

**UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS**

ALINE PEIXOTO CAMPOS

**EVOLUÇÃO DOS PACIENTES CIRRÓTICOS COM SÍNDROME
HEPATO-RENAL TRATADOS COM TERLIPRESSINA E
ALBUMINA**

**NITERÓI – RIO DE JANEIRO
2006**

ALINE PEIXOTO CAMPOS

**EVOLUÇÃO DOS PACIENTES CIRRÓTICOS COM
SÍNDROME HEPATO-RENAL TRATADOS COM
TERLIPRESSINA E ALBUMINA**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal Fluminense como requisito parcial para obtenção do Grau de Mestre. Área de concentração: Ciências Médicas – Hepatologia.

Orientador: Prof. Dr. JOSÉ MANOEL DA SILVA GOMES MARTINHO
Co-orientador: Dr. JOÃO LUIS PEREIRA

Niterói
2006

Ficha catalográfica

Campos, Aline Peixoto

Evolução Dos Pacientes Cirróticos Com Síndrome Hepato-Renal
Tratados Com Terlipressina E Albumina / Aline Peixoto Campos. Rio de
Janeiro: UFF / Faculdade de Medicina, 2006.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal Fluminense, Faculdade
de Medicina, 2006.

ALINE PEIXOTO CAMPOS

**EVOLUÇÃO DOS PACIENTES CIRRÓTICOS
COM SÍNDROME HEPATO-RENAL
TRATADOS COM TERLIPRESSINA E ALBUMINA**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal Fluminense como requisito parcial para obtenção do Grau de Mestre. Área de concentração: Ciências Médicas – Hepatologia.

Aprovada em

COMISSÃO EXAMINADORA

Prof. Dr. Jocemir Ronaldo Lugon

Presidente da Comissão Examinadora
Universidade Federal Fluminense

Prof. Dr. Luís Otavio Cardoso Mocarzel

Universidade Federal Fluminense

Guilherme Ferreira da Motta Rezende

Universidade Federal do Rio de Janeiro

Aos meus pais Moacyr e Terezinha. Ele, a responsabilidade e a dedicação. Ela, o apoio constante, a compreensão, o amor incondicional.

Ao meu marido Vitor, sempre companheiro. Por me fazer feliz todos os dias. Por ser o amor da minha vida.

Às minhas avós Rosa e Cremilda, por cuidarem de mim como filha.

Aos meus irmãos Sandra, Cláudio e Rafael por estarem sempre ao meu lado, por acreditarem em mim.

À minha sogra Myrna pelo otimismo, perseverança e confiança na vitória.

Ao meu cunhado Otávio, pelo exemplo de fé e solidariedade.

À toda minha família, pela presença em todos os momentos.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Professor José Manoel da Silva Gomes Martinho, o grande responsável pela realização desse projeto. Minha gratidão eterna pelo estímulo, confiança e dedicação. Alguém que me será querido por toda a vida.

Ao Dr. João Luis Pereira, co-orientador nessa dissertação. Exemplo de respeito por aqueles que o cercam, de entusiasmo pelo novo, e de busca por uma medicina melhor. A ele devo muito de que aprendi sobre hepatologia. À você, minha eterna admiração.

À Dra. Emília Oham Ahmed pelos conhecimentos transmitidos na época de residência. Pelo convívio diário. Pela constante motivação.

Aos doutores e amigos Flavia Ferreira Fernandes, Daniela dos Santos Martins e Gustavo Henrique Santos Pereira pelo auxílio imenso na construção desse projeto e pelos ótimos momentos durante a residência.

Aos grandes amigos Alicia de Araújo Oliveira, Denise Lídia de Castro Rocha, Paulo Roberto da Fonseca Junior, Luciana de Oliveira Lima e Raphael Peres Nemer. Companheiros de alegrias e tristezas. Pessoas que eu amo e tornam minha vida melhor.

Aos colegas de trabalho da emergência do Hospital Geral de Bonsucesso, em especial aos Doutores Jorge Vilela, Regina Lucia Pinheiro Macedo, Tânia Marques Mariné e Ana Paula Fernandes, pela confiança no meu trabalho, pela amizade e pelo respeito.

Aos doutores e professores Cléa Dalva Pernambuco de Fraga Rodrigues, Ana Maria Pitella de Souza Leite e Cláudio Figueiredo Mendes, do departamento de Gastroenterologia da Universidade Gama Filho, pelos

ensinamentos oferecidos e pelo entusiasmo que me trouxeram por essa especialidade.

Aos professores da Pós-graduação da Universidade Federal Fluminense pelos ensinamentos que viabilizaram a conclusão dessa tese.

Ao doutor e professor Vicente Arroyo, o maior estudioso sobre o tema desse projeto. Alguém que me mostrou o quanto ele poderia ser importante.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	01
1.a – Histórico	01
1.b – Definição	06
1.c – Incidência	06
1.d – Classificação	07
1.e – Prognóstico	07
1.f – Abordagem diagnóstica	08
1.g – Critérios diagnósticos	09
1.h – Fatores precipitantes	11
1.i – Fisiopatologia	11
1.j – Tratamento	18
1.l – Prevenção	28
2. OBJETIVOS	29
3. MATERIAL E MÉTODOS	30
3.a – População alvo	30
3.b – Delineamento	30
3.c – Critérios de inclusão e exclusão	31
3.d – Diagnóstico	31
3.e – Esquema terapêutico	32
3.f – Comitê de Ética	33
3.g – Estatística	34
4. RESULTADOS	35
5. DISCUSSÃO	53
6. APÊNDICE	57
7. REFERÊNCIAS	58

LISTA DE TABELAS

	Página
Tabela 1. Percentual de resposta ao tratamento inicial	38
Tabela 2. Percentual de pacientes respondedores com recidiva da SHR	38
Tabela 3. Distribuição dos 28 episódios de SHR	38
Tabela 4. Percentual de respondedores dos 28 episódios	38
Tabela 5. Distribuição dos fatores precipitantes de SHR	39
Tabela 6. Tolerância ao tratamento nos 28 episódios	40
Tabela 7. Percentual de efeitos colaterais	40
Tabela 8. Percentual de altas e óbitos no desfecho das internações	41
Tabela 9. Resposta ao tratamento vs desfecho das internações	41
Tabela 10. Tolerância ao tratamento vs desfecho das internações	42
Tabela 11. Situação dos pacientes em dezembro de 2004	43
Tabela 12. Distribuição por <i>causa mortis</i>	43
Tabela 13. Médias e desvio padrão dos tempos de tratamento e sobrevida vs desfecho da internação	43
Tabela 14. Tipo de SHR vs resposta ao tratamento	44
Tabela 15. Tipo de SHR vs tolerância ao tratamento	45

Tabela 16. Comparação das médias e desvio padrão de variáveis no pré-tratamento conforme o tipo de SHR	46
Tabela 17. Comparação das médias e desvio padrão de variáveis no pós-tratamento conforme o tipo de SHR	46
Tabela 18. Médias e desvio padrão do tempo de tratamento e sobrevida vs tipo de SHR	47
Tabela 19. Tolerância vs resposta ao tratamento	49
Tabela 20. Desfecho da internação vs resposta ao tratamento	49
Tabela 21. Comparação das médias e desvio padrão de variáveis no pré-tratamento em respondedores e não respondedores	51
Tabela 22. Comparação das médias e desvio padrão de variáveis no pré-tratamento em respondedores e não respondedores	51
Tabela 23. Médias e desvio padrão do tempo de tratamento e sobrevida vs resposta ao tratamento	52
Tabela 24. Resposta ao retratamento	52

LISTA DE FIGURAS

	Página
Figura 1. Distribuição por sexo.	37
Figura 2. Distribuição por etiologia da cirrose	37
Figura 3. Tipo de síndrome hepato-renal nos 28 episódios	39

LISTA DE ABREVIATURAS

ADH	Hormônio antidiurético
AINE	Antiinflamatório não esteroidal
MARS	Molecular adsorbent recirculating system
MELD	Model of end stage liver disease
PAM	Pressão arterial média
SHR	Síndrome hepato-renal
SNS	Sistema nervoso simpático
SRAA	Sistema renina angiotensina aldosterona
TAP	Tempo e atividade de protrombina
TFG	Taxa de filtração glomerular
TIPS	Shunt porto-cava percutâneo intra-hepático

RESUMO

A síndrome hepato-renal (SHR) ocorre em pacientes com doença hepática avançada e hipertensão porta significativa ¹. O principal mecanismo envolvido na fisiopatologia é a vasoconstrição excessiva da circulação renal com acentuada redução da taxa de filtração glomerular (TFG) ^{2 - 4}. O tratamento de escolha é o transplante hepático que, todavia, nem sempre estará disponível em tempo hábil. Recentemente, terapias com drogas vasoconstrictoras têm sido propostas como medidas terapêuticas até que o transplante, quando indicado, possa ser realizado. Terlipressina associada à albumina tem sido o tratamento mais utilizado por sua eficácia e segurança.

O objetivo desse estudo foi analisar o perfil de resposta à terapêutica, o índice de recidiva, a resposta ao retratamento e a sobrevida média sem o transplante hepático.

Trata-se de um estudo retrospectivo no qual foram incluídos vinte e cinco pacientes com cirrose hepática e SHR tipos 1 ou 2 tratados com terlipressina e albumina.

Dos 25 pacientes tratados houve reversão da SHR em 18 (72%). Destes, 3 recidivaram a SHR e receberam novamente as drogas, totalizando 28 episódios analisados. Dos 3 pacientes retratados, 2 foram respondedores à

terapia. Isquemia distal ocorreu em 3 pacientes (10,7%) levando à suspensão da terapia. O tempo médio de sobrevida foi de 122 dias para pacientes respondedores e 7 dias para os não respondedores ($p = 0,002$).

Em nosso estudo, o tratamento com terlipressina e albumina mostrou-se eficaz e seguro, inclusive nos casos de recidiva, sendo capaz de aumentar a sobrevida de pacientes com SHR tipo 1, dando maior viabilidade à realização do transplante hepático.

SUMMARY

The hepatorenal syndrome (HRS) is a complication that occurs in patients with terminal hepatic disease and important portal hypertension, and it reflects a poor prognosis. The main physiopathological mechanism is the intense vasoconstriction of the renal circulation and glomerular filtration reduced. Liver transplantation is the treatment of choice however it is not always available. Recently, the administration of vasoconstrictors has been proposed before the transplantation can be realized, if it's indicated.

The objective of these study was verify the profile outcome of response of cirrhotic patients with HRS that undergone thios treatment.

The respective study, by the analyse of prompt-books included twenty five patients with hepatic cirrhosis and HRS type 1 and 2 treated with terlipressin and albumin in our hospital.

The reversion of the HRS was obtained in 18 of 25 patients (72%). In 3 patients, HRS recurred and they were retreated totalizing 28 episodes. In 3 patients (10,7%), treatment had to be stopped because of distal ischemia. The medium survival time was 122 days in patients with response to the therapy and 7 days in others ($p = 0,002$).

In our study, the treatment with terlipressin and albumin performed successful and safe, even in cases of recidive, improving the time of survival

in patients with HRS type 1. With the treatment patients may reach liver transplantation.

1. INTRODUÇÃO

1.a – HISTÓRICO

A mais remota descrição de disfunção renal em pacientes com doença hepática, data do século XIX, na qual Frerichs notou a existência de oligúria em pacientes com ascite ¹.

Em 1863, Austin Flint, do Hospital Bellevue de Nova Iorque, observou casos de insuficiência renal em cirróticos com oligúria sem que lesões renais histológicas significativas à necropsia fossem encontradas, conferindo natureza funcional àquele achado ².

O termo síndrome hepato-renal (SHR) foi criado por cirurgiões para definir a ocorrência de insuficiência renal após cirurgia das vias biliares ou trauma hepático ³⁻⁵. Posteriormente, esse termo teve seu uso estendido para outros tipos de falência renal aguda associados à doenças hepáticas. O seu atual conceito foi definido em conferência do Clube Internacional da Ascite, realizado em 1994 em Chicago ⁶.

Em 1956, Hecker e Sherlock fizeram a primeira descrição detalhada da SHR, relatando nove pacientes com doença hepática crônica descompensada, insuficiência renal sem proteinúria e excreção urinária de sódio extremamente baixa. Todos morreram durante a hospitalização e o exame *post-mortem* dos rins mostrou-se histologicamente normal ⁷. Este

estudo é importante porque propôs, há 50 anos, conceitos atuais na patogênese e tratamento da SHR. Os pacientes apresentavam hipotensão arterial e sangue venoso periférico altamente oxigenado. No único paciente em que o débito cardíaco foi medido, tal parâmetro revelou-se elevado. Com base nessas informações, propôs-se que a SHR seria causada por uma redução na perfusão renal secundária a vasodilatação arterial. Três pacientes foram tratados com expansores de volume e noradrenalina. Em um deles, esse tratamento foi mantido por vários dias, havendo uma diminuição da uréia sangüínea e aumento do volume urinário e do sódio sérico. Sugeriu-se, que não apenas a função renal, mas também a hepática poderia ser afetada pela disfunção circulatória.

Estudos realizados na década de 60 mostraram que a taxa de filtração glomerular (TFG) na cirrose descompensada diminui com a progressão da doença. Em paralelo, há uma queda da perfusão renal, com a SHR sendo a expressão máxima dessas alterações⁸⁻¹³. Em pacientes cirróticos, o volume plasmático está aumentado^{14,15}, mas uma parte substancial desse volume encontra-se no leito esplâncnico venoso dilatado. Com isso, o volume sanguíneo circulante efetivo encontra-se diminuído. A partir disso, o conceito de “hipovolemia relativa” foi proposto para a patogênese dessa síndrome¹⁶. Esse foi o mecanismo aceito para explicar disfunção renal na cirrose durante muitos anos. Através desse conceito, o tratamento da SHR durante os anos 60 e 70 foi principalmente voltado para expandir o volume

sanguíneo circulante, e o principal expoente dessa abordagem foi o shunt de LeVeen^{18,19}.

Do início dos anos 70 até o início dos anos 90, a patogênese da SHR foi delineada. Nessa época, foi demonstrado que os rins de pacientes com SHR recuperam sua função quando transplantados em pacientes com insuficiência renal crônica²⁰ e que a SHR desaparece após o transplante hepático²¹.

Ao longo dessas duas décadas, os sistemas endógenos vasoativos também foram estudados em pacientes com cirrose e ascite²²⁻³¹. Pela primeira vez foi sugerido que a SHR era causada por uma hipoperfusão renal secundária a um desequilíbrio entre os sistemas vasoconstritores e vasodilatadores renais³². Por esse conceito, haveria uma ativação dos sistemas vasoconstritores e uma síntese reduzida de substâncias vasodilatadoras. Os principais sistemas vasoconstritores identificados foram o sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA), o sistema nervoso simpático (SNS) e o hormônio antidiurético (ADH). Dentre as substâncias vasodilatadoras, têm-se prostaglandinas e bradicininas.

