

Artigo de Revisão Bibliográfica
Mestrado Integrado em Medicina

SÍNDROME HEPATO-RENAL E TERAPIA DE SUBSTITUIÇÃO RENAL

Miguel Cadete de Mesquita Frias Rodrigues

Orientadora: Doutora Anabela Soares Rodrigues

Porto 2011

RESUMO

A Síndrome Hepato-Renal (SHR) é um diagnóstico de exclusão e pode-se apresentar de duas formas: SHR tipo 1, rapidamente progressiva, de mau prognóstico e elevada taxa de mortalidade; SHR tipo 2, que apesar de ter um curso mais prolongado e indolente, está também associada a mau prognóstico. Geralmente representa o estadio final de uma sequência de reduções na perfusão renal induzida por lesões hepáticas graves, que condiciona uma mortalidade elevada. Para o seu tratamento é imperativo manter a estabilidade hemodinâmica de maneira a otimizar a perfusão e preservar a função renal. O tratamento farmacológico é a primeira abordagem nestes doentes, havendo uma maior tendência para a utilização de agentes vasoconstritores, como a Terlipressina, associados à albumina. Nos doentes não responsivos, o recurso ao *Shunt* Porto-sistémico Transjugular Intra-hepático (TIPS) é uma opção que deve ser considerada. O transplante hepático ou fígado-rim é o tratamento de escolha nestes doentes. No entanto, nos doentes com SHR descompensada candidatos a transplante justifica-se o recurso às Técnicas de Substituição Renal (TSR) extra-corporais, como a Hemodiálise Intermitente (HDI) ou as Técnicas Contínuas de Substituição Renal (TCSR), com uma maior tendência para a utilização da última. O recurso à Diálise Peritoneal (DP) deve ser pensado nos doentes que desenvolvam Insuficiência Renal Crónica (IRC) pré ou pós-transplante após recuperação do período crítico hospitalar. As Técnicas de Substituição Renal e Hepática combinadas, como o MARS e Prometheus, podem também ser uma opção no suporte destes doentes, tendo demonstrado alguma eficiência na remoção de endotoxinas e melhoria na estabilidade hemodinâmica, apesar de não haver consenso quanto à sua interferência na mortalidade. As Técnicas de Suporte Hepático bioartificiais, compostas por um componente biológico (hepatócitos), parecem ser promissoras.

Palavras-chave:

“síndrome hepatorenal”, “cirrose”, “ascite”, “terapias substituição renal”, “terapias substituição hepática”

ABSTRACT

The Hepatorenal Syndrome (HRS) is based on the exclusion of other possible causes of renal failure. There are two types of HRS: type 1, rapidly progressive, bad prognosis and high mortality rates; type 2, associated with a more progressive course, but also with a bad prognosis. It generally means the end stage of a sequence of reductions on the renal perfusion caused by severe hepatic failure. For its treatment it is imperative to maintain adequate haemodynamics and intravascular volume in order to optimize renal perfusion and preserve renal function. Pharmacological treatment is the first approach in these patients, with a greater tendency for the use of vasoconstrictor agents such as Terlipressin, associated with albumin. In non-responsive patients, the use of the Transjugular Porto-systemic Intrahepatic Shunt (TIPS) is an option that should be considered. Liver transplantation or liver-kidney transplantation is the treatment of choice in these patients. However, in the transplant candidates with decompensated HRS, it is justified the use of extra-corporeal Substitution Renal Therapy, such as Intermittent Hemodialysis or the Continuous Renal Replacement Therapies, with greater tendency to use the latter. The use of peritoneal dialysis should be thought as a feature in patients who develop pre or post-transplant Chronic Kidney Disease after the critical period in the hospital. Hepatic and Renal Replacement Therapies as the MARS and Prometheus may also be an option to support these patients and has demonstrated some effectiveness in the removal of endotoxins and improving haemodynamic stability, although there is no consensus regarding their influence on mortality. The bioartificial liver support techniques, consisting of a biological component (hepatocytes), seem promising.

Keywords:

“hepatorenal syndrome”, “cirrhosis”, “ascitis”, “renal replacement therapies”, “hepatic replacement therapies”

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha família e amigos que sempre me acompanharam aos últimos dos seis anos de curso.

