



Hospital Professor Doutor Fernando Fonseca
Unidade de Cuidados Intensivos Polivalente

Lesão Renal Aguda no Doente Crítico com Cirrose Hepática

Catarina Isabel dos Reis da Graça Rodrigues

2010

Introdução

A lesão renal aguda é a 3ª causa de admissão dos doentes com cirrose hepática numa Unidade de Cuidados Intensivos (UCI), e 49% dos doentes críticos cirróticos desenvolvem algum grau de lesão renal aguda durante a sua estadia na UCI, independentemente do diagnóstico de admissão. Além disso, 25% dos doentes admitidos para receber um transplante hepático vêm a sofrer lesão renal, e no período pós-operatório a taxa de lesão renal aguda varia entre 12 e 70%, sendo que 71% destes doentes vêm a necessitar de técnicas de substituição renal^[4]. Os doentes com lesão renal aguda têm um elevado risco de morte enquanto aguardam o transplante hepático e têm uma maior taxa de complicações e uma sobrevida menor após o transplante quando comparados com os doentes sem lesão renal.

Por se tratar de um evento comum e um importante marcador de morbidade e mortalidade nos doentes com cirrose hepática, a lesão renal aguda requer uma abordagem diagnóstica e terapêutica específica que deve ser conhecida por médicos gastroenterologistas e intensivistas, pelo impacto no prognóstico destes doentes.

Vários conceitos tem vindo a emergir nesta área, e incluem uma melhor compreensão dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos, a identificação da infecção bacteriana [especialmente a peritonite bacteriana espontânea (PBE)] como o factor precipitante mais importante, o reconhecimento que o débito cardíaco insuficiente desempenha um papel na ocorrência da lesão renal aguda, e a evidência que o síndrome hepatorenal (SHR) pode reverter com terapêutica farmacológica e pode ser prevenido.

Avaliação da Função Renal

A função renal deve ser monitorizada diariamente nos doentes com cirrose hepática admitidos num UCI, particularmente nos doentes com um risco mais elevado de desenvolvimento de lesão renal aguda, como os doentes com infecções bacterianas, hemorragia gastrointestinal ou hiponatrémia. Mas apesar de vários métodos serem utilizados na determinação da taxa de filtração glomerular (TFG) nos doentes cirróticos, não estão disponíveis

biomarcadores sensíveis ou específicos para o diagnóstico de lesão renal aguda nestes doentes.

Vários scores prognósticos, como o Model of End-Stage Liver Disease (MELD), mostraram que a creatinina sérica é um importante biomarcador prognóstico nos doentes cirróticos, mas a creatinina sérica sobrestima a TFG nos doentes com massa muscular reduzida e 67% dos doentes cirróticos são mal-nutridos. Além disso a produção hepática de creatinina está diminuída nestes doentes, e a hiperbilirrubinémia pode interferir com a determinação dos seus níveis séricos. Não obstante, a creatinina sérica é um parâmetro globalmente aceite e o mais utilizado na prática clínica na avaliação da função renal nos doentes com cirrose hepática, considerando-se um “*cut-off*” de 1,5mg/dL na definição de lesão renal aguda. Admite-se, no entanto, que esta definição identifique apenas os doentes com uma TFG muito reduzida (<30ml/min), e que valores de creatinina sérica <1,5mg/dL não permitam excluir lesão renal nestes doentes. Esta definição também não tem em conta alterações dos níveis de creatinina sérica relativamente a um valor basal, não permitindo diferenciar entre lesão renal aguda e insuficiência renal crónica.

Nos indivíduos saudáveis, a clearance da inulina é considerada “*gold-standard*” na determinação da TFG, porque é totalmente excretada por filtração e não é secretada nem reabsorvida no rim, mas a clearance da inulina ainda não foi validada como marcador da função renal nos doentes cirróticos. Além disso determinações repetidas, necessárias para fins de monitorização, são dispendiosas e impraticáveis. Fórmulas como a Cockcroft-Gault e a Modification of Diet in Renal Disease (MDRD), que se baseiam na creatinina sérica, podem ser úteis nos doentes com insuficiência renal crónica mas não são geralmente utilizadas no contexto de lesão renal aguda. A determinação da clearance da creatinina na urina de 24h requer uma colheita precisa da urina, e não mostrou ser superior à creatinina sérica na estimativa da TFG destes doentes.

