



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Abordagem e Tratamento do Síndrome Hepatorrenal

João Manuel Landeiro Afonso Barata

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Dr. Rui Miguel Alves Filipe

Coorientador: Dr. Filipe José de Castro Teixeira

Coorientadora: Dr.^a Inês Dionísio Coelho

Covilhã, Maio de 2016

Dedicatória

*À minha família, aos meus amigos
e a todos aqueles que, de alguma forma, contribuíram para a realização deste
trabalho.*

Agradecimentos

Elaborar uma tese, tal como o próprio exercício da medicina, é o resultado do trabalho, dedicação e apoio de um conjunto de pessoas. Assim sendo, tenho a agradecer ao conjunto de pessoas que contribuiu directamente para a conclusão da minha.

Em primeiro lugar, aos meus pais e à minha irmã que sempre me apoiaram ao longo da tese, mas também ao longo do curso e ao longo da vida.

Depois, a todos os amigos e colegas que me acompanharam durante o curso, por conseguirem fazer com que estes 6 anos quase parecessem 6 meses.

Um especial agradecimento a todo o Serviço de Nefrologia do Hospital Amato Lusitano pelo apoio prestado. Ao Dr. Rui Filipe pela orientação e ajuda, ao Dr. Filipe Teixeira pela simpatia e disponibilidade e à Dra. Inês Coelho pela preciosa colaboração.

Um muito obrigado à Faculdade de Ciências da Saúde e a todos os seus docentes e funcionários pelo rigor, exigência, sabedoria e profissionalismo que demonstraram durante o meu percurso académico.

Por fim, aos meus familiares e a todos aqueles que, não tendo sido mencionados atrás, contribuíram também para a realização desta tese.

Resumo

Introdução: O Síndrome Hepatorrenal é uma consequência possível de doenças hepáticas graves sendo bastante temido pelo seu prognóstico muito reservado. Se não for tratado, evolui invariavelmente para a morte pelo que uma abordagem correcta, rápida e eficaz é essencial para tentar reverter a situação e salvar a vida do doente.

Objectivos: O presente trabalho tem como objectivos compreender a fisiopatologia do Síndrome Hepatorrenal, nomeadamente os mecanismos pelos quais há um atingimento renal grave sem lesão histológica nesse órgão; aferir quais as medidas terapêuticas disponíveis para o Síndrome Hepatorrenal e elaborar uma revisão sobre novas terapêuticas em estudo que possam vir a fazer parte da estratégia de abordagem do Síndrome Hepatorrenal.

Métodos: A bibliografia utilizada nesta dissertação centrou-se, sobretudo, em plataformas on-line, com principal destaque para a Pubmed. Ocasionalmente, também se recorreu ao Medscape, ao B-on e ao UpToDate.

Resultados: Existem ainda vários aspectos por esclarecer acerca da fisiopatologia do Síndrome Hepatorrenal o que limita também a efectividade terapêutica actual. A única hipótese de cura continua a ser o transplante hepático, com ou sem transplante renal concomitante, e as restantes estratégias apenas garantem um aumento modesto da sobrevida para que o doente possa vir a receber esses órgãos em tempo útil. Os métodos recentes como o Sistema de Recirculação Adsorvente Molecular e o Sistema de Separação Fraccionada do Plasma ainda não estão suficientemente estudados para se poder concluir acerca da sua utilidade, embora nenhum deles pareça trazer grandes vantagens relativamente às abordagens tradicionais.

Conclusões: A investigação em torno do Síndrome Hepatorrenal é ainda insuficiente no esclarecimento da patofisiologia da doença. As hipóteses terapêuticas necessitam de maior esclarecimento no que concerne ao perfil do doente ideal para cada uma.

Palavras-chave

Síndrome Hepatorrenal, Tratamento, Terlipressina, Diálise, Transplante

Abstract

Introduction: Hepatorenal syndrome is a possible result of serious liver diseases and its feared due to its very poor prognosis. If left untreated, invariably progresses to death. Thus, a proper, quick and effective approach is essential to reverse the situation and save the patient's life.

Objectives: This study aims to understand the pathophysiology of Hepatorenal syndrome, including the mechanisms by which there is a severe renal involvement without histological lesions in this organ; assess what are the therapeutic measures available for Hepatorenal syndrome and elaborate a review of new therapies under study that may be part of the Hepatorenal syndrome approach in the future.

Methods: The literature used in this work focused mainly on online platforms, with main emphasis on Pubmed. Occasionally, Medscape, B-on and UpToDate were consulted.

Results: There are still many aspects to be clarified about the pathophysiology of Hepatorenal syndrome which also limits the current therapy effectiveness. Liver transplantation remains the only chance of cure, with or without concomitant renal transplant. The remaining strategies only guarantee a modest increase in survival so that the patient can receive these organs in time. The Molecular Adsorbent Recirculating System and the Fractionated Plasma Separation and Adsorption System are newer methods but have not been sufficiently well studied for the scientific community to conclude definitely about their usefulness. However, none of them seems to bring great advantages compared with traditional approaches.

Conclusions: Research around the Hepatorenal syndrome is still insufficient to fully clarify the pathophysiology of the disease. The different therapies require further enlightenment regarding the patient's ideal profile for each one of them.

Keywords

Hepatorenal syndrome, Treatment, Terlipressin, Dialysis, Transplantation

Índice

Dedicatória.....	iii
Agradecimentos	v
Resumo	vii
Abstract	ix
Índice	xi
Lista de Tabelas.....	xiii
Lista de Figuras	xv
Lista de Acrónimos	xvii
1. Introdução	1
2. Metodologia.....	3
3. O Síndrome Hepatorrenal	5
3.1. Contexto Histórico	5
3.2. Fisiopatologia do Síndrome Hepatorrenal	5
3.3. Classificação do Síndrome Hepatorrenal	7
3.4. Critérios diagnósticos	9
3.5. Factores Predisponentes	10
4. Tratamento	13
4.1. Terapêutica Farmacológica	13
4.2. Shunt Portossistêmico Intra-hepático Transjugular (TIPS)	15
4.3. Terapia de Substituição Renal.....	16
4.4. Sistema de Recirculação Adsorvente Molecular (MARS)	17
4.5. Sistema de Separação Fraccionada do Plasma e <i>Prometheus</i>	19
4.6. Transplante Hepático e Renal.....	23
5. Conclusão	25
Referências Bibliográficas.....	27
Anexo	31

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Critérios Diagnósticos de SHR segundo o ICA - 2007, primeira modificação	9
Tabela 2 - Critérios Diagnósticos de SHR segundo o ICA - 2015, segunda modificação	10
Tabela 3 - Efeito dos fármacos na cirrose	14
Tabela 4 - Contraindicações à colocação do TIPS segundo a American Association for the Study of Liver Diseases guidelines	16
Tabela 5 - Critérios para transplante hepático e renal simultâneo, segundo Nadim et al.	24

Lista de Figuras

Figura 1 - Diagrama esquemático do MARS	18
Figura 2 - Diagrama esquemático do <i>Prometheus</i>	20

Lista de Acrónimos

ADQI - Acute Dialysis Quality Initiative

AINE - Anti-inflamatórios Não Esteroides

AKIN - Acute Kidney Injury Network

APACHE II - Acute Physiology and Chronic Health Evaluation

ICA - Internacional Club of Ascites

ICA-AKI - Critérios do “International Club of Ascites” para a Lesão Renal Aguda

IL - Interleucina

INR - International Normalized Ratio

MARS - Sistema de Recirculação Adsorvente Molecular

MDRD-6 - Modification of Diet in Renal Disease

MELD - Model for End-Stage Liver Disease

PBE - Peritonite Bacteriana Espontânea

PGV - Paracentese de Grande Volume

RIFLE - Risk, Injury, Failure, Loss, End stage renal disease

SHR - Síndrome Hepatorrenal

TFG - Taxa de Filtração Glomerular

TIPS - Sunt Portossistémico Inta-hepático Transjugular

TNF - Factor de Necrose Tumoral

1. Introdução

O Síndrome Hepatorrenal (SHR) é uma condição médica na qual uma patologia hepática aguda ou crónica acaba por desencadear vasoconstrição das artérias renais e, conseqüentemente, insuficiência renal aguda. Na maioria dos doentes que desenvolve este síndrome, a patologia hepática de base é a cirrose que, por sua vez, desencadeia uma hipertensão portal. No entanto, a hepatite alcoólica severa, a hepatite fulminante ou metástases hepáticas são algumas das outras patologias que também podem culminar no SHR. (1)

Esta patologia subdivide-se consoante as características clínicas que o doente apresenta. Quando a deterioração do estado geral é rápida e refractária à terapêutica, estamos perante um SHR tipo 1 e o prognóstico é, desde logo, mais grave. Se a progressão for mais insidiosa, trata-se de um SHR tipo 2. No entanto, o prognóstico é igualmente sombrio e o tratamento definitivo só é alcançado pelo transplante hepático, em qualquer um dos subtipos. Se o doente não for tratado de forma rápida e eficaz, a evolução espectável será a morte. Um estudo realizado por Ginès et al. concluiu que, no grupo de doentes com cirrose e ascite, a incidência de SHR foi de 18% a 1 ano, e de 39% a 5 anos. (2) Trata-se, portanto, de uma patologia com uma incidência assinalável o que, aliado à sua alta taxa de mortalidade, faz desta doença uma das mais temidas na área da nefrologia e gastroenterologia. Assim, de forma a maximizar a sobrevida dos doentes, é crucial restabelecer rapidamente o normal funcionamento do fígado e conseguir realizar um transplante hepático logo que possível.

Em termos fisiopatológicos, o SHR é ainda mal compreendido em alguns aspectos e não estão claros todos os mecanismos pelo qual origina insuficiência renal. Para além disso, existem novas terapêuticas em desenvolvimento e temos à disposição várias alternativas farmacológicas, dialíticas e até cirúrgicas para proporcionar uma maior sobrevida aos doentes com SHR. Contudo, o desejável será sempre que lhes seja proporcionado o transplante hepático acompanhado, ou não, de transplante renal. Assim sendo, torna-se relevante explorar todas estas opções, apurar os prós e os contras de cada uma, e estabelecer quais serão as mais benéficas para os doentes com SHR.