Avanços também foram feitos nos conhecimentos sobre a função circulatória na cirrose. Investigadores usando antagonistas do efeito vascular da angiotensina II e ADH e inibidores da atividade do SNS mostraram que a pressão arterial em cirróticos com ascite é dependente da estimulação do SNS, SRAA e ADH³³⁻³⁶. A ativação desses sistemas se

contrapõe à vasodilatação arterial presente nesses pacientes e, portanto, mantém a pressão arterial. A resistência arterial ao efeito dos vasoconstrictores ³⁷⁻³⁹ e o papel potencial de várias substâncias vasodilatadoras tais como glucagon e prostaglandinas também foram estudados ^{40,41}. Finalmente, as primeiras investigações em animais com cirrose e ascite foram realizadas e seus resultados, da mesma forma que os estudos em humanos, mostraram que a disfunção circulatória é uma consequência da vasodilatação arterial e não da redução do volume sanguíneo circulante ^{35, 38, 42-44}. Com base nesses estudos, uma nova hipótese (a teoria da vasodilatação arterial periférica) sobre a disfunção renal na cirrose foi proposta durante um encontro em Barcelona, Espanha, no final dos anos 80 ⁴⁵.

O início dos anos 90 pode ser definido como “período óxido nítrico”, pois foi quando estudos mostraram que essa substância tinha um papel importante na patogênese da disfunção circulatória da cirrose ^{46,47}.

No mesmo período, também se identificou que o local de vasodilatação arterial na cirrose é a circulação esplâncnica. Em outros órgãos como pele, rins e cérebro ocorre vasoconstrição arterial ⁴⁸⁻⁵³.

A vasodilatação arterial esplâncnica é causada pela hipertensão porta. No sistema porta, a síntese de óxido nítrico está aumentada ⁴⁷ em vigência de cirrose. A partir desse conhecimento, uma relação entre doença

hepática, disfunção circulatória e SHR foi claramente estabelecida. Essa descoberta foi essencial para novos tratamentos.

Se o evento inicial da síndrome hepatorenal é a vasodilatação arterial esplâncnica secundária à hipertensão porta, a administração de vasoconstrictores com efeito preferencial na circulação esplâncnica seria um tratamento eficaz⁵⁴⁻⁵⁶.

Até recentemente, o transplante hepático era o único tratamento efetivo para a SHR^{21,57}. Contudo, a taxa de sobrevida pós-transplante mostra-se menor em pacientes submetidos à cirurgia em vigência de SHR, quando comparados àqueles com função renal normal^{58,59}.

Atualmente, a SHR pode ser revertida pela administração simultânea de expansores plasmáticos e vasoconstrictores, tais como a terlipressina. O mesmo efeito tem sido obtido após alívio da hipertensão portal com a colocação de um shunt porto-cava percutâneo intra-hepático (TIPS)⁶⁰.

1.b - DEFINIÇÃO:

A SHR é definida como uma condição clínica que se desenvolve em pacientes com doença hepática crônica, falência hepática avançada e hipertensão portal, caracterizada por insuficiência renal, marcadas anormalidades na circulação arterial e ativação de sistemas endógenos vasoativos ⁶. Trata-se de desordem funcional e não estrutural, na qual a histologia renal é normal ⁶¹. A função dos rins é restaurada quando eles são transplantados em pacientes não cirróticos ^{62, 63} ou após transplante hepático ⁶⁴. Uma síndrome similar pode ocorrer tanto na falência hepática aguda ⁶⁵ quanto na hepatite alcoólica ⁶⁶.

1.c – INCIDÊNCIA:

A maioria dos estudos sobre a incidência de SHR foi realizada em vigência de critérios diferentes dos atuais para diagnosticá-la ^{16, 67-70}, o que prejudica a análise desses dados.

Cerca de 8% dos pacientes cirróticos com ascite e função renal normal desenvolvem SHR no primeiro ano de acompanhamento ^{69, 71}.

1.d – CLASSIFICAÇÃO:

A SHR é classificada em dois tipos (1 e 2) de acordo com a intensidade e a forma de apresentação da falência renal. Provavelmente eles representam expressões distintas do mesmo mecanismo patogênico ⁶.

A SHR tipo 1 é caracterizada por rápida e progressiva falência renal. Nela ocorre uma duplicação no valor da creatinina sérica em menos de duas semanas. A creatinina encontra-se acima de 2,5mg/dl e o *clearance* de creatinina apresenta uma redução para menos de 20ml/min ⁶⁹.

A SHR tipo 2 é definida por moderada e permanente redução na função renal, que pode se manter assim por até 6 meses. A ascite refratária é o principal problema desses pacientes. A creatinina sérica está acima de 1,5mg/dl e o *clearance* de creatinina encontra-se inferior a 40 ml/min ⁶. Pacientes com o tipo 2 são predispostos a desenvolver o tipo 1, especialmente após infecções ou outros fatores precipitantes ⁷²⁻⁷⁴.

1.e – PROGNÓSTICO:

A SHR é a complicação de pior prognóstico da cirrose hepática ^{6, 67, 69, 75}. Sem que o paciente seja submetido a algum tratamento o tempo médio de sobrevivência é de 1,7 semanas com uma mortalidade de 90% em 10 semanas após o diagnóstico ⁶⁹.

Há uma variação no tempo de sobrevida de 2 semanas a 6 meses, conforme o tipo de síndrome hepatorenal – 1 e 2 respectivamente. A sobrevida de pacientes com SHR tipo 2 é expressivamente maior do que daqueles com o tipo 1, mas é mais curta do que em pacientes com cirrose e ascite sem falência renal ⁷⁶.

1.f – ABORDAGEM DIAGNÓSTICA

O primeiro passo no diagnóstico da SHR é a avaliação da TFG. Nesse sentido, a creatinina sérica é um marcador altamente específico. No entanto, sua sensibilidade pode ser reduzida em função de uma baixa produção endógena de creatinina decorrente de desnutrição e diminuição da massa muscular, freqüente em pacientes com cirrose. Outros fatores que influenciam no nível sérico da creatinina são: severa hiperbilirrubinemia e redução da síntese hepática de creatina, um substrato para a produção muscular esquelética de creatinina. Sendo assim, alguns cirróticos com marcada redução da TFG podem ter o nível de creatinina sérica normal ou discretamente aumentado ^{77,78}.

O segundo passo é a exclusão de outras causas de falência renal, que não a SHR ⁶. Azotemia pré-renal aguda secundária a depleção de volume também é caracterizada por redução na perfusão renal e da taxa de filtração glomerular. Ela pode ser decorrente de perda de líquido por via

gastrointestinal (vômitos, diarreia), ou renal (dose excessiva de diuréticos), e pode ser revertida pela administração de fluidos intravenosos, o que não ocorre na SHR. A presença de choque decorrente de sangramento digestivo ou sepse pode acarretar em necrose tubular aguda ⁷⁹. O uso atual ou recente de drogas nefrotóxicas ⁸⁰⁻⁸², a presença de infecção bacteriana ativa (em especial peritonite bacteriana espontânea) ^{72,83}, a existência de proteinúria (proteína > 500 mg/d) e de doença renal parenquimatosa ^{84,85} ou obstrutiva representam uma causa orgânica para a falência renal.

Na SHR as características da urina são similares às que ocorrem na azotemia pré-renal com oligúria, incluindo uma baixa concentração urinária de sódio e osmolaridade plasmática alta. Mas esses parâmetros não são considerados essenciais para o diagnóstico de SHR porque eles podem se sobrepor entre diferentes tipos de falência renal, especialmente necrose tubular aguda.

1.g – CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS

Os critérios diagnósticos atuais são os propostos pelo Clube Internacional da Ascite, conforme segue abaixo ⁶:

✓ Critérios maiores:

- 1) Baixa taxa de filtração glomerular, indicada por uma creatinina sérica > 1,5mg/dL ou *Clearance* de creatinina de 24h < 40mL/min.

- 2) Ausência de choque, infecção bacteriana em progressão, perda de líquido e tratamento atual com drogas nefrotóxicas.
- 3) Ausência de melhora da função renal após suspensão de diuréticos e expansão do volume plasmático com 1,5L com expansor plasmático.
- 4) Proteinúria < 500 mg/d e nenhuma evidência ultra-sonográfica de uropatia obstrutiva ou doença renal parenquimatosa.

✓ Critérios adicionais:

- 1) Volume urinário < 500 mL/d
- 2) Sódio urinário < 10 mEq/L
- 3) Osmolaridade urinária $>$ osmolaridade plasmática
- 4) Número de hemácias na urina < 50 /campo
- 5) Concentração de sódio sérico < 130 mEq/L

Apenas os critérios maiores são necessários para a conclusão diagnóstica.

1.h – FATORES PRECIPITANTES

Embora SHR possa ocorrer espontaneamente, um fator precipitante, que cause disfunção circulatória e conseqüente hipoperfusão renal, pode estar associado ^{67, 68, 71}. Fatores já estabelecidos são: peritonite bacteriana espontânea, hemorragia digestiva, hepatite alcoólica aguda superposta à cirrose, paracentese de grande volume sem expansão plasmática e cirurgias de médio e grande porte ^{72, 79, 86-90}.

1.i – FISIOPATOLOGIA

A patogênese da formação da ascite e SHR não está claramente compreendida, mas várias hipóteses têm sido propostas ⁹¹.

As principais anormalidades na função renal que acontecem em pacientes com cirrose são: a retenção de sódio, a diminuição da excreção de água livre e a redução da perfusão renal e da TFG.

O início de cada uma dessas alterações difere no tempo e, conseqüentemente, o curso da cirrose pode ser dividido em fases de acordo com a função renal. Disfunção renal na cirrose segue um curso progressivo. Desta forma, na última fase da doença, quando SHR se desenvolve, todas as anormalidades estão presentes.

- **Alterações no manuseio renal de sódio na ausência de ativação do Sistema Renina Angiotensina Aldosterona e Sistema Nervoso Simpático**

A primeira anormalidade que se apresenta é uma diminuição da capacidade de excretar sódio. A vasodilatação arterial já está presente nesta fase ⁹².

Com a progressão da doença, os pacientes tornam-se incapazes de excretar até mesmo o sódio ingerido na dieta. O sódio é então retido e acumula ascite ⁹³.

A perfusão renal, a TFG e a habilidade renal para excretar água livre, a atividade de renina plasmática e as concentrações plasmáticas de aldosterona e norepinefrina ainda são normais ⁹⁴. Inicialmente, portanto, a retenção de sódio não é relacionada com a ativação do SRAA e do SNS, os dois mais importantes sistemas retentores de sódio identificados.

Os níveis plasmáticos de peptídeos natriuréticos estão elevados ⁹⁵. Sendo assim, a retenção de sódio também não é causada por uma diminuição na produção de substâncias natriuréticas endógenas. Nesta fase, a função renal não é dependente das prostaglandinas renais e drogas anti-inflamatórias não esteroidais (AINE) não reduzem a perfusão renal nem a TFG ³².

Tem sido proposto que disfunção circulatória nesta fase da doença não é intensa o suficiente para estimular a atividade do SRAA e do SNS. Contudo, a disfunção circulatória poderia ativar um mecanismo retentor de sódio (renal ou extra-renal), ainda desconhecido ⁹⁶.

Uma proposta alternativa, é que retenção de sódio não esteja relacionada com a função circulatória. Um aumento da sensibilidade renal à aldosterona, uma diminuição da síntese hepática de um fator natriurético, e um reflexo hepato-renal promovendo retenção renal de sódio têm sido sugerido ⁹⁷⁻⁹⁹. Entretanto, retenção de sódio na ausência de uma disfunção circulatória poderia aumentar a pressão arterial, o que não é observado neste estágio da doença.

- **Estimulação do Sistema Renina Angiotensina Aldosterona, Sistema Nervoso Simpático e Hormônio Antidiurético com perfusão renal e Taxa de filtração Glomerular preservados**

O grau de retenção de sódio aumenta com a progressão da doença. Quando ela é intensa, a atividade de renina plasmática e as concentrações plasmáticas de aldosterona e norepinefrina estão elevadas ^{23, 92, 97, 100}. Disfunção circulatória é maior neste estágio uma vez que ativação do SNS e SRAA é necessária para manter a pressão arterial.

A perfusão renal e a TFG são normais ou pouco diminuídas e nesta fase, são dependentes de um aumento da produção de prostaglandinas que são vasodilatadoras³². Elas antagonizam o efeito vasoconstrictor da angiotensina II e da noradrenalina. Uma síndrome indistinguível da SHR pode ser produzida em pacientes com cirrose, ascite e atividade de renina plasmática aumentada após inibição de prostaglandinas com AINEs^{23, 80}. O sistema renina-caliceína renal também é estimulado³¹ e pode participar na manutenção da hemodinâmica renal.

Estudos experimentais sugerem que outros fatores são importantes na regulação da perfusão renal na cirrose^{101,102}. Inibição do óxido nítrico não afeta a hemodinâmica renal, mas aumenta a produção renal de prostaciclina. Ao contrário, a simultânea inibição de ambas as substâncias produz uma profunda queda no fluxo sanguíneo renal. Portanto, ambos, prostaciclina e óxido nítrico, cooperam na manutenção da perfusão renal na cirrose. A inibição de uma substância é parcial ou totalmente compensada pela outra, e o fluxo sanguíneo renal é mantido.

A inibição do efeito vascular dos peptídeos natriuréticos reduz a perfusão renal em ratos normais e em ratos com cirrose e ascite, mas a piora na hemodinâmica renal é mais intensa no último grupo. Sendo assim, a perfusão renal na cirrose avançada com ascite é mantida em níveis normais ou próximos do normal porque o aumento da produção renal de

substâncias vasodilatadoras antagoniza o efeito vasoconstrictor dos SRAA e SNS.

A capacidade renal de excretar água livre está reduzida nesse estágio²⁹. Contudo, poucos pacientes mostram significativa hiponatremia (sódio sérico menor que 130 mEq/min). Retenção de água e hiponatremia dilucional se desenvolvem quando a excreção renal da água está severamente diminuída (*clearance* de água livre após sobrecarga de água < 1 mL/min: normal, 6 – 12 mL/min) e isso raramente ocorre na cirrose na ausência de falência renal¹⁰³.

A diminuição do *clearance* de água livre em cirrótico é ligada a uma hiper-secreção de ADH. Um aumento da síntese de prostaglandina E2 pelos túbulos coletores, que antagoniza o efeito tubular do ADH, explica porque a capacidade renal de excretar água livre é relativamente preservada nesta fase da doença a despeito dos altos níveis plasmáticos deste hormônio^{29, 30}.

- **Desenvolvimento da Síndrome Hepato-renal.**

A SHR ocorre na última etapa da doença. Ela é caracterizada por hipotensão arterial; aumento nos níveis plasmáticos de renina, norepinefrina e ADH; e baixa TFG (< 40 mL/min)⁷⁻¹³.

A piora da TFG ocorre devido a uma diminuição da perfusão renal secundária a vasoconstricção renal¹³. Como a resistência vascular renal se

correlaciona com a atividade do SRAA e SNS na cirrose^{22, 50, 51, 104-106}, SHR é relacionada a uma extrema estimulação desses sistemas.

A excreção urinária de prostaglandina E₂, 6-ceto prostaglandina F₁α (um metabólito de prostaciclina), e caliceína está diminuída em pacientes com SHR^{23, 26}. A SHR pode, portanto, ser consequência de um desequilíbrio entre a atividade de sistemas vasoconstrictores sistêmicos e a produção renal de vasodilatadores. A observação de que SHR pode ser reproduzida em cirróticos hiperreninêmicos não azotêmicos com ascite através da administração de AINEs é compatível com esta hipótese³².

