

Programa de Educação Médica Continuada



Síndrome Hepatorrenal

Realização:



**SOCIEDADE BRASILEIRA
DE HEPATOLOGIA**

Apoio:



**FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE
GASTROENTEROLOGIA**

Editorial

A Sociedade Brasileira de Hepatologia tem como um de seus objetivos primordiais a promoção de Educação Médica Continuada de elevada qualidade científica. Neste projeto ela se propõe a fazê-lo através de discussão de casos clínicos, entrevistas e revisões de atualização sobre temas fundamentais em Hepatologia, abordados por renomados especialistas da área.

A Zambon participa desta iniciativa, levando à classe médica a melhor mensagem técnico-científica, com o apoio da Sociedade Brasileira de Hepatologia.

Nesta edição o médico terá a oportunidade de atualizar seus conhecimentos através da informação mais precisa e atual sobre um importante problema: Síndrome Hepatorrenal.

*Angelo Alves de Mattos
Presidente*

Realização:



**SOCIEDADE BRASILEIRA
DE HEPATOLOGIA**

Apoio:



**FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE
GASTROENTEROLOGIA**

Cortesia:



Atha Comunicação e Editora – e-mail: 1atha@uol.com.br
Criação e Coordenação editorial

Síndrome hepatorenal



Carlos Antônio Rodrigues Terra Filho

Professor Associado da Universidade Gama Filho do Rio de Janeiro

Introdução

A síndrome hepatorenal (SHR) é uma complicação comum em pacientes com cirrose, insuficiência hepática e hipertensão portal. Caracteriza-se por vasoconstrição renal, redução da perfusão renal com baixa taxa de filtração glomerular (TFG) e intensa redução da capacidade renal de excretar sódio e água livre, na ausência de lesões histológicas renais significativas. A SHR é a expressão extrema da disfunção circulatória que caracteriza a cirrose em seus estados mais avançados e tem sido classicamente considerada como secundária a uma vasodilatação arterial que ocorre na circulação esplâncnica¹. Entretanto, dados recentes sugerem que um prejuízo da função cardíaca pode desempenhar significativo papel na patogênese da disfunção circulatória^{2,3}. A incidência anual de SHR em pacientes com cirrose e ascite foi estimada em 8%. A SHR é a complicação da cirrose associada com pior prognóstico e, por muitos anos, foi considerada como um evento terminal da cirrose. Entretanto, a recente introdução de tratamentos com eficácia comprovada pode melhorar a sobrevivência a curto prazo desses pacientes, permitindo que um número significativo deles se beneficie do transplante hepático, considerado a forma de tratamento definitiva para indivíduos com cirrose avançada.

História natural da insuficiência renal funcional na cirrose

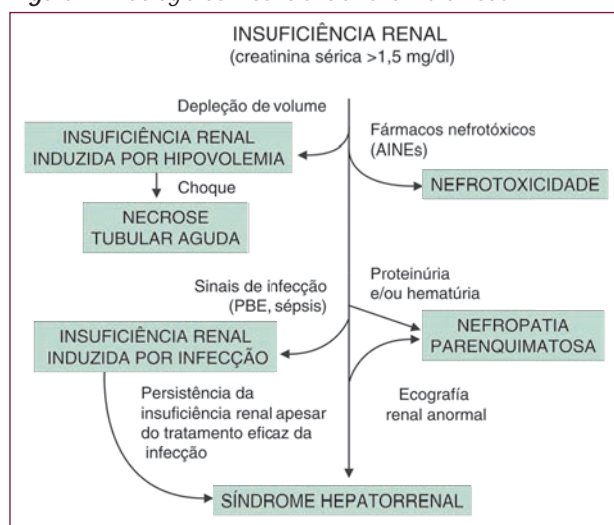
Segundo a teoria da vasodilatação arterial¹, a hipertensão portal induz, por um mecanismo não completamente conhecido, aumento da síntese de fatores vasodilatadores na circulação esplâncnica que determina a vasodilatação arteriolar nesse território. As resistências vasculares em outros territórios vasculares (rim, cérebro, músculo e pele) são normais nas etapas iniciais da doença, porém aumentam nas fases tardias. A vasodilatação arterial produz diminuição do volume sanguíneo arterial efetivo que desencadeia aumento na atividade dos sistemas vasoconstritores endógenos (sistema renina-angiotensina-aldosterona, sistema nervoso simpático e hormônio antidiurético) como mecanismo compensador. Nos estágios iniciais da doença esses sistemas causam aumento transitório da retenção de sódio e água, suficiente para restabelecer o volume arterial e desativar os sistemas vasoconstritores. À medida que a doença progride, a vasodilatação aumenta e se produz um aumento mais importante e persistente da atividade dos sistemas vasoconstritores, com maior retenção de água e sódio e conseqüente formação de ascite. Na fase final da enfermidade, a vasodilatação arterial é muito pronunciada, há marcada atividade dos sistemas vasoconstritores, que determina intensa vasoconstrição da circulação renal, dando origem à síndrome hepatorenal⁴.

