

DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA SÍNDROME HEPATORRENAL: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF HEPATORENAL SYNDROME: A INTEGRATIVE REVIEW

Yéron de Araujo Cartaxo¹
Francisco Carlos de Oliveira Junior²
Macerlane de Lira Silva³
Ankilma do Nascimento Andrade Feitosa⁴

OBJETIVO: Esse trabalho teve como objetivo elaborar uma revisão sobre o diagnóstico e tratamento da síndrome hepatorenal. **METODOLOGIA:** O levantamento bibliográfico foi realizado pela internet em duas bases de dados, entre os anos de 2010 a 2017. 12 artigos foram selecionados de acordo com os parâmetros de inclusão e exclusão. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** Foi evidenciado o fato de existirem poucas opções terapêuticas e dificuldades diagnósticas, por ser uma síndrome que requer um diagnóstico de exclusão. Não há relatos de algum exame ou procedimento específico que estabeleça o diagnóstico da SHR. O aumento da creatinina em pacientes com cirrose hepática é suficiente para investigar a possibilidade de uma SHR; a uréia sérica não deve ser usada no diagnóstico, entretanto a excreção fracionada de Sódio <1% favorece o diagnóstico. O NGAL foi avaliado em estudos com pacientes cirróticos, o que permite diferenciar entre NTA; na prática clínica tem potencial para permitir que o tratamento seja guiado a estabelecer o diagnóstico em pacientes com danos estruturais subjacentes. Os pacientes que desenvolvem SHR devem ser tratados em uma UTI, com a administração de agentes vasoconstrictores como terlipressina ou midodrina e octreotido mais albumina IV. O transplante de fígado representa a opção definitiva para o tratamento de pacientes com SHR, uma vez que permite resolver doenças

¹ Acadêmico do Curso de Medicina da Faculdade Santa Maria Cajazeiras -PB.

² Médico pela UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE (2008), com Especialização em Medicina Intensiva. Docente da disciplina Urgência e Emergência e Hematologia na Faculdade Santa Maria, PB.

³ Possui graduação em Enfermagem pela Faculdade Santa Maria Cajazeiras - PB (2007), especialização em política e gestão do cuidado com ênfase no apoio matricial pela UFPB e mestrado em Saúde Coletiva pela UNISANTOS. Docente da Faculdade Santa Maria de Cajazeiras, membro do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Campina Grande, Campus cajazeiras.

⁴ Graduada em Enfermagem pela Faculdade Santa Emília de Rodat (2005). Possui Mestrado (2010) e Licenciatura (2009) em Enfermagem pela Universidade Federal da Paraíba, Especialização em Auditoria em Serviços de Saúde (2007) e Especialização em Saúde da Família pela UFPB (2014). Doutora em Ciências da Saúde pela Faculdade de Medicina do ABC (2016), e Docente da Faculdade Santa Maria de Cajazeiras, nos cursos de Enfermagem e Medicina.

hepáticas e reverter à falência renal. **CONSIDERAÇÕES FINAIS:** A SHR caracteriza-se por ser uma manifestação complexa e multifatorial no contexto das doenças hepáticas em estágio final. Os critérios de diagnóstico continuam com baixa sensibilidade e especificidade, uma vez que ainda não foi descoberto um marcador bioquímico que confirme ou descarte a existência de SHR com alta precisão. O diagnóstico acontece por meio da junção dos fatores clínicos e laboratoriais através do método de exclusão, o que demanda tempo. Baseado nisso, o tratamento direcionado é iniciado tardiamente. Os resultados obtidos revelam que a SHR tem um prognóstico desfavorável e transplante de fígado continua sendo o tratamento definitivo. Alguns autores defendem que medidas preventivas como a administração de albumina e antibioticoterapia em pacientes cirróticos descompensados, reduzam sua incidência.

PALAVRAS CHAVE: Síndrome hepatorenal, circulação hepática, cirrose hepática.

ABSTRACT: OBJECTIVE: *The aim of this work was to elaborate a review about diagnosis and treatment of hepatorenal syndrome. **METHODOLOGY:** The bibliographical survey was carried out through the internet in two databases, between 2010 and 2017. 12 articles were selected according to the exclusion and inclusion parameters. **RESULTS AND DISCUSSION:** It was evidenced that there are few therapeutic options and diagnostic difficulties, once this syndrome requires a diagnosis of exclusion. There are no reports of any specific exam or procedure that establish the diagnosis of SHR. The increased of creatinine in patients with hepatic cirrhosis is sufficient to investigate the possibility of an HRS; serum urea should not be used in the diagnosis, however the fractional sodium excretion <1% favors the diagnosis. The NGAL was evaluated in some studies with cirrhotic patients, which allows the differentiation between NTA; In the clinical practice, it has the potential to permit that the treatment be conducted to establish the diagnosis in patients with underlying structural damage. Patients who develop HRS should be treated in an ICU, with administration of vasoconstrictors, for example terlipressin or midodrine and octreotide plus IV albumin. Liver transplantation represents the definitive option for the treatment of patients with HRS, once it allows to solve liver diseases and to revert the renal failure. **FINAL CONSIDERATIONS:** SHR is characterized by a complex and multifactorial manifestation in the contexts of end-stage liver disease. The criteria of diagnostic is still with low sensitivity and specificity, since a biochemical marker that confirms or discards the existence of SHR with high precision has not yet been discovered. The diagnosis is made through the combination of clinical and laboratorial factors through the exclusion method, which demands a long time. Based on this, the targeted treatment is initiated late. The results obtained reveal that SHR has an unfavorable prognosis and the liver transplantation remains the definitive treatment. Some authors argue that preventive healthcare such as the administration of albumin and antibiotic therapy in decompensated cirrhotic patients reduce their incidence.*