Outra possibilidade, contudo é que a vasoconstricção renal causada por SRAA e SNS é a causa primária da SHR, com uma síntese reduzida de prostaglandinas e caliceína sendo um evento secundário que acentua a insuficiência renal.

Hipoperfusão renal na SHR pode também ser acentuada pela estimulação de vasoconstrictores intra-renais. Por exemplo, angiotensina II, adenosina, endotelina e leucotrienos.

Como a patogênese da vasoconstricção renal na cirrose é multifatorial, isso não pode ser resolvido atuando em apenas um dos mecanismos renais, como previamente tentado com inibidores do SRAA, α-adrenérgicos, antagonistas da endotelina e adenosina e prostaglandinas¹⁰⁷. Uma abordagem mais racional é tratar os eventos iniciais da síndrome tais como a disfunção circulatória ou hipertensão portal.

SHR é usualmente associada com uma excreção extremamente baixa de sódio urinário. A habilidade renal em excretar água livre também está muito reduzida, e a maioria dos pacientes se apresenta com hiponatremia significativa.

Retenção de sódio em pacientes com SHR é causada por aumento da reabsorção de sódio no túbulo proximal. A quantidade de sódio que chega a alça de Henle e néfron distal, o sítio de ação da furosemida, e espironolactona, respectivamente, é muito baixa. A liberação da furosemida e espironolactona para os túbulos renais é também reduzida por causa da hipoperfusão renal. Por isso, pacientes com SHR não respondem a diuréticos¹⁰⁸.

O mecanismo da piora da função renal é multifatorial¹⁰⁹. A geração de água livre, que é o resultado da reabsorção de cloreto de sódio sem uma reabsorção concomitante de água na alça de Henle, é reduzida na SHR por causa da baixa entrega distal do filtrado. Por outro lado, os níveis plasmáticos de ADH são marcadamente elevados, e a síntese renal de prostaglandina E₂, o antagonista fisiológico desse hormônio, pode estar reduzida¹².

1.j – TRATAMENTO

Durante as últimas décadas, várias drogas vasoativas (dopamina, prostaglandinas, norepinefrina, etc) foram testadas no tratamento da síndrome hepatorenal, sem que resposta fosse obtida ¹⁰⁷. Esse evento da cirrose foi considerado intratável reduzindo o interesse de pesquisadores.

A introdução do shunt de LeVeen em 1974 ¹⁹ foi a segunda razão para diminuir o interesse no tratamento farmacológico da SHR. Por muitos anos ele foi considerado uma terapia efetiva, só sendo provado ser ineficaz na SHR tipo I no fim da década de 80 ¹¹⁰. Na SHR tipo 2 com ascite refratária, o shunt de LeVeen não apresentou melhores resultados do que aqueles que eram obtidos com a paracentese terapêutica ^{111,112}.

A ausência de um tratamento efetivo associado ao prognóstico ruim fez com que por mais de uma década nada pudesse ser feito diante dessa complicação.

O transplante hepático tem mudado esse cenário. Ele em conjunto com novos entendimentos na patogênese dessa síndrome tem estimulado investigadores a encontrar novos tratamentos para a SHR.

- Transplante Hepático

É o tratamento de escolha porque não só reverte a SHR, como cura o paciente da cirrose hepática ^{57 64,113 -118}.

Imediatamente após o transplante, uma redução da TFG pode ser observada e muitos pacientes necessitam que hemodiálise seja realizada (35% comparado com 5% dos pacientes transplantados sem SHR). As anormalidades hemodinâmicas e neuro-hormonais associadas com a SHR desaparecem dentro do primeiro mês pós-transplante, e pacientes recuperam uma normal habilidade para excretar sódio e água livre ¹¹⁹.

Pacientes em vigência de SHR que são submetidos a transplante têm mais complicações, permanecem mais dias no Centro de Terapia Intensiva e têm uma taxa de mortalidade hospitalar mais alta que aqueles com função renal normal. A sobrevida 3 anos pós-transplante hepático, é menor em pacientes transplantados com SHR (60% vs 70-80%) ^{57,64, 113-115}.

Um grande problema do transplante hepático para o tratamento da SHR tipo 1 é que muitos pacientes evoluem para óbito antes que a cirurgia seja realizada, pois é longo o tempo de espera para se obter um enxerto na maioria dos centros. Em vários países o sistema de alocação de órgãos vem sendo modificado para o critério de gravidade em substituição à ordem cronológica. Um dos critérios é o score MELD (model of end-stage liver

disease) obtido por um cálculo matemático que inclui os valores de bilirrubina sérica, creatinina sérica e INR ¹²⁰⁻¹²².

O transplante hepático com doador vivo pode ser indicado, mas o tempo ideal para determinar que um doador encontra-se pronto para ser submetido à cirurgia pode inviabilizar o procedimento ¹²³. Além da avaliação médica, psicológica e dos diversos exames complementares necessário para concluir que o candidato está apto à doação, algumas vezes são necessárias autorizações judiciais para que a mesma possa ser efetuada.

Esse prognóstico reservado torna a aplicabilidade do transplante hepático pouco provável neste subgrupo de pacientes, a menos que a sobrevida possa ser aumentada por outras medidas, tais como o tratamento farmacológico ou a implantação do TIPS.

Transplante duplo de fígado e rim para tratamento da síndrome hepatorenal não tem melhores resultados do que aqueles obtidos com transplante hepático isolado e não deve ser realizado nessa situação ⁵⁹.

- Expansores de volume e vasoconstrictores

As drogas vasoconstrictoras melhoram a função circulatória por reverter a vasodilatação do leito arterial esplâncnico suprimindo a atividade de sistemas vasoconstrictores endógenos o que resulta em um aumento da perfusão renal ¹²⁴. Agentes vasoativos usados no tratamento da SHR

incluem: os análogos da vasopressina (octapressina, ornipressina, octreotide e terlipressina) e os agonistas alfa-adrenérgicos (dopamina, misoprostol, norepinefrina e midodrina), que atuam nos receptores V1 da vasopressina e receptores α 1 adrenérgicos, respectivamente, que estão presentes nas células da musculatura lisa vascular.

O primeiro estudo realizado mostrando que SHR pode ser revertida farmacologicamente foi realizado por Guevara *et al*⁵³. Eles pesquisaram os efeitos renais, neuro-hormonais e hemodinâmicos da infusão contínua de ornipressina associada a albumina intravenosa em 16 pacientes com SHR. Oito pacientes foram tratados por 3 dias; albumina foi dada na dose de 1g/dia no primeiro dia e 20-60g nos 2 dias subseqüentes, e ornipressina foi dada como dripping intravenoso numa infusão de 2-6 UI/h. A normalização dos níveis plasmáticos de renina e norepinefrina foi obtida indicando melhora na função circulatória. Contudo, a TFG passou de 15 ± 4 mL/min para 24 ± 4 mL/min, sendo o normal acima de 100 mL/min. Os oito pacientes remanescentes foram tratados por 15 dias. Ornipressina foi infundida na dose de 2 UI/h. Albumina foi administrada na dose de 1g/Kg no primeiro dia e nos dias seguintes foi ajustada conforme a atividade da renina plasmática. Em 4 pacientes o tratamento foi suspenso após 4 e 9 dias por complicações isquêmicas em 3 episódios e bacteremia em 1. Nestes 4 pacientes diminuição na creatinina sérica e melhora da função renal foram observadas. Nos 4 pacientes remanescentes que completaram o tratamento

existiu uma elevação da pressão arterial média, uma normalização da atividade da renina plasmática, uma marcada diminuição na concentração plasmática de norepinefrina, um aumento da TFG e normalização da concentração de creatinina sérica. Esses 4 pacientes morreram 12, 60, 62 e 133 dias após o tratamento.

Ornipressina é efetiva, mas seu uso não é recomendado pelo desenvolvimento de complicações isquêmicas em cerca de 1/3 dos pacientes^{53,125}.

Em um estudo subsequente¹²⁶, realizado por Arroyo *et al*, um grupo de 9 pacientes com SHR (6 do tipo 1 e 3 do tipo 2) foi tratado com terlipressina (0,5-2 mg/4h intravenosa) e albumina intravenosa durante 5-15 dias. Reversão da SHR foi observada em 7 pacientes. Nenhum paciente desenvolveu complicações isquêmicas. Não houve recorrência da SHR após suspensão do tratamento em pacientes respondedores. Cinco pacientes eram candidatos a transplante. Destes, três foram transplantados 5, 12 e 99 dias após o tratamento, e 2 morreram aguardando a cirurgia. Os 4 pacientes restantes faleceram num período de 13 a 102 dias após o tratamento.

Terlipressina é o vasoconstrictor que tem sido usado mais freqüentemente. Administração dessa droga é associada com reversão da SHR em 50-75% dos pacientes. Fatores preditivos de falha terapêutica incluem: idade avançada, severa falência hepática (CHILD PUGH maior que 13) e não administração concomitante de albumina¹²⁶. Recorrência da

SHR é incomum após suspensão do tratamento nos pacientes respondedores (cerca de 15% dos pacientes) e retratamento é efetivo na maioria dos casos¹²⁶⁻¹²⁸.

A frequência de efeitos colaterais isquêmicos requerendo a descontinuação da terlipressina é mais baixa do que com ornipressina (5-10% vs 30-50%). Respondedores à terlipressina têm maior sobrevida que não respondedores.

Duas situações limitam o uso da terlipressina: não estar disponível em todos os países e seu alto custo.

A terlipressina é um análogo da vasopressina humana. A vasopressina humana, denominada vasopressina A, é produzida no lobo posterior da hipófise e possui a arginina na posição 8 da série molecular de aminoácidos. A terlipressina difere da vasopressina por: a) substituição da arginina pela lisina na posição 8; b) possuir três aminoácidos glicina conectados na N terminal (grupo triglicil).

Gülberg et al, tratou 7 pacientes com SHR tipo 1 com ornipressina (6 UI/h), dopamina (2-3 µg/ Kg/ min) e albumina intravenosa¹²⁵. Houve reversão da SHR em 4 pacientes após 5-27 dias de tratamento, sendo que em 2 houve recorrência após suspensão do tratamento. Em 1 paciente, o tratamento foi suspenso devido à ocorrência de isquemia intestinal.

Catecolaminas são também efetivas. Angeli et al, usou midodrina oral, albumina intravenosa e octreotide subcutâneo em 5 pacientes com

SHR tipo 1¹²⁹. O tratamento foi hospitalar por pelo menos 20 dias e após foi mantido ambulatorialmente. Em todos os casos, houve melhora significativa na perfusão renal, TFG, uréia, creatinina sérica, sódio sérico e uma supressão da renina plasmática e aldosterona para níveis normal ou próximo a estes.

Octreotide causa vasoconstricção esplâncnica por inibição de alguns peptídeos vasodilatadores de origem esplâncnica e não através de um efeito direto na musculatura lisa, sendo menos efetivo que a terlipressina¹³⁰.

Tentativa de tratamento com dopamina não surtiu efeito^{131,132}.

Duvoux et al tratou 12 pacientes com SHR tipo 1 com noradrenalina (0,5-3 mg/h) e albumina intravenosa por um mínimo de 5 dias¹³³. Uma redução na creatinina sérica em associação com uma supressão da atividade de renina plasmática foi observada em 10 pacientes. Um paciente apresentou isquemia miocárdica, 3 foram transplantados e 3 estavam vivos em 8 meses de acompanhamento.

Recentemente, Ginés et al pesquisou se era necessária a associação da albumina com os vasoconstrictores. Dos vinte e nove pacientes incluídos no estudo, treze foram tratados com terlipressina (0,5-2 g/4h) e albumina (1g/Kg no primeiro dia e 20-40g /dia nos dias subseqüentes) e oito pacientes receberam apenas terlipressina. No grupo em que se administrou terapia combinada, houve significante melhora na pressão arterial média, uma redução na atividade de renina plasmática e uma diminuição na

creatinina sérica. Ao contrário, nenhuma mudança significativa nestes parâmetros foi observada em pacientes tratados com terlipressina isolada. Sobrevida em 1 mês na terapia combinada foi de 87% e 13% na isolada¹³⁴.

Estes estudos mostram que: 1) SHR do tipo 1 é reversível com albumina intravenosa e vasoconstrictores; 2) os dois componentes do tratamento são importantes porque não há reversão do quadro quando vasoconstrictores ou expansores plasmáticos são dados isoladamente; 3) em especial a infusão contínua de vasoconstrictores (ornipressina e noradrenalina) está mais associada com complicações isquêmicas; 4) existe um intervalo de vários dias entre a melhora da função circulatória e o aumento na taxa de filtração glomerular; 5) reversão da SHR aumenta a sobrevida.

- Shunt Porto-Cava Transjugular Intra-hepático

Como a hipertensão porta é o evento inicial da disfunção circulatória na cirrose, a diminuição da pressão portal pela anastomose porto-cava com conseqüente redução da atividade de sistemas vasoconstrictores, é uma forma de tratamento da SHR^{136,137}.

Este procedimento consiste na inserção de um *stent* intra-hepático entre a veia hepática e a porta por uma abordagem transjugular.

Alguns estudos envolvendo TIPS têm mostrado melhora da TFG e da creatinina sérica, além de marcada redução dos níveis plasmáticos de renina e hormônio antidiurético em cerca de 60% dos pacientes¹³⁴⁻¹³⁸. Clinicamente tem sido associado a um aumento na excreção urinária de sódio¹³⁹⁻¹⁴¹.

Uma complicação comum foi o desenvolvimento ou piora de encefalopatia hepática já existente. Sobrevida média após colocação de TIPS em pacientes com SHR tipo 1 está entre 2 e 4 meses¹³⁵⁻¹³⁶. TIPS é geralmente reservado para pacientes com CHILD-PUGH B ou C inicial⁹¹.

São necessários estudos comparando TIPS com tratamento farmacológico. Até que tais estudos estejam disponíveis, o tratamento farmacológico com vasoconstrictores é considerado de escolha.

Existem relatos mostrando reversão da SHR após shunt porto-cava cirúrgico^{142,143}. Contudo, a aplicabilidade de procedimentos cirúrgicos de grande porte neste grupo é pequena, devido à gravidade de sua condição clínica aumentar o risco cirúrgico.

- Outros métodos terapêuticos

Hemodiálise é freqüentemente usada, mas sua eficácia não é bem conhecida¹⁴⁴. Observa-se baixa tolerância dos pacientes ao procedimento dialítico. Tem-se no tratamento dialítico as opções pela escolha entre a

hemodiálise intermitente e a hemodiálise contínua. A escolha entre as duas é baseada na condição clínica do paciente. Em pacientes com doença hepática grave e hipotensão significativa, diálise intermitente pode causar instabilidade hemodinâmica ¹⁴⁵.