Diagnóstico

Em razão da falta de testes específicos, o diagnóstico de SHR deve ser baseado na exclusão de outras causas de insuficiência renal que acometem pacientes com cirrose (Figura 1). Recentemente o Clube Internacional de Ascite redefiniu os critérios utilizados para o diagnóstico de SHR (Tabela 1)⁵. Há

dois tipos de SHR. A do tipo 1 caracteriza-se por insuficiência renal rapidamente progressiva, definida como aumento de 100% nos valores basais da creatinina sérica sempre que o valor final for superior a 2,5 mg/dl em um intervalo de tempo de até 2 semanas. A SHR do tipo 2 é caracterizada por diminuição moderada e constante da função renal (creatinina sérica entre 1,5 e 2,5 mg/dl) na ausência de outras causas de insuficiência renal. O Clube Internacional de Ascite considera necessário para o diagnóstico de SHR que a creatinina sérica seja superior a 1,5 mg/dl ou que a TFG seja inferior a 40 ml/min^{5,6}. Entretanto, muitos pacientes com TFG mais baixa que 40 ml/min têm concentração sérica de creatinina dentro da faixa de normalidade⁷ (Figura 2).

Figura 1 - Etiologia da insuficiência renal na cirrose.



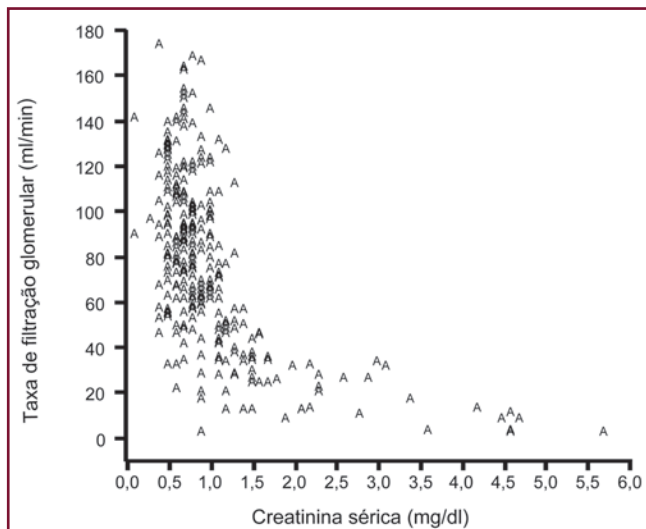
Adaptado de Ginès P, Lancet 2003⁹⁾

Tabela 1 - Novos critérios para o diagnóstico de SHR - San Francisco 2005.

Cirrose com ascite / Insuficiência hepática aguda
Creatinina sérica >1,5 mg/dl (133 µmol/l)
Ausência de melhora da creatinina sérica (redução da creatinina sérica para ≤1,5 mg/dl)
após 48 horas de suspensão do tratamento diurético e expansão volumétrica com albumina. A dose recomendada de albumina é de 1 g/kg/dia até o máximo de 100 g/dia
Ausência de choque
Ausência de tratamento recente com drogas nefrotóxicas
Ausência de enfermidade renal parenquimatosa indicada por proteinúria >500 mg/dia, microematuria (>50 hemácias/campo) e/ou USG renal anormal

Adaptado de Salerno F⁹

Figura 2 - Relação entre a TFG e a creatinina sérica em acientes com cirrose.



Adaptado de Terra C⁷

Tratamento

Expansão volumétrica e vasoconstritores

Os vasoconstritores são administrados com o objetivo de reverter a vasodilatação arterial esplâncnica, e a expansão volumétrica objetiva melhorar o retorno venoso e consequentemente o débito cardíaco. Os análogos da vasopressina (ornipressina e terlipressina) foram as drogas inicialmente usadas para o tratamento da SHR devido a seu efeito preferencial na circulação esplâncnica. A ornipressina foi abandonada, uma vez que produz complicações isquêmicas frequentes. Os primeiros estudos do uso de terlipressina (0,5-2 mg/4-6 h i.v.) para tratamento da SHR indicavam resposta terapêutica em cerca de 65% de todos os pacientes tratados. Essa resposta terapêutica se associa a marcada supressão da atividade de renina plasmática e dos níveis séricos de noradrenalina, além de aumento significativo na pressão arterial média. Entretanto, estudos prospectivos mais recentes, aleatorizados e controlados, sugerem que a taxa de resposta situa-se ao redor de 40%^{8,9}. Da mesma maneira, a probabilidade de sobrevida aos 3 meses ficou entre 26% e 50%. Há dados que indicam que a resposta terapêutica a terlipressina é muito inferior se não se administra concomitantemente albumina na dose de 1 g/kg de peso durante o primeiro dia, seguido por 20-40 g/dia^{10,11}.