Um novo marcador tem vindo a ser proposto como um marcador precoce de lesão renal aguda nos cirróticos: a cistatina C. A cistatina C é uma proteína de baixo peso molecular que é produzida em todas as células nucleadas a um ritmo constante, e é eliminada por filtração glomerular. Após

filtração, é reabsorvida e catabolisada pelas células tubulares. Comparativamente com a creatinina sérica, os níveis séricos de cistatina C não variam com o sexo, idade ou massa muscular, e a sua determinação não é afectada pela hiperbilirrubinémia. Estudos mostram que para um “*cut-off*” de 1,25mg/dL, a sensibilidade da cistatina C no diagnóstico de lesão renal aguda é semelhante em doentes cirróticos e não-cirróticos.

Outro marcador proposto é o índice de resistência vascular avaliado por eco-doppler renal, que permite detectar vasoconstrição renal importante. Um índice de resistência vascular elevado é preditivo de deterioração da função renal nos doentes cirróticos com uma creatinina sérica normal, mas não se correlaciona com a TFG.

Fisiopatologia

A lesão renal aguda nos doentes com cirrose hepática deve-se primariamente a distúrbios circulatórios, que os tornam particularmente susceptíveis aos vários factores de agressão renal (hipovolémia, sépsis, agentes nefrotóxicos).

A progressão da cirrose e o desenvolvimento de hipertensão portal leva a um aumento da produção local de vasodilatadores (óxido nítrico), resultando em vasodilatação arterial esplâncnica. Com isto, verifica-se um desvio do fluxo sanguíneo para este território, levando a uma redução da volémia efectiva e a uma circulação hiperdinâmica, com taquicardia, aumento do débito cardíaco e redução da resistência vascular periférica. Com a progressão da doença estes mecanismos não permitem compensar a redução do preenchimento arterial, com consequente diminuição da pressão arterial, desencadeando a activação dos sistemas vasoconstritores, nomeadamente do sistema nervoso simpático (SNS) e do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), e nas fases mais avançadas da doença a hipersecreção da vasopressina. Estes mecanismos compensatórios ajudam a manter a volémia efectiva e a pressão arterial, mas a sua eficácia é temporária e a sua activação prolongada tem efeitos deletérios nos órgãos vitais, incluindo a nível renal, com retenção de água livre e sódio e consequente aumento do volume total circulante que, juntamente com a hipoalbuminémia, leva ao desenvolvimento de ascite e edema, e

vasoconstrição intra-renal que condiciona hipoperfusão renal. Por esta razão a lesão renal aguda na cirrose hepática raramente ocorre na ausência de ascite e é relativamente frequente na cirrose avançada com ascite e edema.