Recentemente, diálise extracorpórea com albumina (MARS – molecular adsorbent recirculating system; Teraklin, AG, Rostock, Alemanha), tem mostrado melhora nas alterações hemodinâmicas e redução nos níveis plasmáticos de renina em pacientes com SHR tipo 1 ^{146,147}. Esse método é baseado no conceito de que diálise renal remove somente toxinas hidrossolúveis, enquanto o fígado remove as toxinas ligadas à albumina. No sistema MARS, o sangue é purificado em um circuito extra corpóreo designado como uma combinação de diálise renal e “hepática”. Por essa razão, MARS usa albumina humana em um segundo circuito em alça fechado para remover do sangue as toxinas ligadas à albumina mimetizando a função de “desintoxicação” hepática. Toxinas adicionais que podem ser dialisadas por esse sistema incluem bilirrubina, ácidos biliares, fenóis, mercaptans, triptofano, amônia, cobre e ferro. Tem sido relacionado ao uso do MARS a ocorrência de: coagulopatia, edema pulmonar não cardiogênico e hipoglicemia em pacientes não diabéticos ¹⁴⁸⁻¹⁵⁰. São necessários mais estudos.

1.1 – PREVENÇÃO:

A SHR pode ser prevenida em duas situações clínicas: peritonite bacteriana espontânea e hepatite alcoólica.

Na peritonite bacteriana espontânea a administração intravenosa de albumina (1,5g/Kg no diagnóstico da infecção e 1g/Kg 48 horas após) junto com a antibioticoterapia diminui o risco de SHR quando comparado com o uso isolado de antibióticos (10% vs 33%). A mortalidade hospitalar também é menor em pacientes recebendo albumina (10% vs 29%)⁸⁶.

O efeito benéfico da albumina está relacionado à sua capacidade de prevenir a redução do volume sanguíneo arterial efetivo, com conseqüente ativação dos sistemas vasoconstrictores durante a infecção.

Em pacientes com hepatite alcoólica, a administração de pentoxifilina (400 mg via oral 3 vezes ao dia) diminui a taxa de ocorrência de SHR e mortalidade (8% e 24%, respectivamente), comparado com o grupo controle (35% e 46%, respectivamente)⁶⁶. Ela age principalmente inibindo o fator de necrose tumoral¹⁵¹.

2 – OBJETIVOS

Os objetivos do presente estudo foram:

- 1 – Avaliar o perfil de resposta dos pacientes cirróticos com SHR tratados com terlipressina e albumina para SHR tipos 1 e 2 em nosso hospital.
- 2 – Estudar a história natural do paciente submetido ao tratamento da SHR com terlipressina e albumina, isto é, o seu tempo médio de sobrevida.
- 3 – Avaliar o índice de recidiva e de resposta ao retratamento.

3 – MATERIAL E MÉTODOS

3.a – POPULAÇÃO ALVO

A população em estudo foi composta por 25 pacientes adultos (acima de 18 anos), de ambos os sexos, portadores de cirrose hepática de qualquer etiologia, que apresentaram SHR (tipo 1 ou 2) e foram submetidos a tratamento farmacológico com terlipressina e albumina.

Esses pacientes estavam internados no serviço de Hepatologia do Hospital Geral de Bonsucesso no período de março de 2001 a dezembro de 2004.

3.b – DELINEAMENTO

Foi realizado um estudo retrospectivo com avaliação de prontuários obtidos no setor de arquivo médico do Hospital Geral de Bonsucesso.

3.c – CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Foram incluídos no estudo todos os pacientes adultos portadores de cirrose hepática complicada por SHR, que foram submetidos a tratamento farmacológico com terlipressina e albumina, admitidos no serviço de Hepatologia do Hospital Geral de Bonsucesso, no período considerado.

Nenhum paciente com esses critérios foi excluído.

3.d – DIAGNÓSTICO

A SHR foi definida seguindo os critérios diagnósticos estabelecidos em 1996 pelo *International Ascites Club*. Critérios maiores: 1) baixa taxa de filtração glomerular, indicada por uma creatinina sérica $> 1,5\text{mg/dL}$ ou *Clearance* de creatinina de $24\text{h} < 40\text{mL/min}$; 2) ausência de choque, infecção bacteriana em progressão, perda de líquido e tratamento atual com drogas nefrotóxicas; 3) ausência de melhora da função renal após suspensão de diuréticos e expansão do volume plasmático com 1.500ml de expansor plasmático; 4) proteinúria $< 500\text{ mg/d}$ e nenhuma evidência ultrasonográfica de uropatia obstrutiva ou doença renal parenquimatosa.

Critérios adicionais: 1) volume urinário < 500 mL/d; 2) sódio urinário < 10 mEq/L; 3) osmolaridade urinária > osmolaridade plasmática; 4) número de hemácias na urina < 50/campo; 5) concentração de sódio sérico < 130 mEq/L.

Diagnóstico de cirrose hepática foi baseado em achados clínicos, laboratoriais e ultrasonográficos.

3.e – ESQUEMA TERAPÊUTICO

O esquema terapêutico aplicado foi:

Terlipressina (administrada em *bolus*):

- ✓ D1 – D3: 0,5 mg IV a cada 4 horas
- ✓ D2 – D6: 1,0 mg IV a cada 4 horas
- ✓ D7 – D15: 2,0 mg IV a cada 4 horas

Albumina:

- ✓ D1: 1g/Kg IV em 24 horas
- ✓ D2 – D15: 20 a 40g IV nas 24 horas.

A terapêutica foi mantida até serem alcançados níveis séricos de creatinina inferiores a 1,5 mg/dL ou por um período máximo de 15 dias. Nos casos em que efeitos colaterais impediram a continuidade do tratamento, as drogas foram suspensas, independente da resposta que estivesse sendo obtida.

Os pacientes foram considerados respondedores quando creatinina sérica alcançou valores inferiores a 1,5 mg/dl. Quando, a despeito do tratamento, creatinina sérica manteve-se com valores igual ou acima de 1,5 mg/dl, os pacientes foram ditos não respondedores.

3.f – COMITÊ DE ÉTICA

O protocolo de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de ética e Pesquisa, sediado no Hospital Geral de Bonsucesso – Ministério da saúde, Rio de Janeiro.

3.g – ESTATÍSTICA

Os dados foram digitados em Excel ® e posteriormente exportados para o *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS versão 11.0).

A comparação de variáveis contínuas foi realizada através do teste t pareado (antes e após o tratamento). As proporções foram analisadas pelo teste de Qui-quadrado (χ^2) com correção de Yates.

O critério de determinação de significância foi o nível de 5%, ou seja, se o p-valor do teste era menor ou igual a 0,05¹⁵².

4 – RESULTADOS

4.1 – CARACTERÍSTICAS DOS EPISÓDIOS

De março de 2001 a dezembro de 2004, foram estudados 25 pacientes com diagnóstico de SHR submetidos a tratamento farmacológico com terlipressina e albumina.

Dentre os 25 pacientes, 20 (80%) eram do sexo masculino e 5 (20%) do sexo feminino (figura 1).

A média de idade da população estudada foi de 53 ± 16 anos com uma mediana de 51 anos, sendo a menor idade 22 anos e a maior 75 anos.

Diversas causas da cirrose hepática foram diagnosticadas, sendo que 5 dos pacientes (20%) apresentavam mais de um fator etiológico envolvido. A principal foi o álcool, presente em 13 pacientes (52%). Cirrose foi considerada criptogênica em 7 (28%). Presença de vírus C e B foi observada em 5 (20%) e 4 (16%), dos pacientes respectivamente. Uma paciente (4%) foi diagnosticada como portadora de Doença de Wilson (figura 2).

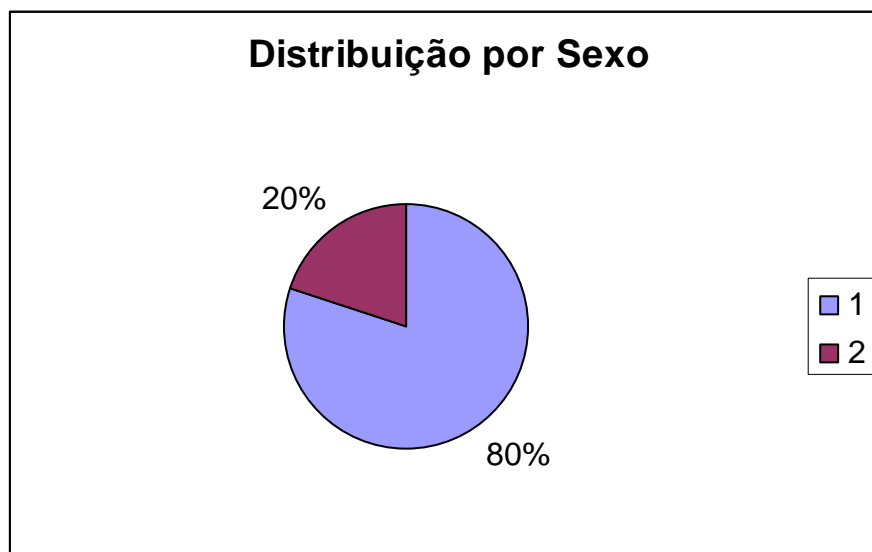
Dos 25 pacientes, 18 (72%) foram respondedores ao tratamento e os demais 7 (28%) não respondedores (tabela 1).

Dos 18 pacientes respondedores, 3 (16,7%) apresentaram recidiva da SHR após resposta completa ao tratamento inicial (tabela 2). Eles foram retratados com o mesmo esquema terapêutico. Sendo assim, obteve-se um total de 28 episódios de SHR incluídos no projeto (tabela 3).

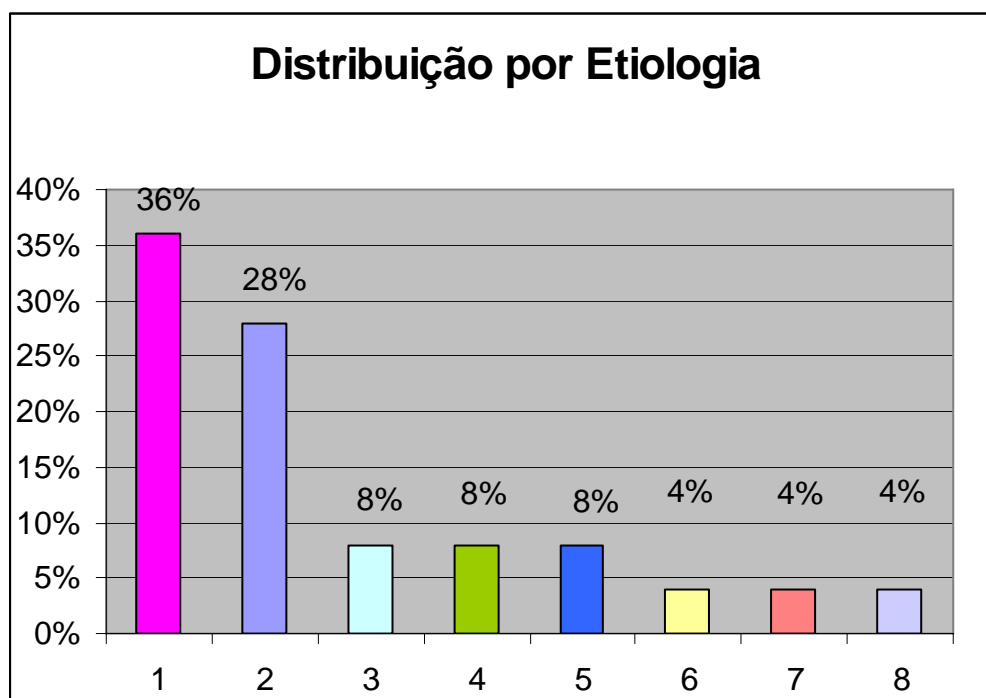
Desses 28 episódios, em 20 (71,4%) houve resposta completa ao tratamento. Em oito (28,6%) os pacientes foram considerados não respondedores (ver tabela 4).

Em relação à classificação da SHR em tipos 1 e 2, obteve-se que dos 25 pacientes de SHR, 13 (52%) eram do tipo 2 e 12 (48%) do tipo 1. Os 3 casos de recidiva da SHR se apresentaram sob a forma de SHR tipo 1, obtendo-se ao todo 15 (53,6%) episódios de SHR 1 e 13 (46,4%) de SHR 2 (figura 3).

Em 9 episódios (32,1%) SHR se desenvolveu sem que um fator precipitante estivesse envolvido. Em 1 episódio (3,6%) mais de uma complicação esteve presente contribuindo para desencadear a SHR. Os fatores precipitantes mais freqüentes foram peritonite bacteriana espontânea e paracentese terapêutica sem infusão de albumina com 6 episódios (21,4%) cada (tabela 5).

Figura 1. Distribuição por sexo

1 – Sexo Masculino 2 – Sexo Feminino

Figura 2. Distribuição por etiologia da cirrose

1 – Álcool 2 – Criptogênica 3 – VHC 4 – VHC + álcool
 5 – VHB + álcool 6 – Doença de Wilson 7- VHB + VHC + álcool 8 - VHB

Tabela 1. Percentual de resposta ao tratamento inicial

	N	%
Respondedor	18	72
Não respondedor	7	28

Tabela 2. Percentual de pacientes respondedores com recidiva da SHR

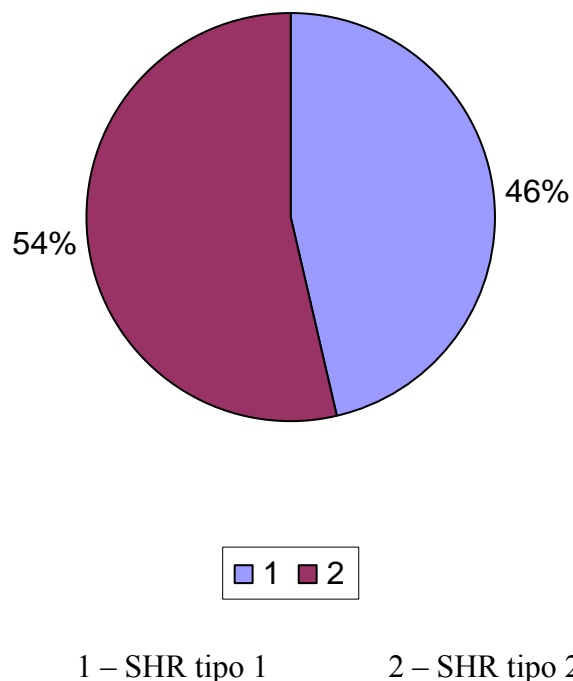
	N	%
Sem recidiva	15	83,3
Com recidiva	3	16,7

Tabela 3. Distribuição dos 28 episódios de SHR

	N	%
Recidivantes	3	10,7
Não recidivantes	25	89,3

Tabela 4. Percentual de resposta dos 28 episódios

	N	%
Respondedor	20	71,4
Não respondedor	8	28,6

Figura 3. Percentual conforme o tipo de SHR nos 28 episódios**Tabela 5. Distribuição dos fatores precipitantes de SHR**

Fatores precipitantes	N	%
Ausente	9	32,2
PBE*	6	21,4
Paracentese*	6	21,4
Outras infecções	3	10,7
Abuso de diuréticos	2	7,1
HDA***	1	3,6
HDA + PBE + paracentese	1	3,6

* PBE: peritonite bacteriana espontânea; **Paracentese de alívio de grande volume sem reposição de albumina; ***HDA: hemorragia digestiva alta

A tolerância aos fármacos foi plena em 20 (71,4%) dos tratamentos efetuados. Em 5 (17,9%) os pacientes apresentaram efeitos colaterais leves, sem necessidade de interrupção dos fármacos. Intolerância ao tratamento foi encontrada em 3 (10,7%). Nesta situação, a terapia foi suspensa, independente da resposta que estivesse sendo obtida (tabela 6).