KEY WORDS: *Hepatorenal syndrome, hepatic circulation, hepatic cirrhosis.*

INTRODUÇÃO

A Síndrome Hepatorrenal (SHR) é uma forma de lesão renal funcional no contexto de doença hepática aguda ou crônica. Em geral, os doentes apresentam hipertensão portal devido a cirrose, hepatite alcoólica severa ou, menos frequentemente, a tumores metastáticos, entretanto, também podem apresentar-se com doença hepática fulminante de qualquer causa (GOMES, 2014). É um diagnóstico de exclusão, que compartilha características clínicas com outras causas de lesão renal aguda em pacientes com cirrose hepática, tornando particularmente difícil o diagnóstico e tratamento precoce (VARELA *et al.* 2015).

Esta síndrome manifesta-se da seguinte forma: ocorre uma forte vasoconstrição renal que resulta em uma intensa redução da taxa de filtração glomerular (TFG), enquanto que na circulação extrarrenal há predomínio de vasodilatação, ocasionando a hipotensão sistêmica. Este distúrbio é de natureza funcional, uma vez que os rins são histologicamente normais e a insuficiência renal é reversível caso aconteça o transplante hepático (COSTA *et al.* 2013).

Há duas formas clínicas de classificação para a SHR. A tipo 1 consiste em uma insuficiência renal rapidamente progressiva, e a tipo 2 caracterizada por uma insuficiência renal moderada, com desenvolvimento lento, tipicamente se associando à ascite refratária e, em sua grande maioria, ocorrendo de maneira espontânea, apresentando prognóstico melhor que o da SHR do tipo 1, com uma sobrevida aproximada de cerca de 70% em três meses.

De acordo com BARATA (2016), avanços recentes fizeram com que vários autores expandissem o leque de classificações para a SHR. Surgiram assim mais duas formas de classificação da SHR. No terceiro tipo a doença renal coexiste com a SHR. Embora a primeira vista isto possa causar estranheza (porque no critério de diagnóstico desta síndrome, tem-se que excluir a presença de doença renal parenquimatosa). É preciso considerar que, por exemplo, nos diabéticos com nefropatia diabética e não alcoólica a doença hepática gordurosa pode desenvolver

a SHR. Um estudo recente descobriu que 85% dos cirróticos de estágio final apresentaram uma doença renal intrínseca preexistente na biópsia renal. Já o quarto tipo serve para classificar os doentes que desenvolvem SHR num contexto de insuficiência hepática aguda e não de cirrose. Acredita-se que a fisiopatologia do SHR seja semelhante nos dois casos, embora ainda não haja estudos que o comprovem.

Sabe-se que as hepatopatias no Brasil corresponderam a oitava maior causa de óbito, sendo responsável por 308.290 mortes entre 2001 e 2010, o que equivale a 3,34% de todos os falecimentos registrados no país nesse período; sendo a cirrose a principal causa de óbito entre as hepatopatias (MATTOS, 2015).

Estudo realizado por Costa *et al.*, (2013) apontou que a SHR foi a terceira causa mais corrente de internação em unidade de terapia intensiva (UTI) entre 420 pacientes com cirrose que foram avaliados, superado apenas por hemorragia digestiva alta e encefalopatia. A mortalidade ocorreu entre 1 a 5 anos em 69% a 77% destes pacientes. Os fatores de risco identificados foram a forma de apresentação da SHR, aguda ou crônica, a idade do paciente, elevada pontuação quando avaliada gravidade da doença através do escore de *Acute Physiology and Chronic Health Evolution* (APACHE) e o uso de vasopressores. Dentro de trinta dias, 92% dos pacientes que apresentavam todos os fatores de risco foram a óbito.

Para Martins, Bradão Neto e Vasconcelo (2017), o tratamento de escolha para a SHR ainda é o transplante hepático. Em relação ao tratamento medicamentoso, a combinação de terlipressina e albumina é o de eleição e deve ser mantido por 5 a 15 dias ou até que a creatinina esteja menor que 1,5 mg/dL, ou retorno dos níveis basais de creatinina. Assim, é válido mencionar que a prevenção da SHR merece importância e pode ser feita com a associação de albumina no tratamento da Peritonite Bacteriana Espontânea (BPE) e quando forem realizadas paracenteses com retirada de mais de 5 L de líquido ascítico.

OBJETIVO

O objetivo desse trabalho foi elaborar uma revisão integrativa sobre o diagnóstico e tratamento da síndrome hepatorrenal.

METODOLOGIA

Com o intuito de construir um banco de dados e uma síntese do conhecimento sobre o tema dessa pesquisa, a revisão integrativa da literatura foi escolhida como método usado para obtenção dos dados, de modo a responder a seguinte questão norteadora: quais os tratamentos e critérios diagnósticos empregados atualmente na síndrome hepatorrenal.

