

## RESUMO

A síndrome hepato-renal consiste no desenvolvimento de falência renal funcional, em pacientes com doença hepática em estádios avançados e disfunção circulatória severa. Esta complicação assenta numa intensa vasoconstrição renal, secundária a um quadro de intensa vasodilatação arterial esplâncnica e a um débito cardíaco reduzido.

O prognóstico é caracteristicamente sombrio, apesar da natureza funcional da síndrome.

Reconhecem-se dois tipos distintos de síndrome hepato-renal: a síndrome hepato-renal tipo-1 que é uma forma aguda com a menor sobrevida e o tipo-2 que é uma forma mais crónica e de prognóstico menos ominoso.

Os mais recentes avanços na compreensão dos mecanismos fisiopatológicos permitiram introduzir novas opções terapêuticas. Os agentes vasoconstritores, como a terlipressina, a midodrina ou a noradrenalina, em associação com a infusão de albumina, proporcionam uma melhoria na função renal, podendo estabelecer uma “ponte” para o transplante hepático.

O *transjugular intrahepatic porto-systemic shunt* ao reduzir a pressão portal e a actividade simpática associada à hipertensão portal, conduz a uma melhoria da função renal.

Os sistemas de suporte hepático extracorporal, baseados na destoxificação de substâncias vasoactivas veiculadas pela albumina, têm revelado resultados positivos.

A transplantação hepática, no entanto, permanece ainda como o único tratamento efectivo desta entidade clínica.

**Palavras-chave:** Síndrome hepato-renal; Cirrose hepática; Falência renal; Agentes vasoconstritores; *Transjugular intrahepatic porto-systemic shunts*; Transplante hepático.

## ABSTRACT

Hepato-renal syndrome is the development of functional renal failure, in patients with advanced stages of liver disease and severe circulatory dysfunction. This complication is characterized by an intense renal vasoconstriction, secondary to an intense splanchnic vasodilatation and reduced cardiac output.

Prognosis is extremely poor, despite the functional nature of this syndrome.

There are two known different types of hepato-renal syndrome: the type-1 hepato-renal syndrome, which has a rapid evolution and the least survival and type-2 hepato-renal syndrome, which is a more chronic form, with a less ominous prognosis.

The most recent advances in the comprehension of the pathophysiological mechanisms, allowed the introduction of new therapeutic options. Vasoconstrictor agents, such as terlipressin, midodrine or norepinephrine, in association with albumin infusion, lead to an improvement in renal function, establishing a bridge for liver transplant.

Transjugular intra-hepatic porto-systemic shunt leads to an improvement in renal function, by reducing portal pressure and the sympathetic activity associated with portal hypertension.

Extra-corporal liver support systems, based on detoxification of albumin-bound toxins, have shown positive results.

Live transplant, however, still remains the only effective treatment of this clinic entity.

**Keywords:** Hepato-renal syndrome; Liver cirrhosis; Renal failure; Vasoconstrictor agents; Transjugular intrahepatic portosystemic shunts; Liver transplantation.

## ÍNDICE

<b>I.</b>	Introdução_____	<b>5</b>
<b>II.</b>	Definição_____	<b>6</b>
<b>III.</b>	Apresentação clínica e classificação_____	<b>7</b>
<b>IV.</b>	Epidemiologia_____	<b>9</b>
<b>V.</b>	Factores precipitantes_____	<b>11</b>
<b>VI.</b>	Diagnóstico_____	<b>15</b>
<b>VII.</b>	Fisiopatologia_____	<b>21</b>
	<b>1.</b> Vasodilatação arterial esplâncnica_____	<b>24</b>
	<b>2.</b> Redução do débito cardíaco_____	<b>25</b>
	<b>3.</b> Mediadores endógenos_____	<b>27</b>
	<b>4.</b> Estimulação da actividade do sistema nervoso simpático renal_____	<b>29</b>

<b>VIII.</b>	Tratamento	<b>30</b>
1.	Medidas terapêuticas gerais	<b>30</b>
2.	SHR TIPO-1	<b>33</b>
2.1.1.	Terlipressina e albumina	<b>34</b>
2.1.2.	Noradrenalina e albumina	<b>35</b>
2.1.3.	Octreótido	<b>36</b>
2.2.	TIPS	<b>37</b>
3.	SHR TIPO-2	<b>38</b>
3.1.	TIPS	<b>39</b>
4.	Outros fármacos	<b>40</b>
5.	Sistemas de suporte hepático artificiais	<b>40</b>
6.	Terapêutica de substituição renal	<b>41</b>
7.	Transplante hepático	<b>42</b>
<b>IX.</b>	Conclusão	<b>45</b>
<b>X.</b>	Referências bibliográficas	<b>48</b>

## I. INTRODUÇÃO

A síndrome hepatorenal (SHR) é uma complicação *major* que ocorre na cirrose avançada. Caracteriza-se por ser uma forma funcional e potencialmente reversível de falência pré-renal, que se desenvolve em pacientes com doença hepática em estádios avançados. Esta acompanha-se de anomalias na circulação arterial e na actividade dos sistemas endógenos vasoactivos [2].

Dentro das complicações das hepatopatias avançadas, a síndrome hepato-renal assume o lugar da mais séria e mais comprometedora para a vida.

A designação SHR foi empregue pela primeira vez em 1932 por Helwig e col., para referirem a falência renal aguda (FRA) decorrente da intervenção cirúrgica das vias biliares [3], tendo depois sido amplamente aplicada em diversos artigos na descrição de falências renais e hepáticas sincrónicas e severas [4]. Actualmente, o termo está reservado para definir unicamente a falência renal desenvolvida em pacientes com cirrose e hipertensão portal sinusoidal severa [2].

Na segunda metade do séc. XIX, Flint mostrou, baseando-se em estudos anatomomorfológicos post-mortem de pacientes cirróticos com falência renal, a ausência de alterações histológicas a nível renal [5].

No ano de 1877, foi reportado por Frerichs uma relação entre a doença hepática e o compromisso da função renal, através da observação de oligúria em pacientes com ascite [6].

Hecker e Sherlock fizeram no século seguinte, em 1956, a primeira referência a esta síndrome, com a descrição de um quadro de oligúria progressiva, hiponatrémia e baixos níveis de excreção urinária de sódio, na ausência de proteinúria [7].

Na década de 60 e 70 vários estudos experimentais abordaram o carácter funcional da síndrome, destacando-se o realizado por Koppel e col.. Estes autores transplantaram rins de dadores cadáveres com SHR, em pacientes com insuficiência renal de etiologias distintas e

constataram que os pacientes receptores recuperaram a capacidade funcional renal [8]. Iwatsuki e col. reiteraram esta evidência, quando realizaram a transplantação hepática em pacientes com SHR, tendo estes readquirido a funcionalidade renal [9]. Esta característica é corroborada pelo facto de não existirem alterações histológicas a nível renal.

Entre 1967 e 1970 foi dado mais um passo com a revelação da intervenção da vasoconstrição renal na fisiopatologia da SHR. Schroeder salientou o papel da hiperactivação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) na génese da síndrome [10].

Em 1979, Boyer e col. foram determinantes na compreensão da manutenção da perfusão renal, quando verificaram que a administração de anti-inflamatórios não-esteróides a cirróticos com ascite, provocara a redução do fluxo sanguíneo renal e da taxa de filtração glomerular (TFG) [11]. Estudos ulteriores vieram propor, sem embora terem sido confirmados, que a falência renal em cirróticos se deve à redução da síntese renal de prostaglandinas vasodilatadoras, ao mesmo tempo que sistemas de vasoconstrição renal são excessivamente activados [10].

## **II. DEFINIÇÃO**

A SHR é uma síndrome potencialmente reversível, que ocorre em pacientes com cirrose, ascite e falência hepática. É caracterizada pela deterioração da função renal, com alterações significativas na função cardiovascular e intensa actividade dos sistemas vasoactivos endógenos, nomeadamente do sistema nervoso simpático e do sistema renina-angiotensina.

A nível renal há vasoconstrição marcada que resulta no declínio da taxa de filtração glomerular, enquanto na circulação sistémica há uma diminuição das resistências vasculares

correspondente à vasodilatação arterial esplâncnica e periférica. Os pacientes com hepatite alcoólica e falência hepática aguda podem manifestar uma síndrome semelhante [12].

### III. APRESENTAÇÃO CLÍNICA E CLASSIFICAÇÃO

A SHR ocorre em pacientes que desenvolvem falência renal, reflectindo os distúrbios circulatórios provocados num quadro de falência hepática.

Esta complicação pode assumir uma de duas configurações clinicamente diferentes, nomeadamente, o tipo-1 com um carácter agudo e o tipo-2 com um carácter crónico (tabela 1). Esta classificação tem por base critérios temporais, o perfil fisiopatológico, a apresentação clínica e o prognóstico.

O tipo-1 é caracterizado pela rápida progressão da falência renal, com uma elevada taxa de mortalidade, e é definido pela duplicação da concentração inicial da creatinina sérica, até níveis superiores a 226  $\mu\text{mol/l}$  (2,5 mg/dl), num período inferior a 2 semanas [2, 13].

O seu aparecimento pode ocorrer espontaneamente, mas ordinariamente está associado a um evento precipitante. Neste incluem-se as infecções bacterianas, da qual se destaca a peritonite bacteriana espontânea (PBE). Há ainda outros eventos precipitantes, como são as hemorragias digestivas, as cirurgias *major* e as hepatites alcoólicas agudas [14-16]. A insuficiência hepática pode resultar de uma hepatite viral aguda, do uso de drogas hepatotóxicas (paracetamol; hepatite idiopática induzida por drogas) ou ainda por isquémia a nível hepático [17]. A SHR instala-se comumente num quadro de uma deterioração súbita da função circulatória, caracterizado por hipotensão com activação de sistemas vasoconstritores, podendo estar associada disfunção cardíaca, hepática e/ou neurológica [18].

Este tipo da SHR ostenta um prognóstico francamente sombrio, com aproximadamente metade dos doentes, a morrerem dentro de 1 a 2 semanas após o estabelecimento do seu diagnóstico [13, 17, 19].

O tipo-2 é caracterizado por uma falência renal moderada, em que há um aumento lento e gradual da concentração da creatinina sérica, até valores que não ultrapassam os 2,5 mg/dl, com uma redução gradual da TFG [18]. Encontram-se presente sinais e sintomas de falência hepática e também de hipotensão arterial, embora mais ténues que os encontrados nos pacientes com tipo-1.

A clínica predominante é a ascite severa, caracterizada pela ausência de resposta aos diuréticos, sendo assim designada por “ascite refractária”. Pode surgir espontaneamente, ou, por outro, lado ser precedida por um evento precipitante [18].

O tipo-2, em oposição ao tipo-1, associa-se a um melhor prognóstico. O tempo de sobrevida médio está compreendido entre várias semanas até 6 meses, sendo menor que o dos pacientes cirróticos não-azotémicos com ascite, mas, por outro lado, superior aos pacientes com SHR tipo-1 [18, 20].

Uma percentagem relevante destes doentes pode evoluir para o tipo-1. Isto verifica-se com o surgimento de um evento precipitante, nos pacientes que não são submetidos a transplante, ou naquele em que, apesar da instituição de terapêutica, não se obtém o controlo da hepatopatia subjacente, bastando para isso que haja progressão da falência hepática [17].



---

**Tabela 1. Tipos clínicos da SHR [18, 19]**

**Tipo-1:**

Rápida progressão da deterioração da função renal;

Duplicação da concentração inicial da creatinina sérica, até níveis superiores a 226 $\mu$ mol/l (2,5mg/dl), num período inferior a 2 semanas;

Geralmente induzido por um evento precipitante, apesar de poder surgir espontaneamente;

Mau prognóstico;

Padrão clínico: falência renal aguda.

---

**Tipo-2:**

Progressão lenta e falência renal moderada e estável;

Aumento lento e gradual da concentração da creatinina sérica, com valores compreendidos entre 1,25 mg/dl e 2,5 mg/dl;

Aparece espontaneamente, embora possa ser precedida por um factor precipitante;

Prognóstico melhor que o tipo-1;

Padrão clínico: ascite refractária.

---

#### **IV. EPIDEMIOLOGIA**

Até ao momento, ainda não foram realizados estudos epidemiológicos que permitam estabelecer com rigor a incidência da SHR em doentes com hepatopatia crónica. [21].

Na literatura disponível há diversos estudos, no entanto já com vários anos, mais concretamente, elaborados antes da standardização dos critérios de diagnóstico da SHR estabelecidos pelo “International Ascites Club” (I.A.C.), pelo que, apresentam os resultados com viéses, por terem sido incluídos pacientes que não respeitam os actuais critérios [22-25].

