



RECOMENDAÇÕES DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEPATOLOGIA PARA MANEJO DA LESÃO RENAL AGUDA NA CIRROSE

I. INTRODUÇÃO

A lesão renal aguda (LRA) é uma complicação comum da cirrose, com incidência de até 20% em pacientes hospitalizados(1). Várias são as etiologias vinculadas ao desenvolvimento de LRA no cirrótico, dentre as quais podemos incluir: 1. Infecções; 2. Depleção de volume (perda de fluidos por sangramento, diuréticos, perdas gastrointestinais); 3. Nefropatia parenquimatosa; 4. Nefrotoxicidade por drogas ou contraste; 5. Síndrome hepatorenal – SHR(2-4). Um dos maiores estudos realizados nesse campo avaliou prospectivamente 463 pacientes cirróticos com LRA hospitalizados em relação a frequência e prognóstico dos diferentes tipos de LRA. Esse estudo demonstrou que a causa mais frequente de LRA foram infecções bacterianas (46%), seguida por depleção de volume (32%), SHR (13%) e nefropatia parenquimatosa (9%). Dentre os quadros infecciosos, a PBE e bacteremia espontânea foram as causas mais frequentes, ainda que praticamente qualquer sítio de infecção possa levar à LRA, presumivelmente por agravo da vasodilatação sistêmica observada nos cirróticos. A mortalidade aos 90 dias em toda a série foi elevada (60%), sendo particularmente elevada em pacientes com LRA induzida por infecção e SHR(2). Em análise multivariada ajustada para variáveis de confusão, a causa da LRA foi independentemente relacionada ao prognóstico. Estudo nacional publicado em 2012 corroborou esses achados(4).



Em suma, a etiologia da LRA parece desempenhar papel fundamental na predição do prognóstico dos pacientes cirróticos com LRA, sendo mais graves nos pacientes com SHR e infecção.

II. CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS

A creatinina sérica (CrS), um biomarcador endógeno, é tradicionalmente o parâmetro mais utilizado como marcador de função renal(5). Entretanto, o nível de creatinina sérica (CrS) é dependente de muitos fatores tais como o metabolismo da creatina muscular (precursora da CrS), a idade, o gênero, o aumento da secreção tubular de creatinina, frequentemente vista em pacientes com cirrose, e que superestima a taxa de filtração glomerular(6) e o estado nutricional. Em pacientes com cirrose a CrS pode permanecer em valores normais a despeito de importante redução da função renal em virtude da frequente desnutrição proteico-calórica com consequente sarcopenia. Além disso, rápidas modificações na função renal podem não ser bem avaliadas pela determinação da CrS, que requer um tempo relativamente prolongado para se elevar no plasma. Outro fator que limita a interpretação da CrS como marcador da função renal tem relação com o método laboratorial utilizado(7). Deve-se lembrar ainda que níveis séricos elevados de bilirrubina, reduzem os níveis de CrS(8).

Em resumo, a combinação da produção diminuída da creatina hepática, o aumento da secreção tubular da creatinina e a presença de desnutrição podem contribuir para um nível de CrS falsamente baixo nos pacientes cirróticos, o que faz com que os métodos de avaliação da função renal baseados na CrS, devam ser analisados dentro desse contexto.

Há na literatura um corpo de evidências sugerindo que a definição clássica de LRA, baseada em valores fixos de CrS superiores a 1,5mg/dL, avalie mal as dinâmicas alterações pelas quais passa a função renal dos pacientes cirróticos em diferentes contextos clínicos(9-13). A esse respeito, um



estudo demonstrou que em pacientes com cirrose o valor máximo de CrS indicativo de função renal normal é 1mg/dL. Valores entre 1 e 1,5mg/dl são indicativos de insuficiência renal e se associam com redução da sobrevida(13) e valores superiores a 1,5mg/dL identificam LRA grave com alta especificidade. Além disso, há estudos sugerindo que elevações mais discretas na concentração de CrS (iguais ou superiores a 0,3 mg/dL) se associam a importantes modificações na taxa de filtração glomerular (TFG) em pacientes com cirrose, estando relacionadas de forma independente a maior incidência de disfunção orgânica (DO), duração da hospitalização e mortalidade, tanto na população geral quanto em cirróticos(9, 12-15).

Em 2004, a classificação *Risk Injury Failure Loss of Kidney Function and End-Stage Kidney Disease (RIFLE)* buscou padronizar o conceito de LRA baseando-se na variação de CrS, TFG e débito urinário(16). Foi inovadora porque permitiu estadiar os pacientes em grupos com prognósticos distintos. Até então, havia inúmeros conceitos diferentes de LRA, o que acarretava dificuldades de comparação entre diferentes estudos. Em 2007, a *Acute Kidney Injury Network (AKIN)*, uma rede de estudos sobre LRA constituída por nefrologistas e intensivistas, reconheceu que pequenas variações da creatinina sérica (0,3mg/dL em 48 horas) têm importância prognóstica e devem ser valorizadas(17). Posteriormente, a classificação *Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)* combinou conceitos das duas classificações anteriores(18). Recentemente, o *International Club of Ascites (ICA)* utilizou esses dados para validar novos critérios diagnósticos para a LRA em portadores de cirrose, baseados em uma versão modificada dos critérios KDIGO(18). Nesta nova classificação, conhecida como ICA-AKI, pontos de corte fixos nos valores de CrS foram abolidos, critérios baseados no débito urinário foram eliminados (parâmetro considerado impreciso em cirróticos) e três estágios de LRA foram definidos a partir da magnitude das modificações dinâmicas da CrS em relação ao seu valor basal (Tabela 1).



