora da função

renal em 60% dos pacientes com diagnóstico de SHR-1 e fator preditivo de prognóstico, sendo a falência da função renal pior nos não respondedores (COLLE e cols, 2002).

Está claro que a terlipressina associada ou não a albumina é efetiva no tratamento da SHR, mas apenas metade dos pacientes respondem a essa terapia. Existem alguns fatores preditivos de resposta ao tratamento dos pacientes com SHR-1 (NAZAR e cols, 2009). NAZAR e cols, 2009, avaliaram os fatores preditivos de resposta a terlipressina associada a albumina no tratamento da SHR-1. No período de janeiro 1998 a novembro 2007, 39 pacientes com CH e SHR-1 todos da Unidade Hepática do Hospital Clínico de Barcelona, foram tratados com terlipressina e albumina sendo utilizadas até queda da creatinina abaixo de 1,5 mg/dl ou por no máximo 15 dias. A resposta a terapia foi observada em 18 pacientes (46%) e foi associada a melhora na função circulatória. A recorrência da SHR ocorreu em 05 dos 18 pacientes que responderam inicialmente ao tratamento em um tempo médio de 14 dias. Fatores preditores independentes de resposta ao tratamento da SHR-1 com terlipressina e albumina foram a bilirrubina sérica e o aumento da pressão arterial média (PAM) > 5 mmHg até o terceiro dia de tratamento. A taxa de resposta em pacientes com bilirrubina sérica < 10 mg/dl ou ≥ 10 mg/dl foi de 67% e 13% respectivamente ($p=0.001$). Pacientes com aumento da PAM ≥ 5 mmHg ou < 5 mmHg até o terceiro dia foram de 73% e 36% respectivamente ($p=0.037$). Em conclusão, os níveis séricos de bilirrubina e o aumento da PAM são fatores preditores de resposta ao tratamento da SHR-1 com terlipressina associada albumina. Estratégias alternativas de tratamento para a terlipressina e albumina deveriam ser investigadas para pacientes com SHR-1 e com baixa resposta a terapia com vasoconstrictores (NAZAR e cols, 2010).

Reafirmando o que já foi descrito anteriormente, a terapia da SHR com terlipressina associada a albumina parece ser segura e muito eficaz em promover a melhora da função renal (URIZ e cols, 2000). Quando a terlipressina é administrada sozinha, a recuperação da função renal pode ocorrer mas é menos freqüente que quando administrada em associação com a albumina (ANGELI E MERKEL, 2008) e a incidência de efeitos colaterais da terlipressina durante seu uso é muito baixa sendo uma droga segura e bem tolerada pela maioria dos pacientes (NERI e cols, 2008).

5.6 PREVENÇÃO DA SHR

Uma maneira eficaz de prevenção de SHR é através da administração de albumina 1,5 g/kg de peso no momento do diagnóstico de PBE e 1 g/kg no terceiro dia, principalmente em pacientes com bilirrubina sérica ≥ 4 mg/dl e creatinina sérica ≥ 1 mg/dl, com uma redução na incidência de SHR de 30% para 10% e na mortalidade de 29% para 10% (SORT e cols, 1999).

Outra forma bastante efetiva na prevenção da SHR é através da profilaxia primária de PBE com administração de norfloxacin 400 mg/dia a pacientes com proteína no líquido ascítico $<1,5$ g/L e falência hepática avançada (Child-Pugh ≥ 9 pontos com bilirrubina sérica ≥ 3 mg/dl) ou piora da função renal (nível de creatinina sérica $\geq 1,2$ mg/dl; nitrogênio ureico ≥ 25 mg/dl ou nível de sódio sérico ≤ 130 mEq/L) a qual está associada com significativa diminuição da probabilidade de desenvolvimento de PBE e SHR tipo I e com aumento importante na sobrevida (ARROYO, FERNANDEZ e GINÈS, 2008).

Dos fatores precipitantes para a SHR, a hepatite alcoólica aguda se mostra como um dos mais importantes. Sendo assim o uso da pentoxifilina, um inibidor do fator de necrose tumoral, na dose de 400 mg três vezes ao dia se mostrou eficaz em reduzir a incidência de SHR (8% no grupo da pentoxifilina versus 35% no grupo placebo), além de reduzir a mortalidade hospitalar (24% versus 46% respectivamente). Por serem considerados fatores de risco importantes para a SHR, a profilaxia da infecção bacteriana e da hepatite alcoólica aguda parece ser importante por diminuir a incidência dessa complicação grave e as vezes fatal (ARROYO, FERNANDEZ E GINÈS, 2008).