À minha orientadora Doutora Anabela Rodrigues pelo incentivo, disponibilidade e orientação prestados.

Ao Dr. Aníbal Marinho e Dra. Fernanda Almeida pelo material de apoio fornecido.

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO	1
1.1. Patofisiologia	1
1.2. Diagnóstico	2
1.3. Factores Precipitantes	4
1.4. Diagnóstico diferencial	5
1.5. Prognóstico	5
2. TRATAMENTO DO SÍNDROME HEPATO-RENAL	6
2.1. Tratamento inicial não-farmacológico	6
2.2. Tratamento farmacológico	7
2.2.1. Ornipressina	8
2.2.2. Terlipressina	8
2.2.3. Midodrina e Octreotido	9
2.2.4. Noradrenalina	9
2.2.5. Misoprostol	10
2.2.6. N-acetilcisteína	10
2.3. <i>Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt (TIPS)</i>	10
2.4. Transplante	11
2.5. Terapias de Suporte Artificial	12
2.5.1. Técnicas de Substituição Renal extra-corporais	12
2.5.1.1. Hemodiálise Intermitente	12
2.5.1.2. Técnicas Contínuas de Substituição Renal	12
2.5.1.3. Hémodiálise Intermitente <i>versus</i> Técnicas Contínuas de Substituição Renal	14

2.5.2. Técnicas de Substituição renal não-extracorporais	15
2.5.2.1. Diálise Peritoneal	16
2.5.3. Técnicas de Substituição Renal e Hepática combinadas	16
2.5.3.1. <i>Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS)</i>	17
2.5.3.2. <i>Prometheus</i>	19
2.6. Técnicas de Suporte Hepático Bioartificiais	21
3. CONCLUSÃO	22
4. BIBLIOGRAFIA	24
5. ANEXOS	31

1. INTRODUÇÃO

A Insuficiência Renal (IR) é uma complicação comum em doentes com cirrose avançada. Geralmente é indicativa de um mau prognóstico devido à deterioração simultânea da função renal e hepática. Este distúrbio nos doentes cirróticos deve-se, por vezes, a factores etiológicos (tais como desidratação grave, choque, fármacos nefrotóxicos, doença do parênquima renal) que também poderão ser responsáveis pela IR em doentes onde a doença hepática está ausente. Outros doentes desenvolvem IR na ausência destes factores apresentando uma histologia renal normal. Este distúrbio denomina-se Síndrome Hepato-Renal (SHR) e representa a fase final de uma diminuição gradual na perfusão renal causada pela intensa vasoconstrição da sua circulação, provocando uma redução acentuada na Taxa de Filtração Glomerular (TFG). Apesar de ser um distúrbio conhecido há mais de 50 anos, nenhum tratamento efectivo era aplicado até há pouco tempo ⁽¹⁾.

1.1. Patofisiologia

O que mais caracteriza a patofisiologia da Síndrome Hepato-Renal (SHR) é a vasoconstrição que ocorre ao nível da circulação renal. O mecanismo associado a esta alteração não está totalmente esclarecido, podendo ser multifactorial, envolvendo distúrbios na função circulatória e mecanismos vasoactivos, renais e sistémicos ^(2, 3).

A hipertensão portal é o principal evento predisponente à vasodilatação arterial, provavelmente relacionada com o aumento dos níveis de agentes vasodilatadores, tal como óxido nítrico, monóxido de carbono e citocinas, entre outros. A vasodilatação, que ocorre principalmente no leito esplâncnico, provoca uma diminuição no volume de sangue arterial efectivo e, por sua vez, uma actividade aumentada dos sistemas vasoconstritores ⁽⁴⁾.

Como resultado, há uma diminuição na perfusão renal e na Taxa de Filtração Glomerular (TFG) apesar da função tubular se manter preservada, contrariamente ao que ocorre na Necrose Tubular Aguda (NTA), na qual a diminuição da função renal está associada a alterações graves e estruturais no sistema tubular. Os sistemas vasoconstritores provocam também retenção de sódio (Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona) e água (hormona anti-diurética). Nos estadios iniciais da doença, a vasoconstrição aumentada equilibra-se com a vasodilatação arterial. No entanto, à medida que a doença vai progredindo, a perfusão renal deixa de poder ser mantida, levando à retenção de água e sódio em excesso e à formação de ascite, acabando por causar vasoconstrição grave e SHR nos últimos estádios da doença. Ocorre também

vasoconstrição noutros leitos vasculares, incluindo membros e cérebro. Por outro lado, na área esplâncnica este fenómeno não acontece, devido à produção exagerada de substâncias vasodilatadoras ⁽⁴⁻⁸⁾.