A recaída da SHR do tipo 1 após a descontinuação do tratamento está em torno de 15-30%. O tratamento da recaída é geralmente eficaz. A incidência de efeitos colaterais isquêmicos que requeiram a descontinuação da terlipressina é baixa (5-10%), embora se tenha que considerar que a maioria dos estudos exclui pacientes de alto risco para doenças cardiovasculares.

Catecolaminas também parecem ser eficazes para o tratamento da SHR. Duvoux *et al.*¹² trataram 12 portadores de SHR do tipo 1 com albumina intravenosa e noradrenalina (0,5-3,0 mg/h) por um mínimo de 5 dias. A reversão da SHR foi observada em 10 pacientes em associação com aumento da pressão arterial média e marcada redução dos níveis de renina e aldosterona. Houve 1 episódio de hipocinesia miocárdica reversível. Três pacientes foram transplantados e outros 4 tiveram sobrevivência prolongada (acima de 6 meses). A Tabela 2 mostra as taxas de resposta, recorrência, transplante e sobrevida em diferentes estudos de tratamento de SHR com vasoconstritores e albumina.

Tabela 2 - Taxas de resposta, recorrência, transplante e sobrevida em diferentes estudos de tratamento de SHR com vasoconstritores e albumina.

	RESPOSTA (%)	RECORRÊNCIA (%) *	TRANSPLANTE DE FÍGADO (%)	SOBREVIDA DE 1 MÊS (%)
Angeli et al. 1999 †	5/5 (100)	NR	2/5 (40)	4/5 (80)
Uriz et al. 2000	7/9 (77)	0/7 (0)	3/9 (33)	6/9 (67)
Mulkay et al. 2001	11/12 (92)	6/11 (55)	3/12 (25)	10/12 (80)
Moreau et al. 2002	53/91 (58)	NR	13/99 (13)	40/99 (40)
Colle et al. 2002	11/18 (61)	7/11 (64)	2/18 (11)	7/18 (40)
Halimi et al. 2002	13/18 (72)	NR	2/18 (11)	NR
Alessandria et al. 2002	8/11 (73)	8/8 (100)	NR	NR
Ortega et al. 2002	14/21 (66)	2/14 (14)	3/21 (14)	11/21 (52)
Duvoux et al. 2002 ‡	10/12 (84)	0/10 (0)	3/8 (37)	11/19 (58)
Solanki et al. 2003	5/12 (42)	NR	NR	NR
Wong et al. 2004	10/14 (71)	0/10 (0)	3/10 (30)	9/14 (64)
Angeli et al. 2006	12/19 (63)	NR	1/19 (63)	13/19 (68)
Sanyal et al. 2008	19/56 (34)	1/19 (5)	NR	27/56 (48)**
Martín-Llahí et al. 2008	10/23 (39)	1/10 (10)	NR	6/23 (26)***

* A definição de resposta e recorrência varia com os estudos. ** Sobrevida de 2 meses. *** Sobrevida de 3 meses. - †Vasoconstritor usado: midodrina ‡Vasoconstritor usado: noradrenalina NR: não relatado

Derivação Percutânea Portossistêmica Intra-hepática (DPPI)

Os estudos que avaliaram a DPPI no manejo da SHR tipo 1 somaram em conjunto 30 pacientes. Esses estudos demonstram que a TFG melhorou marcadamente dentro de 1-4 semanas após a DPPI e estabilizou-se depois disso. Em um dos estudos, que investigou especificamente os sistemas neuroendócrinos, a melhora da TFG e da creatinina sérica foi relacionada a uma supressão significativa dos níveis plasmáticos de renina e de hormônio antidiurético¹³. A ocorrência de encefalopatia hepática *de novo* ou a deterioração de encefalopatia hepática preexistente foi observada em 9 pacientes, mas em 5 foi eficazmente controlada com lactulose. A taxa de sobrevivência em 1, 3 e 6 meses dos 27 pacientes que não se transplantaram precocemente foi de 81%, 59% e 44%, respectivamente. Esses estudos sugerem fortemente que a DPPI é uma forma de terapia útil no manejo da SHR do tipo 1.