2. Metodologia

A bibliografia utilizada nesta dissertação centrou-se, sobretudo, em plataformas on-line, com principal destaque para a Pubmed. Ocasionalmente, também se recorreu ao Medscape, ao B-on e ao UpToDate.

Na pesquisa, selecionou-se literatura em Inglês e Português e foram utilizadas as palavras-chave “Hepatorenal Syndrome”, “Cirrhosis”, “Kidney Injury”, cruzadas com expressões como “history”, “definition”, “type 1”, “type 2”, “classification”, “pathophysiology”, “prognosis”, “incidence”, “diagnosis”, “transplantation” e “treatment”. Deu-se particular importância aos artigos mais recentes, de 2000 em diante. Sempre que possível, privilegiaram-se artigos dos últimos 6 anos. Foram também incluídos artigos mais antigos pela sua relevância histórica ou por se manterem actuais nos aspectos citados.

Foram consultados alguns livros de Nefrologia e Gastroenterologia principalmente para o esclarecimento de conceitos.

3. O Síndrome Hepatorrenal

3.1. Contexto Histórico

Na segunda metade do século XIX surgiram os primeiros relatos de disfunção renal em doentes com problemas hepáticos graves. Frerichs, considerado o criador da patologia hepática moderna, deu o primeiro passo quando verificou a presença de oligúria em alguns doentes com ascite. Paradoxalmente, Flint concluiu que a autópsia a doentes cirróticos que sofreram insuficiência renal não demonstrava nenhuma alteração histológica significativa. (3)

Em 1939 usou-se pela primeira vez o termo “Síndrome Hepatorrenal” como forma de descrever uma insuficiência renal após cirurgia biliar ou trauma hepático, conceito que passou a abranger, posteriormente, outras formas de doença hepática na qual se estabelece insuficiência renal aguda. (4)

Mais tarde, em 1956, Hecker e Sherlock desvendaram finalmente a patogénese da doença. Como a insuficiência renal, apesar da sua gravidade, não se correlacionava com nenhum problema renal que conseguissem detectar, teria de haver outra explicação para essa situação. Assim, através dos seus estudos, conseguiram interligar a deterioração da função renal com problemas circulatórios, nomeadamente com a vasodilatação de artérias periféricas, processo que concluíram ser a base do SHR. Também o facto de ser possível transplantar com sucesso os rins desses doentes para outros com insuficiência renal crónica e de o transplante hepático reverter os problemas renais contribuiu para clarificar o carácter funcional (e não patológico) do SHR no rim. (3) (4) Posteriormente, nos anos 60 e 70 do século XX, vários estudos conduzidos por Epstein e outros investigadores concluíram que a insuficiência renal se devia a uma vasoconstrição intensa da circulação renal. Esta informação abriu caminho a vários estudos sobre possíveis agentes e mecanismos envolvidos no processo. (5)

Como se pode verificar, o SHR é uma patologia que só num passado recente começou a despertar a atenção da comunidade médica e científica sendo que até metade do século passado, muito pouco se sabia sobre ela.

3.2. Fisiopatologia do Síndrome Hepatorrenal

O SHR é uma patologia complexa e ainda hoje não está totalmente desvendada a sua fisiopatologia, embora se pense que é multifactorial visto terem sido apontados vários factores contribuintes. São precisamente esses mecanismos que levam à disfunção no rim caracterizada por uma vasoconstrição intensa da circulação renal. (6)

Actualmente postula-se a existência de quatro factores responsáveis pelo aparecimento do SHR:

- 1) Diminuição do volume de sangue circulante efectivo devido à vasodilatação das artérias esplâncnicas;
- 2) Activação do sistema nervoso simpático e do sistema renina-angiotensina-aldosterona;
- 3) Disfunção cardíaca;
- 4) Libertação de citocinas e mediadores vasoactivos. (4) (7)

O mecanismo fisiopatológico mais relevante para explicar o SHR é a vasodilatação das artérias esplâncnicas como resultado da resistência vascular no fígado cirrótico que reduz o volume sanguíneo circulante efectivo. Assim, pela diminuição da pressão arterial a montante do fígado, ocorre a estimulação dos barorreceptores localizados no seio carotídeo e no arco da aorta com a consequente activação do sistema nervoso simpático. Ocorre também activação do sistema renina-angiotensina-aldosterona e libertação não osmótica de vasopressina. (8) Estes três factores vão ocasionar uma circulação hiperdinâmica com aumento do débito cardíaco numa fase inicial. Mas, com a progressão da cirrose, verifica-se uma diminuição da resistência vascular sistémica com hipotensão e vasoconstrição da circulação renal. (4) (9) O aumento da pressão na veia porta, resulta na produção de vasodilatadores como monóxido de carbono, canabinóides endógenos e óxido nítrico, assumindo este último particular destaque. Todos eles estão implicados na vasodilatação das artérias esplâncnicas, referida anteriormente. (10) Seria de esperar que o efeito vasodilatador do óxido nítrico contrariasse a vasoconstrição da circulação renal, mas tal não acontece. Não se sabe ao certo o porquê, mas foi proposto o envolvimento da dimetil-arginina assimétrica que inibe a síntese do óxido nítrico. (4) Para além disso, com a progressão da doença, verificou-se uma activação progressiva dos sistemas vasoconstritores renais e uma diminuição na produção de vasodilatadores como prostaglandinas e caliceínas. Os níveis de prostaglandinas medidos na urina de doentes com cirrose e com SHR revelaram-se mais elevados no primeiro grupo. Ainda não se sabe o que provoca essa redução na produção de prostaglandinas durante o curso do SHR. (7)

Quanto ao coração, face à circulação hiperdinâmica em curso, esperar-se-ia um aumento do esforço cardíaco para contrariar o estado hipotensivo instalado. No entanto, isso apenas se verifica inicialmente, pois acaba por ocorrer uma disfunção do miocárdio com o tempo. De facto, o coração dos doentes cirróticos apresenta geralmente anomalias estruturais e funcionais com alterações na espessura da parede ventricular e nas funções sistólicas e diastólicas. Pensa-se que factores neurohumorais e o stress mecânico contínuo possam contribuir, mas ainda não se sabe ao certo o que provoca estas alterações. (4) (7) (9) No entanto, o transplante do fígado reverte essas alterações cardíacas em 9 a 12 meses pelo que o problema hepático poderá ser uma causa das anomalias e não uma consequência delas

embora, mais uma vez, não existem estudos que suportem quer uma, quer outra hipótese. (4) Os péptidos natriuréticos cardíacos, como o péptido natriurético auricular, o péptido natriurético cerebral e o proBNP estão aumentados em muitos doentes com cirrose o que também aponta para uma disfunção ventricular e auricular. (11)

Outro mecanismo que poderá estar envolvido na fisiopatologia do SHR é o reflexo hepatorrenal. Um estudo realizado em cães demonstrou que a desnervação do fígado resultava em ascite por retenção de água e sódio. Posteriormente, um outro estudo acabou por complementar este, ao evidenciar que um aumento na pressão intra-hepática despoletava uma resposta simpatoadrenal no rim, com diminuição da circulação sanguínea e da taxa de filtração glomerular, e com aumento na reabsorção de sódio e água. (3) Um terceiro estudo, desta vez realizado em ratos, não só corroborou os achados dos dois anteriores, como ainda identificou a adenosina como o mediador responsável no processo. A sua concentração intra-hepática é dependente do fluxo hepático portal. Assim sendo, com a diminuição da circulação portal, a adenosina acumula-se no fígado e poderá servir como mediador neural para a regulação da função renal. (12)

A nível renal, embora se pense que não existem alterações histológicas, está descrita a ocorrência de refluxo túbulo-glomerular. Ainda assim, trata-se de uma anomalia reversível e pouco evidente. (1)

Apesar de todos os traços fisiopatológicos aqui apresentados serem conhecidos, os dados clínicos descritos de seguida apontam para que o SHR tipo 1 e tipo 2 não sejam duas formas de apresentação de uma doença comum mas sim dois síndromes com diferente patogénese. (8)

3.3. Classificação do Síndrome Hepatorrenal

3.3.1. Síndrome Hepatorrenal tipo 1

O SHR tipo 1 é a mais temível evolução clínica que esta doença pode apresentar. Segundo o Internacional Club of Ascites (ICA) (13) trata-se de um declínio agudo e rapidamente progressivo da função renal que se define pela duplicação do valor inicial de creatinina para um nível superior a 2,5 mg/dl ou 220 µmol/l em menos de duas semanas. Este quadro clínico pode aparecer espontaneamente, mas também pode ser precipitado por diversos fatores como infeções bacterianas (57%), hemorragia gastrointestinal (36%) e paracentese de grande volume sem reposição do plasma (17%). Dentro das infeções bacterianas, a peritonite bacteriana espontânea (PBE) é aquela que está mais associada ao SHR. (14)

A maioria dos doentes que desenvolve SHR já tem cirrose num estado avançado como doença de base e apresentará, portanto, outros sinais clínicos como edema, ascite, coagulopatia, encefalopatia hepática, icterícia, fraco estado nutricional, aranhas vasculares ou eritema

palmar e baixos níveis de albumina. A redução da pressão arterial e da resistência vascular periférica são também características do SHR. (14) (15) O débito urinário também se poderá apresentar diminuído mas, na maioria dos casos, trata-se de uma redução ligeira podendo inclusive haver doentes com volumes urinários normais que apenas diminuem dias antes da morte. (1)

Se não for tratado, o SHR tipo 1 evolui invariavelmente para a morte. Para além disso, fá-lo de forma rápida já que a maioria dos doentes sobrevive em média 2 semanas e 95% morre nos primeiros 30 dias. (16) De todas as possíveis complicações da cirrose, esta é aquela com o pior prognóstico. (6)

3.3.2. Síndrome Hepatorrenal tipo 2

O SHR tipo 2 caracteriza-se por uma evolução mais insidiosa, com insuficiência renal moderada que se relaciona com o grau de hipertensão portal. Analiticamente, verifica-se uma elevação dos níveis de creatinina sérica para valores acima de 1,5 mg/dl ou 133 µmol/l. (13) Os pacientes com esta variante da doença apresentam também uma ascite não responsiva ao tratamento com diuréticos que se deve à baixa taxa de filtração glomerular aliada à activação do sistema antinatriurético. (6) (14)

O prognóstico, apesar de reservado, é mais favorável que o verificado na SHR tipo 1, já que a sobrevida mediana é de 4 a 6 meses. (16)

Pode haver uma deterioração súbita do estado clínico com a consequente evolução para um SHR tipo 1, mesmo após semanas ou meses de níveis de creatinina estáveis. (6)

3.3.3. Síndrome Hepatorrenal tipo 3 e 4

Classicamente, apenas os SHR tipo 1 e 2 eram tomados em consideração. No entanto, avanços recentes fizeram com que vários autores considerassem aumentar o leque de classificações para o SHR em mais dois tipos.