Atendendo a isto, no maior estudo retrospectivo alguma vez feito, datado de 1993, Ginès e col., através de 234 pacientes não-azotémicos com hepatopatia que apresentavam ascite e cirrose, estimaram que a probabilidade cumulativa de desenvolvimento da SHR, ao fim de um ano, era de 18% e podia alcançar os 39% no final de 5 anos [25]. Estudos posteriores corroboraram estes valores [26]. A sobrevivência média, após a instalação da síndrome HR tipo-1, cinge-se a quinze dias se não for alvo de tratamento [27]. Por outro lado, após instalação da síndrome tipo-2 é de 50% ao fim de 6 meses [27].

Moreau e col., em 2002, numa análise retrospectiva multicêntrica de 423 indivíduos cirróticos com FRA, demonstraram que as causas mais comuns desta eram a falência pré-renal e a necrose tubular aguda (NTA), com 32% e 35 %, respectivamente. Em 20 % dos casos a causa era atribuída à SHR tipo-1 e em 6,6 % à SHR tipo-2 [28]. Recentemente, Wong e col. mostraram, embora numa série menor, que a SHR desenvolveu-se em 48% dos pacientes cirróticos que estavam a efectuar diálise e aguardavam transplante hepático [29] (tabela 2).

Os doentes que se apresentam clinicamente e laboratorialmente com uma taxa reduzida de depuração de água, uma baixa osmolaridade, uma hiponatremia diluicional, assim como uma franca retenção de sódio, parecem ter uma correlação maior com o aparecimento da SHR [6, 30, 31].

Ginès e col. sugeriram que, tanto a escala de Child-Pugh, como os testes laboratoriais da função hepática, não têm aparentemente valor preditivo no surgimento da SHR [25].

Nos doentes cirróticos que são hospitalizados, a incidência da SHR situa-se nos 10% [26]. Aproximadamente um quinto (17%) dos pacientes com ascite que são admitidos no hospital apresenta a SHR. E aumenta para 50% a identificação da SHR, nos estudos histopatológicos *post-mortem*, de pacientes cirróticos que faleceram no decurso de uma falência hepática [6, 30, 31].

**Tabela 2. Principais causas de falência renal aguda em pacientes cirróticos [28]**

Causas pré-renais	32%
<b>Síndrome hepato-renal</b>	<b>26,6%</b>
Causa renal (Necrose tubular aguda)	35%

## V. FACTORES PRECIPITANTES

Numa parte dos pacientes que desenvolve a SHR, identifica-se um ou mais factores, que traduzem um risco acrescido para o desenvolvimento da síndrome. Na outra parte, não são identificáveis esses factores, pelo que se deduz que a síndrome se desenvolve espontaneamente [32, 33].

O primeiro grupo é constituído maioritariamente por doentes com SHR tipo-1 e por uma minoria de doentes com SHR tipo-2. Em mais de 70 % dos doentes com SHR tipo-1 identifica-se um evento precipitante, mas mais do que um pode ocorrer em cada paciente.

Os referidos factores compreendem as infecções bacterianas as paracenteses de grande volume (superiores a 5 litros) sem infusão de albumina, hemorragias digestivas e hepatite alcoólica aguda [15, 34] (fig. 1).

No que respeita às infecções bacterianas, em doentes cirróticos, destaca-se a PBE. Nesta que foi evidenciada uma clara relação cronológica e patogénica com a SHR [15, 34]. Esta condição caracteriza-se pela infecção espontânea do líquido ascítico, maioritariamente por bactérias de origem entérica, frequentemente Gram-negativas, na ausência de perfuração intestinal ou outras infecções de órgãos intra-abdominais[15, 34]. Aproximadamente 20 a

30% destes pacientes desenvolvem uma SHR, geralmente do tipo-1, durante, ou imediatamente após a resolução da infecção [21, 35-39].

Nasaka e col. defendem que a indução da SHR a partir da PBE ocorre através de várias etapas. A libertação de citocinas conduz a uma deterioração da função circulatória, com consequente estimulação do SRAA e do sistema simpático, o que leva a um aumento da vasoconstrição renal. O agravamento da hipoperfusão renal e a evolução do processo isquémico conduz a um ciclo intra-renal, em que é favorecido o aumento da produção de vasodilatadores renais e a libertação de factores vasoconstritores renais [40, 41]. Este ciclo pode determinar que em certos casos, mesmo que sejam corrigidos os factores precipitantes subjacentes, o desenvolvimento da SHR seja irreversível. Por outro lado, a falência da função renal na PBE pode ser decorrente da deterioração da função cardíaca, resultante do desenvolvimento da cardiomiopatia séptica ou por agravamento de uma eventual cardiomiopatia cirrótica latente [16].

As paracenteses terapêuticas, quando são efectuadas sem a infusão de expansores plasmáticos, podem constituir um factor precipitante da SHR [42]. Esta ocorre em 15% das situações em que há drenagem de mais de 5 litros de líquido ascítico, sem a devida expansão plasmática com albumina, acabando por evoluir, em regra, para a SHR tipo-1. Se o doente tiver uma hepatite alcoólica aguda, a probabilidade da mesma situação ocorrer eleva-se para 25% [25, 43].

Outro factor precipitante é a ocorrência de hemorragia digestiva. Perante uma hemorragia de volume equiparável, a probabilidade de se precipitar uma FRA e assim se desenvolver uma SHR, é superior nos doentes cirróticos (8%), relativamente aos dos indivíduos sem afecções hepáticas. Numa proporção considerável de casos, no decurso da hemorragia digestiva aguda, a FRA provém da NTA provocada pelo choque hemorrágico e não da SHR [44].

O uso de diuréticos ou a ocorrência de perdas de líquidos extra-renais que levam a uma depleção de volume intravascular, são classicamente considerados como condições precipitantes, não existindo contudo evidências plausíveis para fazer essa confirmação [1].

Verifica-se que a incidência da SHR é maior em pacientes portadores de hepatopatia avançada com hipertensão portal. Apesar disso, não é possível afirmar uma relação directa entre o grau de severidade da falência hepática e a incidência da SHR.

Há ainda outros factores precipitantes que se associam ao desenvolvimento da SHR, nos pacientes cirróticos com ascite, como são a retenção urinária de sódio severa, a diluição hiponatrémica espontânea e a pressão arterial média inferior a 80 mmHg [1, 26].

O segundo grupo inclui os pacientes com SHR tipo-2, conjuntamente a uma escassa percentagem da SHR tipo-1, nos quais não é identificado qualquer factor precipitante. Nestes pacientes julga-se ser a deterioração da doença hepática, com a consequente falência dos mecanismos compensatórios que tinham o propósito de manter uma adequada perfusão renal, o mecanismo que conduz à falência renal, embora tal ainda não esteja totalmente dilucidado [45].

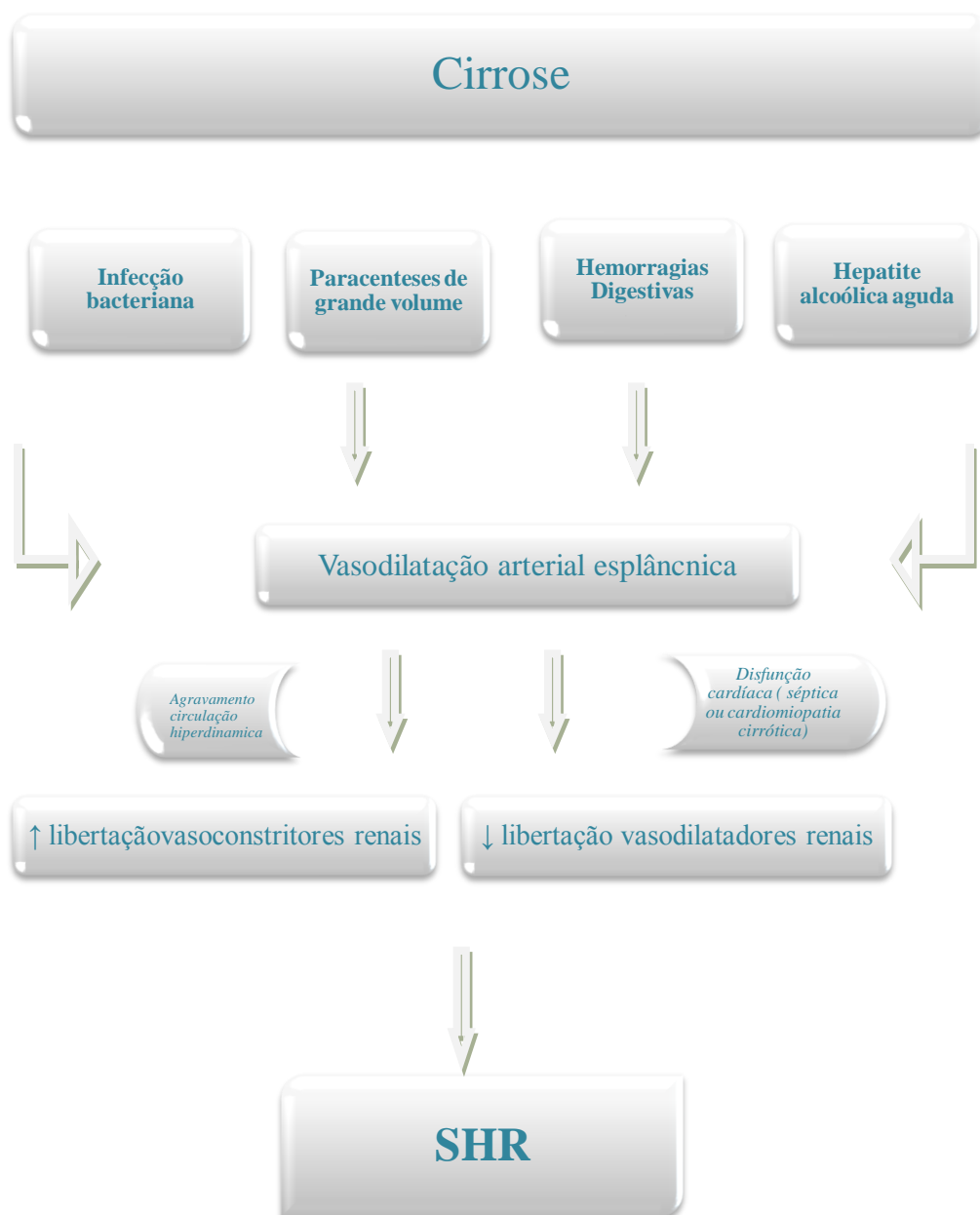


Fig.1 Esquema representativo da acção dos eventos precipitantes na SHR (adaptado de Wadei e col., 2006 [45])

## VI. DIAGNÓSTICO

Não há dados clínicos e laboratoriais específicos para o diagnóstico da SHR. Nesta medida, a falta de testes específicos impõe que o estabelecimento do diagnóstico se baseie na exclusão de outras causas de falência renal, complementado com um conjunto critérios próprios.

Os critérios foram ponderados pelo I.A.C. e constituem um painel principal de 5 itens *major* (tabela 3). Cada um destes cinco critérios tem de estar presente para o estabelecimento do diagnóstico [2, 13, 18]. Os critérios *minor* (tabela 3) são meramente adicionais, sem relevância para a imposição do diagnóstico, pelo que foram excluídos em 2005 pelo I. A. C., em São Francisco [18]. Pela análise de vários estudos retrospectivos e prospectivos, alguns deles recentes, constata-se a presença repetida de falsos negativos nos diagnósticos mais antigos da SHR [46-48]. Em 2002, Watt e col. mostraram que cerca de 60% a 70 % das falências renais agudas diagnosticadas como SHR não preenchem todos os critérios de diagnóstico propostos pelo I. A. C.. Nestes pacientes foram identificadas outras patologias como: doenças renais intrínsecas; sépsis activas; e doenças renais induzidas por drogas [36, 49].

Há dois grandes objectivos que se pretendem alcançar. Sucintamente, um consiste em demonstrar uma redução da TFG e o outro em excluir outras patologias que causem falência renal em doentes cirróticos [45].

A demonstração da redução da TFG, nomeadamente com valores <40 ml/min, não é fácil em pacientes cirróticos em estádios avançados. Nos pacientes com cirrose ou com falência hepática aguda que apresentem um aumento dos níveis de creatinina sérica, há indicação para a pesquisa da SHR. O declínio da massa muscular em pacientes cirróticos com estádios avançados, faz com que os valores normais de creatinina séricos se situem entre os 0,6 e os 0,8 mg/dl. Níveis de creatinina sérica dentro da normalidade ou acima de 1,4 mg/dl,

são uma marca da diminuição das taxas de filtração glomerulares nestes doentes. A ureia, ao ser sintetizada pelo fígado, pode apresentar níveis reduzidos num quadro de insuficiência hepática. Assim sendo, estabelece-se como critério de diagnóstico da SHR a presença de níveis de creatinina sérica superiores a 1,5 mg/dl ou então a clearance da creatinina das 24h reduzida até níveis inferiores a 40ml/min.