Foram seguidas criteriosamente seis etapas para a realização de uma revisão integrada de literatura. Sendo elas, a delimitação da questão norteadora, delimitação dos critérios de inclusão e exclusão, escolha das bases de dados e busca das produções científicas, análise dos dados, discussão dos dados, e por fim a síntese da revisão.

O levantamento bibliográfico foi realizado pela internet e os critérios de inclusão para os estudos encontrados se deram mediante a aplicação dos seguintes filtros: artigos que disponibilizassem seu texto completo, artigos com versão online gratuita, assunto principal, produções nacionais e internacionais, que estivessem publicados nos idiomas português, espanhol e inglês, entre os anos de 2010 a 2016. Foram excluídos estudos que se repetiam nas bases de dados e artigos que não respondiam o objetivo do trabalho.

A busca dos trabalhos que abordam o tema ocorreu em duas bases de dados: Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Sendo encontrados na base Scielo 156 artigos, dos quais apenas 5 foram utilizados;

na base BVS com o descritor do DeCS BVS "síndrome hepatorrenal", foram vistos 13 artigos, destes, 7 foram utilizados (Ver Quadro 1).

Para realização da análise dos artigos criou-se dois quadros, os quais contemplaram os seguintes aspectos respectivamente: título da pesquisa, ano de publicação/periódico e base de dados; autores, objetivos e principais resultados. Após a leitura dos periódicos, foi desenvolvida uma análise que norteou o tema estudado.

RESULTADOS

Os Resultados encontrados acerca do diagnóstico e tratamento da síndrome hepatorrenal podem ser encontrados no Quadro 2. Torna-se imprescindível evidenciar o fato de existirem poucas opções terapêuticas e dificuldades diagnósticas, embora tratamentos experimentais demonstrem sucesso; bem como alguns marcadores, a exemplo do NGAL estejam melhorando a precisão diagnóstica, porém ainda se faz necessário estudos mais específicos.

Quadro 1: Apresentação da síntese de artigos incluídos na revisão integrativa. Título/Ano/Base de dados.

NÚMERO	TÍTULO	ANO	BASE DE DADOS
1	<i>Síndrome hepatorrenal: patogénesis y tratamiento.</i>	2010	BVS
2	Avaliação de pacientes pós-tratamento com terlipressina.	2013	BVS
3	<i>Síndrome Hepatorrenal: abordaje clínico y estrategia terapéutica.</i>	2014	BVS
4	<i>Patogenia, diagnóstico y tratamiento de la disfunción renal en cirrosis.</i>	2015	BVS
5	<i>Noradrenalina versus terlipresina en el tratamiento del síndrome hepatorrenal tipo 2: estudio piloto randomizado.</i>	2015	BVS
6	<i>Falla hepática aguda sobre crónica.</i>	2016	BVS
7	<i>Síndrome hepatorrenal: fisiopatología, diagnóstico y manejo.</i>	2016	BVS
8	<i>Atención de la ascitis y sus complicaciones en el</i>	2012	SCIELO

	<i>paciente con cirrosis hepática.</i>		
9	<i>Enfoque clínico del síndrome hepatorrenal.</i>	2013	SCIELO
10	<i>What's new in hepatorenal syndrome? An updated review for the nephrologist.</i>	2013	SCIELO
11	<i>Valor diagnóstico y pronóstico del estudio ecográfico Doppler en el síndrome hepatorrenal. A propósito de un caso.</i>	2016	SCIELO
12	<i>Terlipressin versus noradrenaline for hepatorenal syndrome. Economic evaluation under the perspective of the brazilian public health system.</i>	2016	SCIELO

Quadro 2: Apresentação da síntese de artigos incluídos na revisão integrativa. Autores/Objetivos/Resultados.

NÚMERO	AUTORES	OBJETIVOS	RESULTADOS
BVS			
1	BRAHM, Javier; QUERA, Rodrigo.	B. P. Discutir avanços recentes diagnóstico, patogênese e tratamento SHR.	os mais em e de Em conclusão, SHR é uma causa funcional de insuficiência renal em pacientes cirróticos. Sua patogênese destaca a vasodilatação esplâncnica associada a vasoconstrição arterial sistêmica e renal. Sem tratamento, principalmente em pacientes com SHR de tipo 1, a mortalidade pode atingir até 100%. No seu diagnóstico, outras causas de insuficiência renal devem ser excluídas. Os fatores precipitantes, como infecções e evacuação da paracentese sem substituição da albumina, devem ser considerados no momento do diagnóstico. O uso de vasoconstritores, especialmente a terlipressina, associada à albumina, pode melhorar o prognóstico desses pacientes, permitindo que o transplante hepático seja considerado como uma estratégia terapêutica definitiva.
2	CARRASCO, Rafael Dornelles et al.	Descrever o perfil dos pacientes submetidos ao tratamento com	Foram avaliados 37 prontuários. Observou-se que 18 (48,7%) pacientes tinham idade superior a 60 anos; 25 (67,6%) eram do