Num estudo recente (17), realizaram-se biópsias renais em 30 doentes com cirrose por hepatite C e descobriu-se que 85% deles tinham doença renal intrínseca preexistente. (18) Os critérios de classificação do SHR não contemplam este cenário. Assim, diversos autores, como Munoz (19), introduziram o conceito de SHR tipo 3, como forma de classificar o SHR que aparece num contexto de doença renal. De facto, segundo esse autor, certas patologias renais como a nefropatia diabética, a doença renal obstrutiva, a glomerulonefrite crónica ou a necrose tubular aguda podem complicar-se com SHR em consequência de um fator precipitante pelo que se adequa a introdução desta nova categoria.

O SHR tipo 4 serve para classificar os doentes que desenvolvem SHR num contexto de insuficiência hepática aguda e não de cirrose, como ocorre tradicionalmente. Acredita-se que

a fisiopatologia do SHR seja semelhante nos dois casos, embora ainda não hajam estudos que o comprovem. De facto, a evolução, o prognóstico e as complicações são diferentes pelo que é mesmo possível que mecanismos distintos estejam por detrás do SHR por insuficiência hepática aguda e por cirrose. (19)

3.4. Critérios diagnósticos

Não existem, actualmente, testes específicos que nos permitam distinguir o SHR de outros problemas renais passíveis de se desenvolverem num doente com cirrose. (14) No entanto, os critérios do Internacional Club of Ascites (ICA) podem ser utilizados para diagnosticar um doente com SHR.

Os critérios foram modificados em 2007 e trouxeram algumas alterações aos critérios até então vigentes. Como se pode ver no ponto 2. da tabela 1, a medição da creatinina sérica é o método actualmente aceite e recomendado para efectuar o diagnóstico já que a clearance de creatinina de 24 horas é um método mais complicado, mais moroso e provou-se que não melhora a precisão do diagnóstico. No ponto 3., é agora recomendada expansão de volume com albumina visto a solução salina ser menos eficaz nesse aspecto. Houve ainda outras alterações que, a juntar a estas, resultaram em critérios diagnósticos mais simples e objectivos. (1)

Tabela 1 - Critérios Diagnósticos de SHR segundo o ICA - 2007, primeira modificação (13)

-
1. Presença de cirrose e ascite
 2. Creatinina sérica > 1,5 mg/dl (ou 133 micromoles/L)
 3. Ausência de melhoria da creatinina sérica (diminuição igual ou menor que 1,5 mg/dL) após, pelo menos, 48 horas da suspensão dos diuréticos e expansão de volume com albumina (dose recomendada: 1 g/kg peso corporal por dia até um máximo de 100 gramas de albumina/dia)
 4. Ausência de choque
 5. Ausência de tratamento actual ou recente com fármacos nefrotóxicos
 6. Ausência de doença renal parenquimatosa indicada por proteinúria > 500 mg/dia, microhematúria (> 50 glóbulos vermelhos/campo de grande aumento), e/ou ecografia renal anormal
-

Em 2015 ocorreu uma nova actualização dos critérios, desta vez menos profunda. A grande mudança relaciona-se com a creatinina que, apesar de continuar a ser utilizada, deixou de ter um valor fixo. Em 2010, membros do ICA e da Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) começaram a trabalhar numa adaptação dos critérios AKIN (Acute Kidney Injury Network) de forma a serem utilizados no SHR. Desde então, esses novos critérios conhecidos como ICA-AKI

(anexo) têm sido aprovados por vários estudos realizados em doentes com cirrose, inclusive nos cuidados intensivos. Assim sendo, na revisão de 2015 dos critérios diagnósticos para o SHR, passou-se a adoptar o ICA-AKI esperando-se, com isso, facilitar o diagnóstico precoce do SHR tipo 1. (20)

Tabela 2 - Critérios Diagnósticos de SHR segundo o ICA - 2015, segunda modificação (20)

-
1. Diagnóstico e ascite
 2. Diagnóstico de Insuficiência Renal Aguda de acordo com os critérios ICA-AKI
 3. Ausência de resposta após 2 dias consecutivos de suspensão dos diuréticos e expansão do volume plasmático com albumina (1 g/kg/d)
 4. Ausência de choque
 5. Nenhum tratamento actual ou recente com fármacos nefrotóxicos (Anti-inflamatórios não esteróides, aminoglicosídeos, meios de contraste com iodo, etc)
 6. Ausência de doença parenquimatosa renal, definida por:
 - Ausência de proteinúria (> 500 mg/dia)
 - Ausência de hematuria macroscópica (> 50 glóbulos vermelhos/campo de grande aumento)
 - Ecografia renal normal
-

3.5. Factores Predisponentes

Existem inúmeros factores que se pensam estar relacionados com o aparecimento do SHR mas, de todos eles, o mais comum e significativo é a Peritonite Bacteriana Espontânea (PBE). Um estudo realizado por Follo et al (21) em 1994 concluiu que, dos doentes analisados com PBE, 33% progrediram para insuficiência renal e desses, 42% apresentavam insuficiência renal progressiva, em 33% era persistente e em 25% apenas temporária. Os doentes cirróticos são vulneráveis à infecção do líquido ascítico e à consequente PBE, principalmente por bactérias gram-negativas vindas do intestino (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumonia* e *Streptococcus pneumoniae*). De facto, a PBE ocorre em 30% dos ascíticos e, apesar do tratamento, a mortalidade é bastante elevada (20%). O diagnóstico é feito por uma cultura positiva do líquido ascítico com uma contagem de neutrófilos polimorfonucleares superior a 250 células/mm³. (22) No entanto, a cultura do líquido ascítico é negativa em mais de 50% dos doentes com suspeita de PBE e a contagem de neutrófilos é elevada. (23) A PBE pode desencadear o SHR por dois mecanismos distintos: o primeiro envolve a libertação de endotoxinas e de citocinas pro-inflamatórias, como a IL-6 e o TNF, que levam a um aumento na produção do óxido nítrico e de outros vasodilatadores; o segundo deve-se à cardiomiopatia induzida pela sépsis que diminui o débito cardíaco. (24)

Outro factor que pode despoletar o SHR é a paracentese de grande volume (PGV). Trata-se de um procedimento realizado na ascite refratária e é, geralmente, seguro e eficiente. No entanto, sem expansão de volume, pode exacerbar a circulação hiperdinâmica da cirrose que, por sua vez, resulta em vasodilatação sistémica e sub-preenchimento arterial. (24) (25) É aconselhável administrar albumina ou alternativas menos eficazes mas mais baratas, como o dextrano-70, quando se drenam volumes maiores que 5 litros. (26)

A hemorragia gastrointestinal também pode precipitar o SHR e os doentes com cirrose têm risco acrescido de hemorragia do tracto digestivo superior. Esta hemorragia pode desencadear uma resposta inflamatória sistémica com a libertação de citocinas pro-inflamatórias que estimulam a produção de óxido nítrico e outros vasodilatadores. Os doentes apresentam ainda uma maior susceptibilidade à infecção bem como à hipovolémia. O risco a 2 anos de hemorragia por varizes esofágicas em doentes com cirrose é de 25-30% para aqueles que nunca tiveram um episódio anterior e de 60% nos restantes. Diarreia, vómitos, fármacos hipotensivos (inibidores da enzima de conversão da angiotensina, antagonistas do receptor da angiotensina II e clonidina) ou diuréticos também predispõem à hipovolémia e podem, todos eles, desencadear SHR. Os anti-inflamatórios não esteróides (AINE's), através da sua acção inibitória na síntese renal de prostaglandinas, comprometem a resposta vasoactiva renal e são desaconselhados em cirróticos. (24) (25)

Apesar de tudo isto, o SHR tipo-1 é o que está mais associado a factores desencadeantes, com especial destaque para a PBE que surge como o mais frequente de todos. O SHR tipo-2 ocorre muitas vezes de forma espontânea. (4) (8)

4. Tratamento

4.1. Terapêutica Farmacológica

O desenvolvimento do SHR deve-se, em grande parte, à vasodilatação das artérias esplâncnicas e à diminuição do volume circulante efectivo. Como tal, faz sentido que o tratamento passe pela administração de vasoconstritores e de albumina como expander de volume. Esta abordagem diminui assim o sub-preenchimento arterial, diminui a activação dos sistemas vasoconstritores renais endógenos, melhora a perfusão renal e também a taxa de filtração glomerular. (1)