O outro objectivo essencial passa pela distinção da SHR relativamente a outras causas de falência renal em doentes cirróticos (tabela 3). O diagnóstico da falência renal foi outrora estabelecido, atendendo à presença de oligúria, às reduzidas concentrações urinárias de sódio, a um *ratio* urina/plasma da osmolaridade do sódio superior à unidade, sedimento urinário fresco normal e ausência de proteinúria. Porém, em doentes com SHR, concentrações relativamente elevadas de sódio urinárias eram por vezes encontradas [50]. Existem também pacientes cirróticos com ascite e NTA, que apresentam oligúria, baixas concentrações urinárias de sódio e osmolalidades urinárias superiores às osmolalidades plasmáticas [51]. Entre as outras causas mais comuns de falência renal em cirróticos, encontram-se: a depleção de volume; a uropatia obstrutiva; o choque; a falência renal induzida por drogas; e as renais doenças intrínsecas (glomerulonefrite crónica relacionada com hepatite C; nefropatia diabética) [2]

Os casos de falência renal aguda de causa pré-renal, provocados por perdas fluidos renais (diuréticos) e extra-renais, têm indicação para estudo. Caso a falência renal aguda seja consequência de uma depleção de volume, é fundamental a correcção do volume intravascular, através da interrupção dos diuréticos, com reposição do volume. Se a função renal recuperar rápida e substancialmente (creatinina sérica) após estas atitudes clínicas, então poder-se-á declinar a hipótese de SHR, porque nesta não se registam melhorias. Mesmo não sendo evidenciadas perdas de fluidos, ainda assim dever-se-á suprimir a toma de diuréticos e administrar expansores de volume (para ressalvar qualquer diminuição subtil do volume plasmático), complementada da avaliação da função renal (creatinina sérica), [2].



Previamente ao consenso do I. A. C. de 2005, a expansão de volume era efectuada com recurso a 1,5L de soro fisiológico. Porém os resultados dessa expansão eram mínimos, porque a utilização de cloreto de sódio acarretava o inconveniente de se escapar do espaço intravascular, especialmente em pacientes com uma hipoalbuminémia severa (< 2-2,5 mg/dl).

Com os novos critérios de diagnóstico de 2005 (tabela 4), determinados pelo I. A. C., foi proposta a utilização de albumina intravenosa (1g/ kg de peso corporal, até a um máximo de 100g), pela óptima performance na reposição de volume e no alcance e manutenção de níveis reduzidos e sustentados da creatinina sérica.

Fernandez e col., mostraram com um estudo randomizado, num contexto de PBE, que a albumina, como expansor plasmático, apresenta resultados superiores relativamente ao soro fisiológico. Num outro estudo, que teve por base pacientes portadores da SHR que não responderam ao soro fisiológico e foram submetidos a expansão plasmática com albumina, verificou-se que 60% destes doentes tiveram uma reversão da síndrome [38]. Quando há uma resposta positiva à administração de albumina, não estamos perante uma síndrome hepato-renal, mas antes, perante uma falência renal aguda secundária a uma hipovolémia. Poder-se-á eventualmente diagnosticar como SHR, caso não haja resposta ao tratamento, após várias tentativas do restabelecimento do volume plasmático com substancias colóides.

A precedência de choque relativamente a uma falência renal aguda, remete para o diagnóstico de NTA. Aquando do diagnóstico de falência renal aguda, tanto a evidência da administração recente de drogas nefrotóxicas [como são os aminoglicosídeos, os anti-inflamatórios não-esteróides e algumas substâncias vasodilatadoras (inibidores do sistema renina-angiotensina, nitratos, prazosina)], como a evidência imagiológica de obstrução urinária, ou ainda a presença de sedimento urinário com hematuria, proteinúria ou ambas, compatível com uma doença glomerular (glomerulonefrites), aponta para a inexistência da SHR.

Perante um diagnóstico de doença renal intrínseca, com subsequente falência renal, é indispensável apurar se esta se deveu apenas à própria doença renal, ou por outro lado, a SHR contribuiu como um factor precipitante.

No que respeita às infecções dos pacientes cirróticos, destaca-se a PBE, mas existem outras como a celulite, a sépsis ou as infecções do trato urinário. Estas, condicionam uma situação transitória de falência renal que é revertida com o termo da infecção. Em certos casos, estas infecções precipitam mesmo o aparecimento da SHR tipo-1, particularmente quando a falência renal se mantém após a supressão do quadro infeccioso [37, 50, 52]

**Tabela 3. Critérios do “International Ascites Club” para o diagnóstico da síndrome hepato-renal [2]**

<b>Critérios <i>major</i><sup>a</sup>:</b>	
1.	Doença hepática aguda ou crônica com falência hepática avançada e hipertensão portal;
2.	Reduzida taxa de filtração glomerular, indicada por creatinina sérica > 1,5 mg/dl ou por clearance da creatinina das 24h <40ml/min;
3.	Ausência de choque, infecção bacteriana activa e tratamento actual ou recente com drogas nefrotóxicas. Ausência de perdas de fluidos gastrointestinais (vômitos repetidos ou diarreia intensa) ou perda de fluidos renais (perda de peso > 500g/dia ao longo de vários dias em pacientes com ascite e sem edemas periféricos ou 1000g/dia em pacientes com edema periférico);
4.	Ausência de melhoria sustentada da função renal (diminuição da creatinina sérica para 1,5 mg/dl ou menos, ou aumento da clearance da creatinina para 40 ml/min ou mais) após suspensão de diuréticos e expansão de volume plasmático com 1,5 L de soro fisiológico);
5.	Proteinúria <500 mg/dia e ausência de evidência ultrasonográfica de uropatia obstrutiva ou doença renal parênquimatosa.
<b>Critérios adicionais<sup>b</sup></b>	
1.	Volume de urina <500mL/dia
2.	Sódio urinário <10mEq/L
3.	Osmolalidade urinária superior à osmolalidade plasmática
4.	Glóbulos vermelhos na urina <50 por campo
5.	Natrémia <130mEq/L

<sup>a</sup> têm de estar todos estar presentes para o diagnóstico da SHR.

<sup>b</sup> Critérios não essenciais ao diagnóstico.

---

**Tabela 4. Novos critérios de diagnóstico da SHR [18]**

1. Cirrose com ascite;
  2. Creatinina sérica > 1,5 mg/dl (> 133  $\mu\text{mol/L}$ );
  3. Ausência de melhoria da creatinina sérica (descida até valores  $\leq 133 \mu\text{mol/L}$ ) no final de 2 dias com suspensão de diuréticos e expansão de volume com albumina (dose de albumina recomendada e 1g/kg de peso corporal por dia, até a um máximo de 100 g/dia);
  4. Ausência de choque;
  5. Ausência de tratamento recente ou actual com drogas nefrotóxicas;
  6. Ausência de doença do parênquima renal indicada por proteinúria >500 mg/dia, microhematúria (>50 glóbulos vermelhos por campo) e/ou ultrasonografia renal anormal;
- 

---

**Tabela 5. Principais alterações nos critérios de diagnóstico revistos [18]**

1. A clearance da creatinina foi excluída porque é mais complicada que a creatinina sérica simples para as análises de rotina e por não aumentar a acuidade da estimativa da função renal em pacientes cirróticos;
  2. A falência renal num quadro de infecção bacteriana activa, mas na ausência de choque séptico, é actualmente considerado SHR. Isto significa que o tratamento da SHR pode-se iniciar sem a completa remissão da infecção;
  3. A expansão do volume plasmático deve ser realizada com albumina, preterindo-se a solução salina. Membros do painel concordam que a albumina causa uma expansão maior e mais sustentada que a salina;
  4. Os critérios de diagnóstico adicionais foram removidos porque não são essenciais.
-

## VII. FISIOPATOLOGIA

Os pacientes com cirrose atravessam por uma cascata fisiopatológica complexa, até alcançarem o estágio mais avançado, denominado de síndrome hepato-renal (fig. 2).

Os mecanismos subjacentes à SHR são multifactoriais e bastante complexos. Embora inúmeros estudos tenham já sido realizados nesta área, esses mecanismos ainda não estão integralmente explanados e devidamente clarificados. A condição fisiopatológica marcante da SHR é a **intensa vasoconstrição renal** [53, 54] que sucede num contexto de reduzido volume sanguíneo efectivo e que está relacionada com a vasodilatação arterial periférica [55, 56]. Há a percepção de que estão envolvidas diversas interações de diferentes áreas, nomeadamente de sistemas hemodinâmicos, da hipertensão portal, da activação de agentes vasoconstritores renais e da supressão de agentes vasodilatadores renais [1, 57].

A nível renal, é verificada uma vasoconstrição moderada com compromisso da função, em cerca de 80% dos pacientes hospitalizados com cirrose e ascite. Em aproximadamente 10 a 17% destes doentes, verifica-se mesmo a presença da síndrome [25, 58]. Esta desenvolve-se porque a vasoconstrição torna-se suficientemente intensa, para provocar uma intensa isquémia renal [53, 54]. Esta falência renal é o resultado da associação da intensa vasoconstrição do rim, com a incapacidade dos mecanismos compensadores manterem uma correcta perfusão renal. Consequentemente, a função circulatória também sofre uma rápida e progressiva deterioração.

Atendendo aos dados clínicos, os dois tipos da SHR não serão expressões diferentes de um distúrbio subjacente comum, mas antes, síndromes diferentes. Na SHR tipo-1, a falência renal tem um carácter severo e ocorre de uma forma progressiva. O tipo-2 da SHR, manifesta-se por uma falência renal moderada, que evolui de uma forma estável, tendo com isso uma função circulatória considerada estável. O tipo-1 desenvolve-se em paciente cirróticos, geralmente precipitada por infecções bacterianas ou hemorragias digestivas, num contexto de

deterioração crescente da função hepática e falência multiorgânica. Esta última é caracterizada pela falência cardíaca e encefalopatia. A SHR tipo-2 por sua vez, desenvolve-se espontaneamente na maioria dos paciente cirróticos com ascite e representa provavelmente a autêntica falência renal que ocorre na cirrose [13].

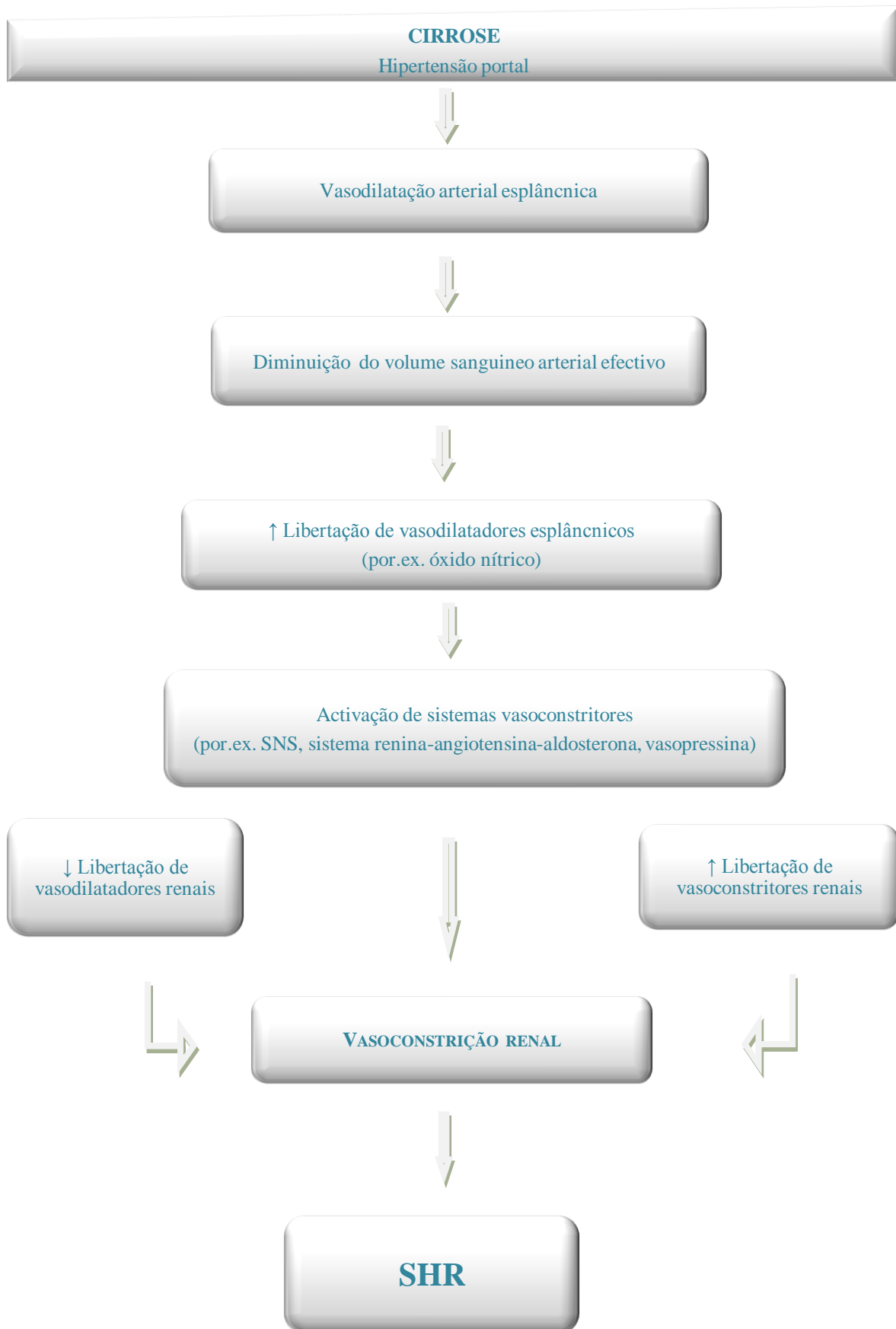


Fig. 2 Patofisiologia da SHR (adaptado de Ginès et al, 2003 [1])

## **Mecanismos fisiopatológicos da SHR:**

### **1. Vasodilatação arterial esplâncnica**

Nos pacientes cirróticos com hipertensão portal desenvolve-se vasodilatação arterial da circulação esplâncnica, em resposta à libertação de substâncias vasodilatadoras como o óxido nítrico. Nos estádios iniciais da doença hepática, a hipertensão portal e a reduzida resistência vascular, induz um aumento da frequência e débito cardíaco. A este estado é denomina-se uma circulação hiperdinâmica [59-61].