		terlipressina, bem como avaliar a situação clínica após o tratamento e seu desfecho.	sexo masculino; para 18 (48,7%) o tempo de internação ficou em torno de 7 dias; 14 (37,8%) foram internados por sangramento digestivo, sendo que, desses, 11 (78,6%) não puderam seguir as condutas do protocolo Assistencial de Hemorragia digestiva; 17 (45,9%) receberam mais de 12 doses de terlipressina, que, para 19 (51,3%), durou até dois dias.
3	VALVERDE, Marcelo <i>et al.</i>	Realizar um estudo da Síndrome Hepatorrenal sobre a abordagem clínica e estratégia terapêutica.	O transplante de fígado é o tratamento de escolha para SHR de tipo I e II, de modo que os pacientes com esse diagnóstico devem ser avaliados para a admissão na lista de espera. As taxas de sobrevivência são de aproximadamente 65% no HRS de tipo I. A menor taxa de sobrevida em comparação com os pacientes sem HRS deve-se ao fato de que a lesão renal é um preditor de uma evolução pós-transplante fraca. Deve-se ter em conta que os pacientes com HRS de tipo I têm uma alta mortalidade na lista de espera, portanto devem ser priorizados para o transplante.
4	QUIROZ, Rolando José Ortega <i>et al.</i>	Produzir um artigo sobre a patogênese, diagnóstico e tratamento da doença renal em cirróticos.	Os novos critérios IRA do AKI-IAC em cirrose com aumento da creatinina $\geq 0,3$ mg / dL em 48 horas eles devem alertar e permitir o início precoce de intervenções. É possível que o Nível de 2,5 mg / dL para confirmar o tipo de diagnóstico SHR mais grave deve ser modificado, o que permitirá o início do tratamento com maior possibilidade de reversão da insuficiência renal. Em cada momento da avaliação, deve-se investigar se existe um componente do tipo estrutural, como necrose tubular doença

			aguda (NTA) e, para isso, o uso de biomarcadores como o NGAL. Finalmente, a IRA em pacientes cirróticos representam um evento muitas vezes catastrófico, por isso é importante gerenciá-lo em coordenação com centros de transplante.
5	RUZ, Cristian <i>et al.</i>	Responder a seguinte questão: Em pacientes com síndrome hepatorrenal (HRS) tipo 2, a noradrenalina é mais eficaz e segura do que a terlipressina?	Em pacientes cirróticos com HRS de tipo 2, a noradrenalina não mostrou diferenças significativas na recuperação da função renal ou na sobrevivência de 3 meses em relação à terlipressina. Apesar disso, o design do estudo, a escolha dos resultados primários e a terapia de comparação escolhida não nos permitem concluir que a norepinefrina é uma alternativa segura e efetiva para o tratamento do HRS de tipo 2.
6	PÉREZ GUERRA, Verónica <i>et al.</i>	Estabelecer uma definição mais fidedigna sobre a falha hepática aguda sobre a crônica, que gere menos controversa entre as entidades e os estudos afins, proporcionando melhores resultados do diagnóstico ao tratamento.	ACFL é uma síndrome que define um grupo de pacientes com insuficiência hepática crônica, que desenvolveu uma disfunção organismo múltiplo que afeta a morbidade e a mortalidade. Entidade que está sob investigação, mesmo com muitas questões especialmente nas definições e na fisiopatologia, mas isso claramente tem uma previsão diferente para pacientes com insuficiência hepática aguda e para pacientes com descompensação da cirrose. Isto, adicionado ao heterogeneidade nas definições atuais, torna uma entidade em construção em que há muitas áreas de incerteza. Seu tratamento atual está focado em apoio à disfunção orgânica e, neste momento, é onde o transplante de fígado é uma opção que confere melhora em sobrevivência a curto e longo

			prazos. Porém, o futuro está focado em definir o tempo e os pacientes candidatos para esta medida, bem como na compreensão de a fisiopatologia para melhorar as estratégias de diagnóstico e gerenciamento.
7	OSPINA, Juan Ricardo; RESTREPO, Juan Carlos.	Um grupo de estudo sobre SHR, que analisou critérios de diagnóstico previamente estabelecidos.	Apesar dos muitos esforços de pesquisa sobre o assunto, a faixa terapêutica ainda é muito limitada, então são necessários novos estudos que mostrem outras opções terapêuticas a oferecer a esses pacientes.
SCIELO			
8	MARTÍNEZ PÉREZ, Yadina; YASELLS, Alí Abdel; ABREU GONZÁLEZ, María del Rosario.	Este assunto foi estudado com o objetivo de reduzir o número de complicações e óbitos por esta causa.	A restrição da ingestão de líquidos a 1000 mL / d no aumento das concentrações séricas de sódio é eficaz em um pequeno grupo de pacientes com hiponatremia por hipervolemia, mas talvez seja efetivo prevenir a redução das concentrações sanguíneas níveis de sódio. Não são coletados dados sobre o uso de soluções hipertônicas no tratamento de hipervolemia hiponatremia. O tratamento com vapstão pode ser considerado em pacientes com hiponatremia grave devido a hipervolemia (<125 mmol / L), mas não deve ser administrado a pacientes com transtornos mentais (encefalopatia) que não podem beber líquidos devido ao risco de desidratação e hipernatremia.
9	ARREDONDO BRUCE, Alfredo Enrique; GUERRERO JIMÉNEZ, Gustavo.	Produzir um artigo com enfoque clínico na Síndrome Hepatorrenal, da definição ao tratamento.	As terapias de suporte artificial mostraram a possibilidade de melhorar as anormalidades laboratoriais e o quadro clínico desses pacientes, mas seu efeito sobre a evolução no final não foi determinado. As terapias de substituição renal, ou novas terapias para o suporte artificial do fígado, precisam de uma