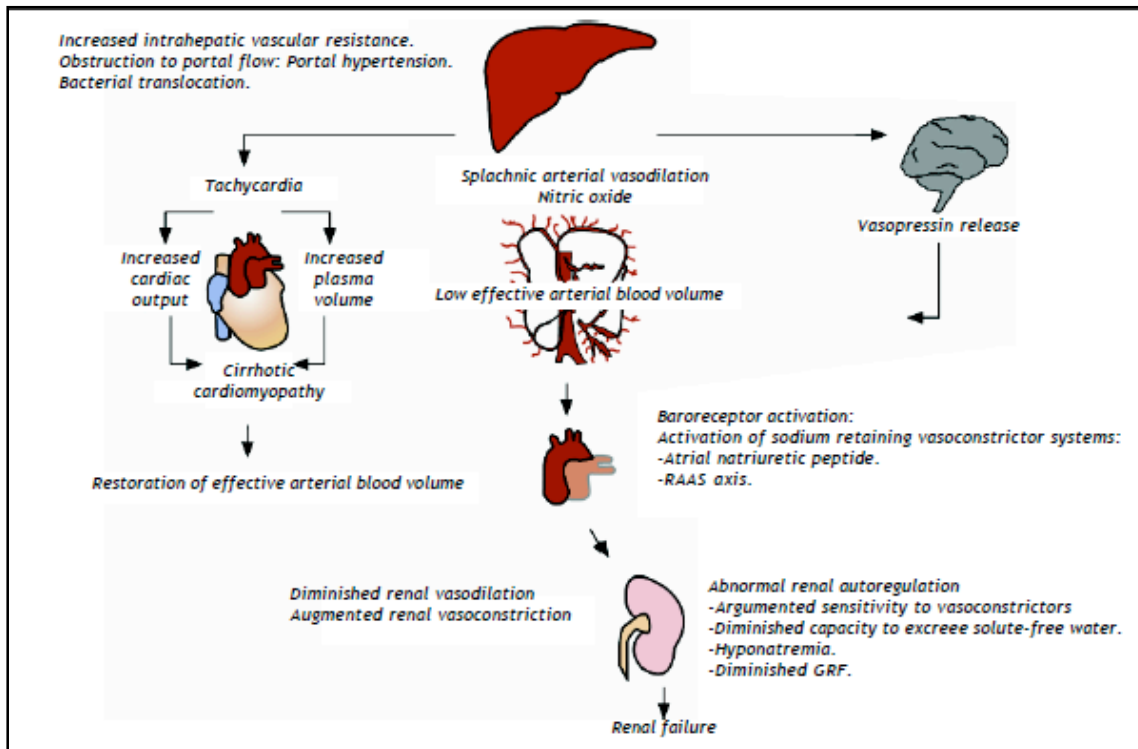


Figura 1. Fisiopatologia das alterações hemodinâmicas e da insuficiência renal na cirrose hepática (Annals of Hepatology; 2012 11:301-310)

A hiponatremia diluicional, a ascite e o SHR são diferentes manifestações do mesmo eixo patogénico, e podem ser consideradas partes de um espectro clínico contínuo.

	Cirrose compensada	Ascite	Ascite refractária diuréticos	Síndrome hepatorenal
Vasodilatação arterial esplâncnica/sistémica	Normal/+	+	++	+++
Volume circulante efectivo	Normal	-	--	---
Renina/aldosterona, vasopressina, noradrenalina	Normal	+	++	+++
Retenção renal de sódio/volume plasmático	+	++	+++	++++
Vasoconstrição renal	Normal	Normal	++	++++

Tabela 1. Alterações hemodinâmicas nos diferentes estádios da cirrose hepática

Estudos sugerem que a translocação bacteriana, *i.e.* a passagem de bactérias do lúmen intestinal para os gânglios mesentéricos, que ocorre nos doentes cirróticos por vários factores (proliferação bacteriana intestinal, alterações da motilidade intestinal, alterações da permeabilidade intestinal, distúrbios no sistema imune local) agrava as alterações circulatórias nestes doentes, ao desencadear uma resposta inflamatória com activação dos monócitos e libertação de citocinas pró-inflamatórias e de mediadores vasodilatadores na circulação esplâncnica, agravando a vasodilatação arterial neste território.

Etiologia

As causas mais comuns de lesão renal aguda nos doentes com cirrose hepática são as causas pré-renais (32%), por hipovolémia consequente por exemplo a uma hemorragia digestiva, à administração excessiva de diuréticos, a uma paracentese sem reposição adequada de albumina ou a um quadro de diarreia causada pelos laxantes; e a necrose tubular aguda (35%), no contexto de choque hipovolémico ou séptico ou de toma de agentes nefrotóxicos. Os anti-inflamatórios não-esteróides (AINEs) devem ser evitados nos doentes cirróticos, porque a sua função renal depende amplamente das prostaglandinas. Uma doença renal intrínseca pode coexistir, e derivar do factor etiológico da cirrose hepática, como as glomerulonefrites associadas à infecção pelo vírus da hepatite B ou da hepatite C (glomerulonefrites por depósitos de imunocomplexos), ou à cirrose alcoólica (depósitos de IgA) e a nefropatia diabética nos doentes com esteatohepatite não-alcoólica. Deve-se suspeitar de doença renal intrínseca se existir proteinúria significativa (>500mg/dia) ou microhematúria (>50 eritrócitos/campo de grande ampliação) ou se a ecografia renal mostrar alterações.

O SHR é responsável por cerca de 26% dos casos de lesão renal aguda nestes doentes. Pode ser difícil distinguir da necrose tubular aguda, mas o diagnóstico diferencial é muito importante, pelos diferentes prognósticos.

Em 2010, o International Club of Ascites (ICA) CA e o "Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI), um projecto criado para a elaboração de

recomendações baseadas na evidência para a prevenção e abordagem da lesão renal aguda, propuseram o termo de “distúrbios hepatorenais” para descrever qualquer forma de insuficiência renal, funcional ou estrutural, nos doentes com doença hepática avançada.

Síndrome Hepatorenal

O SHR é, por definição, uma forma de insuficiência renal funcional no contexto de doença hepática avançada que se caracteriza por uma vasoconstrição renal intensa devido ao fluxo sanguíneo inadequado para os rins, que condiciona hipoperfusão renal e leva a uma redução marcada da TFG com alterações histológicas renais mínimas. Este termo foi utilizado pela primeira vez em 1939 para descrever um quadro de insuficiência renal após cirurgia biliar e trauma hepático. Em 1979 um grupo de investigadores internacionais definiu-o como uma forma progressiva de insuficiência renal nos doentes com cirrose hepática ou outras formas de doença hepática grave, de tipo pré-renal e sem resposta à expansão de volume plasmático. Só em 1994 o ICA introduziu o conceito de distúrbios circulatórios e de hiperactividade dos sistemas vasoconstritores endógenos, e estabeleceu critérios diagnósticos, que foram actualizados em 2005^[17] (tabela 2).