Com o decurso da doença, o volume circulatório efectivo diminui, em consequência do esgotamento dos mecanismos compensadores da circulação hiperdinâmica e do contínuo aumento da vasodilatação [62]. A hipovolémia, com a consequente hipotensão arterial estimula os baroreceptores de alta pressão do corpo carotídeo e do arco aórtico, com a subsequente activação da reposta compensatória do SNC e activação do sistema renina-angiotensina-aldosterona. A resposta traduz-se pelo restabelecimento da pressão arterial para níveis normais ou próximos da normalidade, através aumento da retenção de água e sal (conduzindo indirectamente a ascite). Nos estádios avançados da cirrose descompensada, a estimulação do SNC com a libertação da vasopressina, provoca retenção de água, o que vai levar a uma hiponatrémia diluicional. Nesta fase, a pressão arterial encontra-se dependente dos efeitos vasculares do sistema nervoso simpático (SNS), da angiotensina-II e da vasopressina, apesar da já marcada estimulação do SNS e do sistema renina-angiotensina [63]. A partir do momento em que ocorre a resistência da circulação esplâncnica, a manutenção da pressão arterial fica a cargo da noradrenalina, da angiotensina-II e da vasopressina [64, 65], mas também da vasoconstrição de territórios extra-esplâncnicos (particularmente no rim e no cérebro) [66-68]. Quando se alcança as fases mais avançadas da



doença, em que já há uma deterioração crítica do volume sanguíneo efectivo e hipotensão arterial extrema, instala-se a síndrome hepato-renal.

## **2. Redução do débito cardíaco**

Foram realizados um número significativo de trabalhos que abordam a hemodinâmica de pacientes cirróticos, principalmente não-azotémicos, na presença e ausência de ascite. Os conhecimentos veiculados por estes resultados podem, contudo, ser estendidos aos cirróticos descompensados.

A vasodilatação arterial intensa exibida na SHR, condiciona o estado de circulação hiperdinâmica patente nestes pacientes. Nos doentes que desenvolvem ascite refractária ou a SHR, detectam-se valores de débito cardíaco muito inferiores aos registados em doentes sem a síndrome [69, 70]. Há casos em que os valores de débito cardíaco são ainda mais reduzidos que em indivíduos saudáveis, sugerindo que a disfunção circulatória associada à SHR é devida à progressiva vasodilatação arterial e à redução da função cardíaca.

Da análise do recente estudo de Ruiz-del-Arbor e col., que teve por objectivo a avaliação do débito cardíaco em pacientes que desenvolveram a SHR tipo-1 precipitada por uma PBE, verifica-se que é transversal a todos os doentes uma redução da pressão arterial, com marcada estimulação dos sistemas vasoconstritores [sistema renina-angiotensina e SNS] e uma franca redução no débito cardíaco. Não foram registadas alterações nas resistências vasculares a nível periférico [45], o que vai de encontro ao facto de a progressão da vasodilatação arterial ser mascarada em parte, pelo efeito vasoconstritor da angiotensina e da noradrenalina [69].

Os mesmos autores em 2005, numa investigação longitudinal de uma série alargada de pacientes cirróticos não-azotémicos com ascite, avaliaram a função cardiovascular e o desenvolvimento clínico da instalação da SHR. Este estudo revelou que os pacientes que desenvolveram esta complicação apresentam padrões tensionais basais e débitos cardíacos

reduzidos. Por outro lado, apresentam elevados valores basais da concentração de noradrenalina plasmática e da actividade da renina plasmática, comparativamente com os pacientes que não evoluíam para esta complicação. Destes resultados, infere-se que a disfunção circulatória encontrada na SHR deve-se tanto à deterioração da função cardíaca, como ao aumento da vasodilatação arterial [70].

Relativamente aos estádios mais avançados da doença hepática, continua a haver uma lacuna sobre os fundamentos que justificam a diminuição do débito cardíaco. Algumas explicações têm sido reconhecidas, destacando-se a que menciona a reduzida resposta sistólica e diastólica aos estímulos do stresse, a presença do alargamento das cavidades cardíacas e também as alterações da repolarização electrofisiológica. Este conjunto de alterações constitui uma condição denominada por “cardiomiopatia cirrótica” [71].

Conjuntamente, a libertação de endotoxinas e substâncias biológicas activas, como o óxido nítrico, as citocinas inflamatórias, o monóxido de carbono, entre outras substâncias vasoactivas (induzidas em resposta a infecções bacterianas), pode aumentar ainda mais o declínio da função cardíaca. Num quadro de choque séptico ou sépsis severa, os pacientes cirróticos com ascite apresentam frequentemente insuficiência supra-renal, que se correlaciona com a instabilidade hemodinâmica e com o desenvolvimento da SHR [72, 73].

A redução no retorno sanguíneo venoso para o coração (pré-carga) é sugerida como a causa essencial da diminuição do débito cardíaco em pacientes cirróticos que estão a desenvolver a SHR. Esta hipótese assenta em duas premissas: a primeira, é que a redução do débito cardíaco não é acompanhada por um aumento da pressão cardio-pulmonar [74, 75] e a segunda, é que a colocação de um *transjugular intrahepatic porto-systemic shunt* (TIPS) permite, em muitos casos, a reversão do quadro hemodinâmico subjacente que caracteriza a SHR, possibilitando um acréscimo no retorno sanguíneo venoso ao coração e, com isso, um aumento do débito cardíaco [76].

Nos pacientes com cirrose, a redução do débito cardíaco parece assumir um papel fundamental no desenvolvimento da SHR tipo-1. Relativamente aos pacientes cirróticos com SHR tipo-2 esse contributo ainda não foi demonstrado [74].

### 3. Mediadores endógenos

Durante o curso da doença hepática, tanto a circulação sistémica, como a renal é condicionada pela acção de diversos mediadores, o que faz com que os padrões hemodinâmicos de base se alterem.

O aumento da síntese da caliceína e das prostaglandinas vasodilatadoras, permitem contrabalançar a vasoconstrição a nível renal [45]. A redução da síntese de prostaglandinas pode ser induzida pela intensa vasoconstrição renal. Puderam existir outros factores a contribuir para essa redução, mas ainda não foram determinados [16]. Não é contudo da exclusiva responsabilidade das prostaglandinas vasodilatadoras a melhoria da função renal. Demonstrou-se em pacientes com SHR, que a administração intra-renal ou sistémica de prostaglandinas não melhorava a função renal [77].

Os pacientes cirróticos com ascite apresentam uma elevada taxa excreção de prostaglandinas vasodilatadoras. No entanto, esta sofre um declínio quando os doentes evoluem para a SHR [78, 79]. O papel das prostaglandinas na manutenção da TFG foi demonstrado quando Boyer e col. administraram um inibidor da ciclooxigenase a pacientes cirróticos com ascite e constataram que originava uma síndrome semelhante à SHR. Os pacientes com a síndrome apresentam níveis reduzidos da enzima ciclooxigenase na medula renal. Por outro lado, os pacientes com outras causas de FRA não têm essa redução enzimática [11].

Diversos mediadores vasoactivos estão implicados na regulação hemodinâmica intra-renal e na TFG [45]. Entre elas estão substâncias como o óxido nítrico (ON), o factor de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), as endotoxinas, a endotelina, o glucagon e as prostaglandinas. A

hipótese do óxido nítrico ter o papel central da iniciação e posterior manutenção da circulação hiperdinâmica não é consensual. Em relação à vasodilatação periférica, já é amplamente aceite como fundamental [80].

Na SHR, as características vasodilatadoras do óxido nítrico que permitiriam antagonizar a vasoconstrição do rim não é foram demonstradas. Foi proposto que as elevadas concentrações do inibidor natural do óxido nítrico-sintetase, nomeadamente a dimetilarginina, verificadas nos estádios finais da falência hepática, possam antagonizar o efeito vasodilatador do ON [81].

O óxido nítrico destaca-se ao nível da circulação sistémica, porque na cirrose a sua síntese está aumentada em resposta ao aumento do óxido nítrico-sintetase, mediado pelas endotoxinas, e ao aumento da actividade do óxido nítrico-sintetase devido ao elevado stresse ao nível da circulação esplâncnica e sistémica.

As concentrações de óxido nítrico no plasma venoso portal são superiores ao plasma venoso periférico, o que vai de encontro à possibilidade de um aumento da produção na circulação esplâncnica [82].

Os pacientes cirróticos com ascite encontram-se níveis elevados de óxido nítrico-sintetase, que estão correlacionados com valores reduzidos da excreção de sódio. Por outro lado, relacionam-se com níveis elevados da hormona antidiurética e com a alta actividade do SRAA. Os valores da óxido nítrico-sintetase relativamente os da população normal, são francamente superiores [83, 84].

Lee e col. através de ensaios com modelos animais, mostraram que a libertação do óxido nítrico provoca uma atenuação na acção dos vasoconstritores endógenos ao nível da circulação esplâncnica[64]. Spahr e col. verificaram que, nos pacientes com uma cirrose descompensada, a supressão brusca de óxido nítrico-sintetase conduzia ao aumento da resistência vascular sistémica, com uma diminuição da actividade da renina plasmática e da excreção das prostaglandinas-E2 [85]. Em doentes cirróticos com ascite a redução da

actividade óxido nítrico-sintetase condiciona uma vasoconstrição das extremidades distais dos membros superiores [86].

#### **4. Estimulação da actividade do sistema nervoso simpático renal**

O SNS encontra-se altamente activado na cirrose, com um aumento dos níveis plasmáticos das catecolaminas. Os níveis plasmáticos de noradrenalina estão directamente relacionados com a alta actividade do SNS [87].

A nível renal, as fibras nervosas simpáticas proporcionam a enervação aferente e eferente dos vasos renais e das células tubulares, mesângiais e justaglomerulares. A estimulação da actividade simpática renal conduz a uma diminuição do fluxo sanguíneo renal e da TFG.

Nos pacientes cirróticos, a estimulação dos receptores  $\alpha$ -adrenérgicos das células tubulares aumenta a reabsorção de sódio e a estimulação dos receptores- $\beta$  provoca a libertação de renina do aparelho justaglomerular. Em pacientes com SHR, a elevada quantidade de receptores  $\alpha_1$ -adrenérgicos localizados nos vasos renais, permite a redução do fluxo sanguíneo renal devido particularmente à constrição da arteríola eferente. Por isso é que a taxa de filtração de glomerular pode ser normal ou estar ligeiramente aumentada, na fase inicial da cirrose descompensada. Entretanto, com a progressão da doença hepática há um decréscimo simultâneo da taxa de filtração e da perfusão renal. Em função das elevadas pressões de filtração registadas nos pacientes cirróticos com ascite, a TFG é menos atingida que o fluxo sanguíneo renal.

No estudo de uma diminuta série de pacientes com SHR, os autores Solis-Herruzo e col. puseram em evidência que a actividade do SNS renal pode conduzir à vasoconstrição renal. Estes realizaram uma simpatectomia lombar que provocou um aumento na taxa de filtração glomerular em pacientes com TFG  $<25\text{ml/min}$ . [88].

Num estudo elaborado com pacientes cirróticos, ficou demonstrada a diminuição aguda do fluxo sanguíneo renal, na sequência da oclusão súbita de um TIPS [89]. Estes resultados são concordantes com os dados obtidos por Lang e col. quando induziram a tumefacção de hepatócitos em modelos animais, tendo registado uma redução da TFG e do fluxo sanguíneo renal [90]. Uma hipótese para a explicação deste fenómeno é a existência de um reflexo hepato-renal, que é activado na presença de um aumento da pressão sinusoidal hepática ou na redução do fluxo sanguíneo sinusoidal [45].