O efeito colateral mais freqüente foi diarreia, em 5 (17,9%) episódios, que não necessitou de suspensão do tratamento. Nos 3 (10,7%) episódios em que houve interrupção dos fármacos, esta ocorreu pelo desenvolvimento de isquemia periférica (tabela 7).

Tabela 6. Tolerância ao tratamento nos 28 episódios

Tolerância	N	%
Plena	20	71,4
Efeitos colaterais	5	17,9
Não tolerância*	3	10,7

* não tolerância: por efeitos colaterais o tratamento foi suspenso

Tabela 7. Percentual de efeitos colaterais

Efeitos colaterais	N	%
Ausentes	20	71,4
Diarréia	5	17,9
Isquemia periférica	3	10,7

Dos 28 episódios, em 17 (60,7%) o desfecho da internação foi de alta hospitalar (tabela 8).

Dos 20 episódios em que houve remissão da SHR, em 4 (20%) os pacientes evoluíram para óbito na mesma internação, sem que em nenhum deles tivesse ocorrido recidiva da disfunção renal. Em 7 (87,5%) dos 8 episódios nos quais os pacientes não responderam ao tratamento houve evolução para óbito (tabela 9).

A proporção dos pacientes com resposta completa que evoluíram para alta hospitalar foi maior do que nos que evoluíram para óbito ($p < 0,05$) (tabela 9).

Tabela 8. Percentual de altas e óbitos no desfecho das internações

	N	%
Alta	17	60,7
Óbito	11	39,3

Tabela 9. Resposta ao tratamento vs desfecho das internações

Resposta ao tratamento	Desfecho da Internação	
	Alta	Óbito
Respondedor	16 (80%)	4 (20%)
Não respondedor	1 (12,5%)*	7 (87,5%)

* $p < 0,05$ vs respondedor

O desfecho de internação nos episódios em que os pacientes toleraram plenamente os fármacos foi de 70% de alta hospitalar.

A proporção de pacientes que apresentaram efeitos colaterais e/ou não tolerou a droga foi maior naqueles com evolução para óbito ($p = 0,05$). (tabela 10).

Tabela 10. Tolerância ao tratamento vs desfecho da internação

Desfecho da internação	Tolerância ao tratamento		
	Plena	Efeitos colaterais	Não tolerância
Alta	14 (82,4%)	2 (11,8%)	1 (5,9%)
Óbito	6 (54,5%)	3 (27,3%)	2 (18,2%)

Dos 25 pacientes, 11 (44%) estavam listados para transplante hepático, mas nenhum chegou a ser submetido à cirurgia até dezembro de 2004. Na época apenas 1 paciente ainda estava vivo (tabela 11).

A principal causa de óbito foi sepse (28,6%), seguida de hemorragia digestiva alta (21,4%) (tabela 12).

O tempo médio de sobrevida dos pacientes que receberam alta hospitalar foi de $145,1 \pm 182,7$ dias e dos que evoluíram para óbito foi de $7,1 \pm 5,3$ dias ($p < 0,02$) (tabela 13).

Tabela 11. Situação dos pacientes em dezembro de 2004

Situação	N	%
Vivo	1	4
Óbito	24	96

Tabela 12. Distribuição por *causa mortis*

Causa <i>Mortis</i>	N	%
Sepse	8	33,3
HDA*	6	25
Uremia	4	16,7
Hemor.	1	4,2
Intracraniana**	5	20,8

*HDA: Hemorragia Digestiva Alta; **Hemor. Intracraniana: hemorragia intracraniana

Tabela 13. Médias e desvio padrão do tempo de tratamento e sobrevida vs desfecho da internação

	Desfecho da Internação	
	Alta	Óbito
Tempo de tratamento (dias)	7,4 ± 4,4 ^a	5,4 ± 5,2
Sobrevida (dias)	145,1 ± 182,7	7,1 ± 5,3*

^a média ± desvio padrão

*p < 0,05 vs sobrevida dos pacientes que obtiveram alta

4.2 – CARACTERÍSTICAS DO ESTUDO CONFORME O TIPO DE SÍNDROME HEPATO-RENAL

O grupo estudado teve suas características analisadas conforme o tipo de SHR nos momentos antes e após o tratamento.

Não foram encontradas diferenças associadas à idade ou ao sexo dos pacientes em relação ao tipo de SHR apresentado.

Resposta completa à terapêutica foi encontrada em 60% dos episódios de SHR tipo 1 e 84,6% no tipo 2 (tabela 14).

Tabela 14. Tipo de SHR vs resposta ao tratamento

Tipo de SHR	Resposta ao Tratamento	
	Sim	Não
1 (n = 15)	9 (60%)	6 (40%)
2 (n = 13)	11 (84,6%)	2 (15,4%)*

*p < 0,05 vs resposta ao tratamento

Em ambos os tipos de SHR a maioria dos pacientes apresentou tolerância plena aos fármacos.

No caso da SHR tipo 1 cujo grupo foi composto por 15 episódios, tolerância plena foi encontrada em 11 episódios (73,3%), efeitos colaterais sem que acarretassem em suspensão da terapia em 3 (20,0%) e com necessidade de interrupção em 1 (6,7%) (tabela 15).

Na SHR tipo 2, ausência de efeitos adversos foi observada em 9 (69,2%) episódios e para-efeitos em 4 (30,8%), sendo que apenas em 2 (15,4%), a terapêutica precisou ser interrompida (tabela 15).

Tabela 15. Tipo de SHR vs tolerância ao tratamento

Tipo de SHR	Tolerância ao Tratamento		
	Plena	Efeitos colaterais	Não tolerância
1 (n = 15)	11 (73,3%)	3 (20%)	1 (6,7%)
2 (n = 13)	9 (69,2%)	2 (15,4%)	2 (15,4%)

Já foi descrito que a SHR tipo 1 é de maior gravidade, e apresenta tendência a ter níveis de creatinina mais elevados. Isso foi confirmado em nosso estudo, no qual a média de creatinina antes do tratamento em pacientes com SHR tipo 1 de $4,3 \pm 0,8$ mg/dl e na SHR tipo 2 de $2,7 \pm 0,4$ mg/dL ($p < 0,0001$). Após o tratamento, a SHR tipo 1 apresentou média de creatinina de $2,7 \pm 1,9$ mg/dL e a SHR tipo 2 média de $1,3 \pm 0,3$ mg/dL ($p < 0,02$) (tabelas 16 e 17).

Como a creatinina interfere diretamente no cálculo do MELD a SHR 1 apresentou média de MELD mais alta. Na SHR 1 antes do tratamento, ela foi $33,9 \pm 9,8$ e na tipo 2 foi $17,9 \pm 7,9$ ($p < 0,0001$) (tabelas 16 e 17).

Outra variável com valor estatístico antes e após tratamento conforme o tipo de SHR foi a bilirrubina total. Na SHR tipo 1 antes do tratamento a média foi de $17,6 \pm 19,1$ e na tipo 2, $2,4 \pm 1,9$ ($p < 0,008$).

Após o tratamento esses valores se elevaram para $24,6 \pm 28,1$ na tipo 1, e $2,6 \pm 1,8$ na tipo 2 ($p < 0,02$) (tabelas 16 e 17).

Tabela 16. Comparação das médias e desvio padrão das variáveis albumina, TAP, INR, bilirrubina, creatinina, sódio, CHILD, MELD, diurese e PAM antes do tratamento obtidas no momento pré-tratamento conforme o tipo de SHR.

	SHR 1	SHR 2
Albumina	$2,4 \pm 0,7^a$	$2,1 \pm 0,6$
TAP (%)	38 ± 22	43 ± 12
INR	$2,7 \pm 1,9$	$2,1 \pm 1,1$
Bilirrubina	$17,6 \pm 19$	$2,3 \pm 1,9^*$
Creatinina	$4,3 \pm 0,8$	$2,7 \pm 0,4^*$
Sódio (mEq/L)	$129 \pm 2,7$	$129 \pm 5,9$
CHILD	12 ± 2	$11 \pm 1,5$
MELD	34 ± 10	$18 \pm 8^*$
Diurese (ml/24h)	$213,3 \pm 502$	408 ± 255
PAM (mmHg)	70 ± 13	72 ± 15

^a: media \pm desvio padrão

* $p < 0,05$ vs SHR tipo 1

Tabela 17. Comparação das médias e desvio padrão das variáveis albumina, TAP, INR, bilirrubina, creatinina, sódio, CHILD, MELD, diurese e PAM após o tratamento conforme o tipo de SHR.

	SHR 1	SHR 2
Albumina	$2,7 \pm 0,6^a$	$2,6 \pm 0,6$
TAP (%)	40 ± 28	45 ± 10
INR	$3,4 \pm 3,0$	$1,8 \pm 0,4$
Bilirrubina	$24,5 \pm 28$	$2,5 \pm 1,8^*$
Creatinina	$2,7 \pm 1,9$	$1,3 \pm 0,3^*$
Sódio (mEq/L)	$133 \pm 6,5$	$132 \pm 5,0$
CHILD	12 ± 3	10 ± 2
MELD	26 ± 17	$10 \pm 5^*$
Diurese (ml/24h)	437 ± 484	848 ± 732
PAM (mmHg)	72 ± 27	87 ± 13

^a: media \pm desvio padrão

* $p < 0,05$: vs SHR tipo 1

O tipo de SHR influenciou o tempo de tratamento, com a SHR tipo 1 sendo tratada por cerca de $8,6 \pm 5,6$ dias e a tipo 2 por $4,3 \pm 1,8$ dias ($p < 0,02$). O tempo médio de sobrevida após tratamento não apresentou significância estatística de acordo com o tipo de SHR em questão (tabela 18).

Tabela 18. Médias e desvio padrão do tempo de tratamento e sobrevida vs tipo de SHR

	SHR 1	SHR 2
Dias de tratamento	8 ± 6^a	$4 \pm 2^*$
Sobrevida	58 ± 145	126 ± 163

^a: media \pm desvio padrão

* $p < 0,05$ vs SHR tipo 1

4.2 – CARACTERÍSTICAS DO ESTUDO CONFORME O TIPO DE RESPOSTA (RESPONDEDOR X NÃO RESPONDEDOR)

As variáveis do estudo também foram analisadas, conforme o tipo de resposta que o paciente apresentou ao tratamento, não sendo encontradas diferenças relacionadas ao sexo ou idade do paciente, etiologia da cirrose ou tipo de SHR.

A tolerância à terapêutica influenciou na resposta ao tratamento ($p < 0,004$). Apenas 25% dos pacientes respondedores apresentaram efeitos colaterais. Nenhum paciente cujo tratamento foi interrompido por intolerância apresentou redução dos níveis séricos de creatinina a valores inferiores a 1,5 mg/dl. Entre os pacientes não respondedores 62,5% não apresentaram efeitos colaterais (tabela 19).

Alta hospitalar foi obtida em 80% dos episódios em que houve resposta ao tratamento, nos demais apesar da reversão da SHR houve evolução para óbito (tabela 20).

Tabela 19. Tolerância vs resposta ao tratamento

	Tolerância ao tratamento		
	Plena	Efeitos colaterais	Não tolerância
Respondedor	15 (75%)	5 (25%)	0*
Não respondedor	5 (62,5%)	0	3 (37,5%)

* p < 0,05 vs tolerância plena dos pacientes

Tabela 20. Desfecho das internações vs resposta ao tratamento

Resposta ao tratamento	Desfecho da internação	
	Alta	Óbito
Sim	16 (80%)	4 (20%)
Não	1 (12,5%)	7 (87,5%)*

*p < 0,05 vs alta hospitalar

Pacientes respondedores apresentaram valor médio de albumina antes do tratamento de $2,4 \pm 0,7$ e não respondedores $1,9 \pm 0,3$ ($p = 0,03$) (tabelas 21 e 22).

O escore CHILD foi menor nos pacientes respondedores tanto antes quanto após o tratamento, ambos com valor estatístico. Se compararmos o valor de CHILD entre respondedores antes e após tratamento, observamos que a média inicial é de 11 e a final de 10. Apesar da discreta melhora, o paciente persiste com a classificação “C” que é a de maior gravidade (tabelas 21 e 22).

O escore MELD foi expressivamente mais elevado em pacientes não respondedores após o tratamento ($p = 0,0001$) (tabelas 21 e 22).

A diurese média foi mais alta em pacientes respondedores antes e após o tratamento. Observa-se uma elevação do volume urinário em pacientes respondedores de 400 ml para 848 ml (tabelas 21 e 22).

A PAM é mais elevada em pacientes respondedores antes do tratamento (74 mmHg x 62 mmHg) ($p = 0,01$). O valor médio da PAM aumentou ao final do tratamento em pacientes respondedores para 87 mmHg e diminuiu para 57 mmHg em não respondedores (tabelas 21 e 22).

A creatinina média inicial não apresentou diferença estatística entre pacientes respondedores e não respondedores. No entanto, observa-se redução da média de 3,4 mg/dl para 1,2 mg/dl em pacientes respondedores e elevação da média de 3,9 mg/dl para 4,1 mg/dl em não respondedores (tabelas 21 e 22).

Pacientes respondedores permaneceram por um tempo médio de $8,2 \pm 4,6$ dias em tratamento, enquanto não respondedores foram tratados por cerca $2,5 \pm 2,1$ dias ($p = 0,002$) (tabela 23).

O tempo médio de sobrevida de pacientes com resposta completa foi de 122,3 dias e dos sem resposta 6,6 dias ($p < 0,002$) (tabela 23).

Tabela 21. Comparação das médias e desvio padrão das variáveis albumina, TAP, INR, bilirrubina, creatinina, sódio, CHILD, MELD, diurese e PAM encontradas no pré-tratamento em respondedores e não respondedores.

Variáveis pré-tratamento	Respondedor	Não respondedor
Albumina	2,3 ± 0,7 ^a	1,9 ± 0,3*
TAP (%)	42 ± 16	36 ± 21
INR	2,1 ± 1,0	3,1 ± 2,3
Bilirrubina	7,8 ± 16	16,2 ± 13,7
Creatinina	3,4 ± 1,1	4,0 ± 0,9
Sódio (mEq/L)	129 ± 5,2	129 ± 1,2
CHILD	11 ± 2	13 ± 2
MELD	23 ± 10	34 ± 14*
Diurese (ml/24h)	400 ± 451	62 ± 79*
PAM (mmHg)	74 ± 14	62 ± 8*

^a: média ± desvio padrão

* p < 0,05 vs respondedor

Tabela 22. Comparação das médias e desvio padrão das variáveis albumina, TAP, INR, bilirrubina, creatinina, sódio, CHILD, MELD, diurese e PAM encontradas no pós-tratamento em respondedores e não respondedores.