Critérios modificados para o diagnóstico do síndrome hepatorenal

1. Cirrose com ascite
2. Creatinina sérica >1,5mg/dL
3. Ausência de choque
4. Ausência de hipovolémia (sem registo de melhoria da função renal 48h após suspensão dos diuréticos e expansão do volume plasmático com albumina na dose de 1g/kg/dia até ao máximo de 100g/dia)
5. Sem história de exposição recente a agentes nefrotóxicos
6. Exclusão de doença parenquimatosa renal indicada por proteinúria >500 mg/dia, microhematúria (>50 eritrocitos por campo de grande ampliação) e/ou alterações na ecografia renal

Tabela 2. Critérios diagnósticos de síndrome hepatorenal

O SHR é um diagnóstico de exclusão. Por não existirem testes diagnósticos específicos, estabelecer um diagnóstico correcto e precoce, fundamental para efeitos terapêuticos e prognósticos, pode ser um grande desafio. Regra geral o diagnóstico é tardio, e estima-se que 71% dos doentes com diagnóstico de SHR apresentam, na realidade, outra forma de lesão renal aguda. Está a ser desenvolvida uma extensa investigação no uso potencial de biomarcadores urinários como a “kidney injury molecule-1 (KIM-1) e a “neutrophil gelatinase-associated lipocalin” (NGAL) no estabelecimento do diagnóstico do SHR, mas conclusões sobre o seu uso ainda não podem ser feitas.

O risco de SHR é de 8% ao fim de 1 ano e de 11% aos 5 anos nos doentes com cirrose hepática e ascite com um score MELD < 10; se o score MELD for ≥ 18 , o risco de SHR ao fim de um ano é superior a 40%. Nos doentes com hepatite alcoólica aguda grave o risco de SHR é de 30%, e nos doentes com insuficiência hepática aguda fulminante o risco ascende aos 55%.

O SHR pode ocorrer espontaneamente, mas frequentemente é precipitado por uma infecção bacteriana, mais frequentemente por uma PBE, que cursa com uma resposta inflamatória marcada na cavidade peritoneal, com libertação de citocinas pró-inflamatórias e produção aumentada de mediadores vasoactivos que agravam a disfunção circulatória. Outros factores precipitantes incluem a hemorragia gastrointestinal, a paracentese de grande volume sem reposição adequada de albumina ou um episódio de hepatite aguda alcoólica.

Consideram-se 2 tipos de SHR, com características clínicas e prognósticas diferentes. O SHR tipo 1 caracteriza-se por uma deterioração rapidamente progressiva da função renal, definida por uma duplicação da creatinina sérica inicial para um nível > 2,5 mg/dL (ou por uma redução de pelo menos 50% da clearance da creatinina inicial para um nível < 20ml/min) em menos de duas semanas. Desenvolve-se frequentemente na presença de uma PBE ou de outras infecções bacterianas. Associa-se a uma deterioração rápida da função hepática e ao desenvolvimento de encefalopatia portossistémica, e a falência multiorgânica. O prognóstico é reservado, com uma sobrevida média 2 semanas a 1 mês. Por sua vez, o SHR tipo 2 caracteriza-se por uma deterioração da função renal lentamente progressiva, que evolui em semanas a

meses. Surge espontaneamente na maioria dos casos. Associa-se frequentemente com a presença de ascite refractária devido a uma ávida retenção de sódio. Tem melhor prognóstico, com uma sobrevida média de 6 meses, mas pode verificar-se progressão para SHR tipo 1.

Tratamento

O tratamento da lesão renal aguda nos doentes com cirrose hepática deve ser dirigido à sua etiologia. O primeiro passo é identificar causas potencialmente reversíveis de lesão renal, como a hipovolémia, a infecção ou drogas nefrotóxicas. No caso particular do SHR, o tratamento de eleição é o transplante hepático, visto ser a única modalidade terapêutica que prolonga a sobrevida a longo termo destes doentes (taxa de sobrevida de 65%). O transplante deve ser considerado em todos os doentes que não apresentem contra-indicações e deve ser realizado o mais precocemente possível, porque a insuficiência renal grave é um preditivo de mau prognóstico após o transplante. A terapêutica farmacológica com vasoconstritores sistémicos e albumina pode ser utilizada como ponte para o transplante, com a vantagem potencial de normalizar a função renal destes doentes e assim melhorar o seu curso pós-operatório, ao reduzir a necessidade de diálise após o transplante, as complicações associadas com a insuficiência renal e o tempo de internamento hospitalar. A terapêutica de substituição renal, o “Transjugular intrahepatic portosystemic shunt” (TIPS) e os sistemas artificiais de suporte hepático também podem ser utilizados como ponte para o transplante. Nos doentes que não são candidatos ao transplante hepático, a terapêutica farmacológica representa a única opção terapêutica.