Kostreva e col. mostraram, recorrendo a cães anestesiados, que o aumento da pressão intra-hepática através da veia cava tinha como resposta, um aumento na actividade simpaticomimética renal [89].

## **VIII. TRATAMENTO**

### **1. Medidas terapêuticas gerais**

Os mais recentes avanços no conhecimento dos mecanismos fisiopatológicos da SHR, permitiram alargar o leque das opções terapêuticas a instituir [4]. Uma intervenção terapêutica activa e precoce, ao permitir a estabilização do paciente com SHR, alarga o tempo de sobrevida destes doentes [45].

É essencial a pesquisa de possíveis eventos precipitantes, como são os processos sépticos ou as hemorragias digestivas [13].

Perante a suspeita de SHR, os diuréticos devem ser suspensos assim como a utilização de substâncias nefrotóxicas ou hepatotóxicas. Também a administração de nitratos, inibidores

das enzimas de conversão da angiotensina (IECA`s) ou de outros vasodilatadores tem indicação para ser interrompida [17].

É fundamental que seja colocado um acesso venoso central, para que seja possível a monitorização contínua da pressão venosa central. No entanto, a colocação deste acesso pode difícil em doentes com ascite e edemas [17].

Durante o seguimento do paciente, outras causas de falência renal aguda devem ser investigadas [17]

Os pacientes que apresentem ascite tensa devem ser submetidos a paracenteses. Caso estas paracenteses compreendam uma remoção de mais de 1,5 litros de líquido ascítico, devem ser acompanhadas da infusão de um expansor do volume plasmático, sendo o mais indicado a albumina. A albumina apresenta ótimos resultados por permitir uma boa manutenção da função circulatória após a paracentese [91, 92].

Não é consensual o recurso a meios de contraste para a realização de exames complementares de diagnóstico como os exames imagiológicos, pelo elevado risco da precipitação de falência renal [1, 93].

A prescrição da dieta deve atender ao estado nutricional do doente que geralmente é deficitário. Todas as dietas devem ter um teor reduzido em sal. Nos casos em que há hiponatremia, a ingestão de água livre deve ser reduzida [44]. A encefalopatia hepática e o agravamento das descompensações metabólicas podem ser despoletados com dietas hiperproteicas. Os pacientes com hepatite alcoólica aguda têm de fazer a cessação do álcool [1].

Os pacientes com SHR tipo-1, em função do seu quadro clínico caracteristicamente severo necessitam de um controlo mais apertado, pelo que têm indicação para serem internados numa unidade de cuidados intensivos. Todos os estes doentes devem ser diagnosticados nos estádios iniciais, sendo desde logo sujeitos a uma terapêutica efectiva,

com o devido controlo dos eventos precipitantes e não obstante, dever-se-á investigar eventuais falências orgânicas concomitantes [45].

A correcção de factores precipitantes da SHR tipo-1, nomeadamente dos processos sépticos como a PBE, as infecções urinárias, entre outras, deve ser feita o mais célere e precocemente possível [94, 95]. As varizes esofágicas e gástricas necessitam de acompanhamento, porque a ruptura com hemorragia condiciona um revés substancial na possibilidade de transplante e consequentemente na reversão da SHR [17].

A função das supra-renais deve ser avaliada com o propósito de se identificar alguma anomalia. Ao se confirmar a disfunção da supra-renal, deve ser administrada hidrocortisona endovenosa em doses adequadas, pois proporciona um aumento do tempo de sobrevida [72, 75].

Os pacientes com SHR tipo-2 necessitam de igual forma, de um controlo rigoroso, sendo essencial a detecção e tratamento dos eventos precipitantes nos estádios iniciais, quer sejam por processos sépticos ou pela depleção de volume. A ausência deste controlo comporta um risco elevado de evolução para o tipo-1 [1].

No tipo-2 há um extenso número de casos de ascite recorrente, pelo que é necessária a realização de múltiplas paracenteses. As paracenteses de grande volume acarretam a necessidade da infusão de albumina durante o procedimento (cerca de 10g por cada litro de líquido ascítico removido), de forma a minimizar as disfunções circulatórias [17].

Tal como na SHR tipo-1, também no tipo-2 deve ser interrompido o uso de substâncias como os aminoglicosídeos ou os anti-inflamatorios não-esteróides, assim como outras drogas nefrotóxicas e hepatotóxicas. Os nitratos, os IECA's e a prazosina também estão proscritos [17].

Vários autores sugerem a interrupção da administração de antagonistas dos receptores  $\beta$ -adrenérgicos nos pacientes com SHR, pelo que deverão ser avaliados os casos em que a sua toma é feita para a prevenção da ruptura de varizes esofágicas ou gástricas em que existam



possíveis hemorragias [17]. Os antagonistas  $\beta$ -adrenérgicos podem ter uma acção benéfica através do efeito anti-renina e uma acção prejudicial através da redução do débito cardíaco, mas faltam ainda estudos que as comprovem.

## 2. SHR TIPO-1

As novas opções terapêuticas para a SHR tipo-1 baseiam-se nos novos dados fisiopatológicos da relação entre a vasodilatação esplâncnica e a vasoconstrição renal [4].

As pacientes SHR tipo-1 apresentam frequentemente falência multiorgânica, pelo que as pressões arteriais sanguíneas e venosa central devem ser rigorosamente acompanhadas.

Vários estudos [4] abordaram a intervenção da associação da infusão de albumina humana com o uso prolongado de: análogos da vasopressina (como a terlipressina ou ornipressina); de agonistas dos receptores  $\alpha$ -adrenérgicos (como a midrodina ou noradrenalina); ou do análogo da somatostatina (octreótido). Os pacientes com SHR tipo-1 revelaram uma resposta favorável a estas associações.

Os análogos da vasopressina através da activação dos receptores V1, têm uma acção vasoconstritora intensa no músculo liso das paredes arteriais. São por isso utilizados no tratamento das hemorragias agudas varicosas, em pacientes cirróticos com hipertensão portal [45].

O papel dos vasoconstritores é o de aumentar a perfusão renal através da vasoconstrição do território vascular esplâncnico. A par disto, a associação de albumina endovenosa tem como objectivo a manutenção do volume plasmático efectivo dentro dos parâmetros normais [17]. A administração simultânea das duas substâncias conduz a uma presumível redução da vasoconstrição renal, acompanhada de um acréscimo da perfusão renal. Inúmeros estudos fundamentam que o uso combinado de vasoconstritores com

albumina endovenosa proporciona um aumento da sobrevida dos pacientes com SHR. A este aumento da sobrevida, associa-se também um aumento do número de candidatos a transplante, com ótimos resultados após a intervenção [96, 97].

A administração da ornipressina associada a doses baixas de dopamina ou a expansores do volume plasmático, em aproximadamente metade dos pacientes leva: a um aumento do fluxo sanguíneo renal; da excreção de sódio e da TFG. Contudo, a infusão de ornipressina foi abandonada devido à elevada frequência (30%) de efeitos adversos, especialmente isquémicos [71]

### **2.1.1. Terlipressina e albumina**

A terlipressina é actualmente o vasoconstritor mais usado e estudado no tratamento da SHR tipo-1.

A associação da terlipressina com a albumina, em 42 a 77% dos pacientes, é acompanhada de um aumento da TFG, com um aumento da pressão arterial e uma redução da creatinina sérica [28]. Os estudos mais recentes revelam um aumento da sobrevida média (de 25 a 40 dias) comparativamente aos dados dos estudos mais antigos (apesar do viés implícito, pela inclusão de doentes que não preenchem os actuais critérios de diagnóstico). Os indivíduos que não respondem à associação apresentam cirrose severa (Child-Pugh score > 13) e uma sobrevida muito inferior [45].

Em dois estudos em que a terlipressina foi administrada sozinha, a reversão da falência renal ocorreu menos vezes, comparativamente aos estudos em que é associada à albumina [98].

A terlipressina é geralmente bem tolerada e permite uma reversão a SHR em 52% dos casos. Os efeitos secundários da terlipressina não implicam a interrupção do tratamento,

bastando apenas a redução da dose. Estes efeitos secundários compreendem a dor abdominal, as arritmias cardíacas auto-limitadas, o broncospasmo, a diarreia e a isquémia das extremidades. A recorrência da SHR que se verifica em 52% dos casos é revertida novamente com a reintrodução da terapêutica.

A utilização da terlipressina induz uma melhoria: da excreção do sódio urinário; do débito urinário; da creatinina sérica; dos níveis de plasmáticos de aldosterona e da renina. A introdução precoce da terlipressina leva a um aumento da probabilidade de reversão da SHR. O tempo mínimo de duração do tratamento, para se obterem estes resultados positivos é de 3 a 6 dias [17].

Os doentes candidatos a transplante beneficiam da administração da terlipressina com a infusão de albumina, pois verifica-se que apresentam, no pós-transplante, resultados semelhantes àqueles com uma função renal prévia normal.

### **2.1.2. Noradrenalina e albumina**

A experiência do uso da noradrenalina endovenosa em pacientes com SHR tipo-1 ainda é muito limitada. No entanto, o uso noradrenalina associada à albumina, constitui uma alternativa plausível à associação anterior abordada [37].

Tanto os estudos realizados por Voux e col. [52], como os do Alessandria e col. [20] demonstraram que a administração endovenosa de noradrenalina, levou à reversão da SHR em 80% dos pacientes com SHR tipo-1 [52]. A reversão da falência renal conduz a um aumento da sobrevivência dos pacientes. Ao final de 6 a 18 meses de recuperação da função renal, 16 % dos doentes, não exigiam transplante hepático.

Paradoxalmente, apesar dos níveis elevados de noradrenalina encontrados na SHR, a administração da mesma revela-se como uma alternativa viável.

**Tabela 4. Protocolo terapêutico da SHR baseado nos fármacos noradrenalina e terlipressina adaptado de Alessandria e col., 2007**

**Albumina:** é utilizada em associação com a noradrenalina ou com a terlipressina, por via endovenosa. O objectivo é manter a pressão venosa central entre valores de 10-15 cm H<sub>2</sub>O.

**Terlipressina:** introduzir dose inicial de 1 mg, por via endovenosa em bólus, com uma periodicidade de 4 horas;

**Perante a ausência de redução  $\geq 25\%$  dos níveis basais de creatinina sérica ao fim de três dias:** passar a dosagem para 2 mg, com a mesma periodicidade.

**Noradrenalina:** introduzir dose inicial de 0,1  $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$ , em infusão, por via endovenosa;

**Perante a ausência de aumento da pressão arterial média de 10 mmHg:** passar a dosagem para 0,5  $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$  (até à dose máxima de 0,7  $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$ ) com periodicidade de 4 horas.

### 2.1.3. Octreótido

O octreótido é um análogo da somatostatina. Este impede a libertação de péptidos vasodilatadores endógenos e tem um efeito inibidor sobre o glucagon.

Os resultados do uso do octreótido, em regime de monoterapia, demonstraram uma ligeira melhoria da hemodinâmica sistémica, mas não mostraram qualquer recuperação da falência renal em pacientes com SHR tipo-2. A associação do octreótido com a infusão de albumina revelou-se benéfica no tratamento da SHR, em vários estudos [99].

Num estudo de Angeli e col., a associação de octreótido e midrodina (vasoconstritor directo) em combinação com a infusão de albumina, permitiu, embora num número reduzido de casos, uma melhoria da função renal e da sobrevida em pacientes com SHR tipo-1 [45].

O uso desta associação, na forma de administração *per os* da midodrina e subcutânea do octreótido, proporciona uma comodidade indiscutível aos pacientes que se podem movimentar.

## 2.2. TIPS

Este tratamento consiste na implantação de um *stent* intra-hepático entre as veias hepáticas e a veia porta, através de uma abordagem transjugular. As principais funções consistem: na diminuição da pressão portal; na suspensão do reflexo hepato-renal; no aumento do volume circulatório; e no possível melhoramento da função cardíaca. Por outro lado, o aumento do retorno venoso produzido pelo TIPS pode indirectamente agravar a disfunção cardíaca.

O TIPS na SHR tipo-1 melhora a função circulatória e reduz a actividade dos sistemas vasoconstritores. Em 60% destes pacientes, os efeitos acompanham-se de uma diminuição da concentração da creatinina sérica, de um aumento da perfusão renal, da TFG e do volume urinário. O tempo de sobrevivência médio dos pacientes com SHR tipo-1 após colocação do TIPS está compreendido entre os 2 e os 4 meses [100].

O TIPS encontra-se contra-indicado, em pacientes com falência hepática severa, icterícia severa ou encefalopatia hepática crónica (concentrações de bilirrubina > 5mg/dl e score de Child-Pugh > 12), pelo risco de induzir falência hepática crónica ou encefalopatia hepática intratável [101].

Os candidatos ao TIPS são os pacientes classificados como Child-Pugh de classe A e B, que preenchem os critérios de colocação do TIPS e são refractários à terapêutica com vasoconstritores em associação com albumina [17].