Variáveis pré-tratamento	Respondedor	Não respondedor
Albumina	2,7 ± 0,6 ^a	2,3 ± 0,6
TAP (%)	48 ± 18	28 ± 20
INR	1,8 ± 0,6	4,7 ± 3,7
Bilirrubina	11,6 ± 23,8	20,1 ± 17,2
Creatinina	1,3 ± 0,2	4,1 ± 1,6*
Sódio (mEq/L)	134 ± 5,5	130 ± 5,3
CHILD	10 ± 2	14 ± 1*
MELD	12 ± 8	37 ± 17*
Diurese (ml/24h)	848 ± 619	78 ± 176*
PAM (mmHg)	87 ± 14	57 ± 33*

^a: média ± desvio padrão

* p < 0,05 vs respondedor

Tabela 23. Médias e desvio padrão do tempo de tratamento e sobrevida vs resposta ao tratamento

	Resposta ao tratamento	
	Respondedor	Não respondedor
Dias de tratamento	8 ± 4,5 ^a	2,5 ± 2*
Sobrevida	122 ± 173	6,6 ± 6,6*

^a: média ± desvio padrão

* p < 0,05 vs respondedor

4.4 – CARACTERÍSTICAS DOS EPISÓDIOS DE RECIDIVA

Em nosso estudo, 3 pacientes (12%) apresentaram recidiva da SHR, num período de 58, 60 e 154 dias após resposta ao episódio inicial.

Nas 3 situações a recidiva se fez sob a forma de SHR do tipo 1 mas, no episódio inicial, apenas 1 paciente teve esse tipo.

Dois desses pacientes (66,7%) eram do sexo masculino.

A taxa de resposta ao retratamento foi 66,7% (2 episódios) e 100% dos pacientes tiveram tolerância plena aos fármacos (tabela 24). O paciente não respondedor evoluiu para óbito.

Tabela 24. Resposta ao retratamento

	N	%
Respondedor	2	66,7
Não respondedor	1	33,3

5 – DISCUSSÃO

A SHR continua sendo um dos maiores desafios na prática clínica da hepatologia. Apesar de ser estudada há mais de cinquenta anos, há vários pontos obscuros na sua fisiopatologia e seu diagnóstico ainda requer a exclusão de todas as outras causas de insuficiência renal. Até recentemente, pacientes com tal complicação eram considerados “terminais” pela falta de opções terapêuticas. O advento de drogas vasoconstrictoras modificou esse cenário ¹⁵⁵.

Nosso estudo avaliou o curso clínico, laboratorial e o tempo médio de sobrevivência de pacientes hepatopatas com SHR tipos 1 e 2 tratados com terlipressina e albumina.

Em revisão de literatura, observamos que em termos de centro isolado o nosso é o de maior número de casos com inclusão de ambos os tipos de SHR para tratamento farmacológico.

Um estudo de Moureau *et al*, publicado em 2002 é o que contém a maior série, com 99 pacientes, mas é multicêntrico e o tratamento foi administrado apenas para pacientes com SHR tipo 1 ¹²⁸.

Um artigo publicado recentemente por Schepcke *et al*, é o que apresenta o maior número de casos em centro isolado, tendo incluído em seus dados pacientes com ambos os tipos de SHR. No entanto, o tratamento farmacológico foi realizado apenas nos pacientes com o tipo 1 ¹⁵⁴.

A literatura indica tratamento farmacológico para a SHR tipo 1 e manejo com paracentese terapêutica para o tipo 2. Isso porque o tempo médio de sobrevida de pacientes com SHR tipo 2 é de cerca de 6 meses e neste período, um enxerto hepático já está disponível para transplante em centros europeus e americanos. Em nossos centros, o tempo de espera pelo procedimento está acima desse prazo. Por isso, neste estudo, indicamos o tratamento farmacológico também para a SHR tipo 2 objetivando prolongar o tempo de sobrevida desse grupo, e com isso viabilizar o transplante.

Os resultados encontrados por Moureau mostraram maior taxa de resposta terapêutica em pacientes mais jovens. A análise dos nossos resultados não mostrou influência da idade na resposta terapêutica¹²⁸.

O primeiro estudo mostrando a eficácia da terlipressina foi publicado em 2000 por Uriz *et al*, com reversão da insuficiência em 8 dos nove pacientes tratados. Nossos resultados confirmam que a terlipressina associada à albumina é eficaz na reversão da SHR¹²⁷. Alcançamos resposta completa em 71,4% dos casos, o que está em acordo com o obtido em várias publicações^{154, 155}.

Nosso índice de recidiva (12,0%) também foi condizente com a literatura, com relatos de 10 a 15%¹²⁸. As recidivas foram tratadas com taxa de resposta à terapêutica acima de 60%.

Os efeitos colaterais isquêmicos presentes em 10,7% dos episódios representaram mais que o dobro do encontrado na série de casos de

Moureau (10,7% vs 4,4%). No entanto, a taxa de isquemia ainda é menor do que com outras drogas vasoconstrictoras, o que torna o tratamento relativamente seguro^{72, 128}.

Assim como nas demais publicações já realizadas sobre este tratamento, resposta à terapêutica foi associada com redução da creatinina sérica, aumento da diurese e da PAM^{128, 155}.

O tipo de SHR não influenciou a eficácia ou a tolerabilidade ao tratamento, mas pacientes com SHR tipo 1 foram tratados por mais tempo até que reversão da SHR ocorresse.

Pacientes com SHR tipo 1 apresentaram tendência a ter um escore MELD maior antes do tratamento, devido a uma creatinina sérica mais elevada. Isso também foi observado no estudo de Schepke cujo valor de MELD para a SHR 1 foi acima de 20. O nosso resultado mostrou média de MELD de 34 para a SHR tipo 1 e 17 para a tipo 2¹⁵⁴.

O CHILD não sofreu influência com o tratamento, o que demonstra que apesar da reversão da SHR, não há melhora da função hepática. Portanto, o transplante hepático quando indicado deve ser realizado para tratamento da hepatopatia de base.

No nosso estudo nenhum paciente foi transplantado, por não dispor de doador. Sendo assim, foi possível observar a evolução deles após reversão da SHR até que o óbito ocorresse. Estimando-se o tempo médio de sobrevida dos pacientes respondedores, viabiliza-se o prazo para que o

transplante de fígado seja realizado em condições melhores, onde a distribuição de órgãos segue os critérios de gravidade.

A sobrevida dos pacientes respondedores foi expressivamente maior do que nos não respondedores (122,2 vs 6,3 dias), como esperado.

No caso da SHR tipo 2 o tempo médio de sobrevida foi de 125,9 dias, o que não é superior ao já descrito em literatura sem que tratamento farmacológico para a SHR seja efetuado. Nesse sentido, não houve benefício com a terapêutica empregada. Por outro lado, a normalização da creatinina, viabilizou o retorno do manejo da ascite com diuréticos, o que poderia representa melhor qualidade de vida do que com o emprego de múltiplas paracenteses de alívio. Maiores estudos nesse sentido precisam ser realizados.

O tratamento farmacológico para a SHR tipo 1 aumenta a sobrevida do paciente e a chance dele chegar ao transplante.

Para a SHR tipo 1 o tratamento farmacológico funciona como uma ponte para o transplante hepático e permite que este seja realizado sem que o paciente esteja em vigência de insuficiência renal. Através do nosso estudo foi possível estimar o tempo de sobrevida sem transplante para pacientes respondedores viabilizando uma programação para que a cirurgia em questão seja realizada dentro desse prazo.

Sendo assim é importante que o sistema de alocação de órgãos siga critérios de gravidade para que essa terapêutica não seja em vão.

6 - APÊNDICE

Cálculo do escore CHILD-PUGH

	Pontos		
	1	2	3
Bilirrubina total (mg/dl)	< 2	2 – 3	> 3
Albumina sérica (mg/dl)	> 3,5	2,8 – 3.5	< 2,8
TAP (%)	> 50	30-50	<30
Ascite	ausente	controlada	refratária
Encefalopatia hepática	ausente	I - II	III - IV

CHILD A: 5 – 6 pontos

CHILD B: 7 – 9 pontos

CHILD C: 10 – 15 pontos

Cálculo do score MELD

$$9,6 \times \text{Ln} (\text{Scr}) + 3,8 \times \text{Ln} (\text{Tbil}) + 11,2 \times \text{Ln} (\text{INR}) + 6,4$$

Scr: creatinina sérica

Tbil: bilirrubina total

7 – REFERÊNCIAS

1. Frerichs, T. Tratado Práctico de las Enfermedades del Hígado, de los Vasos Hepáticos y de las Vias Biliares. Madrid: Librería Extranjera y Nacional, científica y Literária, 1877, 362-353.
2. Flint, A. Clinical reporton hidro-peritoneum base don analysis of forty-six cases. Am. J. Med. Sci. 1863; 45:306-309.
3. Helwig, F.C.; Schulz, C.B. A liver kidney syndrome. Clinical, pathological and experimental studies. Surg Gynec Obst. 1932; 55:570-580.
4. Wilensky, A. O. Occurrence, distribution and pathogenesis of socalled liver death and hepatorenal syndrome. Arch Surg. 1939; 38:625-691.
5. Orr, T. G.; Helwig, F.C. Liver trauma and hepatorenal syndrome. AnnSurg. 1939; 110:683-692.
6. Arroyo, V.; Ginés, P.; Gerbes, A.L.; Dudley, F.J.; Gentillini, P.; Laffi, G. et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. Hepatology. 1996; 23:164-176.
7. Hecker, R.; Sherlock, S. Eletrolyte and circulatory changes in terminal liver failure. Lancet 1956; 2: 1221-1225.

8. Lancestreme, R. G.; Davidson, P. L.; Earley, L. E.; O'Brien, F. J.; Papper, S. Renal failure in Laennec's cirrhosis. II. Simultaneous determination of cardiac output and renal hemodynamics. *J Clin Invest.* 1962; 41:1922-1927.
9. Baldus, W. P.; Summerskill, W.H.J., Hunt, J. C. The kidney in cirrhosis. II Disorders in renal function. *Ann Intern Med.* 1964; 60:366-377.
10. Baldus, W. P.; Summerskill, W.H.J., Hunt, J. C; Maher, F. T. Renal circulation in cirrhosis: observations based on catheterization of renal vein. *J Clin Invest.* 1964; 43:1090-1097.
11. Shear, L.; Hall, W. P., Gabuzda, G.J. Renal failure in patients with cirrhosis of the liver. II. Factors influencing maximal urinary flow rate. *Am J Med* 1965; 39: 199-209.
12. Schroeder, E. T.; Shear, L.; Sancetta, S. M.; Gabuzda, J. G. Renal failure in patients with cirrhosis of the liver. Evaluation of intrarenal blood flow by para-aminohippurate extraction and response to angiotensin. *Am J Med.* 1967; 43:887-896.
13. Epstein, M.; Berk, D. P.; Hollenberg, N. K.; Adams, D. F.; Chalmers, T. C.; Abrams, H. L.; Merrill, J. P. Renal failure patient with cirrhosis. The role of active vasoconstriction. *Am J Med.* 1970; 49:175-185.

14. Perera, G. A. The plasma volume in Laennec's cirrhosis of the liver. *Ann Intern Med.* 1946; 24:643-648.
15. Lieberman, F. L.; Reynolds, T. B. Plasma volume in cirrhosis of the liver. Its relation to portal hypertension, ascites and renal failure. *J. Clin Invest.* 1967; 46:1293-1308.
16. Papper, S.; Belsky, J. L.; Bleifer, K. H. renal failure in Laennec's cirrhosis of the liver. I. Description of clinical and laboratory features. *Ann Intern Med.* 1959; 51:759-773.
17. Kowalsky, H. J.; Abelmann, W. H. The cardiac output in Laennec's cirrhosis. *J. Clin Invest.* 1953; 32:1025-1031.
18. Levi, V. G.; Opolon, P.; Pauleau, N.; Caroli, J. Treatment of ascites by reinfusion of concentrated peritoneal fluid: review of 318 procedures in 210 patients. *Postgrad Med J.* 1975; 51:564-566.
19. Le Veen, H. H.; Christoudias, G.; Ip, M.; Luft, R.; Falk, G.; Grosberg, S. Peritoneo-venous shunting for ascites. *Ann Surg.* 1974; 180:580-590.
20. Koppel, M. H.; Coburn, J. N.; Mims, M. M.; Goldtein, H.; BOYLE, H.; Rubini, M. E. Transplantation of cadaveric kidneys from patients with hepatorenal syndrome. Evidence for the functional nature of renal failure in advanced liver disease. *N Engl J Med.* 1969; 280:1367-1371.

21. Iwatsuki, S.; Popovter, M. M.; Corman, J. L.; Ishikawa, M.; Putnam, C. W.; Katz, F. H.; Starzl, T. E. Recovery from hepatorenal syndrome after orthotopic liver transplantation. *N Engl J Med.* 1973; 289:1155-1159.
22. Schroeder, E. T.; Eich, R. H.; Smulyan, H.; Gould, A. B.; Gabuzda, J. G. Plasma rennin levels in hepatic cirrhosis. Relationship to functional renal failure. *Am J Med.* 1970; 49:186-191.
23. Arroyo, V.; Planas, R.; Gaya, J.; Deulofeu, R.; Rimola, A.; Perez-Ayuso, R. M.; Rivera, F.; Rodés, J. Sympathetic nervous activity, renin-angiotens system and renal excretion of prostaglandin E2 in cirrhosis. Relationship to functional renal failure and sodium and water excretion. *Eur. J Clin Invest.* 1983; 13:271-278.
24. Ring-Larsen, H.; Hesse, B.; Henriksen, J. H.; Christensen, N. J. Sympathetic nervous activity and renal and systemic hemodynamics in cirrhosis: plasma norepinephrine concentration, hepatic extraction, and release. *Hepatology.* 1982; 2:304-310.
25. Zizper, R. D.; Hoefs, J. C.; Speckart, P. F.; Zia, P. K.; Horton, R. Prostaglandins: modulators of renal function and pressor resistance in chronic liver disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1979; 8:895-900.
26. Rimola, A.; Ginés, P.; Arroyo, V.; Camps, J.; Perez-Ayuso, R. M.; Quintero, E.; Gaya, J.; Rivera, F.; Rodés, J. 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; 3:111-117.
27. Govindarajan, S.; Nast, C. C.; Smith, W. L.; Koyle, M. A.; Daskalopoulos, J.; Zisper, R. D. Immunohistochemical distribution of renal prostaglandin endoperoxidase synthase and prostacyclin synthase: diminished endoperoxidase synthase in the hepatorenal syndrome. *Hepatology.* 1987;7:654-659.
28. Bichet, D. G.; Van Putten, V. J.; Schrier, R. W. Potential role of increased sympathetic activity in impaired sodium and water excretion in cirrhosis. *N Engl J Med.* 1982; 307:1552-1557.
29. Perez-Ayuso, R. M.; Arroyo, V.; Camps, J.; Rimola, A.; Gaya, J.; Costa, J.; Rivera, F.; Rodés, J. Evidence of renal prostaglandins are involved in renal water metabolism in cirrhosis. *Kidney Int.* 1984; 26:72-80.
30. Bichet, D. G.; Szatalowicz, V.; Chaimovitz, C.; Schrier, R. W. Role of vasopressin in abnormal water excretion in cirrhotic patients. *Ann Intern Med.* 1982; 96:413-417.
31. Perez-Ayuso, R. M.; Arroyo, V.; Camps, J.; Rimola, A.; Gaya, J.; Costa, J.; Rivera, F.; Rodés, J. Renal kallikrein excretion in cirrhotics with ascites: relationship to renal hemodynamics. *Hepatology.* 1984; 4:247-252.