Após a validação dos novos critérios diagnósticos de LRA na cirrose (9-12), alguns estudos sugeriram que pacientes com LRA leve (estádio 1) com pico de CrS inferior a 1,5 mg/dL apresentam evolução mais favorável, semelhante à dos indivíduos sem LRA (10, 11, 19). Entretanto, deve-se considerar que esses estudos avaliaram apenas o prognóstico de curto prazo sem considerar o impacto sobre a mortalidade em prazo mais tardio. Além disso, a etiologia da LRA, que implica em diferentes prognósticos(2), não foi considerada nesses estudos. Desfechos importantes como a ocorrência de outras complicações da cirrose, a recorrência da LRA e a taxa de re-hospitalizações também não foram avaliados. Assim, estudos adicionais são necessários para investigar a possível contribuição prognóstica da utilização de um modelo misto de avaliação da função glomerular em cirróticos, que incorpore o ponto de corte clássico da CrS de 1,5 mg/dL à avaliação dinâmica das variações da CrS, utilizada na classificação ICA-AKI.

Outra aplicação da monitorização longitudinal da CrS se relaciona com a avaliação da resposta às intervenções terapêuticas, tendo sido propostos três padrões de resposta pelo ICA(20):

1. Ausência de resposta: sem regressão da LRA (ausência de redução da CrS para valores $< 0,3$ mg/dL acima da CrS basal, a despeito das medidas terapêuticas);
2. Resposta parcial: há regressão de pelo menos um estágio, mas o nível mínimo de CrS persiste acima do nível basal em 0,3 mg/dL ou mais;
3. Resposta completa: redução da CrS para nível próximo ao valor basal (até 0,2 mg/dL acima deste).



Tabela 1 – Definições de LRA em portadores de cirrose, conforme recomendações do ICA(20)

Definição de LRA

- Aumento da CrS $\geq 0,3$ mg/dL em relação ao seu valor basal*, ocorrida dentro de 48 horas; ou
- Aumento da CrS $\geq 50\%$ do seu valor basal, ocorrida nos últimos sete dias (elevação documentada ou presumida).

Estádios de LRA

Estádio 1	• Aumento da CrS $\geq 0,3$ mg/dL; ou • Aumento $\geq 1,5$ a 2,0 vezes o seu valor basal.
Estádio 2	• Aumento da CrS $> 2,0$ a 3,0 vezes o seu valor basal.
Estádio 3	• Aumento da CrS $> 3,0$ vezes o seu valor basal; ou • Aumento da CrS $\geq 0,3$ mg/dL em indivíduos com Cr basal $\geq 4,0$ mg/dL; ou • LRA com indicação de TSR.

LRA, lesão renal aguda. CrS, creatinina sérica. TSR, terapia substitutiva renal.

*Valor de creatinina sérica mais próximo da admissão, dentro dos últimos três meses. Na ausência de dosagens anteriores à admissão, recomenda-se usar a creatinina da admissão como valor basal.

A adoção do novo conceito ICA-AKI de LRA em cirrose corrige, ainda que parcialmente, alguns dos problemas relacionados a utilização da creatinina como biomarcador de função renal, já que leva em conta a creatinina basal do paciente e permite o diagnóstico precoce da LRA a partir de pequenas elevações de CrS. No entanto, não permite determinar a causa da LRA, o que limita de forma importante a decisão terapêutica, já que o tratamento da LRA difere de acordo com a sua etiologia. Portanto, há espaço na literatura para o estudo de outros biomarcadores, capazes de determinar a etiologia da LRA e ajudar nas decisões terapêuticas de forma precoce.



Biomarcadores

Dentre os biomarcadores de LRA estudados, aquele melhor validado em cirrose até o momento é a *Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin* (NGAL). Trata-se de biomarcador inflamatório produzido por células tubulares renais lesadas (além de leucócitos e hepatócitos). Sua concentração urinária varia conforme a etiologia da LRA em pacientes com cirrose(21). Entre os pacientes com LRA, aqueles com insuficiência renal pré-renal apresentam os menores níveis urinários de NGAL (mediana de 30 µg/g creatinina), pacientes com necrose tubular aguda (NTA) apresentam valores muito aumentados de NGAL urinário (mediana 417 µg/g creatinina), enquanto que pacientes com SHR apresentam níveis intermediários (mediana 76 µg/g creatinina). Além disso, NGAL urinário prediz desfechos importantes em pacientes com cirrose.

Um estudo piloto nacional demonstrou que, em 9 pacientes com cirrose e infecção bacteriana, a dosagem urinária de NGAL se correlacionou com o desenvolvimento da LRA pelo conceito tradicional em cirrose(22). Fato relevante é que, apesar do diagnóstico de LRA pela creatinina sérica ter sido firmado após 5,4 dias em média, os níveis urinários de NGAL desses pacientes já eram elevados a partir de 6 horas de internação hospitalar.

Outros trabalhos demonstraram correlação entre NGAL urinário e evolução da LRA e mortalidade em 90 dias(23, 24). Dessa forma, a dosagem urinária de NGAL pode predizer desfechos clínicos relevantes em pacientes com cirrose e possivelmente auxiliar nas decisões terapêuticas ao identificar a etiologia da LRA de forma precoce, fato que o torna promissor para a prática clínica.

Diagnóstico da Síndrome Hepatorrenal

A síndrome hepatorrenal (SHR) é uma complicação grave de pacientes com cirrose e ascite, com uma incidência anual nesta população em torno de



18%(25). Caracteriza-se por vasoconstricção renal, redução da perfusão renal e baixa TFG que determina intensa redução da capacidade renal de excretar sódio e água livre, na ausência de lesões histológicas renais significativas(26). A ausência de lesões histológicas associada a recuperação da função renal após o transplante hepático definem o caráter funcional dessa síndrome. A SHR é a complicação da cirrose associada com pior prognóstico, com mediana de sobrevida de cerca de duas semanas se não tratada(27). Por esse motivo foi considerada durante muito tempo um evento terminal da cirrose. Entretanto, a introdução de tratamentos eficazes na reversão da síndrome pode melhorar a sobrevida a curto prazo desses pacientes, permitindo que um número significativo deles se beneficie do transplante hepático, considerado a forma de tratamento definitiva para pacientes com cirrose avançada.