Os efeitos a longo prazo do TIPS foram estudados em pacientes SHR tipo-1 e tipo-2 não candidatos a transplante e revelaram que a sobrevivência aos 3 e 18 meses era de 81% e 35%, respectivamente [25, 98].

Há na literatura uma lacuna relativamente à análise do comportamento da terapêutica do TIPS em associação com vasoconstritores [25].

Os dados encontrados na literatura permitem então afirmar a utilidade do TIPS na reversão da SHR e no aumento da sobrevida dos pacientes.

### 3. SHR TIPO-2

O principal problema clínico nos pacientes com SHR tipo-2 não é a falência renal, mas a ascite refractária, que também constitui o achado clínico mais comum. Este grupo de doentes constitui a maior proporção dos doentes com SHR [17].

Ao contrário do tipo-1, os pacientes com SHR tipo-2 podem ser tratados em regime de ambulatório, a não ser que desenvolvam complicações da cirrose e necessitem da admissão hospital.

Os diuréticos devem ser utilizados nos casos em que condicionem uma natriurese acentuada, isto é, com uma excreção urinária de sódio  $> 30\text{mmol}$  por dia [1]. Atendendo ao risco de hipercaliémia, o uso da espironolactona deve ser rigorosamente controlado [1].

A restrição do sódio na dieta para 40-80 ml diárias é fundamental para diminuir o risco de formação de ascite, caso a excreção de sódio esteja severamente diminuída, ou por outro lado, os doentes respondam mal aos diuréticos [1]. Perante uma situação de hiponatrémia (que é bastante frequente), a ingestão diária de líquidos desde estar restringida a um máximo de 1000 ml por dia [1].

O transplante hepático é o tratamento de escolha neste grupo de pacientes, motivo pelo qual todos eles devem ser alvo de avaliação e ponderação para o mesmo [1]. Os pacientes que sejam submetidos a transplante têm a capacidade potencial de reverter permanentemente a SHR e outras complicações decorrentes da falência hepática crónica [17].

A informação acerca do uso de vasoconstritores em pacientes com SHR tipo-2 é bastante limitada, mas alguns estudos sugerem que tal como no tipo-1, a administração de

vasoconstritores melhora a função renal, chegando mesmo a apresentar valores de recuperação da função renal similares ao tipo-1 [4, 98]. Atendendo ao perfil ambulatorio do tratamento dos pacientes com SHR tipo-2 e à comodidade na forma de administração da midodrina *per os* e do octreótido subcutâneo, depreende-se da utilidade destas duas substâncias neste subgrupo de doentes. Por não haver tais dados na literatura, esta área carece da elaboração de vários estudos.

Na última década, diversos artigos demonstraram a eficácia dos agentes vasoconstritores em associação com a infusão de albumina humana. Destacam-se que os abordaram os efeitos da associação da terlipressina e da albumina e da associação da noradrenalina com a infusão da albumina [17, 98]. Os resultados apontam para uma reversão da SHR em aproximadamente 80% dos pacientes com SHR tipo-2. A reversão da SHR através de vasoconstritores proporciona melhores resultados entre os doentes que são submetidos a transplantação [102].

### **3.1. TIPS**

O TIPS constitui uma opção válida quando as paracenteses, no tratamento das ascites refractárias não revertem a situação e em determinados casos ainda é mais eficaz [4, 103, 104]. A colocação da TIPS comporta alguns riscos, entre os quais, o de encefalopatia. Uma meta-análise publicada em 2007 revela que as vantagens da colocação do TIPS nos casos de ascite refractária, comparativamente às paracenteses de grandes volumes incluem o aumento da sobrevida, o aumento da qualidade de vida e menos complicações da hipertensão portal, incluindo a SHR [17, 34, 43]. Verificou-se que os valores da creatinina sérica também se reduziram. A taxa de sobrevivência ao final de um ano é 70%, o que torna esta técnica muito interessante [76].

O uso de TIPS na SHR tipo-2 associa-se a um aumento da função renal, a um controlo mais eficiente da ascite e uma limitação no risco de progressão para tipo-1 [1, 76, 104].

#### 4. Outros fármacos

Para o tratamento da SHR foram estudados vários vasodilatadores renais. Alguns dos estudos realizados para avaliar a eficácia da acção da dopamina, que é um vasodilatador renal directo, mostraram uma incapacidade desta para melhorar a perfusão renal ou a TFG. De igual forma, o misoprostol *per os*, que é um análogo prostagladina-E1, ou a infusão de prostaglandinas também não revelaram capacidade de aumentar a TFG ou a excreção de sódio [105, 106]. A N-acetilcisteína mostrou alguma eficácia em pequenas séries, mas estes resultados precisam de confirmação [103]. Estudos experimentais abordaram os efeitos da administração do tezosentan, que é um antagonista não selectivo da endotelina, não mostraram quaisquer resultados encorajadores [103, 107].

#### 4. Sistemas de suporte hepático artificiais

A recente adopção de técnicas inovadoras permitiu a recuperação da função hepática, mesmo que transitoriamente, através de suportes extracorporais da função hepática. Contudo, as terapêuticas de assistência hepática não são ainda utilizadas no tratamento da SHR [17]. O MARS, sistema de recirculação adsorvente molecular, é um destes suportes. Para além do MARS, existem outros sistemas de suporte extracorporal da função hepática, como o sistema Prometheus<sup>TM</sup> e os sistemas bioartificiais como o HepatAssis<sup>TM</sup>, o ELAD<sup>TM</sup>, o HLSS<sup>TM</sup>/MELS<sup>TM</sup>, o BLSS<sup>TM</sup> e o AMC-BAL<sup>TM</sup>. Estes sistemas foram testados por diversos estudos em pacientes com falência hepática aguda ou com agudizações da insuficiência hepática crónica, com ou sem SHR [27, 108, 109].

A utilidade do MARS<sup>TM</sup> passa pela remoção de substâncias vasoactivas veiculadas pela albumina, como o óxido nítrico, o factor de necrose tumoral ou outras citocinas pró-inflamatórias [4, 27]. Este mecanismo permite a remoção dos mediadores da vasodilatação



esplâncnica e da vasoconstrição renal. Este sistema proporciona uma redução da creatinina sérica, uma melhoria da hemodinâmica da função renal assim como da encefalopatia hepática. Foi demonstrado um incremento de aproximadamente um mês, no tempo de sobrevida destes doentes [27, 109].

Dispositivos de assistência hepática por hemofiltração plasmática selectiva têm sido preconizados no suporte de pacientes com SHR e com agudização da doença hepática terminal [109].

Os pacientes com falência hepática aguda que têm acesso a sistemas bioartificiais, com hepatócitos porcinos têm metade do risco de desenvolver falência renal, comparativamente a um grupo controlo [108].

## **6. Terapêutica de substituição renal**

A terapêutica de substituição renal (TSR) é uma opção frequentemente utilizada em pacientes com SHR.

A sua utilidade atribui-se aos candidatos a transplante que não respondem aos vasoconstritores, nem ao TIPS. O seu benefício abrange também aqueles casos em que há um aumento do volume de líquidos em pacientes com anúria, acidose metabólica intratável, hipercaliémia severa ou ainda com sintomas urémicos [45]. No entanto, o recurso à TSR não melhora o prognóstico destes candidatos a transplante [110].

A introdução da TSR em pacientes que não são candidatos a transplante e que ainda não foram sujeitos a tratamento prévio, deve ser ponderada individualmente [111]. Nestes casos atendendo à curta esperança de vida, o ligeiro aumento de sobrevida pode não justificar a elevada morbidade e tempo de permanência hospitalar [112].

A TSR pode ser uma óptima opção terapêutica adjuvante em indivíduos com SHR e hepatite alcoólica aguda severa. Estas técnicas podem apresentar bons resultados em pacientes que evoluíram para SHR e que apresentam uma doença renal crónica subjacente [17].

## **7. Transplante hepático**

O transplante hepático assume-se como o tratamento de escolha nos pacientes cirróticos com SHR que possuem os requisitos necessários para a transplantação. Esta intervenção permite a cura da doença hepática, com a correcção da hipertensão portal e ainda da falência renal associada.

As contra-indicações mais comuns ao transplante são a idade avançada, o consumo de álcool continuado e as infecções.

O principal problema na execução do transplante hepático em pacientes com SHR tipo-1, que até são os que têm maior prioridade, prende-se com o limitado tempo de sobrevida e também com as longas listas de espera para transplante existentes na maioria dos centros de transplante [1]. A par disto, como uma proporção considerável destes pacientes tem processos sépticos ou apresenta falência multiorgânica, leva a que a maioria destes pacientes não consiga realizar o transplante. Relativamente aos pacientes com tipo-2, o facto de terem um tempo de sobrevida mais prolongado permite-lhes aguardar mais tempo pela intervenção. E como estes doentes têm uma falência renal menos severa e uma menor incidência de eventos precipitantes, permite-lhes que o transplante seja mais eficiente e com maiores taxas de aplicabilidade.

A presença da SHR no momento do transplante é um factor negativo, que vai influenciar vários aspectos, nomeadamente: a morbidade, os custos e a sobrevida do paciente. Contudo, estes resultados não devem ser considerados desanimadores, pois a taxa de

sobrevida esperada aos 3 anos é de 60%, enquanto nos pacientes sem SHR a taxa é de 70 a 80% [113]. Os candidatos com SHR têm também um acréscimo da taxa de complicações no pós-operatório permanecendo mais tempo debilitados, o que requer mais tempo na unidade de cuidados intensivos ou no hospital (hemodiálise por exemplo), condicionando maiores taxas de mortalidade intra-hospitalares.

Após o transplante verifica-se que a normalização dos distúrbios hemodinâmicos e da excreção renal de sódio só ocorre ao final ao final de um ano [114, 115]. Depois da transplantação, a falência renal persiste por um período de 6 semanas devido ao stresse da cirurgia, às infecções, aos imunomoduladores, entre outros [113]. Por isso, cerca de 35% de doentes com SHR prévia necessitam de hemodiálise, em comparação com 5% dos pacientes sem SHR prévia [113]. A TFG só recupera valores de 30-40 ml/min aos dois meses.

Caso o esquema terapêutico imunossupressor instituído não seja o mais adequado, a insuficiência renal pode persistir, podendo mesmo progredir para uma falência renal terminal.

Os candidatos com SHR que são submetidos a um tratamento com análogos da vasopressina com a infusão de albumina antes do transplante têm uma sobrevida aos 3 anos ligeiramente melhor, comparativamente aos doentes sem SHR prévia (100% e 83%, respectivamente). A reversão da SHR pré-transplante é então fundamental, pois reduz os riscos pós-operatórios de recorrência da falência renal, de infecção e de hemorragias, havendo também menor necessidade de hemodiálise. A preconização deste plano terapêutico estabelece um “tratamento-ponte” eficiente até à realização do transplante.

Os factores preditivos de recuperação renal compreendem: a ausência de doença hepática de origem alcoólica; os níveis reduzidos de bilirrubina no pós-transplante; a idade jovem do receptor; e a idade do dador (pelo que os fígados marginais devem ser preteridos).

Actualmente utiliza-se o sistema implementado nos USA no ano 2002, denominado MELD (model of end-stage liver disease), que indexa a severidade da doença hepática e é um óptimo indicador do prognóstico a curto-prazo [17, 116]. O score MELD é obtido em função

do International Normalised Ratio (INR), da concentração de bilirrubina sérica, mas particularmente do nível de creatinina sérica. Este sistema permitiu que os pacientes com SHR tipo-1 que morriam antes de ser submetidos ao transplante, devido à sua rápida evolução, possam agora a ser aceites mais cedo, perante o esquema de estratificação de prioridade do MELD [116]. No entanto, apenas os candidatos SHR com altos níveis de creatinina sérica é que possuem os mais altos scores MELD e com isso maior prioridade para transplante.

A implementação de planos terapêuticos com o recurso a vasoconstritores e albumina como “tratamento-ponte”, veio proporcionar um aumento no número de pacientes com SHR que podem agora finalmente ser submetidos a um transplante hepático.

A transplantação simultânea de fígado e rim (THR) mostrou-se apenas fundamentada em pacientes com antecedentes de falência renal que tiveram longos períodos de terapêutica substitutiva renal pré-transplante, ou nos casos em que a biopsia renal era sugestiva de doença renal crónica [117, 118]. O recurso à THR não foi justificada nos pacientes com SHR porque o transplante hepático possibilita a potencial reversão da falência renal e também, porque existe uma extensa lista de candidatos que aguardam um transplante renal [118].

## IX. CONCLUSÃO

A SHR permaneceu até há poucas décadas como uma complicação dos estádios avançados das doenças hepáticas com um prognóstico sombrio, facto que foi revolucionado com os mais recentes progressos.

A par disto, e atendendo às actuais taxas elevadas de mortalidade, esta entidade clínica assume-se como uma área de estudo e investigação de incontornável relevância.