32. Arroyo, V.; Ginés, P.; Rimola, A.; Gaya, J. Renal function abnormalities prostaglandins and effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in cirrhosis with ascites. An overview with emphasis on pathogenesis. *Am J Med.* 1986; 81:104-122.
33. Schroeder, E. T.; Anderson, G. H.; Goldman, S. H.; Streeten, D. H. Effect of blockade of angiotensina II on blood pressure, rennin and aldosterone in cirrhosis. *Kidney Int.* 1976; 9:511-519.
34. Arroyo, V.; Bosch, J.; Mauri, M.; Rivera, F.; Navarro-Lopez, F.; Rodés, J. Effect of angiotensin II blockade on systemic and hepatic hemodynamics and on the renin-angiotensin-aldosterone system in cirrhosis with ascites. *Eur J Clin Invest.* 1981;11:221-229.
35. Clariá, J.; Jimenéz, W.; Arroyo, V.; Lavilla, G.; López, C.; Albert, M.; Castro, A.; Gaya, J.; Rivera, F.; Rodés, J. Effect of V1-vasopressin and angiotensin-II blockade on arterial pressure and endogenous vasoconstrictor systems in conscious rats with cirrhosis and ascites. *Gastroenterology.* 1991; 100:494-501.
36. Willett, I. R.; Esler, M; Jennings, G.; Dudley F. J. Sympathetic tone modulates portal venous pressure in alcoholic cirrhosis. *Lancet.* 1986; 2:939-943.
37. Lunzer, M. R.; Newman, S. P.; Bernard, A. G.; Manghani, K. K.; Sherlock, S. P.; Ginsburg, J. Impaired cardiovascular responsiveness in the liver disease. *Lancet.* 1975; 2:382-385

38. Laragh, J. H.; Cannon, P. G.; Bentzel, C. J.; Sicinsky, A. F.; Meltzer, J. I. Angiotensin II norepinephrine, and renal transport of electrolytes and water in normal man and cirrhosis with ascites. *J Clin Invest.* 1963; 42:1179-1192.
39. Murray, B. M.; Paller, M. J. Decreased pressor reactivity to angiotensin II in cirrhotic rats. Evidence for a post receptor defect in angiotensin action. *Circ. Res.* 1985; 57:424-431.
40. Benoit, J.N.; Zimmerman, B.; Premen, A. J.; Go, V. L.; Granger, D. N. Role of glucagon in splanchnic hyperemia of chronic portal hypertension. *Am. J Physiol.* 1986; 251:G674-G678.
41. Bruix, J.; Bosh, J.; Kravetz, D.; Mastai, R.; Rodés, J. Effects of prostaglandin inhibition on systemic and hepatic hemodynamics in patients with cirrhosis of the liver. *Gastroenterology.* 1985; 88: 430-35.
42. Jimenez, W.; Martinez, A.; Arroyo, V.; Bruix, J.; Rimola, A.; Gaya, J.; Rivera, F.; Rodés, J. Temporal relationship between hyperaldosteronism, sodium retention and ascites formation in rats with experimental cirrhosis. *Hepatology.* 1985; 5:245-250.
43. Camps, J.; Sola, J.; Arroyo, V.; Perez-Ayuso, R. M.; Gaya, J.; Rivera, F.; Rodés, J. Temporal relationship between the impairment of free water excretion and antidiuretic hormone hypersecretion in

- rats with experimental cirrhosis. *Gastroenterology*. 1987; 93:498-505.
44. López, C.; Jiménez, W.; Arroyo, V.; Clariá, J.; Lavilla, G.; Albert, M.; Gaya, J.; Rivera, F.; Rodés. Temporal relationship between the decreased in arterial pressure and sodium retention in hypertensive rats with carbon tetrachloride induced cirrhosis. *Hepatology*. 1991; 13:585-589.
45. Schrier, R.W.; Arroyo, V.; Bernardi, M.; Epstein, M.; Henriksen, J.H., Rodes, J. Peripheral arterial vasodilatation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology*. 1988; 8: 1151-1157.
46. Martin, P. Y.; Ginés, P.; Schrier, R.W. Role of nitric oxide as mediator of hemodynamic abnormalities and sodium and water retention in cirrhosis. *N Engl J Med* 1988; 339: 533-541.
47. Wiest, R.; Groszmann, R. J. Nitric oxide and portal hypertension: its role in the regulation of intrahepatic and splanchnic vascular resistance. *Semin Liver Dis*. 1999; 19:411-426.
48. Vorobiof, J.; Brendefeldt, Groszmann, R. J. Increased blood flow through the portal system in cirrhotic rats. *Gastroenterology*. 1984; 87:1120-1126.

49. Kotelanski, B., Groszmann, R. J.; Cohn, J. N. Circulation times in the splanchnic and hepatic beds in alcoholic liver disease. *Gastroenterology*. 1972; 63:102-111.
50. Maroto, A.; Ginés, A.; Salo, J.; Claria, J.; Ginés, P.; Anibarro, L.; Jimenez, W.; Arroyo, V.; Rodes, J. Diagnosis of functional renal failure of cirrhosis by Doppler sonography. Prognostic value of resistive index. *Hepatology*. 1994; 20:839-844.
51. Fernandes-Scara, J.; Prieto, J.; Quiroga, J.; Zozaya, J. M.; Cobos, M. A.; Rodriguez-Eire, J. L.; Garcia-Plaza, A.; Leal, J. Systemic and regional hemodynamics in patients with liver cirrhosis and ascites with and without functional renal failure. *Gastroenterology*. 1939; 97:1304-1312.
52. Maroto, A.; Ginés, P.; Arroyo, V.; Ginés, A.; Salo, J.; Claria J.; Jimenez, W.; Bru, C.; Rivera, F.; Rodes, J. Brachial and femoral artery blood flow in cirrhosis: relationship to kidney dysfunction. *Hepatology*. 1993; 17:788-793.
53. Guevara, M.; Ginés, P.; Fernandez-Esparmach, G.; Sort, P.; Salmeron, J. M.; Jimenez, W.; Arroyo, V.; Rodes, J. Reversibility of hepatorenal syndrome by prolonged administration of ornipressin and plasma volume expansion. *Hepatology*. 1998; 27:35-41.
54. Lenz, K.; Druml, W.; Kleinberger, G.; Hortnagi, H.; Laggner, A.; Schneeweiss, B.; Deutsch, E. Enhancement of renal function with

- ornipressin in a patient with decompensated cirrhosis. *Gut*. 1985; 26:1385-1386.
55. Lenz, K.; Hortnagi, H.; Druml, W.; Grimm, G.; Laggner, A.; Schneeweiss, B.; Kleinberger, G. Beneficial effect of 8-ornithine vasopressin on renal dysfunction in decompensated cirrhosis. *Gut*. 1989; 30:90-96.
56. Lenz, K.; Hortnagi, H.; Druml, W.; Reither, H.; Schmid, R.; Schneeweiss, B.; Laggner, A.; Grimm, G.; Gerbes, A. L. Ornipressin in the treatment of functional renal failure in decompensated liver cirrhosis. *Gastroenterology*. 1991; 101:1060-1067.
57. Gonwa, T. A.; Morris, C. A.; Goldstein, R. M.; Husberg, B. S.; Klintmalm, G. B. Long-term survival and renal function following liver transplantation in patients with and without hepatorenal syndrome – experience in 300 patients. *Transplantation*. 1991; 51:428-430.
58. Brown, R. S.; Lombardero, M.; Lake, J. R. Outcome of patients with renal insufficiency undergoing liver or liver-kidney transplantation. *Transplantation*. 1996; 62:1788-1793.
59. Jeyarajah, D. R.; Gonwa, T. A.; Mc Bride, M.; Testa, G.; Abbasoglu, O.; Husberg, B. S.; Levy, M. F.; et al. Hepatorenal syndrome: combined liver kidney transplants versus isolated liver transplant. *Transplantation*. 1997; 64:1760-1765.

60. Brensing, K. A.; Perz, J.; Sauerbruch, T. TIPS in hepatorenal syndrome. In: Arroyo V., ed. Treatment of liver diseases. Barcelona: Masson, 1999;53-59.
61. Cárdenas A.; Uriz J.; Ginés, P. et al. Hepatorenal syndrome. Liver transplantation. 2000; 6: S63.
62. Epstein, M. Hepatorenal syndrome: emerging perspectives of pathophysiology and therapy. J. Am. Soc. Nephrol. 4: 1735. 1994.
63. EPSTEIN, M. Renal sodium retention in liver disease. Hosp. Prac. 30:33. 1995.
64. Gonwa, T. A.; Klintmalm, G.; Levy, M. et al. Impact of pretransplant renal function on survival after liver transplantation. Transplantation. 1995. 59: 361. 1995.
65. Wilkinson, S.; Arroyo, V.; Gazzard, B. G.; Moodie, H.; Williams, R. Relation of renal impairment and haemorrhagic diathesis to endotoxaemia in fulminant hepatic failure. Lancet. 1974. 1:521-524.
66. Akriviadis, E.; Botla, R.; Briggs, W.; Han, S.; Reynolds, T.; Shakil, O. Pentoxifyline improves short-term in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial. Gastroenterology. 2000; 119:1637-1648.
67. Papper, S. Hepatorenal syndrome. In: Epstein M, ed. The kidney in liver disease, 1st edn. New York: Elsevier Biomedical, 1978: 91-112.

68. Epstein, M. Hepatorenal syndrome. In: Epstein M, ed. The kidney in liver disease, 4 th edn. Philadelphia: Hanley e Belfus, 1996:75-108.
69. Ginés, A.; Escorsell, A.; Ginés, P.; Salo, J.; Jimenez, W.; Inglada, L.; Navasa, M.; Claria, J.; Rimola, A.; Arroyo, V. Incidence, predictive factors, and prognosis of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gastroenterology*. 1993; 105: 229-236.
70. Shear, L.; Klinerman, J.; Gabuyda, G. J. Renal failure in patients with cirrhosis of the liver: I clinical and pathologic carhacteristes. *Am J Med*. 1965; 39: 184-92.
71. Arroyo, V.; Guevara, M.; Ginés, P. Hepatorenal syndrome in cirrhosis: pathogeneses and treatment. *Gastroenterology*. 2002; 122:1658-1676.
72. Follo, A.; Llovet, J.M.; Navasa, M.; Planas, R.; Forms, X.; Francitorra, A.; Rimola, A.; Gassull, M.A.; Arroyo, V.; Rodés, J. Renal impairment following spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis, incidence, clinical course, predictives factores and prognosis. *Hepatology*. 1994; 20: 1945-1501.
73. Toledo, C.; Salmeron, J.M.; Rimola, A.; Navasa, M.; Arroyo, V.; Llach, J.; Ginés, P.; Rodés, J. Spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: predictive factors of infection resolution and survival in patients treated with cefotaxime. *Hepatology* 1993; 17:251-257.

74. Navasa, M.; Follo, A.; Filella, X.; Jimenez, W.; Francitorra, A.; Planas, R.; Rimola, A.; Arroyo, V.; Rodés, J. Tumor necrosis factor and interleukin-6 in spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: relationship with development of renal impairment and mortality. *Hepatology* 1998; 27: 1227-1232.
75. Ginés, P.; Rodés, J. Clinical disorders of renal function in cirrhosis with ascites. In: Arroyo V, Ginés P, Rodés J, Schrier W (eds). *Ascites and renal dysfunction in liver disease. Pathogenesis, diagnosis, and treatment*. Malden: Blackwell Science, 1999:36-62.
76. Rodés, J.; Arroyo, V.; Bosch, J. Clinical types and drug therapy of renal impairment in cirrhosis. *Postgrad Med J*. 1975; 51: 492-497.
77. Papadakis, M. A.; Arieff, A. I. Unpredictability of clinical evaluation of renal function in cirrhosis: a prospective study. *Am J Med*. 1987; 82:845-852.
78. Caregaro, L.; Menon, F.; Angeli, P.; Amodio, P.; Merkel, C.; Bortoluzzi, A; et al. Limitations of serum creatinine clearance as filtration markers in cirrhosis. *Arch Intern Med*. 1994; 154:201-205.
79. Cardénas, A.; Ginés, P.; URIZ, J, et al. Renal failure after upper gastrointestinal bleeding in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors and short-term prognosis. *Hepatology*. 2001; 34:671-76.

80. BoyeR, T. D.; Zia, P. K.; Reynolds, T. B. Effect of indomethacin and prostaglandin A1 in renal function and plasma rennin activity in alcoholic liver disease. *Gastroenterology*. 1979; 77:215-222.
81. Henriksen, J. H.; Ringlarse, H. Renal effects of drugs used in the treatment of portal hypertension. *Hepatology*. 1993; 18:688-695.
82. Salermo, F.; Badalamenti, S. Drug-induced renal failure in cirrhosis. In: Arroyo, V.; Ginés, P.; Rodés, J.; Schrier, W., eds. *Ascites and dysfunction renal and liver disease: pathogenesis, diagnosis, and treatment*. Malden Blackwell Science, 1999:511-521.
83. Navasa, M.; Rimola, A.; Rodés, J. Bacterial infections in liver disease. *Semin Liver Dis*. 1997; 17:323-333.
84. Ginés, P.; Schrier, R. W. Hepatorenal syndrome and renal dysfunction associated with liver disease, 6th edn. In: Schrier RW, Gottschalk CW, eds. *Boston: Little Brown and Co*, 1997:2099-2198.
85. Lhotta, K. Beyond hepatorenal syndrome: glomerulonephritis in patients with liver disease. *Semin Nephrol*. 2002; 22:302-308.
86. Sort, P; Navasa, M.; Arroyo, V.; et al. Effect of plasma volume expansion on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N ENgl J Med*. 1999; 341: 403-09.
87. Yersin, B.; Burnier, M.; Magnenat, P. Improvement of renal failure with repeated head-out water immersions in patients with

- hepatorenal syndrome associated with alcoholic hepatitis. *Am. J. Nephrol.* 1995; 15:260-265.
88. Ginés, P, Arroyo, V.; Rodés, J. Ascites, hepatorenal syndrome, and spontaneous bacterial peritonitis. In: Mc Donald J, Burroughs AK, Feagan B, eds. Evidence based gastroenterology and hepatology. London: BMJ Books, 1999:427-42.
89. Ginés, P.; Titó, L.I.; Arroyo, V.; Planas, R.; Panes, J.; Viver, J., et al. Randomized comparative study of therapeutic paracentesis with and without intravenous albumin in cirrhosis. *Gastroenterology.* 1988; 94:1943-1502.
90. Del Omo, J. A.; Serra, M. A.; Wassel, A. H.; Benages, A.; Rodrigo, J. M. Predictors of morbidity and mortality after the first episode of upper gastrointestinal bleeding in liver cirrhosis. *J Hepatol.* 2000; 32 19-24.
91. Ptt, Pham, et al. Review article: current management of renal dysfunction in the cirrhotic patient. *Alimen Pharmacol Ther.* 2005; 21: 949-961.
92. Bosch, J.; Arroyo, V.; Betriu, A.; Mas, A.; Carrilho, F.; Rivera, F.; Navarro-Lopes, F.; Rodés, J. Hepatic hemodynamics and the renin-angiotensin aldosterone system in cirrhosis. *Gastroenterology.* 1980; 78 92-99.