A terlipressina é um análogo da vasopressina com uma potente acção vasoconstritora esplâncnica que leva à melhoria da função renal nos doentes com SHR. A vasoconstrição esplâncnica reduz o fluxo sanguíneo nesse território, que é mobilizado para o compartimento vascular central corrigindo a hipovolémia central e melhorando as condições hemodinâmicas (redução da pressão portal e do fluxo portal, levando à diminuição da produção de óxido nítrico; redução da frequência cardíaca e do débito cardíaco; aumento da pressão arterial média e da resistência vascular sistémica). Com isto verifica-se

uma redução da actividade vasoconstritora e anti-natriurética do SRAA e do SNS, com diminuição da vasoconstrição intra-renal, melhoria da perfusão renal e estimulação da TFG, e promoção da natriurese. Para a natriurese contribui, também, o aumento da secreção do péptido auricular natriurético em consequência do aumento da volémia efectiva e das pressões de preenchimento auricular.

A terlipressina deve ser utilizada em associação com a albumina, que actua como expensor do volume plasmático e tem também um efeito vasoconstritor periférico.

Terlipressina

- começar com 1 mg ev a cada 4-6h
- se não se registar uma redução da creatinina sérica > 25% após 2 dias, duplicar a dose a cada 2 dias até um máximo de 12mg/d (*i.e* 2mg 4/4h)
- suspender o tratamento se ao fim de 3 dias não se verificar qualquer redução da creatinina sérica, ou se ao fim de 7 dias do fármaco em dose máxima a redução da creatinina sérica não for ≥50% (ausência de resposta)
- o tratamento deve ser continuado até uma redução da creatinina sérica para <1,5mg/dL (resposta completa), ou até a um máximo de 14 dias (resposta parcial)

Está contra-indicada em doentes com história de cardiopatia isquémica, arritmias cardíacas, doença cerebrovascular ou doença arterial periférica

Tabela 3.Posologia da terlipressina no tratamento do síndrome hepatorenal

Albumina

1 g/Kg (até ao máximo de 100g) no 1º dia e 20-40g/d nos dias seguintes

Suspender se albumina sérica > 4,5g/dL, pressão venosa central >10-15cm ou edemapulmonar

Tabela 4.Posologia da terlipressina no tratamento do síndrome hepatorenal

Com esta associação verifica-se uma reversão completa do SHR em aproximadamente 50-80% dos doentes. Uma bilirrubina sérica <10mg/dL e um aumento da pressão arterial média > 5mmHg no 3º dia de tratamento estão associados a uma elevada probabilidade de resposta ao tratamento. Os doentes que respondem à terapêutica farmacológica têm uma probabilidade de

sobrevida até ao transplante hepático significativamente superior, e têm um melhor prognóstico após o transplante.

A insuficiência renal pode recorrer com a descontinuação do tratamento farmacológico, mas isso é pouco frequente e regra geral verifica-se nova melhoria da função renal com o retratamento.

A terapêutica com terlipressina deve ser iniciada o mais precocemente possível. Quanto menor for a creatinina sérica pré-tratamento, maior a probabilidade de sucesso, sendo que por cada aumento de 1mg/dL dos níveis de creatinina sérica, a probabilidade de reversão do SHR diminui 39% e a probabilidade de sobrevida reduz 40%.

Durante a terapêutica vasoconstritora os doentes devem ser avaliados para o possível desenvolvimento de complicações cardiovasculares ou isquémicas, que ocorrem em cerca de 12% dos doentes tratados mas que são geralmente reversíveis com a suspensão do tratamento.

A terlipressina ainda não foi aprovada pela “Food and Drug Administration” (FDA) para utilização no SHR, mas é considerada a terapêutica de 1ª linha na Europa.

Outros vasoconstritores incluindo agonistas α -adrenérgicos, como a norepinefrina ou a midodrina (em associação com o octreotido), também parecem ser eficazes, mas a informação disponível acerca da sua utilização é ainda limitada e mais estudos são necessários antes de se poder considerar a utilização destes fármacos na prática clínica. O tratamento com vasodilatadores renais como a dopamina ou as prostaglandinas não é eficaz.