Em razão da falta de testes específicos, o diagnóstico de SHR deve levar em consideração a exclusão de outras causas de LRA que acometem pacientes com cirrose. A exclusão da NTA como causa de LRA é especialmente relevante, em função das diferenças de manejo e prognóstico. A NTA geralmente acomete pacientes com choque séptico ou hipovolêmico, sendo observados, à análise do sedimento urinário, a presença de células epiteliais e cilindros granulosos, além de elevada excreção urinária de sódio (sódio urinário $> 40\text{mEq/L}$ e fração de excreção de sódio (FeNa) $> 2\%$) e diminuição na osmolaridade urinária ($< 350\text{mOsm/kg}$). Por outro lado, pacientes com SHR não apresentam alterações no sedimento urinário e mantém elevada capacidade de reabsorção tubular de sódio e água livre, com valores de sódio urinário e FeNa inferiores a 20 mEq/L e 1% , respectivamente, além de elevada osmolaridade urinária ($> 500\text{mOsm/kg}$) (28). Após a adoção dos novos parâmetros definidores de LRA em pacientes com cirrose, o diagnóstico de SHR deve ser realizado de acordo com os critérios apresentados na tabela 2



Tabela 2 – Critérios diagnósticos para SHR-AKI

Cirrose com ascite.
LRA de acordo com os novos critérios ICA (vide tabela 1)
Ausência de doença parenquimatosa renal indicada por proteinúria (>500mg/24h), hematúria (>50 hemácias/campo) e/ou alterações renais à Ultrassonografia.
Ausência de resposta (retorno da CrS para um valor final até 0,3mg/dL acima da CrS basal) após 2 dias consecutivos de suspensão de diuréticos e expansão plasmática com albumina (1g/Kg/dia, até um máximo de 100g/dia)
Ausência de choque.
Ausência de tratamento atual ou recente com drogas nefrotóxicas. (aminoglicosídeos, anti-inflamatórios não-esteroidais, entre outros).

A principal modificação que esses novos critérios introduzem é permitir o início precoce do tratamento para SHR já que pelos critérios anteriores para o diagnóstico ser estabelecido e o tratamento indicado era necessário que a CrS dobrasse de valor em um período de duas semanas para valores finais $\geq 2,5$ mg/dL. Entretanto, a probabilidade de resposta ao tratamento farmacológico da SHR é inversamente proporcional ao valor da CrS ao início do tratamento, o que sugere que o prognóstico tem correlação com a magnitude da LRA e rapidez do diagnóstico(29).

O ICA classificou a SHR em dois tipos em 1996(30). O tipo 1 (SHR -1) foi caracterizado por uma insuficiência renal grave e rapidamente progressiva definida por uma duplicação nos valores da CrS para valores superiores a 2,5mg/dL em prazo de até duas semanas. Embora a SHR-1 possa ocorrer espontaneamente, frequentemente ela se acompanha de um fator precipitante tal como infecções bacterianas, hemorragia gastrointestinal, grandes procedimentos cirúrgicos ou hepatite aguda superposta à cirrose. O tipo 2 (SHR-2) foi caracterizado por uma diminuição moderada e estável da função



renal, com sinais de insuficiência hepática e hipotensão arterial em menor grau que em pacientes com SHR-1. A característica clínica dominante nesses pacientes é a ascite tensa que responde mal aos diuréticos, uma condição conhecida como ascite refratária. Os pacientes com SHR-2 são particularmente suscetíveis a desenvolver SHR-1. A sobrevida mediana dos pacientes com SHR-2 (6 meses) é significativamente pior do que aquela de pacientes com cirrose e ascite sem insuficiência renal(30). Após incorporação dos critérios ICA-AKI para definição SHR (tabela 2) foi adotada preferencialmente a nomenclatura SHR-AKI em detrimento de SHR-1 e SHR-2.

Mais recentemente novos conceitos sobre a SHR-2 estão sendo propostos(31) levantando a possibilidade que ela seja um tipo de doença renal crônica funcional, devendo ser considerada quando tivermos uma TFG inferior a 60 mL/minuto/1,73m² com mais de 3 meses de duração. Deve ser diferenciada da doença renal crônica orgânica, com mais destaque na atualidade, quando a doença hepática gordurosa não alcoólica se torna uma das principais causas de hepatopatia crônica, estando associada frequentemente a diabetes e hipertensão com as clássicas repercussões renais.

RECOMENDAÇÕES

- a) Deve-se empregar os critérios ICA-AKI para diagnóstico e graduação da LRA em pacientes com cirrose.
- b) Após o diagnóstico de LRA recomenda-se a identificação da causa subjacente para adequado manejo e prognóstico
- c) O uso de biomarcadores para o diagnóstico de LRA, embora promissor, ainda não reúne suficiente evidência científica para ser utilizado rotineiramente na prática clínica
- d) O diagnóstico de SHR deve se basear nos critérios SHR-AKI, visando a instituição precoce de medidas terapêuticas



III. TRATAMENTO DA LRA NA CIRROSE

Medidas gerais

Após o diagnóstico de LRA, deve-se determinar sua causa, para em seguida se definir o tratamento mais adequado. Neste sentido, as recomendações gerais propostas pelo ICA, revisadas recentemente(20), sugerem:

- Investigar doença renal parenquimatosa (pesquisar hematúria e proteinúria ou microalbuminúria, além de realizar ultrassonografia renal)
- Excluir LRA por drogas (aminoglicosídeos, antiinflamatórios não hormonais, vasodilatadores e beta-bloqueadores) ou agentes contrastados
- Retirar ou reduzir doses de diuréticos e realizar reposição de fluidos, com objetivo de afastar a hipovolemia como causa da insuficiência renal
- Considerar NTA na presença de choque
- Investigar ativamente infecções particularmente a PBE e instituir tratamento precoce empírico ante a suspeita de quadro infeccioso

A LRA frequentemente melhora após correção do fator precipitante, principalmente nos estágios iniciais. Quando há progressão da lesão renal mesmo após a abordagem terapêutica inicial, ou quando o quadro já se inicia com alterações maiores (LRA estágio 2 ou 3 ICA-AKI), orienta-se a expansão plasmática com albumina humana na dose de 1g/kg de peso ao dia, por 2 dias consecutivos. Esta expansão deve ser feita com cuidado, já que a oligúria é frequente na cirrose podendo levar o paciente a congestão pulmonar. Quando não há melhora da função renal após a infusão de albumina e excluídas outras



causas de insuficiência renal, o tratamento específico para SHR deve ser aventado.