5.7 PROGNÓSTICO DA SHR

Até pouco tempo atrás o prognóstico dos pacientes cirróticos que desenvolviam SHR era extremamente pobre com mortalidade chegando a 100% (ANGELI E MERKEL, 2008). Atualmente apesar de alguma melhora no prognóstico da SHR ele ainda continua reservado e a expectativa de vida muito baixa, sendo esperada sobrevida de 02 semanas para SHR-1 e 06 meses para SHR-2 (MAGAN, KHALIL e AHMED, 2010), sendo pior o prognóstico em pacientes com fator precipitante identificado e com doença hepática mais grave (WADEI e cols, 2006). A SHR-1 quando não tratada apresenta uma mortalidade de 80% em 2 semanas e apenas 10 % dos pacientes sobrevivem mais que 3 meses (NICULAE e cols, 2011).

NICULAE e cols, 2011, concluíram que a sobrevida dos pacientes com SHR-2 é influenciada pelos valores de albumina e sódio séricos, enquanto a SHR-1 apenas pelos valores séricos do sódio. Níveis séricos de albumina e sódio mais elevados estão associados com uma taxa de sobrevida maior que pacientes com níveis séricos mais baixos (NICULAE e cols, 2011) Estudos avaliando o valor prognóstico da pontuação MELD na SHR mostrou que o MELD é fator preditor independente de morte em pacientes com SHR e que a média de sobrevida em pacientes com MELD de 20 pontos ou mais é de apenas 1 mês, comparado com 08 meses naqueles pacientes com MELD menor que 20 pontos ($p < 0.001$) (WADEI e cols, 2006).

6. CONCLUSÃO

A SHR é uma grave complicação da cirrose hepática. Dois tipos de SHR são identificados, SHR-1 e SHR-2, sendo a SHR-1 de evolução mais rápida e com prognóstico mais reservado. A principal característica da SHR é a insuficiência renal na ausência de lesão parenquimatosa, sendo a infecção bacteriana, especialmente a PBE o fator de risco mais importante. O mecanismo pelo qual a SHR ocorre é através da intensa vasoconstrição renal resultante da vasodilatação esplânica. O diagnóstico é feito na exclusão de outras causas de falência renal especialmente a FRA. Recentes avanços na fisiopatologia da doença levaram a um melhor tratamento da SHR, pois proporcionou novas terapias e melhora na sobrevida desses pacientes.

Vários tratamentos são propostos para a SHR e dentre eles podemos citar: o tratamento medicamentoso com uso de drogas vasoconstritoras (os análogos da vasopressina, os agonistas alfa-adrenérgicos) associados a infusão de expansores plasmáticos como a albumina, os TIPS, e o transplante de fígado. O uso de drogas vasoconstritoras, especialmente a terlipressina, associada a albumina tem se mostrado muito eficaz e com excelentes resultados nos últimos trabalhos realizados no tratamento da SHR, principalmente em pacientes a espera do TH. Todas medidas melhoram a função circulatória, normalizam a creatinina sérica e podem, acima de tudo, promover melhora na sobrevida. De todas as formas de tratamento da SHR o mais eficaz é o transplante hepático mas de difícil realização devido à demora em se conseguir um órgão compatível devido à dificuldade de doadores e à baixa expectativa de vida dos pacientes com SHR principalmente a do tipo 1. O TIPS não apresenta boa aceitação clínica por falta de trabalhos que justifiquem seu uso e por ser de custo elevado.

Pela morbidade e mortalidade da SHR medidas devem ser tomadas para a sua prevenção tais como tratamento de PBE com albumina e antibiótico eficaz, uso de antibiótico profilático para PBE e o tratamento de hepatite alcoólica com pentoxifilina. Além de diagnóstico precoce da SHR, tratamento imediato e eficaz deve ser instituído na tentativa de se evitar a evolução para falência renal terminal e dessa forma melhorar a expectativa de vida dos pacientes com CH que evoluem para SHR.