			avaliação extensiva antes de serem recomendadas rotineiramente.
10	MAGRICO, R. M. A.; RAMOS, A.	Desenvolver um trabalho atualizado para nefrologistas sobre a Síndrome Hepatorrenal.	O transplante de fígado é a primeira escolha de tratamento para pacientes com cirrose e SHR tipo 1 por causa de sua baixa expectativa de sobrevivência. Portanto, os pacientes candidatos ao transplante de fígado devem ser imediatamente referidos aos centros de transplante. Fornecimento de Terapia de Substituição Renal Contínua intra-operatória durante transplante de fígado pode ser indicado para ajudar a controlar volume e eletrólitos. Uso de vasoconstritores antes do transplante de fígado com o objetivo de realizar transplante em pacientes com a função renal normal ou quase normal continua a ser uma questão aberta, porque os estudos são escassos e incluem um pequeno número de pacientes.
11	PADRÓN, Raysa Garay; FERNÁNDEZ, Milagros Hernández; BERNAL, Arai Peña.	Estabelecer o diagnóstico e valor prognóstico do estudo de Ultrassom Doppler na síndrome hepatorrenal.	Em resumo, o IR renal arterial tem um valor prognóstico em pacientes cirróticos com ascite para poder determinar o risco de SHR com IR igual ou superior a 0,70 e, se este for igual ou superior a 0,78, poderia ter um valor diagnóstico complementar no SHR, excluindo outras causas de alterações renais que produzem vasoconstrição renal intensa. Propõe-se que a medida da IR possa ser um parâmetro importante para avaliar a gravidade da doença hepática.
12	MATTOS, Ângelo Zambam de; MATTOS, Angelo Alves	Realizar uma avaliação econômica, comparando tratamentos para	A estratégia de tratamento com terlipressina foi mais econômica do que a utilização de noradrenalina sob a perspectiva do Sistema de Saúde Pública

	de; RIBEIRO, Rodrigo Antonini.	síndrome hepatorrenal com terlipressina e noradrenalina.	Brasileiro como pagador de terceiros.
--	--------------------------------	--	---------------------------------------

DISCUSSÃO

Diagnóstico

Pérez, Yasells e González (2012), enfatizam que a SHR é diagnosticada pela demonstração de um aumento de níveis séricos de creatinina ($\geq 133 \mu\text{mol/L}$ ou $1,5 \text{ mg/dL}$) e que sejam descartadas outras causas de insuficiência renal no paciente portador de cirrose, como é o caso de fatores pré-renais, choque, tratamento com drogas nefrotóxicas e doenças do parênquima renal. Ou seja, não há relato de algum exame ou procedimento específico que estabeleça o diagnóstico da SHR, isto quer dizer que esta patologia é reconhecida pelo método de exclusão.

Para BRAHM e QUERA (2010), o valor da creatinina sérica em pacientes cirróticos geralmente é entre $0,6$ ou $0,8 \text{ mg/dL}$ e um aumento $> 1,4 \text{ mg/dL}$ reflete uma diminuição considerável na taxa de filtração glomerular, o aumento da creatinina em pacientes com cirrose hepática é suficiente para investigar a possibilidade de uma SHR. A uréia sérica não deve ser usada no diagnóstico, dado que seus valores podem ser afetados pela desnutrição, hemorragia gastrointestinal e consumo de proteínas.

No estudo de Bruce e Jiménez (2013), a excreção fracionada de Sódio $<1\%$ favorece o diagnóstico de SHR, além disso, a presença de cilindros granulares podem ser vistos na síndrome, embora o aparecimento de células epiteliais tubulares sugira Necrose Tubular Aguda (NTA).

De acordo com Quiroz *et al.* (2013), a diferenciação entre um NTA e o SHR é difícil devido à baixa especificidade dos marcadores clássicos de dano tubular, como o sódio urinário, a fração de excreção de sódio, a presença de cilindros e/ou células epiteliais tubulares. Diante do exposto, foram testados diferentes biomarcadores

urinários, como a molécula de danos nos rins (KIM-1), a proteína de ligação a ácidos gordurosos (H-FABP), interleucina 18 (IL-18) e a lipocalina associada à gelatinase de neutrófilos (NGAL), uma proteína que pode ser expressa em vários tecidos e aumenta rapidamente na urina de pacientes com IRA.

O NGAL foi avaliado em estudos com pacientes cirróticos, o que permite diferenciar entre NTA (valores superiores a 400 µg/g de creatinina) e SHR tipo 1 (70-100 µg/g de creatinina). Pacientes com SHR de tipo 2 (estável) e pacientes com azotemia pré-renal apresentam valores semelhantes de NGAL muito abaixo dos dois grupos anteriores (20 µg/g de creatinina). Os níveis de NGAL na SHR são preditores independentes de mortalidade. A incorporação de biomarcadores de NTA na prática clínica tem potencial para permitir que o tratamento seja guiado a estabelecer o diagnóstico em pacientes com danos estruturais subjacentes (QUIROZ *et al.* 2013).