Albumina

Na cirrose descompensada há várias evidências clínicas que corroboram a importância da albumina. Em primeiro lugar, a falta de resposta à infusão de albumina nos pacientes com LRA é pré-requisito para o diagnóstico de SHR(32). Além disso, sua administração é capaz de prevenir a piora da função renal em pacientes submetidos à paracentese terapêutica, o que não ocorre com uso de outros expansores colóides ou cristalóides(33). Outras evidências mostram que a infusão de albumina melhora a curva de autorregulação renal tanto em pacientes cirróticos com LRA como em pacientes com ascite sem LRA(34). Na SHR, a resposta terapêutica à terlipressina é significativamente inferior se administrada isoladamente, sem infusão concomitante de albumina(35). Em pacientes com PBE, a administração de albumina associada ao tratamento antibiótico convencional reduziu a incidência de SHR e a mortalidade intra-hospitalar de forma significativa, efeitos que não foram identificados com uso de amido hidroxietílico(36, 37).

Estudos recentes avaliaram o papel da infusão de albumina na prevenção/tratamento da LRA em pacientes com cirrose e infecções bacterianas(36, 38, 39). Um ensaio clínico randomizado e controlado (36) demonstrou que a administração do antibiótico apropriado associado a infusão de albumina em pacientes com PBE diminuiu a frequência de LRA quando comparado a um grupo de pacientes tratados apenas com o antibiótico. Da mesma maneira, a mortalidade intra-hospitalar e de três meses foi significativamente menor no grupo tratado com albumina. Nesse estudo a albumina foi oferecida em dois momentos: a 1ª infusão era realizada no dia do



diagnóstico da PBE (D1) na dose de 1,5g/kg de peso e uma segunda infusão na dose de 1g/kg de peso no D3.

Recentemente, um estudo prospectivo, randomizado e controlado analisou os efeitos da albumina como terapia adjuvante em 110 pacientes cirróticos com infecções outras, distintas da PBE(38). Nesse estudo a administração de albumina nas mesmas pautas e doses do estudo anterior, se relacionou com melhora da função circulatória e renal e impactou positivamente na sobrevida após controle para outras variáveis que se relacionavam independentemente com o prognóstico. Outro estudo(39) concluiu que a infusão de albumina foi capaz de adiar a ocorrência de LRA mas sem repercussão na sobrevida. Embora seja uma questão ainda em aberto, é possível que os efeitos da albumina nesse contexto sejam melhor observados em infecções suficientemente graves para deteriorar a função circulatória desses pacientes.

Vasoconstritores

A utilização de vasoconstritores associadas a albumina para tratamento da SHR vem sendo proposta desde o final do século passado(40). Os vasoconstritores empregados no tratamento da SHR são basicamente a terlipressina (um análogo da vasopressina) e a noradrenalina (um agonista adrenérgico). Recentemente, a associação de octreotida e midodrina se mostrou menos eficaz que a terlipressina como terapia da SHR(41).

A terlipressina deve ser administrada por via intravenosa em *bolus* inicialmente na dose de 0,5-1 mg a cada 4-6 horas. A resposta ao tratamento deve ser avaliada em intervalos de 48 horas sendo definida por redução de ao menos 25% dos valores de CrS com respeito ao valor basal. Na ausência de resposta, recomenda-se incremento gradual da dose da terlipressina a cada 48h até dose máxima de 12 mg/dia (por até 14 dias)(3, 20). O uso de terlipressina se associou à reversão da SHR em 34%-44% dos pacientes



tratados em dois estudos randomizados e controlados (RCT) internacionais(42, 43) e à maior reversão da SHR, à melhora da função renal e à maior sobrevida em uma meta-análise(44). Recentemente o uso de terlipressina em infusão contínua quando comparado ao seu uso em *bolus*, demonstrou possibilidade de redução da posologia diária da droga com redução do número de eventos adversos sem perda da eficácia(45). O uso de noradrenalina em infusão contínua na dose 0,5-3,0 mg/hora também se associou à reversão da SHR semelhante àquela demonstrada com a terlipressina. Embora o corpo de evidências seja menor do que o da terlipressina, a noradrenalina é considerada uma alternativa válida no tratamento da SHR por apresentar eficácia similar e ampla disponibilidade, com custo direto mais baixo(46). Estudo recente conduzido no Brasil revelou, entretanto, ser o emprego da noradrenalina estratégia mais cara para tratamento da SHR quando comparado a terlipressina, pelo maior custo agregado relacionado a seu uso em ambiente de terapia intensiva(47, 48).

O tratamento com vasoconstrictores e albumina se associa ao desenvolvimento de efeitos colaterais em cerca de 10% dos pacientes. Estes efeitos são geralmente de natureza isquêmica (mais frequentemente cardíaca, abdominal ou de MMII) ou sob forma de congestão pulmonar e são manejados com redução de doses dos medicamentos, sendo infrequente a necessidade de suspensão dos mesmos.

A indicação do tratamento da SHR deverá levar em conta o estágio de LRA segundo os critérios AKIN-ICA. Pacientes com SHR-AKIN estágios 2 ou 3 deverão ser prontamente submetidos a tratamento com vasoconstrictores e albumina. O tratamento deverá ser individualizado nos pacientes com estágio 1 de AKI. Em função da elevada mortalidade a curto prazo, o tratamento deverá ser fortemente considerado em indivíduos com AKI estágio 1b, enquanto que naqueles pacientes com AKI 1a, deve-se manter monitorização frequente da função renal e evitar fatores potencialmente agravantes da LRA, sendo o



tratamento reservado apenas aqueles pacientes que eventualmente apresentem progressão para estádios mais avançados de LRA.

Tratamento da SHR-2

Baseado no conceito de que a SHR-2 ocorre em um contexto de cirrose muito avançada, o tratamento de primeira linha para esse estado é o transplante de fígado. Os estudos que avaliaram o papel dos vasoconstritores na SHR-2(49, 50) agrupam um número muito pequeno de pacientes e frequentemente avaliam também pacientes com SHR-1. Como regra geral esses estudos sugerem que a reversão da SHR-2 é maior com o tratamento vasoconstritor quando comparado ao grupo controle. Entretanto, a qualidade dessa evidência é muito baixa para que o tratamento possa ser recomendado de maneira consistente. Um estudo que avaliou o tratamento da SHR-2 em pacientes em lista de transplante de fígado(51) não foi capaz de demonstrar que a reversão da SHR com terlipressina e albumina influenciava na evolução dos pacientes. A taxa de recorrência após a interrupção do tratamento costuma ser elevada, girando em torno a 40%(52). Portanto, o tratamento da SHR-2 com vasoconstritores necessita um maior número de ensaios clínicos prospectivos e randomizados que demonstrem claramente os seus benefícios, para que ele possa ser formalmente indicado. Nesse momento constitui tratamento de exceção apresentando, talvez, como única indicação, a de pacientes que vão realizar transplante de fígado no curto prazo.

Embora pareça melhorar a função renal dos pacientes(53, 54), o papel do TIPS (*transjugular intrahepatic portosystemic shunt*) na SHR-2 ainda é especulativo, podendo ser utilizado em pacientes selecionados.

Entendemos que a grande opção terapêutica para estes pacientes é o transplante hepático. A despeito dos pacientes com SHR necessitarem mais transfusão de hemoderivados, necessitarem maior tempo de terapia intensiva



e de hospitalização, a sobrevida em 1 ano foi semelhante em relação aqueles sem comprometimento da função renal(55).

RECOMENDAÇÕES

- A. O diagnóstico da SHR requer a exclusão de outras causas de LRA na cirrose, em especial a NTA.
- B. Administração de albumina venosa está indicada na profilaxia da SHR associada a PBE, a dose de 1,5 g/kg de peso no primeiro e 1,0 g/kg de peso no terceiro dia. São necessários mais estudos para avaliar seu potencial papel nas infecções não-PBE.
- C. A combinação de vasoconstrictores sistêmicos (preferencialmente terlipressina) e albumina é a terapêutica de escolha para o tratamento da SHR-AKI
- D. O tratamento da SHR-AKI está indicado em pacientes com LRA estágios 2 e 3, independentemente dos valores de creatinina ao diagnóstico. Deve-se considerar fortemente o tratamento dos pacientes com SHR-AKI estagio 1b, em especial aqueles cujo valor de creatinina apresentou aumento maior ou igual a 50% do seu valor basal.
- E. O transplante hepático é o tratamento de eleição para pacientes com SHR-2. O uso de vasoconstrictores e albumina deve ser individualizado, levando-se em consideração a possibilidade e o tempo para a realização do transplante.

Terapia de substituição renal (TSR)

A TSR deve ser considerada como alternativa terapêutica para pacientes cirróticos com LRA grave quando estão aguardando um transplante hepático ou quando há a possibilidade de melhora da função hepática. Como já foi descrito anteriormente, os pacientes cirróticos apresentam varias causas de disfunção renal, e a indicação de início do TSR nessa população não



diferem das demais descritas para pacientes sem doença hepática, como: a sobrecarga de volume, hipercalemia grave, sinais de uremia (encefalopatia urêmica, pericardite), acidose metabólica grave e intoxicações exógenas. Em especial, na síndrome hepatorenal, a TSR somente será indicada na ausência de resposta ou na presença de complicações na terapêutica com vasoconstritores sistêmicos (como por exemplo sobrecarga de volume durante a expansão plasmática). Antes de considerar TSR, deve-se reavaliar prognóstico incluindo elegibilidade de transplante de fígado e presença de estágios avançados de *acute on chronic liver failure* (ACLF), visando evitar instituição de procedimentos terapêuticos fúteis em indivíduos de prognóstico reservado. O momento ideal de início da TSR é controverso. Na ausência de sintomas urêmicos ou indicações de urgência, como anormalidades eletrolíticas severas, a indicação do método é realizada de acordo com os protocolos do serviço.

A escolha do método dialítico deve ser bem criteriosa no paciente cirrótico descompensado ou com ACLF. A disfunção circulatória presente nesses pacientes pode ser acentuada com a TSR, levando a hipotensão e perpetuação de disfunção orgânica. Em particular em pacientes com síndrome hepatorenal a hemodiálise é frequentemente mal tolerada uma vez que a função hepática descompensada está associada à profundas alterações hemodinâmicas.

A modalidade de TSR também deve ser levada em consideração podendo ser intermitentes (hemodiálise convencional e diálise peritoneal), contínuas (hemodiálise, hemofiltração ou hemodiafiltração contínuas), ou a hemodiálise estendida (hemodiálise prolongada SLED - *Sustained Low Efficiency Dialysis*), uma terapia “híbrida” que agrega a estabilidade cardiovascular e o *clearance* efetivo das terapias contínuas com as facilidades operacionais e custos reduzidos das terapias intermitentes(56).