Os membros do painel de peritos que lideraram o *workshop* de consenso em 2005, na cidade de São Francisco, colocaram em evidência os seguintes aspectos: a potencial reversibilidade da SHR na ausência de transplantação hepática; a frequente mediação da PBE como factor precipitante da SHR tipo-1; e a importância da vasodilatação do território arterial esplâncnico.

De acordo com o grau de severidade e curso clínico, diferencia-se o tipo-1 da SHR, que apresenta a forma mais severa. Estes doentes, quando não tratados, comportam um prognóstico francamente mau, estando o tempo de sobrevida médio compreendido entre os 7 e os 14 dias. O tipo-2 da SHR desenvolve-se mais lentamente, geralmente em pacientes com ascite refractária. Quando nenhum tratamento é instituído, o tempo de sobrevida médio ronda os 6 meses.

No domínio da fisiopatologia, foi avançada a hipótese, na qual a vasodilatação arterial periférica (especialmente do leito vascular esplâncnico) condiciona uma cadeia de mecanismos, entre os quais, se destaca a activação de agentes vasoconstritores. Estes, conduziram à formação de ascite e ao declínio da função renal.

Esta nova compreensão dos mecanismos fisiopatológicos, veio revolucionar a interpretação desta patologia, permitindo um conjunto novas abordagem terapêuticas, numa perspectiva multidisciplinar, o que se traduziu por um aumento da qualidade e tempo de sobrevida destes doentes.

Actualmente, o tratamento de primeira linha nos pacientes com SHR tipo-1 baseia-se na associação de vasoconstritores com a infusão de albumina. Relativamente aos vasoconstritores, destaca-se a terlipressina pelos seus óptimos resultados. A associação de octreótido e midodrina ou a noradrenalina assumem-se como alternativas, aguardando ainda avaliação clínica.

Preconiza-se, na presença de PBE, a infusão de albumina com o objectivo de se prevenir a evolução para a SHR.

O TIPS corrige a hipertensão portal, ao redireccionar para o coração parte do volume sanguíneo acumulado no leito esplâncnico, pelo que se torna uma opção útil, nos casos em que não há uma resposta satisfatória aos vasoconstritores. Contudo, a aplicabilidade do TIPS com segurança é reduzida, restringindo-se a um grupo limitado de pacientes.

A diálise constitui um tratamento de suporte frequentemente usado no período de espera para o transplante, mas não existem estudos controlados suficientes que atestem a eficácia da terapêutica de substituição renal nos pacientes com SHR tipo-1.

A transplantação hepática expedita permanece ainda como a melhor opção terapêutica, proporcionando um aumento expressivo da sobrevida. No entanto, a sua aplicabilidade continua a ser reduzida.

No que respeita aos pacientes com SHR tipo-2, os vasoconstritores continuam a carecer de estudos mais aprofundados, que comprovem a sua eficácia. A ascite que estes pacientes frequentemente manifestam, pode ser revertida com a implantação do TIPS, permitindo ainda uma melhoria na função renal.

Significativos passos foram já dados no tratamento da SHR e marcaram decisivamente uma melhoria no prognóstico destes pacientes. As perspectivas actuais de novas intervenções terapêuticas, focam-se nos múltiplos processos fisiopatológicos que se desenrolam nesta entidade clínica. Um vasto rol de estudos necessita ainda ser realizado, destacando-se alguns: correlação das diferentes abordagens terapêuticas com a sobrevida;

comparação da eficácia entre as várias opções farmacológicas (por ex.: vasoconstritores); estudos controlados que fundamentem o papel da diálise nos pacientes com SHR tipo-1, como “tratamento-ponte” para o transplante; e aprofundamento dos mecanismos envolvidos na fisiopatologia da SHR.

## X. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ginès, P., et al., *Hepatorenal syndrome*. Lancet, 2003. **362**(9398): p. 1819-27.
2. Arroyo, V., et al., *Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis*. International Ascites Club. Hepatology, 1996. **23**(1): p. 164-76.
3. Helwig, F.C. and C.B. Schultz, *A liver kidney syndrome. Clinical, pathological and experimental studies*. Surg Gynecol Obstet, 1932. **55**: p. 570-580.
4. Angeli, P. and C. Merkel, *Pathogenesis and management of hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis*. J Hepatol, 2008. **48 Suppl 1**: p. S93-103.
5. Flint, A., *Clinical report on hydro-peritonuem, based on analysis of forty-six cases*. Am J Sci, 1863. **45**: p. 306-339.
6. Gentilini, P., et al., *Ascites and hepatorenal syndrome*. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2001. **13**(4): p. 313-6.
7. Hecker, R. and S. Sherlock, *Electrolyte and circulatory changes in terminal liver failure*. Lancet, 1956. **2**: p. 1221-25.
8. Koppel MH, et al., *Transplantation of cadaveric kidneys from patients with hepatorenal syndrome. Evidence for the functional nature of renal failure in advance liver disease*. N Engl J Med, 1969. **289**: p. 1155-9.
9. Iwatsuki S, P.M., Corman JL et al., *Recovery from hepatorenal syndrome after orthotopic liver transplantation*. N England J Med, 1973. **289**: p. 1155-9.
10. Genzini, T. and F.C. Torricelli, *Hepatorenal syndrome: an update*. Sao Paulo Med J, 2007. **125**(1): p. 50-6.



11. Boyer, T.D., P. Zia, and T.B. Reynolds, *Effect of indomethacin and prostaglandin A1 on renal functional renin activity in alcoholic liver disease*. *Gastroenterology*, 1979. **77**(2): p. 215-22.
12. Gulberg, V., M. Bilzer, and A.L. Gerbes, *Long-term therapy and retreatment of hepatorenal syndrome type 1 with ornipressin and dopamine*. *Hepatology*, 1999. **30**(4): p. 870-5.
13. Arroyo, V., C. Terra, and P. Ginès, *Advances in the pathogenesis and treatment of type-1 and type-2 hepatorenal syndrome*. *J Hepatol*, 2007. **46**(5): p. 935-46.
14. Toledo, C., et al., *Spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: predictive factors of infection resolution and survival in patients treated with cefotaxime*. *Hepatology*, 1993. **17**(2): p. 251-7.
15. Follo, A., et al., *Renal impairment after spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors and prognosis*. *Hepatology*, 1994. **20**(6): p. 1495-501.
16. Navasa, M., et al., *Tumor necrosis factor and interleukin-6 in spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: relationship with the development of renal impairment and mortality*. *Hepatology*, 1998. **27**(5): p. 1227-32.
17. Santiago, J. and M.D. Munoz, *The Hepatorenal Syndrome*. *Med Clin N Am*, 2008. **92**: p. 813-837.
18. Salerno, F., et al., *Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis*. *Gut*, 2007. **56**(9): p. 1310-8.
19. Planas, R., et al., *Natural history of patients hospitalized for management of cirrhotic ascites*. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2006. **4**(11): p. 1385-94.
20. Alessandria, C., et al., *MELD score and clinical type predict prognosis in hepatorenal syndrome: relevance to liver transplantation*. *Hepatology*, 2005. **41**(6): p. 1282-9.

21. Turban, S., P.J. Thuluvath, and M.G. Atta, *Hepatorenal syndrome*. World J Gastroenterol, 2007. **13**(30): p. 4046-55.
22. Papper, S., J.L. Belsky, and K.H. Bleifer, *Renal failure in Laennec`s cirrosis of the liver; description of clinical and laboratory features*. Ann Intern Med, 1959. **51**: p. 759-73.
23. Epstein, M., *The Kidney in liver disease*. Hepatorenal syndrome, ed. M. Epstein. Vol. 4th edn. 1996, Philadelphia: Hanley e Belfus.
24. Papper, S., *Hepatorenal Syndrome*. 1 st edn ed. The kidney in liver disease, ed. M. Epstein. 1978, New York: Elsevier Biomedical.
25. Ginès, A., et al., *Incidence, predictive factors and prognosis of hepatorenal syndrome in cirrosis*. Gastroenterology, 1993. **195**: p. 229-36.
26. Cardenas, A., *Hepatorenal syndrome: a dreaded complication of end-stage liver disease*. Am J Gastroenterol, 2005. **100**(2): p. 460-7.
27. Mitzner, S.R., et al., *Improvement of hepatorenal syndrome with extracorporeal albumin dialysis MARS: results of a prospective, randomized, controlled clinical trial*. Liver Transpl, 2000. **6**(3): p. 277-86.
28. Moreau, R., et al., *Terlipressin in patients with cirrhosis and type I hepatorenal syndrome: a retrospective multicenter study*. Gastroenterology, 2002. **122**(4): p. 923-30.
29. Wong, L.P., et al., *Survival of liver transplant candidates with acute renal failure receiving renal replacement therapy*. Kidney Int, 2005. **68**(1): p. 362-70.
30. Dagher, L. and K. Moore, *The hepatorenal syndrome*. Gut, 2001. **49**(5): p. 729-37.
31. Suzuki, H. and A.J. Stanley, *Current management and novel therapeutic strategies for refractory ascites and hepatorenal syndrome*. Qjm, 2001. **94**(6): p. 293-300.
32. Gines, P., et al., *Hepatorenal syndrome*. Lancet, 2003. **362**(9398): p. 1819-27.

33. Arroyo, V., [*Physiopathology of refractory ascites and the hepatorenal syndrome*]. *Nefrologia*, 2002. **22 Suppl 5**: p. 41-6.
34. 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**(6): p. 403-9.
35. Colle, I., et al., *Clinical course, predictive factors and prognosis in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome treated with Terlipressin: a retrospective analysis*. *J Gastroenterol Hepatol*, 2002. **17**(8): p. 882-8.
36. Watt, K., J. Uhanova, and G.Y. Minuk, *Hepatorenal syndrome: diagnostic accuracy, clinical features, and outcome in a tertiary care center*. *Am J Gastroenterol*, 2002. **97**(8): p. 2046-50.
37. Wong, F., L. Pantea, and K. Sniderman, *Midodrine, octreotide, albumin, and TIPS in selected patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome*. *Hepatology*, 2004. **40**(1): p. 55-64.
38. Peron, J.M., et al., *Treatment of hepatorenal syndrome as defined by the international ascites club by albumin and furosemide infusion according to the central venous pressure: a prospective pilot study*. *Am J Gastroenterol*, 2005. **100**(12): p. 2702-7.
39. Rimola, A., et al., *Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. International Ascites Club*. *J Hepatol*, 2000. **32**(1): p. 142-53.
40. Arroyo, V., M. Guevara, and P. Gines, *Hepatorenal syndrome in cirrhosis: pathogenesis and treatment*. *Gastroenterology*, 2002. **122**(6): p. 1658-76.
41. Arroyo, V. and W. Jimenez, *Complications of cirrhosis. II. Renal and circulatory dysfunction. Lights and shadows in an important clinical problem*. *J Hepatol*, 2000. **32**(1 Suppl): p. 157-70.

42. Ginès, P., et al., *Randomized comparative study of therapeutic paracentesis with and without intravenous albumin in cirrhosis*. *Gastroenterology*, 1988. **94**(6): p. 1493-502.
43. Akriviadis, E., et al., *Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial*. *Gastroenterology*, 2000. **119**(6): p. 1637-48.
44. Cardenas, A., et al., *Renal failure after upper gastrointestinal bleeding in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors, and short-term prognosis*. *Hepatology*, 2001. **34**(4 Pt 1): p. 671-6.
45. Wadei, H.M., et al., *Hepatorenal syndrome: pathophysiology and management*. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2006. **1**(5): p. 1066-79.
46. Papadakis, M.A. and A.I. Arief, *Unpredictability of clinical evaluation of renal function in cirrhosis. Prospective study*. *Am J Med*, 1987. **82**(5): p. 945-52.
47. Caregaro, L., et al., *Limitations of serum creatinine level and creatinine clearance as filtration markers in cirrhosis*. *Arch Intern Med*, 1994. **154**(2): p. 201-5.
48. Sherman, D.S., D.N. Fish, and I. Teitelbaum, *Assessing renal function in cirrhotic patients: problems and pitfalls*. *Am J Kidney Dis*, 2003. **41**(2): p. 269-78.
49. Servin-Abad, L., et al., *Retrospective analysis of 140 patients labeled as hepatorenal syndrome in a referral center*. *Hepatology*, 2005. **46**(Suppl 1): p. 474A.
50. Dudley, F.J., et al., *Hepatorenal syndrome without avid sodium retention*. *Hepatology*, 1986. **6**(2): p. 248-51.
51. Cabrera, J., et al., *Aminoglycoside nephrotoxicity in cirrhosis. Value of urinary beta 2-microglobulin to discriminate functional renal failure from acute tubular damage*. *Gastroenterology*, 1982. **82**(1): p. 97-105.
52. Duvoux, C., et al., *Effects of noradrenalin and albumin in patients with type I hepatorenal syndrome: a pilot study*. *Hepatology*, 2002. **36**(2): p. 374-80.