Como indicado acima, um tema intrigante no tratamento da SHR do tipo 1 com vasoconstritores e albumina i.v. é a observação que, apesar de uma importante supressão da renina e da noradrenalina indicar melhora significativa na função circulatória, a TFG é persistentemente baixa. Não se conhece o motivo dessa falta de normalização da função renal, mas poderia ser devida à existência de um componente da insuficiência renal não-responsivo às mudanças na função circulatória ou ao fato de que o volume arterial sanguíneo efetivo, embora melhore, não se normaliza com a terapia farmacológica. Um recente estudo de Wong *et al.*¹⁴ é consistente com essa última hipótese, já que o tratamento com DPPI nos pacientes que responderam à terapia farmacológica (midodrina, octreotida e albumina) foi associado com a normalização da TFG na maioria dos casos. Se o efeito da DPPI que determinou a normalização da TFG foi devido à correção da vasodilatação

arterial, a um aumento da pré-carga cardíaca, com melhora da função ventricular, ou a ambos, permanece por ser investigado.

Transplante hepático

O transplante hepático é o tratamento de escolha para pacientes com SHR. Após o transplante a TFG começa a melhorar e alcança valores médios de 30-40 ml/min nos 2 meses que se seguem ao transplante. Essa insuficiência renal moderada persiste durante o seguimento, é mais intensa do que aquela observada após o transplante em pacientes sem SHR e provavelmente se deve à maior nefrotoxicidade da ciclosporina e do tacrolimo nos pacientes com SHR pré-transplante. As anormalidades hemodinâmicas e neuroendócrinas associadas com a SHR desaparecem dentro do primeiro mês após o transplante, e os pacientes recuperam a capacidade de excretar sódio e água livre de solutos.

É importante lembrar que o péssimo prognóstico que acompanha a SHR do tipo 1 torna a aplicabilidade clínica do transplante hepático muito improvável nesse grupo de pacientes, a menos que sejam empregadas outras medidas que consigam prolongar a sobrevivência a curto prazo desses indivíduos.

Outros tratamentos

Hemodiálise e hemofiltração arteriovenosa ou venovenosa são frequentemente utilizadas em pacientes com SHR, mas sua eficácia não foi avaliada adequadamente. Recentemente, a diálise extracorpórea com albumina (*Molecular Adsorbents Recirculating System - MARS*®), sistema que usa um dialisado contendo albumina em alta concentração, foi estudada em portadores de SHR do tipo 1¹⁵ com achados favoráveis, porém, estudos adicionais são necessários para confirmar algum benefício.

Referências Bibliográficas

- Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, Epstein M, Henriksen JH, Rodes J. Peripheral Arterial Vasodilation Hypothesis - A Proposal for the Initiation of Renal Sodium and Water-Retention in Cirrhosis. *Hepatology* 1988; 8(5):1151-1157.
- Ruiz-del-Arbol L, Urman J, Fernandez J et al. Systemic, renal, and hepatic hemodynamic derangement in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 2003; 38(5):1210-1218.
- Ruiz-del-Arbol L, Monescillo A, Arocena C et al. Circulatory function and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 2005; 42(2):439-447.
- Gines P, Guevara M, Arroyo V, Rodes J. Hepatorenal syndrome. *Lancet* 2003; 362(9398):1819-1827.
- Salerno F, Gerbes A, Gines P, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut* 2007; 56(9):1310-1318.
- Arroyo V, Gines P, Gerbes AL et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 1996; 23(1):164-176.
- Terra C, Guevara M, Baccaro ME et al. Relationship between renal function and serum creatinine levels in patients with cirrhosis. Relevance for prognosis assessment. *Journal of Hepatology* 44(Suppl 2), S94. 2006. Ref Type: Abstract
- Sanyal AJ, Boyer T, Garcia-Tsao G et al. A Randomized Prospective Double Blind Placebo Controlled Trial Of Terlipressin For Type 1 Hepatorenal Syndrome. *Gastroenterology* 2008; doi: 10.1053/j.gastro.2008.02.014.
- Martín-Llahí M, Pepin MN, Guevara M et al. Terlipressin And Albumin Versus Albumin In Patients With Cirrhosis And Hepatorenal Syndrome. A Randomized Study. *Gastroenterology* 2008; doi: 10.1053/j.gastro.2008.02.024.
- Moreau R, Durand F, Poynard T et al. Terlipressin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome: A retrospective multicenter study. *Gastroenterology* 2002; 122(4):923-930.
- Ortega R, Gines 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(4):941-948.
- Duvoux C, Zanditenas D, Hezode C et al. Effects of noradrenalin and albumin in patients with type I hepatorenal syndrome: A pilot study. *Hepatology* 2002; 36(2):374-380.
- Guevara M, Gines P, Bandi JC et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in hepatorenal syndrome: Effects on renal function and vasoactive systems. *Hepatology* 1998; 28(2):416-422.
- Wong F, Pantea L, Sniderman K. Midodrine, octreotide, albumin, and TIPS in selected patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome. *Hepatology* 2004; 40(1):55-64.
- Mitzner SR, Stange J, Klammt S et al. Improvement of hepatorenal syndrome with extracorporeal albumin dialysis MARS: Results of a prospective, randomized, controlled clinical trial. *Liver Transplantation* 2000; 6(3):277-286.