O principal fator limitante das terapias intermitentes é a instabilidade hemodinâmica. A hipotensão intradialítica está associada a fatores



relacionados à diálise (volume e taxa de ultrafiltração, redução da osmolaridade plasmática) e ao paciente (hipovolemia, disfunção hepática, vasodilatação)(57, 58). A hipotensão intradialítica, além de diminuir a dose de diálise ofertada, perpetua a lesão isquêmica, atrasando a recuperação da LRA(59). Quando comparadas com as terapias intermitentes, os métodos contínuos proporcionam maior estabilidade hemodinâmica, sendo preferíveis em pacientes hemodinamicamente instáveis(60). Pacientes hepatopatas apresentam risco aumentado de hemorragias por plaquetopenia e coagulopatia. Essas alterações da coagulação limitam o uso de heparina ou outros anticoagulantes durante a hemodiálise e, por outro lado, podem ser suficientes para evitar problemas de coagulação transdialíticos. Nas terapias contínuas quando houver a necessidade do uso de anticoagulantes, a anticoagulação regional deve ser preferida.

Diálise peritoneal não deve ser rotineiramente indicada pelo maior risco de infecções. Uso de solução de diálise com bicarbonato e emprego de anticoagulação regional (exclusiva no circuito), podem ser recomendados para aqueles pacientes, respectivamente, com hiperlactatemia e coagulopatia acentuada.

Transplante combinado fígado e renal

O transplante combinado fígado e renal (TcFR) é o procedimento de escolha para pacientes em fase terminal da doença hepática e renal. A razão de propor o transplante combinado hepático e renal em pacientes com cirrose e insuficiência renal baseia-se no impacto negativo da insuficiência renal sobre o prognóstico de pacientes submetidos à transplante de fígado isolado. Neste grupo, a piora da função renal associa-se a uma maior morbimortalidade no período pós-transplante hepático(61, 62). No entanto, ainda é muito difícil identificar qual o grau de disfunção renal que determina quais pacientes podem beneficiar-se do transplante combinado ou do transplante isolado de fígado. Muito embora a SHR possa ser inteiramente reversível com a realização do



transplante de fígado, alguns pacientes que evoluem com NTA podem não apresentar recuperação da função renal, requerendo TSR a longo prazo e eventualmente serem candidatos a TcFR. Não existem critérios clínicos adequadamente validados para identificação daqueles pacientes sem potencial de reversibilidade da LRA que poderiam se beneficiar de transplante duplo.

De acordo com o consenso publicado em 2008, a indicação para TcFR em pacientes com lesão renal aguda e/ou síndrome hepatorenal seriam a presença de uma concentração de creatinina sérica superior a 2,0mg/dL e necessidade de terapia dialítica por mais de 8 semanas sem indício de recuperação da função renal. A OPTN (*Organ Procurement and Transplantation Network*) propôs critérios mínimos para listar para transplante duplo pacientes candidatos à transplante hepático que diferem um pouco dos apresentados anteriormente. Segundo essa deveriam ser submetidos a transplante duplo pacientes com lesão renal aguda prolongada, definida por 1) necessidade de TSR por um período superior a 6 semanas (2 sessões de diálise por semana por 6 semanas); 2) TFG ≤ 25 ml/min/1,73m² por 6 semanas, calculada pelo MDRD6 ou mensurada por *clearance* de creatinina; ou ainda a combinação das duas categorias (TFG ≤ 25 ml/min/1,73m² por 3 semanas seguido por 3 semanas em diálise)(63).

Após a adoção do MELD como critério para transplante hepático, observou-se um aumento na proporção de pacientes com cirrose submetidos a TcFR. Entretanto, ainda permanece a dúvida de como selecionar adequadamente candidatos para esse tipo especial de transplante. Acredita-se que duração de TSR superior a 6 semanas seja um critério razoável para elegibilidade para transplante combinado de fígado e rim.



RECOMENDAÇÕES

- A. As indicações de TSR em pacientes cirróticos com LRA são semelhantes aquelas de populações gerais, a saber: sobrecarga de volume, uremia, distúrbios hidro-eletrolíticos graves.
- B. A escolha da modalidade de TSR deve levar em consideração a condição clínica do pacientes, dando-se preferência a métodos contínuos ou híbridos em pacientes com instabilidade hemodinâmica.
- C. Pacientes com cirrose e LRA com necessidade de TSR por período superior a 6-8 semanas devem ser avaliados para realização de transplante duplo fígado-rim.



1. Fede G, D'Amico G, Arvaniti V, Tsochatzis E, Germani G, Georgiadis D, Morabito A, et al. Renal failure and cirrhosis: a systematic review of mortality and prognosis. *J Hepatol* 2012;56:810-818.
2. Martin-Llahi M, Guevara M, Torre A, Fagundes C, Restuccia T, Gilabert R, Sola E, et al. Prognostic importance of the cause of renal failure in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2011;140:488-496 e484.
3. Bittencourt PL, Farias AQ, Terra C. Renal failure in cirrhosis: Emerging concepts. *World J Hepatol* 2015;7:2336-2343.
4. Carvalho GC, Regis Cde A, Kalil JR, Cerqueira LA, Barbosa DS, Motta MP, da Silva Nery M, et al. Causes of renal failure in patients with decompensated cirrhosis and its impact in hospital mortality. *Ann Hepatol* 2012;11:90-95.
5. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function-measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med* 2006;354:2473-2483.
6. Proulx NL, Akbari A, Garg AX, Rostom A, Jaffey J, Clark HD. Measured creatinine clearance from timed urine collections substantially overestimates glomerular filtration rate in patients with liver cirrhosis: a systematic review and individual patient meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:1617-1622.
7. Molitch ME, Rodman E, Hirsch CA, Dubinsky E. Spurious serum creatinine elevations in ketoacidosis. *Ann Intern Med* 1980;93:280-281.
8. Soldin SJ, Henderson L, Hill JG. The effect of bilirubin and ketones on reaction rate methods for the measurement of creatinine. *Clin Biochem* 1978;11:82-86.
9. de Carvalho JR, Villela-Nogueira CA, Luiz RR, Guzzo PL, da Silva Rosa JM, Rocha E, Moraes Coelho HS, et al. Acute kidney injury network criteria as a predictor of hospital mortality in cirrhotic patients with ascites. *J Clin Gastroenterol* 2012;46:e21-26.
10. Fagundes C, Barreto R, Guevara M, Garcia E, Sola E, Rodriguez E, Graupera I, et al. A modified acute kidney injury classification for diagnosis and risk stratification of impairment of kidney function in cirrhosis. *J Hepatol* 2013;59:474-481.
11. Piano S, Rosi S, Maresio G, Fasolato S, Cavallin M, Romano A, Morando F, et al. Evaluation of the Acute Kidney Injury Network criteria in hospitalized patients with cirrhosis and ascites. *J Hepatol* 2013;59:482-489.
12. Wong F, O'Leary JG, Reddy KR, Patton H, Kamath PS, Fallon MB, Garcia-Tsao G, et al. New consensus definition of acute kidney injury accurately predicts 30-day mortality in patients with cirrhosis and infection. *Gastroenterology* 2013;145:1280-1288 e1281.
13. Terra C, Guevara M, Baccaro ME, Martin-Llahi M, Restuccia T, Torre A, Calahorra B, et al. RELATIONSHIP BETWEEN RENAL FUNCTION AND SERUM CREATININE LEVELS IN PATIENTS WITH CIRRHOSIS. RELEVANCE FOR PROGNOSIS ASSESSMENT. *Journal of Hepatology* 2006;44:S94.



14. Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre JV, Bates DW. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3365-3370.
15. Tsien CD, Rabie R, Wong F. Acute kidney injury in decompensated cirrhosis. *Gut* 2013;62:131-137.
16. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P, Acute Dialysis Quality Initiative w. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004;8:R204-212.
17. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007;11:R31.
18. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney international* 2012;2:1-138.
19. Huelin P, Piano S, Sola E, Stanco M, Sole C, Moreira R, Pose E, et al. Validation of a Staging System for Acute Kidney Injury in Patients With Cirrhosis and Association With Acute-on-Chronic Liver Failure. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:438-445 e435.
20. Angeli P, Gines P, Wong F, Bernardi M, Boyer TD, Gerbes A, Moreau R, et al. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. *J Hepatol* 2015;62:968-974.
21. Fagundes C, Pepin MN, Guevara M, Barreto R, Casals G, Sola E, Pereira G, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin as biomarker in the differential diagnosis of impairment of kidney function in cirrhosis. *J Hepatol* 2012;57:267-273.
22. Ximenes RO, Farias AQ, Helou CM. Early predictors of acute kidney injury in patients with cirrhosis and bacterial infection: urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and cardiac output as reliable tools. *Kidney Res Clin Pract* 2015;34:140-145.
23. Ariza X, Sola E, Elia C, Barreto R, Moreira R, Morales-Ruiz M, Graupera I, et al. Analysis of a urinary biomarker panel for clinical outcomes assessment in cirrhosis. *PLoS One* 2015;10:e0128145.
24. Elia C, Graupera I, Barreto R, Sola E, Moreira R, Huelin P, Ariza X, et al. Severe acute kidney injury associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs in cirrhosis: A case-control study. *J Hepatol* 2015;63:593-600.
25. Gines A, Escorsell A, Gines P, Salo J, Jimenez W, Inglada L, Navasa M, et al. Incidence, predictive factors, and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites. *Gastroenterology* 1993;105:229-236.
26. Iwakiri Y, Groszmann RJ. The hyperdynamic circulation of chronic liver diseases: from the patient to the molecule. *Hepatology* 2006;43:S121-131.



27. Arroyo V, Terra C, Gines P. Advances in the pathogenesis and treatment of type-1 and type-2 hepatorenal syndrome. *J Hepatol* 2007;46:935-946.
28. Esson ML, Schrier RW. Diagnosis and treatment of acute tubular necrosis. *Ann Intern Med* 2002;137:744-752.
29. Boyer TD, Sanyal AJ, Garcia-Tsao G, Blei A, Carl D, Bexon AS, Teuber P, et al. Predictors of response to terlipressin plus albumin in hepatorenal syndrome (HRS) type 1: relationship of serum creatinine to hemodynamics. *J Hepatol* 2011;55:315-321.
30. Arroyo V, Gines P, Gerbes AL, Dudley FJ, Gentilini P, Laffi G, Reynolds TB, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. International Ascites Club. *Hepatology* 1996;23:164-176.
31. Mohanty A, Garcia-Tsao G. Hyponatremia and Hepatorenal Syndrome. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2015;11:220-229.
32. Salerno F, Gerbes A, Gines P, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut* 2007;56:1310-1318.
33. Bernardi M, Caraceni P, Navickis RJ, Wilkes MM. Albumin infusion in patients undergoing large-volume paracentesis: a meta-analysis of randomized trials. *Hepatology* 2012;55:1172-1181.
34. Garcia-Martinez R, Noiret L, Sen S, Mookerjee R, Jalan R. Albumin infusion improves renal blood flow autoregulation in patients with acute decompensation of cirrhosis and acute kidney injury. *Liver Int* 2015;35:335-343.
35. Ortega R, Gines P, Uriz J, Cardenas A, Calahorra B, De Las Heras D, Guevara M, et al. Terlipressin therapy with and without albumin for patients with hepatorenal syndrome: results of a prospective, nonrandomized study. *Hepatology* 2002;36:941-948.
36. Sort P, Navasa M, Arroyo V, Aldeguer X, Planas R, Ruiz-del-Arbol L, Castells L, et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 1999;341:403-409.
37. Salerno F, Navickis RJ, Wilkes MM. Albumin infusion improves outcomes of patients with spontaneous bacterial peritonitis: a meta-analysis of randomized trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:123-130 e121.
38. Guevara M, Terra C, Nazar A, Sola E, Fernandez J, Pavesi M, Arroyo V, et al. Albumin for bacterial infections other than spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis. A randomized, controlled study. *J Hepatol* 2012;57:759-765.
39. Thevenot T, Bureau C, Oberti F, Anty R, Louvet A, Plessier A, Rudler M, et al. Effect of albumin in cirrhotic patients with infection other than spontaneous bacterial peritonitis. A randomized trial. *J Hepatol* 2015;62:822-830.
40. Guevara M, Gines P, Fernandez-Esparrach G, Sort P, Salmeron JM, Jimenez W, Arroyo V, et al. Reversibility of hepatorenal syndrome by prolonged administration of ornipressin and plasma volume expansion. *Hepatology* 1998;27:35-41.