7. REFERÊNCIAS

- ANGELI P, MERKEL C. Pathogenesis and management of hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis. **J Hepatol.** 2008; (48): S93-S103.
- ARROYO V, FERNANDEZ J, GINÈS P. Pathogenesis and Treatment of Hepatorenal Syndrome. **Semin Liver Dis.** 2008; (28): 81-95.
- AUGUSTIN S, GENESCÀ J. Diagnostic and prognostic markers in liver cirrhosis. **Disease Markers.** 2011; (31): 119-120.
- COLLE I, et al. Liver cirrhosis and type 1 Hepatorenal Syndrome. Clinical course, predictive factors and prognosis in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome treated with Terlipressin: A retrospective analysis. **J Gastroenterol and Hepatol.** 2002 April; (17): 882-888.
- DAGHER L, et al. Review article: pharmacological treatment of the hepatorenal syndrome in cirrhotic patients. **Aliment Pharmacol Ther.** 2000; (14): 515-521.
- DURAND F, VALLA D. Assessment of Prognosis of Cirrhosis. **Semin Liver Dis.** 2008; (28): 110-122.
- FRACALOSSO J. 2010. **Prevalência de infecção nos pacientes com cirrose hepática internados no Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes, da Universidade Federal do Espírito Santo.**
- GINÈS P, SCHRIER RW. Renal Failure in Cirrhosis. **N Engl J Med.** 2009 set; (361): 1279-1290.
- HASPER D, JORRES A. New insights into the management of hepato-renal syndrome. **Liver International.** 2011 jun; 31(3): 27-30.
- KALCKREUTH VV, et al. Terlipressin in 30 patients with Hepatorenal Syndrome: Results of a Retrospective Study. **Gastroenterol.** 2009; 47: 21-26.

MAGAN AA, KHALIL AA, AHMED MH. Terlipressin and hepatorenal syndrome: What is important for nephrologists and hepatologists. **World J Gastroenterol**. 2010 Nov; 16 (41): 5139-5147.

MARTÍN-LLAHÍ M, et al. Terlipressin and Albumin vs Albumin in Patients With Cirrhosis and Hepatorenal Syndrome: A Randomized Study. **Gastroenterol**. 2008; (134): 1352-1359.

NARAHARA Y, et al .The efficacy and safety of terlipressin and albumin in patients with type 1 hepatorenal syndrome: a multicenter, open-label, explorative study. **J Gastroenterol**. 2011 oct; (11): 485-488

NAZAR A, et al. Predictors of Response to Therapy with Terlipressin and Albumin in Patients with Cirrhosis and Type 1 Hepatorenal Syndrome. **Hepatology**. 2010; (51): 219-226.

NERI S,et al. Terlipressin and Albumin in Patientes with Cirrhosis and Type I Hepatorrenal Syndrome. **Dig Dis Sci**. 2008; (53): 830-835.

NICULAE A, et al. Correlation between albuminemia, natremia and survival rates in patients with hepatirenal syndrome. **Rom J Moerphol Embryol**. 2011; 52 (3): 863-866.

RAJEKAR H, CHAWLA Y. Terlipressin in hepatorenal syndrome: Evidence for present indications. **J Gastroenterol and Hepatol**. 2011; (1): 109-114.

SAGI SV, et al. Terlipressin therapy for reversal of type 1 hepatorenal syndrome: A meta-analysis of randomized controlled trials. **J Gastroenterol and Hepatol**. 2010; (25): 880-885.

SALERMO F,et al. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. **Gut**. 2007 mar; (56): 1310-1318.

SOLANKI P, et al. Beneficial effects of terlipressin in hepatorenal syndrome: A prospective, randomized placebo-controlled clinical Trial. **J of Gastreenterol and Hepatol**. 2003; (18): 152-156.

SORT P, 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: 403-409.

URIZ J, et al. Terlipressin plus albumin infusion: an effective and safe therapy of Hepatorenal Syndrome. **J Hepatol.** 2000; (33): 43-48.

VELEZ JCQ, NIETERT PJ. Therapeutic Response to Vasoconstrictors in Hepatorenal Syndrome Parallels Increase in Mean Arterial Pressure: A Pooled Analysis of Clinical Trials. **Am J Kidney Dis.** 2011; 58 (6): 928-938.

WADEI HM, et al. Hepatorenal Syndrome: Pathophysiology and Management. **Clin J Am Soc Nephrol.** 2006; (1): 1066-1079.