O fármaco vasoconstritor mais utilizado no tratamento do SHR é a terlipressina. Trata-se de um análogo sintético da vasopressina que age como agonista V1 nas células musculares lisas dos vasos sanguíneos melhorando a circulação esplâncnica. Contribui também para a diminuição da vasodilatação portal pela redução dos níveis de óxido nítrico melhorando assim a circulação hiperdinâmica. A terlipressina também produz algum efeito nos receptores V2 aumentando, dessa forma, o número de aquaporina-2 na membrana apical dos ductos colectores. Este mecanismo permite a diminuição da excreção de água livre. A dose inicial é de 1 mg de bolus intravenoso a cada 4 horas. No entanto, se ao 3º dia a creatinina sérica de base não tiver diminuído mais de 25%, recomenda-se o aumento da dose para 2 mg a cada 4 horas. Conjuntamente dá-se albumina para manter a pressão venosa central entre 10 e 15 cm. (18) (27) Também é possível administrar terlipressina em infusão contínua mas tal método não parece conferir nenhuma vantagem em termos de eficácia ou segurança para além de ser menos conveniente. (16) Estudos realizados com a terlipressina em doentes que desenvolveram SHR demonstraram uma melhoria na função renal em 60-75% deles com uma incidência de efeitos colaterais isquémicos inferior a 5%. Todavia, é de salientar que a taxa de filtração glomerular não normalizou na maioria dos doentes que responderam à terapêutica. Há ainda um risco de recorrência com a descontinuação do tratamento de 15%. (28) Os efeitos adversos da terlipressina incluem: taquicardia, arritmias, dor torácica, diarreia, dor abdominal, broncospasmo e isquemia periférica. (16) Condições isquémicas cardiovasculares devem ser consideradas contra-indicações à utilização da terlipressina e deve-se realizar um controlo clínico apertado com monitorização por ECG durante o tratamento. (29)

Existem diversas alternativas à terlipressina. Desde logo a vasopressina que, pelo seu efeito nos receptores V1, poderá ser eficaz no SHR. Contudo, é menos selectiva e tem uma semi-vida curta pelo que deve ser administrada em infusão contínua. (16) A noradrenalina é outra opção e já provou ser eficaz no tratamento do SHR, com taxas de sucesso comparáveis às da terlipressina. Para além disso, é mais barata o que faz dela uma opção interessante e a ter em conta. (27) No entanto, é administrada em infusão contínua, e não em bolus, pelo que o

doente tem de permanecer num ambiente hospitalar controlado e, estes custos de estadia, acabam por diminuir a discrepância no preço dos dois medicamentos. (16)

Outra alternativa terapêutica é a utilização conjunta de midodrina, octreótido e albumina. A midodrina é um vasopressor tomado por via oral que actua selectivamente nos receptores α_1 -adrenérgicos. Trata-se de um fármaco muito utilizado em distúrbios hipotensivos e que necessita de ser metabolizado pelo fígado no seu metabólito activo - a desglímidodrina. A dose inicial recomendada é de 7,5 mg a cada 8h e pode ser aumentada até um máximo de 13,5 nos mesmos intervalos de tempo. O octreótido é um análogo de longa acção da somatostatina. Como tal, inibe a libertação de substâncias (como o glucagon) que estão envolvidas na vasodilatação esplâncnica. É administrado por infusão contínua ou via subcutânea nas doses de 50 mcg/h para o primeiro método, e de 100 mcg até um máximo de 200 mcg, três vezes por dia, para o segundo. A associação entre os dois fármacos, midodrina e octreótido, revelou efeitos positivos nos rins dos doentes com SHR e uma probabilidade de 50% na reversão da doença. (27) (30)

Um estudo randomizado comparou a eficácia da terlipressina com a da combinação midodrina/octreótido na restituição da função renal e demonstrou superioridade da primeira opção terapêutica. Dos doentes analisados, cerca de 55% tiveram uma resposta total à terlipressina e cerca de 15% apresentaram uma resposta parcial sendo que, no total, 70% responderam ao fármaco. Em relação à administração conjunta de midodrina e octreótida, os resultados não foram tão satisfatórios, com apenas cerca de 5% a apresentar uma resposta completa à terapêutica e cerca de 24% a responderem parcialmente. (31)

Tabela 3 - Efeito dos fármacos na cirrose (29)

<i>Fármaco</i>	Efeito na vasodilatação arterial esplâncnica	Efeito na pressão portal	Efeito na pressão arterial média	Efeito no fluxo sanguíneo renal	Efeito na excreção de sódio na urina
<i>Terlipressina</i>	+++	+++	+++	+++	++
<i>Noradrenalina</i>	+++	0	+++	0	+
<i>Midodrina</i>	NA	NA	+ / ++	+ / 0	+ / 0
<i>Octreótido</i>	++	+ / ++	+	0	0

Legenda: +++ - efeito forte; ++ - efeito moderado; + - efeito fraco; 0 - sem efeito; NA - não apropriado

4.2. Shunt Portossistêmico Intra-hepático Transjugular (TIPS)

O TIPS consiste na colocação de um *stent* para permitir a ligação entre a veia hepática e a veia porta. É uma técnica não cirúrgica introduzida em 1988 como forma de tratamento para as varizes esofágicas sendo que, hoje em dia, é também utilizada para tratar a ascite refratária. O objectivo é conseguir uma redução da pressão portal e, com isso, diminuir a filtração para o espaço peritoneal até ao ponto em que o sistema linfático possa drenar eficientemente o líquido ascítico que se acumule. Assim, é possível contrariar o mecanismo que leva à formação da ascite, o que não acontece na paracentese e no tratamento com diuréticos, que apenas aliviam o sintoma. (14) (32) Estima-se que a diminuição da pressão portal seja alcançada em mais 90% dos doentes. (33) Com esta técnica consegue-se ainda uma melhoria da função circulatória, uma redução da actividade vasoconstritora e uma melhoria da perfusão renal com aumento da taxa de filtração glomerular. De facto, em cerca de 60% dos doentes tratados, é possível verificar uma diminuição nas concentrações da creatinina sérica. (6) A desnutrição é outro dos problemas que o TIPS pode amenizar e que é comum nos doentes com cirrose e com SHR. Enquanto a paracentese leva a uma perda de proteínas (cerca de 200 g por caca 10 litros), o TIPS melhora o metabolismo proteico, a nutrição e a quantidade total de azoto, gordura e proteínas. Além disso, e apesar da resolução da ascite, verifica-se um aumento do peso. (32)

Para o SHR tipo 1, verifica-se uma melhoria da doença em cerca de 50% dos doentes e um prolongamento da sobrevivência em 3 meses. Já para o SHR tipo 2, o TIPS é uma abordagem bem sucedida na diminuição da ascite e no aumento do tempo de vida, visto que 70% dos doentes sobrevivem mais de um ano. (7) No entanto, o TIPS tem aspectos negativos, desde logo o risco de punção transcapsular e de estenose do shunt. Há também a possibilidade de se desenvolver insuficiência hepática ou encefalopatia hepática o que faz com que os doentes com cirrose avançada não sejam bons candidatos a este procedimento. (14) De facto, cerca de 30% dos doentes tratados com TIPS desenvolvem encefalopatia hepática. As contra-indicações absolutas e relativas estão expostas na tabela 4.

Tabela 4 - Contraindicações à colocação do TIPS segundo a American Association for the Study of Liver Diseases guidelines (33)

<i>Absolutas</i>	<i>Relativas</i>
<ul style="list-style-type: none">▪ Insuficiência cardíaca congestiva▪ Múltiplos cistos hepáticos▪ Infecção sistémica não controlada ou sépsis▪ Obstrução biliar não aliviável▪ Hipertensão pulmonar grave	<ul style="list-style-type: none">▪ Hepatoma, especialmente se central▪ Obstrução de todas as veias hepáticas▪ Trombose da veia porta▪ Coagulopatia grave (INR > 5)▪ Trombocitopenia de < 2000/cm³▪ Hipertensão pulmonar moderada

O diâmetro do shunt também é determinante para os efeitos benéficos e adversos que poderão advir do procedimento e, como tal, merece uma atenção especial. Quando são aplicados stents de metal descoberto, pode ocorrer uma insuficiência do shunt em 50% a 80% dos doentes no espaço de um ano. Contudo, já estão disponíveis stents recobertos com politetrafluoretileno que permitem patências longas em 80% a 90% dos casos. (32)

4.3. Terapia de Substituição Renal

Os doentes que não respondem ao tratamento médico e que aguardam transplante hepático podem ser sujeitos a terapia de substituição renal. Mas, para além de ser utilizada como “ponte” entre tratamentos, esta abordagem terapêutica também pode ser útil em doentes com problemas agudos e potencialmente reversíveis (hepatite alcoólica, por exemplo). Os indicadores que podem levar à instituição de terapia de substituição renal são: o excesso de volume, a hipercaliémia não responsiva à medicação, a ineficácia dos fármacos vasoconstritores e uma acidose metabólica intratável. (15) Durante o tratamento, há que ter atenção ao possível aparecimento de trombocitopenia e encefalopatia hepática ou de comorbilidades como sépsis, insuficiência respiratória e malignidade pois todos estes factores são preditores de mortalidade. (34)

Quer terapias intermitentes, como a hemodiálise, quer terapias contínuas, como a hemofiltração venovenosa contínua, são utilizadas no contexto de um SHR. Mas há muita controvérsia sobre qual a melhor escolha e a decisão deverá ser ponderada caso a caso. De facto, vários estudos concluíram não haver uma modalidade que melhore o prognóstico do doente relativamente às outras. (15) (27) A terapia contínua tem a vantagem de permitir uma melhor estabilidade cardiovascular e hemodinâmica, ao mesmo tempo que remove citocinas proinflamatórias, como o factor de necrose tumoral α (envolvido na patogénese do SHR e no

agravamento da lesão hepática). No entanto, registaram-se taxas de mortalidade mais elevadas na terapia contínua, mas isso poderá ser explicado pelo maior grau de morbidade dos doentes submetidos a esta abordagem comparativamente com os submetidos à terapia intermitente. (34) (35) No geral, a sobrevivência com a terapia de substituição renal é fraca uma vez que apenas 30% a 60% dos doentes resistem até ao transplante hepático. (1) Um estudo mais recente seguiu dois grupos de doentes com SHR tipo 1, um a realizar terapia renal de substituição e outro não submetido a esta modalidade de tratamento. Dessa análise, verificou que a utilização de terapia de substituição renal não aumentou a sobrevivência dos doentes. (35)

Para além das modalidades atrás referidas, a diálise peritoneal surge como uma opção que permite resolver a ascite, bem como outras complicações, sem submeter o doente aos efeitos negativos da hemodiálise, pelo que pode também ser ponderada em certos casos. (27)