Para diagnosticar SHR, Magriço, Mateus e Ramos (2013), defendem a utilização dos seguintes critérios:

1. Cirrose com ascite;
2. creatinina sérica > 1,5 mg / dL (> 133 µmol / L);
3. sem melhora no nível sérico de creatinina (diminuição para ≤ 1,5 mg / dL [≤ 133 µmol/L]) após pelo menos 2 dias com retirada diurética e volume expansão com albumina. A dose recomendada de albumina é uma única infusão de 1 g/kg de peso corporal (máximo, 100g);
4. ausência de choque;
5. nenhum tratamento atual ou recente com drogas nefrotóxicas;
6. ausência de doença renal parenquimatosa como indicado pela proteinúria > 500 mg /d, micro-hematúria (> 50 glóbulos vermelhos / campo de alta potência), e / ou ultra-sonografia renal anormal. No entanto, o sedimento de urina pode mostrar uma variedade de anormalidades, como a hematúria devido à bexiga instrumentação e coagulopatia subjacente (cateteres de bexiga são necessários apenas quando há oligúria marcada) e moldes granulares devido à hiperbilirrubinemia, portanto, um acerto clínico preciso é justificado.

Através do ultrassom-doppler é possível avaliar o grau de vasoconstrição renal e medir o índice de resistência (IR) arterial intra-reverso nas artérias arqueadas ou interlobar. O IR tem valor prognóstico em cirróticos com ascite, para determinar o risco de SHR com valor ≥ 0,70 excluindo outras causas de alterações renais que produzem vasoconstrição renal intensa. O estudo refere que a mensuração da IR

pode ser um parâmetro relevante para avaliar a gravidade da doença hepática. Este índice tem conotação clínico-terapêutica de doentes ascíticos, pois doentes com IR > 0,70 não podem ser submetidos à paracentese, procedimentos cirúrgicos, terapias diuréticas e uso intensivo de medicamentos potencialmente nefrotóxicos ou exames com meios de contraste radiográfico (PADRÓN; FERNÁNDEZ; BERNAL, 2016).

Tratamento

Em relação ao tratamento, o estudo de Pérez, Yasells e González (2012), enfatiza que o método mais eficaz para tratar SHR é a administração de medicamentos vasoconstritores. Sendo mais utilizados os análogos da vasopressina, em particular a terlipressina, pois este fármaco melhora acentuadamente a disfunção circulatória renal em pacientes com SHR de tipo 1. O tratamento é eficaz em aproximadamente 40-50% dos pacientes. No entanto, Carrasco (2013) enfatiza que a patologia reaparece após a suspensão do tratamento em cerca de 20% dos pacientes, mas um segundo tratamento é muitas vezes eficaz; efeitos colaterais do tratamento, como infecção bacteriana, sangramento digestivo alto e cólicas abdominais são pouco frequentes (5%). A melhora clínica apresentada pelos pacientes é limitada a partir do fato de que somente o transplante hepático é o tratamento definitivo para a SHR.

Segundo BRAHM e QUERA (2010), pacientes com SHR tipo 2 podem ser gerenciados ambulatorialmente, mediante uma restrição da ingestão de sal (40-80 mmol/dia de sódio) e paracentese de evacuação com substituição de albumina para manuseio de ascite refratária (10 gr/L de ascite removidas). Já os pacientes com SHR de tipo 1 devem ser hospitalizados em uma Unidade de Terapia Intensiva (UTI) e avaliados os parâmetros hemodinâmicos, renais, infecciosos etc. Nesses doentes as características citoquímicas do líquido ascítico devem ser determinadas para exclusão de peritonite bacteriana espontânea (PBE). Outras possíveis fontes de infecção devem ser descartadas. O uso adequado de antibióticos de amplo espectro

pode melhorar a sobrevivência desses pacientes. Em relação a SHR tipo 3 e 4, não foram avaliadas as estratégias anteriormente referidas nesses pacientes.

Para Bruce e Jiménez (2013), todos os pacientes que desenvolvem SHR devem ser tratados em uma UTI, com a administração de agentes vasoconstrictores como terlipressina ou midodrina e octreotido mais albumina IV. Além disso, deve-se identificar fatores de risco e posteriormente corrigi-los e destaca que embora a terapia possa ser inicialmente efetiva, a gravidade da doença hepática exigirá invariavelmente transplante hepático ou hepatorenal.

De acordo com Ospina e Restrepo (2016), a terlipressina é um análogo da vasopressina que induz a vasoconstrição e pode ser usado em conjunto com albumina em pacientes com SHR tipo 1 e sepse associada, uma vez que aumenta o volume de vasos sanguíneos e com isso a pré-carga. Iniciada na dose de 1 mg/ 4-6 horas. Caso a creatinina sérica não diminua mais de 25% do seu valor, após 2 dias de tratamento, a dose deve ser dobrada a cada 48 horas até o máximo de 12 mg/dia. Sendo suspensa se a creatinina não diminuir pelo menos 50%, após 7 dias de uso do medicamento na dose máxima, ou se não ocorrer a descida após os primeiros 3 dias. Se resposta imediata, o tratamento deve ser continuado até a reversão da síndrome ou até um efeito máximo de 14 dias. Até 30% dos pacientes apresentarão efeitos adversos, e apenas 4% deve parar o tratamento se infarto agudo do miocárdio ou arritmias malignas.