A maioria dos estudos da terapêutica farmacológica no SHR foi realizada nos doentes com SHR tipo 1, e pouca informação está disponível acerca da sua utilização no SHR tipo 2. Em geral, o tratamento destes doentes associa-se a uma melhoria da função renal em 60-70% dos casos, mas frequentemente verifica-se recorrência após suspensão da terapêutica, pelo que o uso da terlipressina no SHR tipo 2 não está actualmente recomendado.

A terapêutica de substituição renal é geralmente reservada para os doentes candidatos a transplante hepático que não respondem à terapêutica farmacológica ou que apresentam sobrecarga de volume, acidose metabólica ou hipercaliémia refractárias. No entanto, também deve ser considerada nos

doentes que não são candidatos a transplante mas que apresentam condições agudas potencialmente reversíveis. A escolha da modalidade de substituição renal a utilizar é determinada individualmente, mas a terapêutica contínua parece ser melhor tolerada que a hemodiálise intermitente, associando-se a uma maior estabilidade cardiovascular, a uma correcção mais gradual da hiponatrémia e a uma menor flutuação da pressão intracraniana.

O TIPS reduz drasticamente a pressão portal e o volume sanguíneo no leito vascular esplâncnico, e pode melhorar a função renal nos doentes com SHR. Deve ser considerado em doentes seleccionados, nomeadamente nos doentes com SHR tipo 1 que não têm resposta ou têm uma resposta parcial à terapêutica farmacológica, mas a sua aplicabilidade é baixa porque muitos dos doentes com SHR têm contra-indicações para o TIPS (restrito a doentes com bilirrubina total <5mg/dL, INR<2, sem encefalopatia porto-sistémica, sem evidência infecção bacteriana, sem insuficiência cardíaca ou respiratória, classificação Child-Pugh <12). Os dados disponíveis acerca da sua eficácia são ainda limitados.

Os sistemas artificiais de suporte hepático, como o “Molecular Adsorbent Recirculating System” (MARS) e o Prometheus parecem ter efeitos benéficos nos doentes com SHR tipo 1 e melhorar a sua sobrevida, mas são muito dispendiosos e ainda são considerados métodos experimentais, sendo necessários mais dados para que possam ser considerados alternativas terapêuticas no SHR.

Prognóstico

O desenvolvimento de lesão renal aguda nos doentes com cirrose é um sinal de mau prognóstico, porque se associa a uma elevada frequência de complicações, particularmente infecções e encefalopatia hepática, e a uma mortalidade aumentada. Nos doentes com lesão renal aguda não atribuível ao SHR, a taxa de mortalidade é de 41% e 36% aos 30 dias e aos 12 meses, respectivamente. A taxa de mortalidade sobe para 81% aos 30 dias e 84% aos 3 meses se se considerarem apenas os doentes admitidos numa UCI.

Os doentes com SHR têm uma sobrevida muito curta, a menos que sejam submetidos a transplante hepático. A sobrevida média é de 2 semanas

no SHR tipo 1 e de 6 meses no SHR tipo 2. O score MELD constitui um factor prognóstico independente nesta população. A maioria dos doentes submetidos a transplante hepático recupera a função renal, e parece não existir vantagem no transplante combinado fígado-rim, com a possível excepção dos doentes que estiveram sob terapêutica de substituição renal por mais de 8-12 semanas antes do transplante. Em casos seleccionados de doentes com uma TFG cronicamente reduzida em relação com doença renal intrínseca que desenvolveram SHR, o transplante combinado também deve ser considerado.

Prevenção

Dado o prognóstico globalmente desfavorável da lesão renal aguda nos doentes cirróticos, estratégias de prevenção têm vindo a ser desenvolvidas, e embora até ao momento poucos estudos tenham sido feitos neste âmbito, já foi demonstrada a eficácia de algumas destas medidas na redução da prevalência da lesão renal aguda e do SHR entre os doentes com cirrose hepática.

A PBE é o factor de risco mais importante para o desenvolvimento de SHR (30% dos doentes com PBE desenvolvem SHR. O risco de SHR nestes doentes pode ser marcadamente reduzido com a administração ev de albumina (1,5g/Kg na altura do diagnóstico e 1,0g/Kg às 48h, máximo 150 + 100g), que melhora a hemodinâmica sistémica. Está indicada nos doentes com maior risco, nomeadamente os doentes com creatinina sérica >1mg/dL, BUN > 30mg/dL ou bilirrubina total > 4mg/dL. Com esta medida verifica-se uma redução da incidência de SHR de 33 para 10%, uma redução da mortalidade intra-hospitalar de 29 para 10% e uma redução da mortalidade aos 3 meses de 41 para 22%.