41. Cavallin M, Kamath PS, Merli M, Fasolato S, Toniutto P, Salerno F, Bernardi M, et al. Terlipressin plus albumin versus midodrine and octreotide plus albumin in the treatment of hepatorenal syndrome: A randomized trial. *Hepatology* 2015;62:567-574.
42. Sanyal AJ, Boyer T, Garcia-Tsao G, Regenstein F, Rossaro L, Appenrodt B, Blei A, et al. A randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled trial of terlipressin for type 1 hepatorenal syndrome. *Gastroenterology* 2008;134:1360-1368.
43. Martin-Llahi M, Pepin MN, Guevara M, Diaz F, Torre A, Monescillo A, Soriano G, et al. Terlipressin and albumin vs albumin in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome: a randomized study. *Gastroenterology* 2008;134:1352-1359.
44. Gluud LL, Christensen K, Christensen E, Krag A. Systematic review of randomized trials on vasoconstrictor drugs for hepatorenal syndrome. *Hepatology* 2010;51:576-584.
45. Cavallin M, Piano S, Romano A, Fasolato S, Frigo AC, Benetti G, Gola E, et al. Terlipressin given by continuous intravenous infusion versus intravenous boluses in the treatment of hepatorenal syndrome: A randomized controlled study. *Hepatology* 2016;63:983-992.
46. Singh V, Ghosh S, Singh B, Kumar P, Sharma N, Bhalla A, Sharma AK, et al. Noradrenaline vs. terlipressin in the treatment of hepatorenal syndrome: a randomized study. *J Hepatol* 2012;56:1293-1298.
47. Mattos AZ, Mattos AA, Ribeiro RA. Terlipressin versus noradrenaline in the treatment of hepatorenal syndrome: systematic review with meta-analysis and full economic evaluation. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016;28:345-351.
48. Mattos AZ, Mattos AA, Ribeiro RA. TERLIPRESSIN VERSUS NORADRENALINE FOR HEPATORENAL SYNDROME. Economic evaluation under the perspective of the Brazilian Public Health System. *Arq Gastroenterol* 2016;53:123-126.
49. Alessandria C, Venon WD, Marzano A, Barletti C, Fadda M, Rizzetto M. Renal failure in cirrhotic patients: role of terlipressin in clinical approach to hepatorenal syndrome type 2. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14:1363-1368.
50. Belcher JM, Coca SG, Parikh CR. Creatinine Change on Vasoconstrictors as Mortality Surrogate in Hepatorenal Syndrome: Systematic Review & Meta-Analysis. *PLoS One* 2015;10:e0135625.
51. Rodriguez E, Henrique Pereira G, Sola E, Elia C, Barreto R, Pose E, Colmenero J, et al. Treatment of type 2 hepatorenal syndrome in patients awaiting transplantation: Effects on kidney function and transplantation outcomes. *Liver Transpl* 2015;21:1347-1354.
52. Ghosh S, Choudhary NS, Sharma AK, Singh B, Kumar P, Agarwal R, Sharma N, et al. Noradrenaline vs terlipressin in the treatment of type 2 hepatorenal syndrome: a randomized pilot study. *Liver Int* 2013;33:1187-1193.
53. Testino G, Ferro C, Sumberaz A, Messa P, Morelli N, Guadagni B, Ardizzone G, et al. Type-2 hepatorenal syndrome and refractory ascites: role



of transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt in eighteen patients with advanced cirrhosis awaiting orthotopic liver transplantation. *Hepatogastroenterology* 2003;50:1753-1755.

54. Rossle M, Gerbes AL. TIPS for the treatment of refractory ascites, hepatorenal syndrome and hepatic hydrothorax: a critical update. *Gut* 2010;59:988-1000.

55. Tan HK, Marquez M, Wong F, Renner EL. Pretransplant Type 2 Hepatorenal Syndrome Is Associated With Persistently Impaired Renal Function After Liver Transplantation. *Transplantation* 2015;99:1441-1446.

56. Ricci Z, Ronco C, D'Amico G, De Felice R, Rossi S, Bolgan I, Bonello M, et al. Practice patterns in the management of acute renal failure in the critically ill patient: an international survey. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:690-696.

57. Doshi M, Murray PT. Approach to intradialytic hypotension in intensive care unit patients with acute renal failure. *Artif Organs* 2003;27:772-780.

58. Murray P, Hall J. Renal replacement therapy for acute renal failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:777-781.

59. Garg N, Fissell WH. Intradialytic hypotension: a case for going slow and looking carefully. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:247-249.

60. Uchino S, Ronco C: Continuous Renal Replacement Therapy. In: Jorres A, Ronco C, Kellum JA, eds. *Management of Acute Kidney Problems*. 1st Edition ed. New York: Springer, 2010; 525-535.

61. Gonwa TA, Klintmalm GB, Levy M, Jennings LS, Goldstein RM, Husberg BS. Impact of pretransplant renal function on survival after liver transplantation. *Transplantation* 1995;59:361-365.

62. Nair S, Verma S, Thuluvath PJ. Pretransplant renal function predicts survival in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 2002;35:1179-1185.

63. Nadim MK, Sung RS, Davis CL, Andreoni KA, Biggins SW, Danovitch GM, Feng S, et al. Simultaneous liver-kidney transplantation summit: current state and future directions. *Am J Transplant* 2012;12:2901-2908.