93. La Villa, G.; Salmerón, J. M.; Arroyo, V.; Bosch, J.; Ginés, P.; Garcia Pagan, J. C.; Ginés, A.; Asbert, M.; Jiménez, W.; Rivera, F.; Rodés, J. Mineral corticoid escape in patients with compensated cirrhosis and portal hypertension. *Gastroenterology*. 1992; 102: 2114-2119.
94. Saló, J.; Ginés, A.; Anibarro, L.; Jiménez, W.; Bataller, R.; Claria, J.; Ginés, P.; Rivera, F.; Arroyo, V.; Rodés, J. Effect of upright posture and physical exercise on endogenous neurohormonal systems in cirrhotic patients with sodium retention and normal plasma rennin, aldosterone and norepinefrine levels. *Hepatology*. 1995; 22:479-487.
95. Ginés, P.; Jiménez, W.; Arroyo, V.; Navasa, M.; Lopes, C.; Tittó, L. L. Serra, A.; Bosch, J.; Sanz, G.; Rivera, F.; Rodés, J. Atrial natriuretic factor in cirrhosis with ascites: plasma levels, cardiac release and splanchnic extraction. *Hepatology*. 1988; 8: 636-642.
96. Arroyo, V.; Jiménez, W. Complications of cirrhosis. Renal and circulatory dysfunction lights and shadows in a important clinical problems. *J Hepatol*. 2000; 32: 157-170.
97. Barbardi, M.; Trevisani, F.; Cavaceni, P. The renin-angiotensin aldosterone system in cirrhosis. In: Arroyo V ed. *Ascites and renal dysfunction in liver disease*. Malden, MA: Blackwell Science, 1999: 175-197.

98. Wensing, G.; Sabra, R.; Brench, R. Renal and systemic hemodynamics in experimental cirrhosis in rats: relation to hepatic function. *Hepatology*. 1990; 12: 13-19.
99. Bankir, L.; Martin, H.; Dechaux, M.; Ahloulay, M. Plasma cAMP: a hepatorenal link influencing proximal reabsorption and renal hemodynamics? *Kidney Int*. 1997; 59: S50-S56.
100. Arroyo, V.; Bosch, J.; Mauri, M.; Viver, J.; Mas, A.; Rivera, F.; Rodés, J. Renin, aldosterone and renal hemodynamics in cirrhosis with ascites. *Eur J Clin Invest*. 1979; 9: 69-73.
101. Ros, J.; Claria, J.; Jimenez, W.; Bosch, M.; Angeli, P.; Arroyo, V.; Rivera, F.; Rodés, J. Role of nitric oxide and prostacyclin in the control of renal perfusion in experimental cirrhosis. *Hepatology*. 1995; 22: 915-920.
102. Angeli, P.; Jimenez, W.; Arroyo, V.; Mackenzie, H. S.; ZHANG, P. L.; Claria, J.; Rivera, F.; Brenner, B. M.; Rodés, J. Renal effects of endogenous natriuretics peptides receptors blockade in cirrhotic rats with ascites. *Hepatology*. 1994; 20: 948-954.
103. Arroyo, V.; Rodés, J.; Guttierrez Lizarraga, M. A.; Revert, L.; Prognostic value of spontaneous hyponatremia in cirrhosis with ascites. *Am J Dig Dis*. 1976; 21: 249-256.
104. Di Bona, G. F. Renal nerve activity in hepatorenal syndrome. *Kidney Int*. 1984; 25: 841-853.

105. Henriksen, J. H.; Ring-Larsen, H. Hepatorenal disorders: role of the sympathetic nervous system. *Semin Liver disease*. 1994; 116: 446-455.
106. Dudley, F. J.; Esler, M. D. The sympathetic nervous system in cirrhosis. In Arroyo V, ed. *Ascites and renal dysfunction in liver disease*. Malden, MA: Blackwell Science. 1999; 198-219.
107. Arroyo, V. Treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. In: Arroyo V, ed. *Ascites and renal dysfunction in liver disease*. Malden, MA: Blackwell Science, 1999: 492-510.
108. Arroyo, V.; Epstein, M.; Gallus, G.; Gentilini, P.; Ring-Larsen, H.; Salermo, F. Refractory ascites in cirrhosis. Mechanism and management. *Gastroenterol Int*. 1982; 2: 195-207.
109. Ginés, P.; Berl, T.; Bernardi, M.; Bichet, D. G.; Harmon, G.; Jiménez, W.; Liard, J. F.; Martin, P. Y.; Schrier, R. W. Hyponatremia in cirrhosis: from pathogenesis to treatment. *Hepatology*. 1998; 28: 851-864.
110. Linas, S. L.; Shaffer, J. W.; Moore, E. E.; Good, J. T. Jr.; Giansiracusa, R. Peritoneovenous shunt in the management of the hepatorenal syndrome. *Kidney Int*. 1986; 30: 736-740.
111. Ginés, P.; Arroyo, V.; Vargas, V.; Planas, R.; Casafont, F.; Panes, J.; Hoyos, M.; Viladomiu, L.; Rimola, A.; Morillas, R.; Salmerón, J. M.; Ginés, A.; Esteban, R.; Rodés, J. Paracentesis with

- intravenous infusion of albumin as compared with peritoneovenous shunting in cirrhosis with refractory ascites. *N Engl J Med.* 1991; 325: 829-835.
112. Ginés, A.; Planas, R.; Angeli, P.; Guamer, C.; Salemo, F.; Ginés, P.; Saló, J.; Rodriguez, N.; Domenech, E.; Soriano, G.; Anibarro, L.; Gassull, M.A.; Gatta, A.; Arroyo, V.; Rodés, J. Treatment of patients with cirrhosis and refractory ascites by Le Vein shunt with titanium tip. Comparison with therapeutic paracentesis. *Hepatology.* 1995; 22: 124-131.
113. Lerut, J.; Goffette, P.; Laterre, P. F.; Donataggio, M.; Reynaert, M. S.; Otte, J. B. Sequential treatment of hepatorenal syndrome and posthepatic cirrhosis by intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) and liver transplantation. *Hepatogastroenterology.* 1995; 42: 985-987.
114. Seu, P.; Wilkinson, A. H.; Shaked, A.; Busutil, B. W. The hepatorenal syndrome in liver transplantation recipients. *Am Surg.* 1991; 57: 806-809.
115. Rimola, A.; Gavaler, J. S.; Schade, R. R.; el-Lankany, S.; Starzl, T. E.; Van Thiel, D. H. Effects of renal impairment on liver transplantation. *Gastroenterology.* 1987; 93: 148-156.
116. Gonwa, T. A.; Wilkinson, A. H. Liver transplantation and renal function: results in patients with and without hepatorenal

- syndrome.in: Epstein M, ed. The kidney in liver disease, 4 th edn. Philadelphia: Hanley & Belfus, 1996: 529-42.
117. Rimola, A.; Navasa, M.; Grande, L. Liver transplantation in cirrhotic patients with ascites. In: Arroyo V, Ginés P, Rodés J, Schrier W, eds. Ascites and renal dysfunction in liver disease: pathogenesis, diagnosis and treatment. Malden: Blackwell Science, 1999: 522-37.
118. Pham, P. T.; Pham, P. C.; Wilkinson, A. H. The kidney in liver transplantation. Clin Liver dis. 2000; 4: 567-90.
119. Navasa, M.; Feu, F.; Garcia-Pagan, J. C.; Jiménez, W.; Llach, J.; Rimola, A.; Bosch, J.; Rodés, J. Hemodynamic and humoral changes after liver transplantation in patients with cirrhosis. Hepatology. 1993; 17: 355-360.
120. Malinchoc, M.; Kamath, P. S.; Gordon, F. D.; Peine, C. J.; Rank, J.; Ter Borg, P. C. J. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. Hepatology. 2000; 31: 864-71.
121. Kamath, P. S.; Wiesmer, R. H.; Malinchoc, M.; et al. A model to predict poor survival in patients with liver disease. Hepatology. 2001; 33: 464-70.

122. Wiesmer, R. H.; Mcdiarmid, S. V.; Kamath, P. S.; et al. Application of survival models to liver allocation. *Liver transpl.* 2001; 7: 567-80.
123. Pomfret, E. A.; Pomposelli, J. J.; Jenkis, R. L. Live donor liver transplantation. *J Hepatol.* 2001; 34: 613-24.
124. Ginés, P.; Guevara, M. Good news for hepatorenal syndrome. *Hepatology.* 2002; 36:504-06.
125. Gülberg, V.; Bilzer, M.; Gerbes, A. L. Long-term therapy and retreatment of hepatorenal syndrome type 1 with ornipressin and dopamine. *Hepatology.* 1999; 30: 870-875.
126. Uriz, J.; Ginés, P.; Cardenas, A.; Sort, P.; Jiménez, W.; Salmerón, J. M.; Bataller, R.; Mas, A.; Navasa, M.; Arroyo, V, Rodés, J. Terlipressin plus albumin infusions: an effective and safe therapy of hepatorenal syndrome. *J Hepatol.* 2000; 33:43-48.
127. Moreau, R.; Durand, F.; Poynard, T. Terlipressina in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome: a retrospective multicenter study. *Gastroenterology.* 2002; 122: 923-30.
128. Ortega, R.; Ginés, P.; Uriz, J. et al. Terlipressin therapy with and without albumin for patients with hepatorenal syndrome: results of a prospective , nonrandomized study. *Hepatology.* 2002; 36: 941-48.

129. Angeli, P.; Volpin, R.; Gerunda, G.; Craighero, R.; Romero, P.; Merenda, R.; Amodio, P.; Sticca, A.; Caregaro, L.; Maffei-Faccioli, A.; Gatta, A. Reversal of type 1 hepatorenal syndrome with the administration of midodrine and octreotide. *Hepatology*. 1999; 29: 1690-1697.
130. Pomier-Layrargues, G.; Paquin, S. C.; Hassoun, Z.; Lafortune, M.; Tran, A. Octreotide in hepatorenal syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Hepatology*. 2003; 38: 238-43.
131. Wilson, J. R. Dopamine in the hepatorenal syndrome. *JAMA*. 1977; 238: 2719-20.
132. Durkin, R. J.; Winter, S. M. Reversal of hepatorenal syndrome with the combination of norepinephrine and dopamine. *Crit Care Med*. 1995; 23: 202-4.
133. Duvoux, C.; Zanditenas, D.; Hezode, C.; Chauvat, A.; Metreau, J. Noradrenalin for treatment of type 1 hepatorenal syndrome. *J Hepatol*. 2001; 34: 103A.
134. Ginés, P.; Ortega, R.; Uriz, J.; Calahorra, B.; Cardenas, A.; De Lasheras, D.; Jiménez, W.; Salmerón, J. M.; Arroyo, V.; Rodés, J. Effect of terlipressin administration with and without albumin in hepatorenal syndrome. *Hepatology*. 2001; 34:186A.

135. Brensing, K. A.; Tetro, J.; Perz, J.; Schiedermaier, P.; Raab, P.; Strunk, H. U.; Kramer, H. J.; Spengler, U.; Schield, H.; Sauerbruch, T. Long-term outcome after transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt in non-transplant patients with hepatorenal syndrome: a phase II study. *Gut*. 2000; 47: 228-295.
136. Guevara, M.; Ginés, P.; Bandi, J. C.; Gilibert, R.; Sort, P.; Jimenez, W.; Garcia-Pagan, J. C.; Bosch, J.; Arroyo, V, Rodés, J. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in hepatorenal syndrome: effects on renal function and vasoactive systems. *Hepatology*. 1998; 28: 416-422.
137. Alam, I.; Bass, N. M.; La Berge, J. M.; Ring, E.; Somberg, K. A. Treatment of hepatorenal syndrome with the transjugular intrahepatic shunt (TIPS). *Gastroenterology*. 1995; 108: A1024.
138. Ochs, A.; Rössle, M.; Haag, K.; Gerbes, A.; Morgenroth, A.; Deibert, P.; Hauenstein, K. H.; Langer, M.; Gerok, W. TIPS for hepatorenal syndrome. *Hepatology*. 1994; 20: 114A.
139. Lebrec, D.; Giuily, N.; Hadengue, A., et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts: comparison with paracentesis in patients with cirrhosis and refractory ascites: a randomized trial. *J hepatol*. 1996; 25: 135-144.

140. Rossle, M.; Ochs, A.; Gulberg, V. et al. A comparison of paracentesis and transjugular intrahepatic portosystemic shunting in patients with ascites. *N Engl J Med.* 2000; 342: 1701-7.
141. Sanyal, A. J.; Genning, C.; Reddy, K, R. et al. The North American study for the treatment of refractory ascites. *Gastroenterology.* 2003; 124: 634-41.
142. Schroeder, E. T.; Numann, P. J.; Chamberlain, B. E. Functional renal failure in cirrhosis. Recovery after portocaval shunt. *Ann Intern Med.* 1970; 72: 293-298.
143. Ariyan, S.; Sweenwy, T.; Kerstein, M. D. The hepatorenal syndrome: recovery after portocaval shunt. *Ann Surg.* 1975; 181: 847-849.
144. Perez, G. O.; Golper, T. A.; Epstein, M.; Oster, J. R. Dialysis hemofiltration and other extracorporeal technics in the treatment of renal complications of liver disease. In: Epstein, M, ed. *The kidney in liver disease* (ed 4). Philadelphia: Hanley & Beifus, 1996: 517-528.
145. Davenport, A. Is there a role for continuous renal replacement therapies in patients with liver disease and renal failure? *Kidney Int.* 1999; 56 (S72): S62-6.
146. Mitzner, S. R.; Stange, J.; Klamt, S.; Risler, T.; Erley, C. M.; Bader, B. D.; Berger, D. E.; Lauchart, W.; Peszynski, P.; Freytag, J.;

- Hickstein, H.; Loock, J.; Lohr, J. M.; Liebe, S.; Emmrich, J.; Korten, G.; Schmidt, R. Improvement of hepatorenal syndrome with extracorporeal albumin dialysis MARS: results of a prospective, randomized controlled clinical trial. *Liver transplantation*. 2000; 6: 277-286.
147. Sorkine, P.; Abraham, R. B.; Szold, O.; Biderman, P.; Kidron, A.; Merchar, H.; Brill, S.; Oren, R. Role of molecular adsorbent recycling system (MARS) in the treatment of acute exacerbation of chronic liver failure. *Crit Care Med*. 2001; 29: 1332-1336.
148. Doria, C.; Mandala, L.; Smith, J. D. et al. Tromboelastography used to assess coagulation during treatment with molecular adsorbent recirculating system. *Clin Transplant*. 2004; 18: 365-71.
149. Doria, C.; Mandala, L.; Scott, V. L et al. Noncardiogenic pulmonary edema induced by molecular adsorbent recirculating system: case report. *J Artif Organs*. 2003; 6: 282-5.
150. Khoo, A. L.; Tham, L.S.; Lim, G.K.; Lee, K. H. Hypoglycemia in nondiabetic patients undergoing albumin dialysis by molecular adsorbent recirculating system. *Liver Transplant*. 2003; 9: 949-53.
151. Amirkhosravi, A.; Meyer, T.; Warnes, G., et al. Pentoxifylline inhibits hypoxia-induced upregulation of tumor cell tissue factor and vascular endothelial growth factor. *Thromb Haemous*. 1998; 80: 598-602.

152. Fleiss, J.L. Statistical methods for rates and proportions. 2nd.

1981: John Eilley & Sons