Alguns dados sugerem que o tratamento com pentoxifilina (400mg 3x/dia durante 4 semanas) diminui a incidência de SHR (8% vs 35%) e a mortalidade intra-hospitalar (24% vs 46%) nos doentes com hepatite aguda alcoólica grave SHR, e deve ser preconizado.

Há também dados que sugerem que a profilaxia com Norfloxacin nos doentes com cirrose hepática e ascite com proteínas no líquido ascítico <1,5g/dL e pelo menos um dos seguintes creatinina sérica > 1,2 mg/dL, BUN > 25mg/dL, natrémia < 130 mEq/L ou Child-Pugh > 9 pontos com bilirrubina >

3mg/dL reduz o risco de PBE (7% vs 61%) e de SHR (28% vs 41%) e melhora a sobrevida destes doentes (sobrevida aos 3 meses 94% vs 62% e sobrevida aos 12 meses 60% vs 48%). Os seus efeitos benéficos relacionam-se provavelmente com a prevenção da translocação bacteriana, reduzindo a produção de citocinas pró-inflamatórias e melhorando a função circulatória.

Conclusão

A lesão renal aguda é um evento comum nos doentes com cirrose hepática. O seu diagnóstico pode ser atrasado porque os marcadores convencionais da função renal, como a creatinina sérica, sobrestimam a TFG destes doentes. A cistatina C e o eco-doppler renal são ferramentas promissoras na avaliação da função renal e na detecção precoce da lesão renal aguda nos doentes cirróticos. O tratamento da lesão renal aguda deve ser dirigido à correcção das causas reversíveis, das alterações circulatórias como a vasodilatação esplâncnica, e aos mecanismos compensatórios vasoconstritores, incluindo o estado simpaticomimético e a activação do SRAA. O SHR no doente com doença hepática avançada deve ser considerado uma indicação para transplante hepático.

Bibliografia

1. Gines P, Fernandez J, Durand F, Saliba F. Management of critically-ill cirrhotic patients. *J Hepatol* 2012;S13-S24
2. Mucino-Bermejo J, Carrillo-Esper R, Uribe M, Mendez-Sanchez N. Acute kidney injury in critically ill cirrhotic patients:a review. *Annals of Hepatology* 2012; 11:301-310.
3. Fagundes C, GuevaraM, Garcia-Lopez E, Pereira GH, Sola E, Rodriguez E, *et al* .Acute kidney injury network (AKIN) criteria for acute renal failure predicts outcome in hospitalized cirrhotic patients. A prospective study. *J Hepatol* 2011; 54(Suppl 1):S541.
4. Cholongitas E, Calvaruso V, Senzolo M, Path D, Shaw S, O'Beirne J, *et al*. RIFLE Classification as predictive factor of mortality in patients with cirrhosis admitted to intensive care unit. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24:1639–1647.
5. Uchino S, Bellomo R, Goldsmith D, Bates S, Ronco C. An assessment of the RIFLE Criteria for Acute Renal Failure in hospitalized patients. *Crit Care Med* 2006;34:1913–1917.
6. Bagshaw SM, George C, Dinu L, Bellomo R. A multi-centre evaluation of the RIFLE criteria for early acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transpl* 2008;23:1203–1210.
7. Gines P, Schrier RW. Renal failure in cirrhosis. *N Engl J Med* 2009;361:1279–1290.
8. Terra C, Guevara M, Torre A, Gilabert R, Fernandez J, Martín-Llahí M, *et al*. Renal failure in patients with cirrhosis and sepsis unrelated to spontaneous bacterial peritonitis: value of MELD score. *Gastroenterology* 2005;129:1944–1953
9. Cardenas A, Gines P, Uriz J, Bessa X, Salmeron JM, Mas A, *et al*. Renal failure after upper gastrointestinal bleeding in cirrhosis: incidence, predictive factors, and short-term prognosis. *Hepatology* 2001;34:671–676.
10. Gines A, Escorsell A, Gines P, Salo J, Jimenez W, Inglada L, *et al*. Incidence and predictive factors of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites. *Gastroenterology* 1993;105:229–236
11. Francoz C, Glotz D, Moreau R, Durand F. The evaluation of renal function and disease in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2010;52:605–613
12. Davenport A. Difficulties in assessing renal function in patients with cirrhosis: potential impact on treatment. *Intensive Care Med* 2011, ePubahead of print.
13. Arroyo V, Gines P, Gerbes AL, Dudley FS, Gentilini P, Laffi G *et al*. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. The International Ascites Club Criteria. *Hepatology* 1996;23:164–176.
14. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P; Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. 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–R212.