4.4. Sistema de Recirculação Adsorvente Molecular (MARS)

O MARS é uma técnica introduzida recentemente. Trata-se de uma forma de diálise extracorpórea que se baseia na utilização da albumina como forma de remover as toxinas presentes no sangue. Consiste num filtro de diálise com alto fluxo por onde o sangue circula e que se separa do dialisado por uma membrana impermeável à albumina. Assim, as toxinas que se encontram no sangue, conseguem ultrapassar a membrana ligando-se à albumina do dialisado e, desta forma, são removidas da circulação. O mecanismo de contracorrente, utilizado neste processo, potencializa ainda mais o efeito dialítico desejado. Por sua vez, a albumina agora ligada a uma toxina, pode ser regenerada e utilizada de novo. Para isso, passa num filtro de diálise com baixo fluxo onde as toxinas são adsorvidas pelo carvão ativado e pela resina permutadora de aniões aí presentes. Após este processo, a albumina pode ser utilizada novamente no dialisado. Este método permite remover as toxinas hepáticas que se ligam à albumina, como os ácidos biliares e o óxido nítrico, mas também as citocinas solúveis em água, como o IL-6 e o TNF- α . (27) (36)

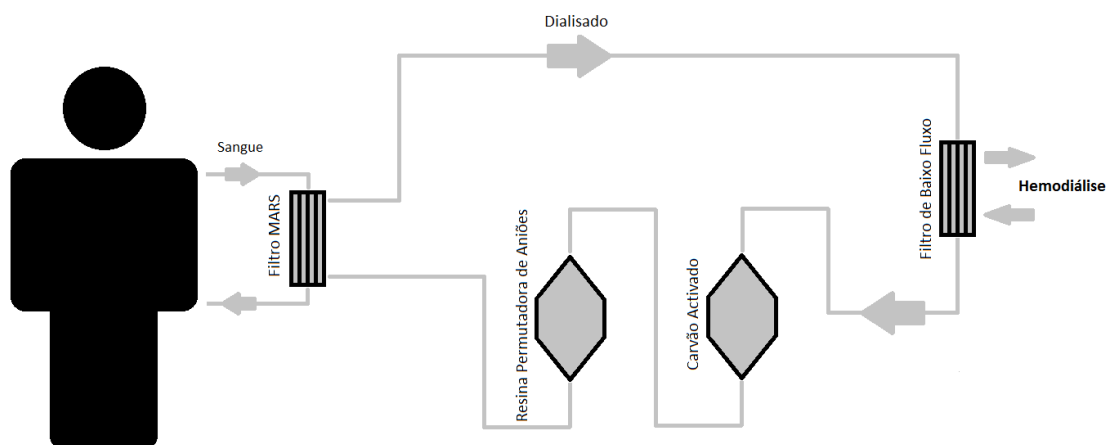


Figura 1 - Diagrama esquemático do MARS

No tratamento específico do SHR, o MARS mostrou ser uma técnica superior à diálise com terapias contínuas. Resultou num aumento da sobrevida do doente ao mesmo tempo que melhorou a componente hemodinâmica e o débito urinário. (1)

Um estudo realizado por Mitzner et al. (37) concluiu que o MARS podia aumentar a sobrevida em certos doentes com SHR e era uma medida com possível utilidade como ponte até ao transplante hepático. Para além disso, é uma técnica segura, podendo até ser aplicada a doentes em estado crítico, e o único efeito adverso observado foi uma ligeira trombocitopenia. Pouco tempo depois, um segundo estudo do mesmo autor (38), seguiu 8 doentes com SHR submetidos ao MARS e também obteve resultados satisfatórios. Verificou-se um aumento no débito urinário para valores superiores a 500 ml/dia em todos os doentes, uma melhoria hemodinâmica e a mobilização bem sucedida da ascite. Registou-se também uma melhoria da função hepática e cerebral. Dos doentes estudados, 3 faleceram no hospital mas todos os outros tiveram alta com um estado estável sendo que, 12 meses depois, todos eles se encontravam vivos. Um outro estudo, realizado por Bañares el al. (39), comparou o MARS aliado ao tratamento médico com o tratamento médico utilizado isoladamente e não verificou grandes diferenças entre as duas abordagens. Não houve um aumento da sobrevida no grupo que realizou MARS embora esta técnica tenha conferido uma melhoria da função renal e da encefalopatia hepática aos doentes. Os investigadores classificaram este resultado como “paradoxal” e, embora não tenham comprovado o porquê da sua ocorrência, propõem que tal se tenha devido ao facto dos benefícios proporcionados pelo MARS não serem suficientes para aumentar a sobrevida. A hipótese dos efeitos adversos do MARS contrabalançarem os seus efeitos benéficos também foi levantada mas não parece tão plausível já que esses efeitos adversos são escassos. Um estudo conduzido por Lavayssière et al. (40) avaliou 32 doentes e concluiu que o MARS podia efectivamente melhorar a função renal e até proporcionar uma recuperação renal completa em alguns casos.

A investigação levada a cabo por Wong et al. (41) em 6 doentes com SHR não obteve resultados muito satisfatórios. Desde logo, 2 dos doentes tiveram de interromper a terapia com MARS devido a hemorragias frequentes já que a sua contagem plaquetária baixou consideravelmente. A nível hemodinâmico, também não se verificaram alterações significativas após a introdução desta técnica. Para além disso, o MARS não se revelou eficaz na melhoria da função renal, o que contraria outros estudos realizados nos quais se verificou uma resposta positiva neste parâmetro. De facto, segundo Wong et al., os outros estudos poderão ter sido enviesados pelo efeito que o MARS tem em substâncias solúveis em água, como a creatinina. Isto faz com que haja uma redução considerável na concentração sanguínea desta substância enquanto a terapia está em curso. No entanto, no pós-MARS, ocorre uma nova subida da concentração de creatinina. Assim, pode-se inferir que esta técnica não teve influência na função renal, limitando-se a remover o indicador utilizado na sua avaliação. Outros medidores mais fiáveis, como a inulina ou o ácido hipúrico, permitiram demonstrar esta hipótese.

Posto isto, torna-se evidente que o MARS é ainda uma técnica controversa no seio da comunidade científica. O facto de ser um procedimento recente leva a que não exista muita evidência científica e, a que existe, está assente num seguimento de amostras com um número limitado de doentes. Assim sendo, são necessários mais estudos para estabelecer qual o papel que o MARS pode desempenhar, se é que algum, na abordagem do doente com SHR.

4.5. Sistema de Separação Fraccionada do Plasma e *Prometheus*

O Sistema de Separação Fraccionada do Plasma foi introduzido em 1999 por Falkenhagen et al. e, à semelhança do MARS, é uma forma de diálise que se direcciona à albumina. Pouco tempo depois foi desenvolvido o regime de diálise *Prometheus*, através da combinação do Sistema de Separação Fraccionada do Plasma com a hemodiálise de alto fluxo extracorporal. (42) O sangue do doente passa através de um cateter de lúmen duplo que o conduzirá a um circuito extracorporal. Aí atravessa um filtro de polissulfone permeável à albumina que apenas permite a passagem a moléculas menores que 250 kD. Assim, a albumina consegue ultrapassar facilmente já que tem cerca de 68 kD, mas moléculas maiores como o fibrinogénio não o conseguem fazer. O filtrado entra num segundo circuito, onde se junta à solução de cloreto de sódio isotónico aí presente, e passa por um conjunto de dois adsorventes que removem as toxinas ligadas à albumina. O primeiro (Prometh® 01) é uma resina neutra que extrai directamente as toxinas, enquanto o segundo (Prometh® 02) é um permutador de aniões que utiliza o cloreto presente no circuito para a remoção de toxinas carregadas negativamente, como a bilirrubina. O plasma purificado retorna então ao circuito primário onde um filtro de alto fluxo se encarrega da hemodiálise. Desta forma consegue-se também

uma remoção de substâncias tóxicas solúveis em água. O sangue é finalmente devolvido ao doente completando-se o ciclo. (43)

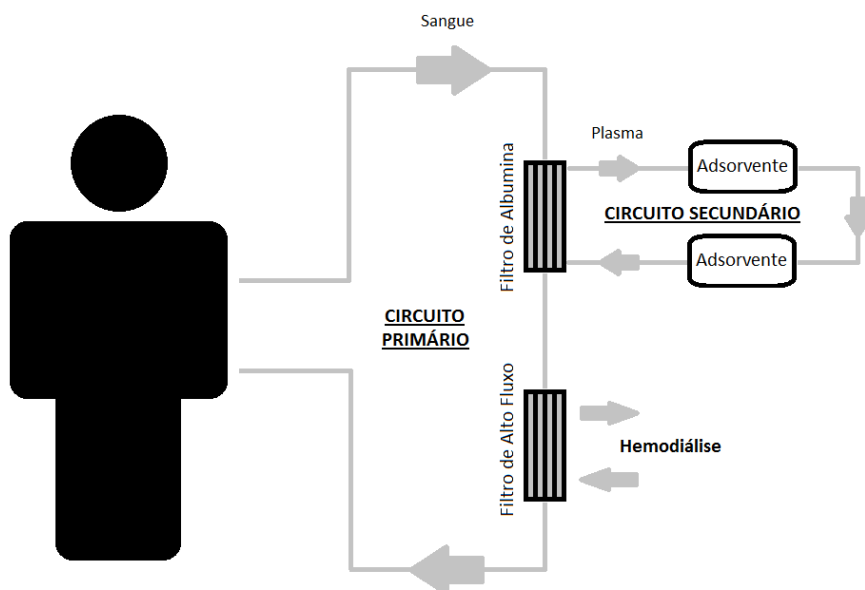


Figura 2 - Diagrama esquemático do *Prometheus*

Um estudo realizado em 2003 por Rifai et al. (42) estudou a aplicação do *Prometheus* em 11 doentes com agudização de uma insuficiência hepática crónica, naquela que foi a primeira utilização clínica desta técnica. Verificou-se uma mortalidade de 72% durante a hospitalização, que se terá ficado a dever às comorbilidades graves que os doentes apresentavam pois todas ocorreram, pelo menos, uma semana após a terapia e nenhuma teve ligação directa com ela. Num espaço de apenas 2 dias e com um máximo de 12 horas submetidos ao *Prometheus*, os doentes demonstraram uma diminuição significativa das concentrações séricas de bilirrubina conjugada, ácidos biliares, creatinina e ureia. No entanto, as classificações de encefalopatia hepática não registaram melhorias neste período de tempo tal como não se verificou uma diminuição da disfunção hepática pela classificação de Child-Pugh ou pelo INR. Uma diferença significativa do *Prometheus* é que a albumina ligada a toxinas é filtrada para o circuito secundário e submetida ao adsorvente, enquanto no MARS apenas as toxinas livres são filtradas o que, na teoria, se poderia traduzir numa menor eficácia do processo dialítico. Mas há também a desvantagem de poder haver uma menor eficácia na difusão com o maior tamanho das partículas, tal como se verifica na hemodiálise. Em termos de efeitos adversos, registou-se uma diminuição da pressão sanguínea em dois doentes com a ressalva de que ambos apresentaram uma infecção sistémica que poderá ter contribuído para a hipovolémia. De resto, a própria circulação extracorporeal do sangue terá tido impacto, como acontece noutras técnicas de diálise. Verificou-se também uma perda da albumina possivelmente relacionada com coagulação no circuito secundário e um aumento

leucocitário associado à activação na circulação extracorporal. No entanto, ao contrário do que acontece no MARS, não se observaram alterações na contagem plaquetária.