Este estudo de Mattos, Mattos e Ribeiro (2016), demonstra que a terlipressina é a droga mais econômica em comparação com a noradrenalina para o tratamento de SHR em uma faixa de 95%. Com isso, deve-se estudar a possibilidade de estimular a escolha para a estratégia de terlipressina a fim de reduzir custos e internações em UTI. Para Ruz, Cristian *et al.* (2015), ambos os medicamentos apresentaram um perfil de segurança semelhante, quanto aos efeitos adversos, os pesquisadores declaram que, no grupo tratado com terlipressina se observou dor abdominal, aumento da frequência de movimentos intestinais, acrocianose e extrassístoles ventriculares transitórias, estes efeitos adversos foram auto-limitados. No grupo tratado com noradrenalina, um paciente apresentou um episódio de angina sem complicações posteriores.

Para Valverde *et al.* (2014), a terapia de reposição renal melhora a sobrevivência para curto prazo em pacientes cirróticos com lesão renal aguda reversível com indicação de hemodiálise de urgência, é igualmente útil em pacientes que não respondem ao tratamento médico padrão com drogas vasoconstritoras e que atendem aos critérios habituais de inclusão para o tratamento de substituição da função renal.

Os sistemas de suporte hepático artificial são estratégias para desintoxicar o organismo dos componentes do metabolismo hepático e renal, além da redução dos níveis de citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IL-10 e IL-6) que podem perpetuar o dano hepático e estender a cascata inflamatória a outros órgãos. Seu mecanismo básico de ação é a diálise com albumina, porque as principais substâncias tóxicas que se acumulam na presença de insuficiência hepatocelular não são solúveis em água, mas permanecem ligadas às proteínas. O mais utilizado atualmente é o sistema Molecular de Recirculação de Readsorventes (MARS), o que utiliza técnicas especiais de aférese, adsorção e difusão facilitada através de diálise com albumina. Porém, não há resultados significativos em termos de melhoria dos parâmetros de sobrevivência clínica sem transplantes (GUERRA *et al.* 2013).

Para Valverde *et al.* (2014), a terapia vasoconstritora seguido de colocação de stent (TIPS - transjugular shunt portossistêmico intra-hepático) é efetivo em pacientes com SHR tipo 1. Principalmente em pacientes que não respondem a vasoconstritores e albumina e que estão bem o suficiente para passar pelo procedimento. No entanto, este procedimento é associado a complicações como encefalopatia, entre outras, e devido à necessidade de contraste intravenoso, pode causar lesão renal grave. Por esse motivo, a diálise permanece como primeira opção (terapia contínua de reposição renal) para pacientes cujo soro a creatinina permanece acima de 1,5 mg / dL, apesar dos cuidados médicos terapia. No geral, o estudo sugere que TIPS deve ser considerado apenas como último recurso em pacientes selecionados.

O transplante de fígado representa a opção definitiva para o tratamento de pacientes com SHR, uma vez que permite resolver doenças hepáticas e reverter a falência renal. Os pacientes transplantados com SHR têm um benefício notável na sobrevivência. Não está claro se a combinação de vasoconstritores com albumina

afeta a sobrevivência pós-transplante, embora a terlipressina melhore a função renal e atrase a necessidade de terapia de reposição renal, aumentando a sobrevida em candidatos ao transplante e ajudem esses pacientes a alcançar um transplante. Nos pacientes que reverterem a SHR poderia ter o efeito paradoxal, ao diminuir o resultado Model for End - Stage Liver Disease (MELD) atrasando o transplante. A recomendação para estes casos seria manter o resultado do MELD presente antes do tratamento farmacológico e priorizar o transplante (QUIROZ *et al.* 2013).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A SHR caracteriza-se por ser uma manifestação complexa e multifatorial no contexto das doenças hepáticas em estágio final. Sua etiopatogenia está relacionada, principalmente com os mecanismos de complicação na cirrose hepática (hipertensão portal, ascite e PBE). A compreensão destes mecanismos, como os fatores que levam a SHR, facilita o diagnóstico e a terapêutica subsequente.

Os critérios de diagnóstico continuam com baixa sensibilidade e especificidade, ainda não foi descoberto um marcador bioquímico que confirme ou descarte a existência de SHR com alta precisão. Assim, o diagnóstico acontece por meio da junção dos fatores clínicos e laboratoriais através do método de exclusão, o que demanda tempo. Baseado nisto, o tratamento direcionado é iniciado tardiamente. É de grande importância o aperfeiçoamento de biomarcadores que esclarecem a etiologia no princípio do quadro clínico, permitindo a efetivação de terapias específicas para a conversão do prognóstico, que permanece restrito.

Após o diagnóstico, existem vários *scores* de classificação que podem ser úteis no estadiamento e prognóstico. Entre estes, os mais comumente utilizados são o MELD e APACHE. Estas permitem ainda facilitar a decisão de início da terapêutica e qual a mais adequada.

Os resultados obtidos revelam que a SHR tem um prognóstico desfavorável e transplante de fígado continua sendo o tratamento definitivo, agentes

vasoconstritores, derivação percutânea porto-sistêmica (TIPS) e terapia de reposição renal (TRR) só devem ser usados como uma ponte para sua realização.

Alguns autores defendem que a partir do conhecimento dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos no desenvolvimento da SHR, medidas preventivas como a administração de albumina e antibioticoterapia em pacientes cirróticos descompensados, reduzam sua incidência.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARREDONDO BRUCE, Alfredo Enrique; GUERRERO JIMÉNEZ, Gustavo. Enfoque clínico del síndrome hepatorrenal. **Revista Archivo Médico de Camagüey**, v. 17, n. 1, p. 92-102, 2013.

BARATA, Manoel Landeiro Afonso. **Abordagem e Tratamento do Síndrome Hepatorrenal**. 2016. 49 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicina, Ciências da Saúde, Universidade da Beira Interior, Covilhã, 2016.

BRAHM, B. Javier; QUERA, P. Rodrigo. Síndrome hepatorrenal: patogénesis y tratamiento. **Revista Médica Clínica Las Condes**, v. 21, n. 4, p. 613-622, 2010.

CARRASCO, Rafael Dornelles *et al.* Avaliação de pacientes pós-tratamento com terlipressina. **Revista HCPA. Porto Alegre. Vol. 33, n. 1 (2013), p. 26-31**, 2013.

COSTA, L. *et al.* Síndrome Hepatorrenal: Uma Breve Revisão. **Rev. Ciênc. Saúde Nova Esperança**, v. 11, n. 1, p. 122-133, 2013.

GOMES, F. **Protocolo de abordagem da síndrome hepatorrenal no doente crítico**. Monografia apresentada no âmbito de avaliação final de estágio em Unidade de Cuidados Intensivos Sob a orientação do Dr. Luís Revés, 2014.

MAGRICO, R. M. A.; RAMOS, A. What's new in hepatorenal syndrome? An updated review for the nephrologist. **Port J Nephrol Hypert**, v. 27, n. 4, p. 249-260, 2013.

MARTÍNEZ PÉREZ, Yadina; YASELLS, Alí Abdel; ABREU GONZÁLEZ, María del Rosario. Atención de la ascitis y sus complicaciones en el paciente con cirrosis hepática. **Revista Cubana de Medicina**, v. 51, n. 1, p. 69-82, 2012.

MARTINS, Herlon Saraiva; BRANDÃO NETO, Rodrigo Antônio; VASCONCELO, Irineu Tadeu. **Medicina de Emergência: Abordagem prática**. 12. ed. Barueri: Manole, p. 1197-1205, 2017.

MATTOS, Â. Z. **Tratamento da Síndrome Hepatorrenal com Terlipressina ou com Noradrenalina: Revisão Sistemática da Literatura com Metanálise e Avaliação Econômica Completa**. 2015. 66 f. Tese (Doutorado) - Programa de Pós-Graduação em Hepatologia, Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre-RS, 2015.

MATTOS, Ângelo Zambam de; MATTOS, Angelo Alves de; RIBEIRO, Rodrigo Antonini. TERLIPRESSIN VERSUS NORADRENALINE FOR HEPATORENAL SYNDROME. Economic evaluation under the perspective of the Brazilian Public Health System. **Arquivos de gastroenterologia**, v. 53, n. 2, p. 123-126, 2016.

MENDES, K. D. S.; SILVEIRA, R. C. C. P.; GALVAO, C. M. **Revisão integrativa**: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto contexto - enferm*, Florianópolis, v. 17, n. 4, Dec. 2008.

OSPINA, Juan Ricardo; RESTREPO, Juan Carlos. Síndrome hepatorrenal: fisiopatología, diagnóstico y manejo. **Revista Colombiana de Gastroenterología**, v. 31, n. 2, 2016.

PADRÓN, Raysa Garay; FERNÁNDEZ, Milagros Hernández; BERNAL, Arai Peña. Valor diagnóstico y pronóstico del estudio ecográfico Doppler en el síndrome hepatorrenal. A propósito de un caso. **Acta Médica del Centro**, v. 10, n. 1, p. 48-52, 2016.

PÉREZ GUERRA, Verónica *et al.* Falla hepática aguda sobre crónica. **Revista Colombiana de Gastroenterología**, v. 31, n. 3, 2016.

QUIROZ, Rolando José Ortega *et al.* Patogenia, diagnóstico y tratamiento de la disfunción renal en cirrosis. 2015.

RUZ, Cristian *et al.* Noradrenalina versus terlipresina en el tratamiento del síndrome hepatorrenal tipo 2: estudio piloto randomizado. **Gastroenterol. latinoam**, v. 26, n. 1, p. 73-75, 2015.

VALVERDE, Marcelo *et al.* Síndrome Hepatorrenal: abordaje clínico y estrategia terapéutica. **Archivos de Medicina Interna**, v. 36, n. 1, p. 17-27, 2014.

VARELA, E. R. J. *et al.* Síndrome hepatorrenal. **Revista Médica MD**, v. 5, n. 3, p. 134-140, fev. 2015.