15. Joannidis M, Druml W, Forni LG, Groeneveld AB, Honore P, Oudemansvan Straaten HM, *et al.* Critical care nephrology working group of the European society of intensive care medicine. Prevention of acute kidney injury and protection of renal function in the intensive care unit. Expert opinion the working group for nephrology, ESICM. *Int Care Med* 2010;36:392–411.
16. Wong F, Nadim MK, Kellum JA, Salerno F, Bellomo R, Gerbes AL, *et al.* Working Party proposal for a revised classification of renal dysfunction in patients with cirrhosis. *Gut* 2011;60:702–709.
17. Martin-Llahi M, Guevara M, Torre A, Fagundes C, Restuccia T, Gilibert R, *et al.* Prognostic importance of the cause of renal failure in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2011;140:488–496.
18. Perico N, Cattaneo R, Bibkov B, Remuzzi G. Hepatitis C infection and chronic renal diseases. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:207–220.
19. Salerno F, Gerbes A, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of the hepatorenal syndrome in cirrhosis. A consensus workshop of the international ascites club. *Gut* 2007;56:1310–1318.
20. Gines P, Angeli P, Lenz K, Moller S, Moore K, Moreau R, *et al.* EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol* 2010;53:397–417.
21. Piano S, Morando L, Fasolato S, Cavallin M, Boscato N, Boccagni P, *et al.* Continuous recurrence of type-1 hepatorenal syndrome and long-term treatment with terlipressin and albumin: a new exception to MELD score in the allocation system of liver transplantation?. *J Hepatol* 2011 Feb 18. Epub ahead of print.
22. Angeli P, Fasolato S, Cavallin M, Maresio, Callegaro A, Sticca A. Terlipressin given as continuous intravenous infusion is the more suitable schedule for the treatment of type-1 hepatorenal syndrome (HRS) in patients with cirrhosis: results of a controlled clinical trial. *Hepatology* 2008;48:378A.
23. Gerbes AL, Huber E, Gulberg V. Terlipressin for hepatorenal syndrome: Continuous Infusion as an Alternative to IV Bolus Administration. *Gastroenterology* 2009;137:1179–1181.
24. Sanyal A, Boyer T, Garcia-Tsao G, Regenstein F, Rossaro L, Appenrodt B, *et al*; Terlipressin Study Group. A randomized, prospective, double blind, placebo-controlled trial of terlipressin for type 1 hepatorenal syndrome (HRS). *Gastroenterology* 2008;134:1360–1368.
25. Martin-Llahi M, Pepin MN, Guevara G, D'iaz F, Torre A, Monescillo A, *et al*; TAHRS Investigators. Terlipressin and albumin vs albumin in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome: a randomized study. *Gastroenterology* 2008;134:1352–1359.
26. Wong F, Pantea L, Sniderman K. Midodrine, octreotide, albumin, and TIPS in selected patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome. *Hepatology* 2004;40:55–64.
27. Banares R, Nevens F, Larsen FS, Jalan R, Albillos A, Dollinger M, *et al*; Relief Study Group. Extracorporeal liver support with the molecular adsorbent recirculating system

- (MARS) in patients with acute-on-chronic liver failure. The Relief Trial. Abstracts of the 45th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL). J Hepatol 2010;52(Suppl 1):S459 Abs No. 1184.
28. Rifai K, Kribben A, Gerken G, Haag S, Herget-Rosenthal S, Treichel U, *et al.* Extracorporeal liver support by fractionated plasma separation and absorption (Prometheus) in patients with acute-on-chronic liver failure (HELIOS study): a prospective randomized controlled multicenter study. Abstracts of the 45th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL). J Hepatol 2010, 52 Suppl 1: S3, Abs No. 6.
 29. Restuccia T, Ortega R, Guevara M, Gine` s P, Alessandria C, Ozdogan O, *et al.* Effects of treatment of hepatorenal syndrome before transplantation on posttransplantation outcome. A case-control study. J Hepatol 2004;40:140–146.
 30. Piano S, Morando F, Fasolato S, Cavallin M, Boscato N, Boccagni P, *et al.* Continuous recurrence of type 1 hepatorenal syndrome and long-term treatment with terlipressin and albumin: a new exception to MELD score in the allocation system to liver transplantation?. J Hepatol 2011. Epub ahead of print.