Dois anos depois, em 2005, um segundo estudo de Rifai et al. (43) acompanhou 10 doentes com SHR e chegou a resultados sobreponíveis aos do primeiro estudo. Verificou-se igualmente uma diminuição na concentração sérica da creatinina, da ureia e dos ácidos biliares. As classificações APACHE II, Child-Pugh e da encefalopatia hepática registaram melhorias discretas, mas não clinicamente significativas.

Em estudo retrospectivo levado a cabo por Evenepoel et al. (44) comparou doentes com agudização de insuficiência hepática crónica submetidos a MARS e a *Prometheus*. Em relação à eficácia do tratamento, ambos conseguiram diminuir eficazmente a concentração de toxinas séricas ligadas à albumina e solúveis em água. No entanto, o *Prometheus* leva vantagem já que, quer no tratamento único, quer no balanço geral, conseguiu uma diminuição mais pronunciada de todos os marcadores, com excepção dos ácidos biliares. O maior desfasamento verificou-se na bilirrubina. Ainda assim, não se atingiram valores que pudessem classificar esta diferença como estatisticamente significativa. A eficácia da destoxificação diminuiu com o tempo para ambos os métodos, mas no MARS foi onde se verificou uma queda mais óbvia. No que respeita à sobrevivência a 3 meses não se registaram diferenças, tendo sido de 50% em ambos. Ainda assim, 3 dos 4 sobreviventes do *Prometheus* receberam transplante hepático enquanto que, dos submetidos a MARS, nenhum recebeu transplante. No capítulo dos efeitos adversos, verificou-se em ambos uma diminuição não significativa na contagem de plaquetas. Porém, no grupo do MARS, dois doentes apresentaram hemorragia sendo que, num deles, registou-se uma trombocitopenia marcada. Nos doentes tratados com *Prometheus*, verificou-se uma diminuição substancial no nível de albumina sérica ao longo dos dias. Isto poderá relacionar-se com o coagulação no circuito secundário, tal como apontado por outros estudos. De facto, uma sessão teve de ser interrompida por esse motivo. Também se verificou, com o *Prometheus*, um prolongamento no Tempo de Protrombina que se poderá dever à progressão da doença hepática subjacente ou ao sequestro dos factores de coagulação no sistema.

Em 2007, Jung et al. (45) estudaram um doente submetido a *Prometheus* como terapia de ponte até ao transplante hepático, naquele que foi o maior período de tempo em que alguém foi sujeito a esta técnica. No total, a terapia prolongou-se por 51 dias com a realização de 23 sessões até que o doente foi finalmente submetido ao transplante com sucesso. Com o *Prometheus*, todas as sessões foram bem toleradas, não se verificaram variações relevantes na pressão sanguínea e conseguiu-se uma melhoria assinalável no estado geral do doente. A bilirrubina total sofreu uma rápida diminuição na primeira semana e continuou a diminuir posteriormente. Ao mesmo tempo, foi possível alcançar uma melhoria gradual na encefalopatia que, com 10 sessões ao longo de 3 semanas, passou do grau 3 para o grau 1. Contudo, a função renal não recuperou durante o tratamento e não se registaram efeitos na síntese hepática. Das complicações registadas assinala-se, desde logo, a coagulação dentro do

sistema de diálise, mais uma vez na linha do que já se tinha verificado noutras ocasiões. Ocorreu também um episódio de sépsis associado ao cateter por *Candida albicans*, na terceira semana do tratamento. O doente recuperou com sucesso dessa situação o que demonstra a eficácia do *Prometheus* na melhoria do seu estado geral. Verificou-se também um episódio de hemorragia colo-rectal por colite ulcerativa, podendo estar associado à colangite esclerosante primária. Outra explicação para esta ocorrência é a deficiência de factores de coagulação devido à insuficiência hepática, à heparina utilizada no internamento hospitalar ou à coagulação no circuito secundário do sistema de diálise, embora o estudo não levante esta última hipótese.

Em 2012, um estudo de grande envergadura, conhecido como HELIOS (46), foi apresentado. Trata-se de um ensaio prospectivo e randomizado, aplicado a 145 doentes com agudização de insuficiência hepática crónica. Da amostra total, 72 doentes foram submetidos ao *Prometheus* enquanto os restantes realizaram apenas a terapia médica standard. A sobrevida foi semelhante nos dois grupos estudados. Aos 28 dias, 66% dos doentes estavam vivos com o *Prometheus* e 63% com a terapia médica sendo que, mais tarde, aos 90 dias, os valores eram respectivamente de 47% e 38%. O porquê do *Prometheus* não ter aumentado a sobrevida é difícil de explicar mas várias hipóteses são colocadas. Em primeiro lugar, poderão ser necessárias mais sessões ou mais tempo por sessão já que, embora o *Prometheus* diminua o nível de bilirrubina, esta continua elevada em alguns doentes sugerindo uma destoxificação incompleta. Outra hipótese é de que o tempo entre o evento precipitante e o início da terapia com *Prometheus* tenha sido excessivo e é também possível que alguns dos doentes avaliados já se encontrassem no estágio final e irreversível da doença, comprometendo o resultado final. Entretanto, nos doentes com uma pontuação superior a 30 no MELD, verificou-se um claro aumento da sobrevida no grupo tratado com *Prometheus* (57% contra 42% da terapia médica aos 28 dias, e 48% contra 9% aos 90 dias). Isto sugere que alguns subgrupos de doentes possam beneficiar mais que outros pelo que são necessários estudos adicionais para esclarecer os factores de maior benefício à utilização do *Prometheus*. Analiticamente não se registaram grandes diferenças entre os dois grupos, à excepção da bilirrubina que diminuiu mais significativamente no grupo de doentes submetidos ao *Prometheus*. A frequência no aparecimentos de lesão renal aguda foi semelhante em ambos os grupos e os níveis de hemoglobina e de plaquetas também não diferiram. Quanto aos efeitos adversos, nos 72 doentes tratados com *Prometheus* verificaram-se 39 casos de coagulação no sistema extracorporal, 3 casos de hipertensão e um caso de hemorragia associada à utilização de heparina. Contudo, a frequência de efeitos adversos foi semelhante nos dois grupos pelo que se pode concluir que o *Prometheus* é uma técnica segura para o doente, mesmo se em estado crítico.

4.6. Transplante Hepático e Renal

O transplante hepático é considerado o único tratamento definitivo para o SHR. Através dele, é possível recuperar a função hepática o que se poderá traduzir depois num restabelecimento da função renal. No entanto, o grande problema dos doentes com SHR tipo 1 é a elevada taxa de mortalidade a que estão sujeitos o que faz com que muitos não resistam às listas de espera para transplante. Outro factor prognóstico importante é a função renal pré-transplante. Este parâmetro considera-se um preditor independente para o sucesso pós-cirúrgico e associa-se a um aumento na sobrevida do doente e do enxerto. (4) (24) A doença hepática alcoólica foi também associada à ineficácia do transplante, mas não se encontraram explicações para este acontecimento. (47) Assim sendo, as terapias de ponte discutidas anteriormente assumem um papel essencial como forma de manter o doente vivo e no melhor estado possível para que possa receber um novo fígado. Se o transplante hepático for conseguido, a sobrevida a 3 anos nos doentes tratados com terlipressina e albumina é semelhante à dos doentes cirróticos sem SHR. (3)

O papel do transplante hepático na interrupção do curso negativo característico do SHR é claro em muitos dos estudos realizados. Boyes et al. (48) concluíram que a sobrevivência a 180 dias era de 100% nos doentes submetidos a transplante hepático mas apenas de 34% nos restantes, isto se a terapia de ponte utilizada fosse terlipressina com albumina. Utilizando só albumina, os resultados mostraram ser semelhante, com 94% de sobrevida a 180 dias nos doentes submetidos a transplante e de 17% nos outros. No entanto, as elevadas taxas de sobrevivência reportadas referem-se a doentes onde se conseguiu uma reversão do SHR, o que nem sempre acontece. Um estudo realizado por Marik et al. (47) verificou uma resolução completa em apenas 58% dos doentes submetidos a transplante hepático ortotópico sendo que os restantes progrediram para insuficiência renal crónica. Uma explicação para isto poderia ser o uso do tacrólimus, que tem efeitos nefrotóxicos. Contudo, o fármaco não foi utilizado de imediato e os seus níveis sanguíneos foram monitorizados. O estudo de Wong et al. (49) verificou que 75,8% dos 62 doentes submetidos a transplante acabaram por recuperar a função renal. Mais uma vez se verifica que nem todos os doentes conseguem suplantar o SHR evoluindo, alguns deles, para insuficiência renal após o transplante. Contudo, a reversão da doença está mais uma vez associada a uma excelente sobrevida visto que, após 1 ano, 97% dos doentes permaneciam vivos. Assim, pode-se concluir que o transplante hepático não é uma garantia de reversão da doença mas, se esta for efectivamente conseguida, o desfecho parece ser favorável.

Face à escassez de órgãos em relação às necessidades, considerou-se a hipótese do transplante hepático de dadores vivos. De facto, esta abordagem poderia servir como forma de assegurar a função renal até ser realizado o transplante hepático de um dador cadáver. Contudo, pelos riscos pós-operatórios que os doentes com SHR correm e pela sua elevada mortalidade, especulou-se que o transplante hepático de dadores vivos pudesse não ser tão

eficaz como o de doadores cadáver. O estudo realizado por Goldaracena et al. (50) veio desmistificar um pouco esta ideia. Foram seguidos 30 doentes tratados com transplante hepático de doadores vivos e 90 doentes tratados com transplante hepático de doadores cadáver por um período mediano superior a 4 anos como forma de comparar os dois métodos. Verificou-se uma incidência de complicações comparável entre as duas formas de tratamento assim como uma mortalidade a 30 dias semelhante. O internamento na unidade de cuidados intensivos foi superior nos doentes que receberam transplantes de doadores cadáver, como seria de esperar. Por outro lado, nos que receberam transplantes de doadores vivos, verificou-se uma incidência superior de complicações biliares. A longo prazo, os dois métodos tiveram resultados similares no que respeita à sobrevida do enxerto e dos doentes transplantados. Para além disso, a diminuição nos níveis de creatinina também foi idêntica nos dois métodos, quer a curto, quer a longo prazo, indicando uma eficácia semelhante na recuperação da função renal. Tendo em conta estes resultados, pode considerar-se uma boa ideia encorajar o transplante hepático de doadores vivos a doentes que estejam em lista de espera para transplante.

Após o transplante hepático, nem todos os doentes recuperam a função renal, como já foi discutido anteriormente. Assim sendo, é oportuno pensar-se num duplo transplante de fígado e rim em certas situações. No entanto, face à escassez de órgãos, existe muita controvérsia acerca desta matéria e os candidatos a este tipo de intervenção devem ser muito bem seleccionados. Para isso, foram propostas várias linhas orientadoras, destacando-se a de Nadim et al. (51) elaborada em 2012 (tabela 5). Estes critérios deverão ser seguidos de modo a evitar ao máximo transplantes mal sucedidos.

Tabela 5 - Critérios para transplante hepático e renal simultâneo, segundo Nadim et al. (2012) (51)

-
1. Candidatos com Insuficiência Renal Aguda persistente por 4 semanas ou mais de um dos seguintes:
 - a. Lesão Renal Aguda no estágio 3, definida por critérios RIFLE modificados como, por exemplo, aumento da creatinina sérica basal para o triplo, creatinina sérica ≥ 4 mg/dl com um aumento agudo $\geq 0,5$ mg/dl ou em terapia de substituição renal
 - b. Taxa de Filtração Glomerular estimada ≤ 35 ml/min (equação MDRD-6) ou Taxa de Filtração Glomerular ≤ 25 ml/min (clearance de iotalamato)

 2. Candidatos com Doença Renal Crónica, como definida pela *National Kidney Foundation*, por 3 meses e com um dos seguintes:
 - a. Taxa de Filtração Glomerular estimada ≤ 40 ml/min (equação MDRD-6) ou Taxa de Filtração Glomerular ≤ 30 ml/min (clearance de iotalamato)
 - b. Proteinúria ≥ 2 g por dia
 - c. Biópsia renal com glomeruloesclerose global $> 30\%$ ou fibrose intersticial $> 30\%$.
 - d. Doença metabólica
-

5. Conclusão

Nas últimas décadas assistiu-se a uma evolução científica no que diz respeito à compreensão do SHR, embora ainda hajam várias dúvidas acerca da sua fisiopatologia. Também surgiram novas abordagens terapêuticas que permitem a mais doentes sobreviver durante um período de tempo suficiente para alcançarem a meta do transplante hepático.

Apesar de tudo isto, o SHR continua a ser uma doença sombria, com um mau prognóstico e com uma sobrevida muito curta. Isto é válido especialmente nos doentes que não são transplantados e naqueles que não respondem totalmente a este tratamento. De facto, o transplante hepático continua a ser a única hipótese de tratamento definitivo para um doente com SHR. Tratando-se de um método radical e agressivo, acaba por demonstrar, por si só, a inabilidade actual em lidar com este problema. Provavelmente, enquanto a fisiopatologia por detrás do SHR não for completamente dissecada, será difícil encontrar um método farmacológico que actue directamente na causa e não apenas nos sintomas. Quando, e se, isso acontecer, o transplante hepático poderá, finalmente, passar para segundo plano na abordagem do doente com SHR. Assim, compreende-se que um dos desafios actuais seja explicar esta doença por completo o que será evidentemente difícil, dada a sua natureza multifactorial e os inúmeros mediadores químicos que se pensa estarem envolvidos.

Outro aspecto importante que necessita de estudos adicionais é a comparação da eficácia que as várias terapias de ponte têm no aumento da sobrevida do doente. Algumas delas, como o *Prometheus*, são relativamente recentes pelo que ainda não há muitos estudos prospectivos acerca dessa matéria. Quando se trata de comparar os efeitos benéficos a longo prazo com as outras terapêuticas mais antigas, esse *deficit* acentua-se. A meta deverá ser o desenvolvimento de *guidelines* que orientem os profissionais de saúde na escolha da forma de tratamento mais adequada para cada doente em particular. É importante que se consiga triar eficazmente os casos que melhor irão responder a cada terapêutica. Só dessa forma será possível aumentar a percentagem de doentes que recebem o transplante hepático bem como a sobrevida geral dos portadores de SHR. Para isso, serão necessários estudos mais individualizados e direccionados particularmente a esse propósito.

É também de salientar a atenção que deverá ser prestada ao combate das listas de espera para transplante. No SHR, particularmente no tipo 1, são um entrave que custa anos de vida a muitos dos doentes. O transplante hepático de dadores vivos é uma hipótese que deveria ser ponderada em algumas situações.

Em suma, fica claro que o SHR é uma patologia onde há uma acentuada margem para o progresso científico. Para além disso, esse progresso tem um grande potencial benéfico dado o seu mau prognóstico e a sua incidência significativa. Assim sendo, espera-se que possam

existir mais estudos bem como estratégias de tratamento inovadoras, de modo a poder proporcionar aos doentes com SHR uma nova esperança de superar a sua patologia.

Referências Bibliográficas

1. Magriço R, Mateus A, Ramos A. What's new in hepatorenal syndrome? An updated review for the nephrologist. *Port J Nephrol Hypert.* 2013;27(4):249-60.
2. Ginès A, Escorsell A, Ginès 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(1):229-36.
3. Ng C, Chan M, Tai M, Lam C. Hepatorenal Syndrome. *Clin Biochem Rev.* 2007;28:11-7.
4. Wadei H, Mai M, Ahsan N, Gonwa T. Hepatorenal Syndrome: Pathophysiology and Management. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006;1:1066-79.
5. Arroyo V, Ginès P. Hepatorenal Syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 1999;10:1833-39.
6. Ginès P, Guevara M, Arroyo V, Rodes J. Hepatorenal syndrome. *Lancet.* 2003;362:1819-27.
7. Dundar H, Yilmazlar T. Management of hepatorenal syndrome. *World J Nephrol.* 2015;4(2):277-86.
8. Arroyo V, Terra C, Ginès P. Advances in the pathogenesis and treatment of type-1 and type-2 hepatorenal syndrome. *J Hepatol.* 2007;46:935-46.
9. Gilbert S, Weiner D, Gipson D, Perazella M, Tonelli M. *National Kidney Foundation Primer on Kidney Diseases.* 6th ed. Boston: Elsevier Health Sciences; 2014.
10. Prabhu M, Sukanya B, Pai B, Reddy S. The hepatorenal syndrome - a review. *G Ital Nefrol.* 2014;31(3).
11. Møller S, Henriksen H. Review article: pathogenesis and pathophysiology of hepatorenal syndrome-is there scope for prevention?. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;20 Suppl 3:31-41.
12. Ming Z, Smyth D, Lauth W. Decreases in portal flow trigger a hepatorenal reflex to inhibit renal sodium and water excretion in rats: role of adenosine. *Hepatology.* 2002;35:167-75.
13. International Club of Ascites. Guidelines - Definition of Type-1 Hepatorenal Syndrome. [Internet]. [citado a 2015 Nov 23]. Disponível em: <http://www.icascites.org/about/guidelines/>.
14. Fabrizi F, Aghemo A, Messa P. Hepatorenal syndrome and novel advances in its management. *Kidney Blood Press Res.* 2013;37(6):588-601.
15. Barbano B, Sardo L, Gigante A, Gasperini M, Liberatori M, Giraldi G, et al. Pathophysiology, diagnosis and clinical management of hepatorenal syndrome: from classic to new drugs. *Curr Vasc Pharmacol.* 2014;12(1):125-35.
16. Kiser T. Hepatorenal Syndrome. *Int J Clin Med.* 2014;5:102-10.
17. McGuire B, Julian B, Bynon J, Cook W, King S, Curtis J, et al. Brief communication: Glomerulonephritis in patients with hepatitis C cirrhosis undergoing liver transplantation. *Ann Intern Med.* 2006;144(10):735-41.
18. Rajekar H, Chawla Y. Terlipressin in hepatorenal syndrome: Evidence for present