Estudo Comentado

Cristiane Tovo

Livre-Docente em Gastroenterologia, Doutora em Hepatologia, Professora do Curso de Pós-Graduação em Hepatologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA).

The incidence of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis after long-time treatment with ursodeoxycholic acid.

*Rudolph G, Kloeters-Plachky P, Rost D, Stiehl A
Eur J Gastroenterol Hepatol. 2007;19(6):487-91.*

A colangite esclerosante primária (CEP) é caracterizada pela obliteração dos ductos biliares intra e/ou extra-hepáticos. Os pacientes com essa patologia apresentam incidência elevada de colangiocarcinoma (CCA) e provavelmente também de carcinoma colônico.

Os estudos publicados, à exceção de um, apontam efeitos benéficos do ácido ursodeoxicólico (AUDC) em parâmetros bioquímicos de doença hepática. Recentemente, um estudo sugere que o AUDC possivelmente possa influenciar também a incidência de CCA.

Em 1987, um grupo da Universidade de Heidelberg (Alemanha) iniciou um estudo prospectivo para avaliar o efeito do AUDC sobre a CEP, incluindo-se o desenvolvimento de carcinoma de ducto biliar.

Os critérios para o diagnóstico de CEP abrangeram achados típicos à colangiopancreatografia endoscópica retrógrada (CPER) e parâmetros laboratoriais. A biópsia hepática foi realizada em casos com diagnóstico duvidoso. O estudo prosseguiu até 2005, sendo incluídos 150 pacientes com diagnóstico de CEP. Até 1995, todos foram tratados com 8,8 a 15,3 mg/kg/dia de AUDC. Após evidências crescentes de que doses maiores desse ácido seriam mais efetivas, os pacientes passaram a receber de 13,8 a 17,4 mg/kg/dia e, a partir de 2001, de 18 a 21 mg/kg/dia. O tempo médio de seguimento foi de $6,8 \pm 0,4$ anos. À entrada no estudo, uma CPER era realizada e repetida anualmente nos pacientes que apresentavam estenoses ou elevação de fosfatase alcalina e/ou gamaglutamiltransferase (gama-gt).

Cinco pacientes (3,3%) desenvolveram CCA, aos 21, 26, 67, 77 e 100 meses após o início do AUDC. Durante o tratamento, os níveis de aminotransferases, fosfatase alcalina e gama-gt diminuíram significativamente. Todos os cinco pacientes que desenvolveram CCA morreram em consequência deste. A incidência anual de CCA foi de 0,49%, diminuindo conforme o tempo de tratamento. Após 8,3 anos de tratamento com AUDC, nenhum paciente desenvolveu CCA.

Os resultados demonstraram que a incidência de CCA foi menor do que a observada em estudos publicados que avaliaram a história natural da CEP. No entanto, os autores não puderam afirmar quais os fatores responsáveis pela baixa incidência de CCA no estudo.

O resultado mais interessante observado foi a redução da incidência de CCA conforme o tempo de tratamento com o AUDC. Estudo realizado na Suécia que avaliou 640 pacientes acompanhados por 6,5 anos em média indicou que o risco de desenvolvimento de CCA é maior dentro dos dois primeiros anos após o diagnóstico de CEP.

Estudos com mais de 10 anos de seguimento são necessários, no entanto de difícil realização clínica por causa do longo tempo de observação.

Os autores sugerem que as baixas taxas de CCA observadas nos pacientes que usam AUDC, especialmente nos tratados por longo tempo, parecem promissoras.

Realização:



**SOCIEDADE BRASILEIRA
DE HEPATOLOGIA**

Apoio:



**FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE
GASTROENTEROLOGIA**

Cortesia:

