

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS

FACULDADE DE MEDICINA

Gabriel Santos de Andrade

SÍNDROME HEPATORRENAL (SHR)

MACEIÓ

2023

Gabriel Santos de Andrade

SÍNDROME HEPATORRENAL (SHR)

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à coordenação do curso de
Medicina da Universidade Federal de
Alagoas

Orientador: Gerson Odilon Pereira

MACEIÓ

2023

Gerson Odilon Pereira

URGÊNCIAS E EMERGÊNCIAS MÉDICAS

Maria Luiza da Silva Veloso Amaro
Sandrele Carla dos Santos
Tauani Belvis Garcez



sarvier

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)

Pereira, Gerson Odilon

Urgências e emergências médicas / Gerson Odilon Pereira ; organização Tauani Belvis Garcez, Maria Luiza da Silva Veloso Amaro, Sandrele Carla dos Santos. -- 1. ed. -- São Paulo : Sarvier Editora, 2023.

Bibliografia.

ISBN 978-65-5686-040-4

1. Emergências médicas 2. Emergências médicas - Manuais, guias, etc 3. Urgências médicas I. Garcez, Tauani Belvis. II. Amaro, Maria Luiza da Silva Veloso. III. Santos, Sandrele Carla dos. IV. Título.

CDD-616.025

23-166323

NLM-WB-100

Índices para catálogo sistemático:

1. Emergências médicas 616.025

Aline Grazielle Benitez - Bibliotecária - CRB-1/3129

Síndrome Hepatorrenal (SHR).

- Eveline Borges da Silva
- Gabriel Santos de Andrade

► INTRODUÇÃO

A síndrome hepatorrenal (SHR) é uma complicação grave em pacientes com cirrose, hipertensão portal e insuficiência hepática avançada ou aguda grave, cujo mecanismo fisiopatológico primário é a redução da perfusão renal secundária à vasoconstrição renal.¹ Tal processo é mediado por alterações na função circulatória desses pacientes, em especial a vasodilatação da circulação arterial esplênica, resultando na ativação dos sistemas vasoativos endógenos: o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA); sistema nervoso simpático (SNS); e hormônio antidiurético (HAD).² Outros fatores que agravam a hipoperfusão renal são a diminuição do débito cardíaco em pacientes com cardiomiopatia associada à cirrose e a injúria renal imunomediada, devido à inflamação sistêmica que é comum em cirróticos descompensados.^{1,3}

De acordo com a clínica, a SHR pode se apresentar como uma insuficiência renal rapidamente progressiva (tipo 1) ou de evolução mais estável (tipo 2), ambas as formas associadas ao decréscimo na taxa de filtração glomerular (TFG) e no fluxo sanguíneo renal (FSR).³ É considerado um evento da doença hepática de mau prognóstico, com uma taxa de sobrevida de dias até meses, que não possui nenhum marcador diagnóstico específico, sendo necessária a exclusão de outras possíveis causas de insuficiência renal.⁴ Contudo, a SHR é potencialmente reversível e seu tratamento consiste numa série de medidas terapêuticas que objetivam o restabelecimento da função renal e uma melhora da sobrevida a curto prazo. Assim, é possibilitado que mais pacientes consigam o transplante hepático – considerado o tratamento de escolha para doença hepática em estágio terminal.²

► FISIOPATOLOGIA

As alterações sistêmicas encontradas na SHR têm, como base, a vasodilatação arterial sistêmica, iniciado por substâncias vasodilatadoras produzidas no fígado, principalmente óxido nítrico (NO), que atuam localmente na circulação arterial esplênica, promovendo sua vasodilatação^{5,6}. Tudo isso, decorrente de um fígado cirrótico o qual aumentou a resistência do fluxo sanguíneo provocando a hipertensão portal⁷. Entretanto, em estágios iniciais da cirrose a vasodilatação é contrabalanceada por um aumento do débito cardíaco, às custas da frequência cardíaca, chamado estado hiperdinâmico².

Porém em estágios mais avançados da doença os fatores vasodilatadores, além do NO, como o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina, substância P, monóxido de carbono e canabinoides endógenos não conseguem ser compensados pelo estado anterior, sendo ativados barorreceptores localizados no seio carotídeo, arco aórtico, ventrículo esquerdo e no aparelho justaglomerular^{2,8}. Para tanto, o SNS aumenta a produção de norepinefrina, e o SRAA provoca a retenção de H₂O e Na⁺ agravando a taquicardia e a vasoconstrição renal⁹. Há ainda, o estímulo à hipófise que liberará o HAD, atuando no aumento de tônus da musculatura lisa e maior retenção de H₂O que Na⁺, ocasionando uma hiponatremia dilucional e a ascite^{1,2}.

Com a progressão da cirrose hepática e a falha de mecanismos compensatórios para a manutenção da circulação, consequências da cardiomiopatia cirrótica, ou seja, alterações nas funções sistólica e diastólica, hipertrofia das câmaras cardíacas, diminuição da pré-carga, em razão da restrição do retorno venoso cardíaco². Há também, vasoconstrição cutânea, muscular, cerebral e renal – correlacionável aos níveis de renina plasmática – provocando lesão renal e diminuição da TFG. Associado a isso, temos o aumento de citocinas inflamatórias, decorrente de uma translocação bacteriana intestinal e/ou peritonite bacteriana espontânea^{1,2,7}. A translocação bacteriana trata-se da passagem de espectro de genes do leito vascular intestinal para o sistema periférico e outros órgãos, devido a permeabilidade vascular alterada, tais genes são responsáveis pela codificação de moléculas pró-inflamatórias por meio de receptores específicos, chamados receptores de reconhecimento de padrões, como receptor toll-like 4 (TRL-4)^{7,8}. Todavia há também a possibilidade de exacerbação de citocinas pro-inflamatórias sem que haja uma infecção bacteriana documentada⁷.

► DIAGNÓSTICO

Os critérios atualmente aceitos para o diagnóstico da SHR incorporam os critérios para o diagnóstico de injúria renal aguda (IRA), que são aumento da creatinina sérica (Cs) de 0,3mg/dL nas últimas 48 horas ou aumento percentual de creatinina superior a 50% do valor da creatinina basal, uma vez suspeita-se de SHR como exclusão de outras doenças renais associadas a cirrose hepática e ascite que apresentam elevação da Cs, oligúria, com sedimento urinário normal, proteinúria mínima ou ausente e excreção urinária de sódio muito baixa^{8,9,10}. O estabeleceu-se então os seguintes critérios para diagnóstico da SHR:

Critérios diagnósticos para SHR
Doença hepática aguda ou crônica com presença de insuficiência hepática avançada, hipertensão portal e ascite
Lesão Renal Aguda definida de acordo com a nova diretriz como um aumento na creatinina sérica de 0,3mg/dL ou mais em 48 horas ou mais de 50% de aumento em 7 dias
Sem melhora da Cs após pelo menos 48 horas de retirada de diuréticos e expansão de volume com albumina (1g/kg de peso corporal até 100g/dia)

Critérios diagnósticos para SHR (continuação)
Ausência de outras causas aparentes de lesão renal aguda, incluindo choque, infecção bacteriana, perda de líquidos, tratamento atual ou recente com drogas nefrotóxicas, ausência de evidência ultrassonográfica de obstrução ou doença renal parenquimatosa
Outros critérios: • Volume de urina < 500ml/dia • Na na urina < 10mEq/L • Proteinúria > 500mg/dia • Microhematúria (> 50 RBC/HPF)

Fonte: HASSAN et al. 20219.

Houve também a classificação da SHR devido a diferenças clínicas e de manejo da doença, as quais estão presentes abaixo:

SHR	
Tipo 1	Tipo 2
Progressão rápida	Progressão lenta
Aumento de Cs basal em < 2 semanas	Poderá evoluir para SHR-1
Precipitação espontânea, ainda que possa iniciar com: infecções bacterianas, hemorragia gastrointestinal, procedimentos cirúrgicos ou hepatite aguda superposta à cirrose, e PBE	Sinais de insuficiência hepática e hipotensão arterial de menor intensidade que SHR-1
Prognóstico ruim	Melhor prognóstico
Sobrevida de +/- 30 dias	Sobrevida de 6-7 meses
Redução de FSR e TFG	

Fonte: Adaptado Tratado de gastroenterologia^{3,10}.

Busca-se atualmente novos marcadores diagnósticos para SHR para que se estabeleça precocemente o seu diagnóstico, de modo a iniciar rapidamente seu tratamento, tais como: cistatina C, proteína de b-traços ou prostaglandina D-sintase, microglobulina beta-2, dimetilargininas, incluindo dimetilarginina assimétrica e simétrica (SDMA), lipocalina associada à gelatinase neutrofílica (NGAL)^{9,10}.

► TRATAMENTO

Tendo em vista a progressiva vasodilatação dos vasos esplênicos, uma possível estratégia terapêutica para a SHR-1 é o uso de vasoconstritores associados à infusão de albumina intravenosa (IV).⁴ Dentre os vasopressores, a terlipressina, uma análoga do HAD, é considerada droga de primeira escolha. Geralmente, ela é capaz de induzir resposta terapêutica (redução da Cs < 1,5mg/dL) e é administrada a uma dose inicial de 0,5 a 1mg IV bolus, a cada 4 ou 6 horas.³ Em pacientes respondedores, é observada uma evolução hemodinâmica inicial: melhora na função circulatória, elevação da PA

e volume urinário nas primeiras 24 horas.² A redução da Cs acontece após essas mudanças, sendo que uma queda de menos de 25% da Cs após 72 horas indica falha de resposta precoce, podendo-se então elevar a dose para 2mg IV bolus, a cada 4 ou 6 horas (dose máxima de 12mg/dia).^{2,4} A terlipressina deve ser descontinuada após, no máximo, 14 dias de tratamento sem melhoria da função renal, na ocorrência de efeitos cardiovasculares adversos ou em hiponatremia grave.^{3,4}

A albumina deve estar associada em qualquer regime de vasoconstritores e tem uma dosagem preconizada de 1 g/kg/dia (dose máxima de 100 g) no primeiro dia, com aumento para 20 a 40 g/dia. No entanto, a administração deve ser cessada caso seu valor sérico ultrapasse 4,5 g/dL ou se houver edema pulmonar.^{3,4} Na ausência da terlipressina, o regime de vasoconstritores recomendado envolve uma associação de: midodrina, um agonista alfa-adrenérgico oral em doses de 7,5-12,5mg 3x/dia; e octreotida, um análogo da somatostatina subcutâneo em doses de 100-200µg de 8/8 horas.³ A noradrenalina (um agonista alfa, beta 1 e beta 2-adrenérgico) é mais uma opção terapêutica, administrada via infusão IV contínua em doses de 0,5-3mg/hr.⁴

Outro tipo de tratamento é o shunt portossistêmico intra-hepático transjugular (TIPS), o qual reduz a pressão portal e diminui o desenvolvimento da ascite.¹² Assim, dentro de 4 semanas, o TIPS pode melhorar a TFG e excreção urinária de sódio significativamente.⁴ Limitações no uso desse tratamento incluem o aumento da frequência de episódios de encefalopatia hepática, além de ser contraindicação em pacientes com função hepática comprometida.¹² De modo semelhante ao TIPS e a terapia com vasoconstritores/albumina, o tratamento com um método de diálise com albumina (MARS) promove a melhora na função renal e possível reversão da SHR, aumentando a taxa de sobrevida pós-transplante hepático.^{11,12} Por fim, o transplante hepático, apesar de ser a forma de tratamento com maior impacto e de eleição para SHR-1 e SHR-2, a sobrevida dos pacientes antes de realizá-lo é curta, sendo o escore de MELD utilizado como um critério de priorização e eleição do transplante.²

O manejo da SHR-2, por apresentar um caráter mais estável, visa as intervenções nas complicações associadas, como ascite refratária, hiponatremia dilucional ou infecções. Além disso, há o tratamento específico que busca a reversão da SHR e consequente maior sobrevida pós-transplante. Desse modo, pacientes SHR-2 também estão sujeitos ao uso de vasopressores e TIPS com critérios de elegibilidades atingidos (bilirrubina < 5mg/dL, MELD ≤ 15 e Child-Pugh < 12), sem episódios prévios ou atuais de encefalopatia hepática.⁴

► REFERÊNCIAS

1. BIGGINS, Scott W. *et al.*, Diagnosis, Evaluation, and Management of Ascites, Spontaneous Bacterial Peritonitis and Hepatorenal Syndrome: 2021 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases, **Hepatology**, v. 74, n. 2, p. 1014–1048, 2021.
2. **Tratado de Gastroenterologia** – Da Graduação à Pós-graduação, Schilioma Zaterka, Jayme Natan Eisig, eds. 2ª ed, São Paulo: Editora Atheneu, 2016.
3. MINDIKOGLU, Ayse L.; PAPPAS, Stephen C., New Developments in Hepatorenal Syndrome, **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 16, n. 2, p. 162-177.e1, 2018.

4. BITTENCOURT, P. L., & Zollinger, C. C. Manual de Cuidados Intensivos em Hepatologia – 2ª Edição. **Manole**, 2017
5. SCHRIER, R. W. *et al.*, Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis, **Hepatology (Baltimore, Md.)**, v. 8, n. 5, p. 1151–1157, 1988.
6. SALERNO, Francesco *et al.*, Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis, **Gut**, v. 56, n. 9, p. 1310–1318, 2007.
7. FRANCOZ, Claire *et al.*, Hepatorenal Syndrome, **Clinical Journal of the American Society of Nephrology : CJASN**, v. 14, n. 5, p. 774–781, 2019.
8. OJEDA-YUREN, Alicia S. *et al.*, An Integrated Review of the Hepatorenal Syndrome, **Annals of Hepatology**, v. 22, p. 100236, 2021.
9. HASAN, Irtiza *et al.*, Hepatorenal syndrome: pathophysiology and evidence-based management update, **Romanian Journal of Internal Medicine = Revue Roumaine De Medecine Interne**, v. 59, n. 3, p. 227–261, 2021.
10. ANGELI, Paolo *et al.*, News in pathophysiology, definition and classification of hepatorenal syndrome: A step beyond the International Club of Ascites (ICA) consensus document, **Journal of Hepatology**, v. 71, n. 4, p. 811–822, 2019.
11. MITZNER, Steffen R. *et al.*, Improvement of hepatorenal syndrome with extracorporeal albumin dialysis mars: Results of a prospective, randomized, controlled clinical trial, **Liver Transplantation**, v. 6, n. 3, p. 277–286, 2000.
12. RÖSSLE, Martin; GERBES, Alexander L, TIPS for the treatment of refractory ascites, hepatorenal syndrome and hepatic hydrothorax: a critical update, **Gut**, v. 59, n. 7, p. 988 LP – 1000, 2010.