- indications. *J Gastroenterol Hepatol.* 2011;26 Suppl 1:109-14.
19. Munoz S. The hepatorenal syndrome. *Med Clin N Am.* 2008;92:813-37.
 20. Durand F, Graupera I, Ginès P, Olson J, Nadim M. Pathogenesis of Hepatorenal Syndrome: Implications for Therapy. *Am J Kidney Dis.* 2016;67(2):318-28.
 21. Follo A, Llovet J, Navasa M, Planas R, Forns X, Francitorra A, et al. Renal impairment after spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors and prognosis. *Hepatology.* 1994;20:1495-501.
 22. Hsu S, Huang H. Management of ascites in patients with liver cirrhosis: recent evidence and controversies. *J Chin Med Assoc.* 2013;76(3):123-30.
 23. Biecker E. Diagnosis and therapy of ascites in liver cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2011;17(10):1237-48.
 24. Low G, Alexander G, Lomas D. Hepatorenal Syndrome: Aetiology, Diagnosis, and Treatment. *Gastroenterol Res Pract.* 2015;20(70):12.
 25. Hartleb M, Gutkowski K. Kidneys in chronic liver diseases. *World J Gastroenterol.* 2012;18:3035-49.
 26. Madan K, Mehta A. Management of renal failure and ascites in patients with cirrhosis. *Int J Hepatol.* 2011:1-7.
 27. Baraldi O, Valentini C, Donati G, Comai G, Cuna V, Capelli I, et al. Hepatorenal syndrome: Update on diagnosis and treatment. *World J Nephrol.* 2015;4(5):511-20.
 28. Turban S, Thuluvath P, Atta M. Hepatorenal syndrome. *World J Gastroenterol.* 2007;13(30):4046-55.
 29. Cavallin M, Fasolato S, Marengo S, Piano S, Tonon M, Angeli P. The Treatment of Hepatorenal Syndrome. *Dig Dis.* 2015;33:548-54.
 30. Kalambokis G, Economou M, Fotopoulos A, Al Bokharhii J, Pappas C, Katsaraki A, et al. The effects of chronic treatment with octreotide versus octreotide plus midodrine on systemic hemodynamics and renal hemodynamics and function in nonazotemic cirrhotic patients with ascites. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:879-85.
 31. Cavallin M, Kamath P, 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.
 32. Rössle M, Gerbes A. TIPS for the treatment of refractory ascites, hepatorenal syndrome and hepatic hydrothorax: a critical update. *Gut.* 2010;59(7):988-1000.
 33. Siramolpiwat S. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts and portal hypertension-related complications. *World J Gastroenterol.* 2014;20(45):16996-7010.
 34. Angeli P, Morando F. Optimal management of hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis. *Hep Med: Evidence Res.* 2010;2:87-9.
 35. Zhang Z, Maddukuri G, Jaipaul N, Cai C. Role of renal replacement therapy in patients with type 1 hepatorenal syndrome receiving combination treatment of vasoconstrictor plus albumin. *J Crit Care.* 2015;30: 969-74.

36. Cerda J, Tolwani A, Gibney N, Tiranathanagul K. Renal replacement therapy in special settings: extracorporeal support devices in liver failure. *Semin Dial.* 2011;24:197-202.
37. Mitzner S, Stange J, Klammt S, Risler T, Erley C, Bader B, et al. Improvement of hepatorenal syndrome with extracorporeal albumin dialysis MARS: results of a prospective, randomized, controlled clinical trial. *Liver Transpl.* 2000;6:277-86.
38. Mitzner S, Klammt S, Peszynski P, Hickstein H, Korten G, Stange J, et al. Improvement of Multiple Organ Functions in Hepatorenal Syndrome During Albumin Dialysis with the Molecular Adsorbent Recirculating System. *Ther Apher.* 2001;5:417-22.
39. Bañares R, Nevens R, Larsen F, Jalan R, Albillos A, Dollinger M, et al. Extracorporeal albumin dialysis with the molecular adsorbent recirculating system in acute-on-chronic liver failure: the RELIEF trial. *Hepatology.* 2013;57:1153-62.
40. Lavayssière L, Kallab S, Cardeau-Desangles I, Nogier M, Cointault O, Barange K, et al. Impact of molecular adsorbent recirculating system on renal recovery in type-1 hepatorenal syndrome patients with chronic liver failure. *Journal of Gastroenterology and Hepatology.* 2013;28:1019-24.
41. Wong F, Raina N, Richardson R. Molecular adsorbent recirculating system is ineffective in the management of type 1 hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis with ascites who have failed vasoconstrictor treatment. *Gut.* 2010;59:381-86.
42. Rifai K, Ernst T, Kretschmer U, Bahr M, Schneider A, Hafer C, et al. Prometheus-a new extracorporeal system for the treatment of liver failure. *J Hepatol.* 2003;39(6):984-90.
43. Rifai K, Ernst T, Kretschmer U, Hafer C, Haller H, Manns M, et al. The Prometheus device for extracorporeal support of combined liver and renal failure. *Blood Purif.* 2005;23(4):298-302.
44. Evenepoel P, Laleman W, Wilmer A, Claes K, Kuypers D, Bammens B, et al. Prometheus versus molecular adsorbents recirculating system: comparison of efficiency in two different liver detoxification devices. *Artif Organs.* 2006;30(4):276-84.
45. Jung O, Asbe-Vollkopf A, Betz C, Caspary W, Geiger H, Faust D. Long-term therapy of acute chronic liver failure to successful transplantation with an extracorporeal liver support system. *Z Gastroenterol.* 2007;45(1):21-4.
46. Kribben A, Gerken G, Haag S, Herget-Rosenthal S, Treichel U, Betz C, et al. Effects of fractionated plasma separation and adsorption on survival in patients with acute-on-chronic liver failure. *Gastroenterology.* 2012;142(4):782-89.
47. Marik P, Wood K, Starzl T. The course of type 1 hepatorenal syndrome post liver transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21(2):478-82.
48. Boyer T, Sanyal A, Garcia-Tsao G, Regenstein F, Rossaro L, Appenrodt B, et al. Impact of liver transplantation on the survival of patients treated for hepatorenal syndrome type 1. *Liver Transpl.* 2011;17(11):1328-32.
49. 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 Transpl.* 2015;21(3):300-7.
50. Goldaracena N, Marquez M, Selzner N, Spetzler V, Cattal M, Greig P, et al. Living vs. deceased donor liver transplantation provides comparable recovery of renal function in patients with hepatorenal syndrome: a matched case-control study. *Am J Transplant.*

2014;14(12):2788-95.

51. Nadim M, Sung R, Davis C, Andreoni K, Biggins S, Danovitch G, et al. Simultaneous liver-kidney transplantation summit: current state and future directions. *Am J Transplant.* 2012;12(11):2901-8.
52. Ginès P, Schrier R. Renal Failure in Cirrhosis. *N Engl J Med.* 2009;361:1279-90.
53. Pipili C, Cholongitas E. Renal dysfunction in patients with cirrhosis: where do we stand?. *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 2014;5(3):156-68.
54. Fernandez J, Arroyo V. Novel definition of hepatorenal syndrome: Clinical consequences. *Front Gastrointest Res.* 2011;28:122-9.
55. Rifai K, Manns M. Review article: clinical experience with Prometheus. *Ther Apher Dial.* 2006;10(2):132-7.
56. Rifai K. Fractionated plasma separation and adsorption: current practice and future options. *Liver Int.* 2011;31(Suppl.3):13-5.
57. Nadim M, Genyk Y, Tokin C, Fieber J, Ananthapanyasut W, Ye W, et al. Impact of the etiology of acute kidney injury on outcomes following liver transplantation: acute tubular necrosis versus hepatorenal syndrome. *Liver Transpl.* 2012;18(5):539-48.
58. Arroyo V, Ginès P, Gerbes A, Dudley F, Gentilini P, Laffi G, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology.* 1996;23:164-76.

Anexo

Critérios para Lesão Renal Aguda Segundo o ICA (20)

Table 1. Criteria for Definition and Classification of AKI

AKI Definition	AKI Stages by Scr Criteria			AKI Stages by Urine Output Criteria			
	1	2	3	1	2	3	
AKIN ⁴ (2007)	↑ in Scr by ≥0.3 mg/dL within 48 h; or ↑ in Scr to ≥1.5 × baseline within 48 h; or UO < 0.5 mL/kg/h for 6 h	↑ by ≥0.3 mg/dL within 48 h or to ≥1.5-2 × baseline	↑ to 2-3 × baseline	↑ to 3 × baseline; or to >4 mg/dL with an acute increase > 0.5 mg/dL; or on RRT	<0.5 mL/kg/h for 6-12 h	<0.5 mL/kg/h for 12 h	<0.3 mL/kg/h for 24 h; or anuria for 12 h
KDIGO ⁵ (2012)	↑ in Scr by ≥0.3 mg/dL within 48 h; or ↑ in Scr to ≥1.5 × baseline, which is known or presumed to have occurred within the prior 7 d; or UO < 0.5 mL/kg/h for 6 h	↑ by ≥0.3 mg/dL within 48 h or to ≥1.5-2 × baseline	↑ to 2-3 × baseline	↑ to 3 × baseline; or to >4 mg/dL with an acute increase > 0.5 mg/dL; or on RRT	<0.5 mL/kg/h for 6-12 h	<0.5 mL/kg/h for 12 h	<0.3 mL/kg/h for 24 h; or anuria for 12 h
ADQI ⁶ (2010): AKI in Cirrhosis	↑ in Scr by ≥0.3 mg/dL within 48 h; or ↑ in Scr to ≥1.5 × baseline; HRS-1 is a specific form of AKI	↑ by ≥0.3 mg/dL within 48 h or to ≥1.5-2 × baseline	↑ to 2-3 × baseline	↑ to 3 × baseline; or to >4 mg/dL with an acute increase > 0.5 mg/dL; or on RRT	—	—	—
ICA ¹² (2015): AKI in Cirrhosis	↑ in Scr by ≥0.3 mg/dL within 48 h; or ↑ in Scr by ≥50% from baseline that is known or presumed to have occurred within the prior 7 d	↑ by ≥0.3 mg/dL within 48 h or to ≥1.5-2 × baseline	↑ to 2-3 × baseline	↑ to 3 × baseline; or to >4 mg/dL with an acute increase > 0.5 mg/dL; or on RRT	—	—	—

Abbreviations: ADQI, Acute Dialysis Quality Initiative; AKI, acute kidney injury; AKIN, Acute Kidney Injury Network; HRS, hepatorenal syndrome; ICA, International Club of Ascites; KDIGO, Kidney Disease: Improving Global Outcomes; RRT, renal replacement therapy; Scr, serum creatinine; UO, urine output.