53. Epstein, M., et al., *Renal failure in the patient with cirrosis. The role of active vasoconstrictor*. Am J Med, 1970. **49**: p. 175-85.
54. Schroeder, E.T., et al., *Renal failure in patients with cirrhosis of the liver. 3. Evaluation of intrarenal blood flow by para-aminohippurate extraction and response to angiotensin*. Am J Med, 1967. **43**(6): p. 887-96.
55. Kremers, W.K., et al., *MELD score as a predictor of pretransplant and posttransplant survival in OPTN/UNOS status 1 patients*. Hepatology, 2004. **39**(3): p. 764-9.
56. Portal, A., et al., *Renal dysfunctional following liver transplantation: a comparasion of novel renal biomarkers in the post transplant period*. Hepatology, 2007. **46**(Suppl 1): p. 501A.
57. Moore, K., *The hepatorenal syndrome*. Clin Sci (Lond), 1997. **92**(5): p. 433-43.
58. Platt, J.F., et al., *Renal duplex Doppler ultrasonography: a noninvasive predictor of kidney dysfunction and hepatorenal failure in liver disease*. Hepatology, 1994. **20**(2): p. 362-9.
59. Benoit, J.N. and D.N. Granger, *Splanchnic hemodynamics in chronic portal hypertension*. Semin Liver Dis, 1986. **6**(4): p. 287-98.
60. Vorobioff, J., J.E. Bredfeldt, and R.J. Groszmann, *Increased blood flow through the portal system in cirrhotic rats*. Gastroenterology, 1984. **87**(5): p. 1120-6.
61. Vorobioff, J., J.E. Bredfeldt, and R.J. Groszmann, *Hyperdynamic circulation in portal-hypertensive rat model: a primary factor for maintenance of chronic portal hypertension*. Am J Physiol, 1983. **244**(1): p. G52-7.
62. Schrier, R.W., et al., *Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis*. Hepatology, 1988. **8**(5): p. 1151-7.

63. Arroyo, V., et al., *Effect of angiotensin-II blockade on systemic and hepatic haemodynamics and on the renin-angiotensin-aldosterone system in cirrhosis with ascites*. Eur J Clin Invest, 1981. **11**(3): p. 221-9.
64. Lee, F.Y., et al., *The role of nitric oxide in the vascular hyporesponsiveness to methoxamine in portal hypertensive rats*. Hepatology, 1992. **16**(4): p. 1043-8.
65. Sieber, C.C., J.C. Lopez-Talavera, and R.J. Groszmann, *Role of nitric oxide in the in vitro splanchnic vascular hyporeactivity in ascitic cirrhotic rats*. Gastroenterology, 1993. **104**(6): p. 1750-4.
66. Maroto, A., et al., *Brachial and femoral artery blood flow in cirrhosis: relationship to kidney dysfunction*. Hepatology, 1993. **17**(5): p. 788-93.
67. Maroto, A., et al., *Diagnosis of functional kidney failure of cirrhosis with Doppler sonography: prognostic value of resistive index*. Hepatology, 1994. **20**(4 Pt 1): p. 839-44.
68. Fernandez-Seara, J., et al., *Systemic and regional hemodynamics in patients with liver cirrhosis and ascites with and without functional renal failure*. Gastroenterology, 1989. **97**(5): p. 1304-12.
69. Tristani, F.E. and J.N. Cohn, *Systemic and renal hemodynamics in oliguric hepatic failure: effect of volume expansion*. J Clin Invest, 1967. **46**(12): p. 1894-906.
70. Lebrec, D., B. Kotelanski, and J.N. Cohn, *Splanchnic hemodynamic factors in cirrhosis with refractory ascites*. J Lab Clin Med, 1979. **93**(2): p. 301-9.
71. Guevara, M., et al., *Increased cerebrovascular resistance in cirrhotic patients with ascites*. Hepatology, 1998. **28**(1): p. 39-44.
72. Fernandez, J., et al., *Adrenal insufficiency in patients with cirrhosis and septic shock: Effect of treatment with hydrocortisone on survival*. Hepatology, 2006. **44**(5): p. 1288-95.

73. Ma, Z. and S.S. Lee, *Cirrhotic cardiomyopathy: getting to the heart of the matter*. Hepatology, 1996. **24**(2): p. 451-9.
74. Ruiz-del-Arbol, L., et al., *Circulatory function and hepatorenal syndrome in cirrhosis*. Hepatology, 2005. **42**(2): p. 439-47.
75. Tsai, M.H., et al., *Adrenal insufficiency in patients with cirrhosis, severe sepsis and septic shock*. Hepatology, 2006. **43**(4): p. 673-81.
76. Bresing, K.A., et al., *Long-term outcome after transjugular intra-hepatic portosystemic stent-shunt in non-transplant cirrhotics with hepatorenal syndrome: a phase II study*. Gut, 2000. **47**: p. 160-168.
77. Keller, F., et al., *Haemodialysis in 'hepatorenal syndrome': report on two cases*. Gut, 1985. **26**(2): p. 208-11.
78. Rimola, A., et al., *Urinary excretion of 6-keto-prostaglandin F1 alpha, thromboxane B2 and prostaglandin E2 in cirrhosis with ascites. Relationship to functional renal failure (hepatorenal syndrome)*. J Hepatol, 1986. **3**(1): p. 111-7.
79. Laffi, G., et al., *Altered renal and platelet arachidonic acid metabolism in cirrhosis*. Gastroenterology, 1986. **90**(2): p. 274-82.
80. Bomzon, A. and L.M. Blendis, *The nitric oxide hypothesis and the hyperdynamic circulation in cirrhosis*. Hepatology, 1994. **20**(5): p. 1343-50.
81. Lluch, P., et al., *Accumulation of symmetric dimethylarginine in hepatorenal syndrome*. Exp Biol Med (Maywood), 2006. **231**(1): p. 70-5.
82. Battista, S., et al., *Hyperdynamic circulation in patients with cirrhosis: direct measurement of nitric oxide levels in hepatic and portal veins*. J Hepatol, 1997. **26**(1): p. 75-80.
83. Guarner, C., et al., *Increased serum nitrite and nitrate levels in patients with cirrhosis: relationship to endotoxemia*. Hepatology, 1993. **18**(5): p. 1139-43.

84. Llach, P., et al., *Plasma concentrations of nitric oxide and asymmetric dimethylarginine in human alcoholic cirrhosis*. J Hepatol, 2004. **41**(1): p. 55-9.
85. Spahr, L., et al., *Acute effects of nitric oxide synthase inhibition on systemic, hepatic, and renal hemodynamics in patients with cirrhosis and ascites*. J Investig Med, 2002. **50**(2): p. 116-24.
86. Campillo, B., et al., *Inhibition of nitric oxide synthesis in the forearm arterial bed of patients with advanced cirrhosis*. Hepatology, 1995. **22**(5): p. 1423-9.
87. Laffi, G., et al., *Increased production of nitric oxide by neutrophils and monocytes from cirrhotic patients with ascites and hyperdynamic circulation*. Hepatology, 1995. **22**(6): p. 1666-73.
88. Solis-Herruzo, J.A., et al., *Effects of lumbar sympathetic block on kidney function in cirrhotic patients with hepatorenal syndrome*. J Hepatol, 1987. **5**(2): p. 167-73.
89. Jalan, R., et al., *Reduction in renal blood flow following acute increase in the portal pressure: evidence for the existence of a hepatorenal reflex in man?* Gut, 1997. **40**(5): p. 664-70.
90. Lang, F., et al., *Hepatorenal reflex regulating kidney function*. Hepatology, 1991. **14**(4 Pt 1): p. 590-4.
91. Gines, A., et al., *Randomized trial comparing albumin, dextran 70, and polygeline in cirrhotic patients with ascites treated by paracentesis*. Gastroenterology, 1996. **111**(4): p. 1002-10.
92. Garcia-Compean, D., et al., *Treatment of cirrhotic tense ascites with Dextran-40 versus albumin associated with large volume paracentesis: a randomized controlled trial*. Ann Hepatol, 2002. **1**(1): p. 29-35.
93. Guevara, M., et al., *Effects of contrast media on renal function in patients with cirrhosis: a prospective study*. Hepatology, 2004. **40**(3): p. 646-51.



94. Fasolato, S., et al., *Renal failure and bacterial infections in patients with cirrhosis: epidemiology and clinical features*. Hepatology, 2007. **45**(1): p. 223-9.
95. Terra, C., et al., *Renal failure in patients with cirrhosis and sepsis unrelated to spontaneous bacterial peritonitis: value of MELD score*. Gastroenterology, 2005. **129**(6): p. 1944-53.
96. Martin-Llahi, M., et al., *Randomized comparative study of terlipressin and albumin vs albumin alone in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome*. J Hepatol, 2007. **46**(Suppl 1): p. S36.
97. Sanyal, A., et al., *A prospective randomized double blind placebo-controlled trial of terlipressin for hepatorenal syndrome*. Hepatology, 2006. **44**(4 Suppl 1): p. 694A.
98. Ortega, R., et al., *Terlipressin therapy with and without albumin for patients with hepatorenal syndrome: results of a prospective, nonrandomized study*. Hepatology, 2002. **36**(4 Pt 1): p. 941-8.
99. Pomier-Layargues, G., et al., *Octreotide in hepatorenal syndrome: a randomized, double blind, placebo-controlled, crossover study*. Hepatology, 2003. **38**: p. 238-243.
100. Brensing, K.A., et al., *Long-term outcome after transjugular intrahepatic portosystemic stent*. 2000.
101. Bosch, J., *Salvage transjugular intrahepatic portosystemic shunt: is it really life-saving?* J Hepatol, 2001. **35**(5): p. 658-60.
102. Restuccia, T., et al., *Effects of treatment of hepatorenal syndrome before transplantation on posttransplantation outcome. A case-control study*. J Hepatol, 2004. **40**(1): p. 140-6.
103. Holt, S., et al., *Improvement in renal function in hepatorenal syndrome with N-acetylcysteine*. Lancet, 1999. **353**(9149): p. 294-5.

104. Sanyal, A.J., et al., *The North American Study for the Treatment of Refractory Ascites*. *Gastroenterology*, 2003. **124**(3): p. 634-41.
105. Clewell, J., *Prostaglandins for the treatment of hepatorenal syndrome*. *Ann Pharmacother*, 1994. **28**: p. 54-55.
106. Vaughan, R.B., P.W. Angus, and J.P. Chin-Dusting, *Evidence for altered vascular responses to exogenous endothelin-1 in patients with advanced cirrhosis with restoration of the normal vasoconstrictor response following successful liver transplantation*. *Gut*, 2003. **52**(10): p. 1505-10.
107. Soper, C.P., A.B. Latif, and M.R. Bending, *Amelioration of hepatorenal syndrome with selective endothelin-A antagonist*. *Lancet*, 1996. **347**(9018): p. 1842-3.
108. Demetriou, A.A., et al., *Prospective, randomized, multicenter, controlled trial of a bioartificial liver in treating acute liver failure*. *Ann Surg*, 2004. **239**(5): p. 660-7; discussion 667-70.
109. Nakae, H., et al., *A case report of hepatorenal syndrome treated with plasma diafiltration (selective plasma filtration with dialysis)*. *Ther Apher Dial*, 2007. **11**(5): p. 391-5.
110. Witzke, O., et al., *Which patients benefit from hemodialysis therapy in hepatorenal syndrome?* *J Gastroenterol Hepatol*, 2004. **19**(12): p. 1369-73.
111. Wilkinson, S.P., et al., *Dialysis in the treatment of renal failure in patients with liver disease*. *Clin Nephrol*, 1977. **8**(1): p. 287-92.
112. Capling, R.K. and B. Bastani, *The clinical course of patients with type 1 hepatorenal syndrome maintained on hemodialysis*. *Ren Fail*, 2004. **26**(5): p. 563-8.
113. Gonwa, T.A., et al., *Impact of pretransplant renal function on survival after liver transplantation*. *Transplantation*, 1995. **59**(3): p. 361-5.
114. Navasa, M., et al., *Hemodynamic and humoral changes after liver transplantation in patients with cirrhosis*. *Hepatology*, 1993. **17**(3): p. 355-60.

115. Nair, S., S. Verma, and P.J. Thuluvath, *Pretransplant renal function predicts survival in patients undergoing orthotopic liver transplantation*. *Hepatology*, 2002. **35**(5): p. 1179-85.
116. Wiesner, R.H., et al., *MELD and PELD: application of survival models to liver allocation*. *Liver Transpl*, 2001. **7**(7): p. 567-80.
117. Duhamel, C., et al., *Hepatorenal syndrome in cirrhotic patients: terlipressine is a safe and efficient treatment; propranolol and digitalic treatments: precipitating and preventing factors?* *Am J Gastroenterol*, 2000. **95**(10): p. 2984-5.
118. Davis, C.L., *Impact of pretransplant renal failure: When is listing for kidney-liver indicated?* *Liver Transpl*, 2005. **11**(Suppl 2): p. S35-S44.