1.2. Diagnóstico

O diagnóstico de SHR é de exclusão. Todos os seguintes critérios têm que estar presentes para que este diagnóstico possa ser estabelecido ⁽²⁾:

- Doença hepática aguda ou crónica associada a disfunção hepática avançada e hipertensão portal;
- Baixa TFG, com uma concentração de creatinina plasmática $>1,5\text{mg/dl}$ ou uma “clearance” da creatinina de 24h $<40\text{ml/min}$;
- Ausência de choque, infecção bacteriana, perdas de fluído e tratamento actual ou recente com agentes nefrotóxicos;
- Ausência de melhoria sustentada na função renal (diminuição da concentração de creatinina plasmática para $1,5\text{mg/dl}$ ou menos, ou aumento da “clearance” da creatinina para 40 ml/min ou mais) após administração de diuréticos e expansão de volume plasmático com $1,5\text{L}$ de solução salina isotónica;
- Proteinúria $<500\text{mg/dia}$;
- Ausência de evidência de uropatia obstrutiva ou doença do parênquima renal na ecografia.

Outros critérios que estão frequentemente presentes, mas que não são necessariamente diagnósticos, são:

- Volume urinário $<500\text{ml/dia}$;
- Sódio urinário $<10\text{meq/L}$;
- Osmolaridade urinária $>$ osmolalidade plasmática;
- < 50 eritrócitos na urina por campo de alta ampliação;
- Concentração de sódio sérico $<130\text{meq/l}$.

A característica principal num doente com SHR é Insuficiência Renal, apesar de muitos doentes terem outras manifestações, tal como desequilíbrios hidroelectrolíticos, complicações infecciosas e cardiovasculares ⁽²⁾.

A SHR é normalmente suspeitada quando ocorre um aumento na ureia ou creatinina plasmática. Em alguns doentes, esta elevação pode mesmo ser súbita e rapidamente progressiva, apresentando oligo-anúria progressiva. Noutros, este aumento é moderado, sem ou com pouca tendência a progredir, pelo menos a curto prazo. Estes dois padrões distintos definem dois tipos clínicos de SHR ⁽⁹⁾.

O tipo 1 caracteriza-se por ser uma forma aguda de SHR, na qual a insuficiência renal (IR) ocorre espontaneamente em indivíduos com doença hepática grave e é rapidamente progressiva. Caracteriza-se por uma redução significativa na função renal, ou seja, um aumento de 100% na creatinina plasmática alcançando um valor superior a 2,5mg/dl, ou uma redução de 50% na “clearance” de creatinina de 24horas para menos de 20ml/min, num intervalo de 2 semanas. Estes doentes normalmente apresentam uma TFG <20ml/min e uma concentração de creatinina plasmática muito elevada (aproximadamente 2,9mg/dl) ⁽²⁾. Este tipo de SHR tem um prognóstico reservado, com 80% de mortalidade em 2 semanas. No entanto, a função renal pode melhorar espontaneamente após recuperação da função hepática ⁽¹⁰⁾.

O tipo 2 ocorre frequentemente em doentes com ascite nada ou pouco responsiva a diuréticos. A IR tem uma progressão relativamente lenta, que pode ocorrer ao longo de meses após várias semanas/meses com uma concentração plasmática de creatinina estável, alcançando aí os critérios de classificação para tipo 1. Uma diferença clinicamente importante é que o tipo 2 tem uma sobrevida a curto-prazo mais favorável que o tipo 1 ⁽²⁾.

Para além da IR, estes doentes têm retenção de sódio, que aquando do diagnóstico, já se encontra presente e bastante elevada. Este balanço de sódio positivo traduz-se por um aumento de peso, como consequência do aumento do volume ascítico e edemas periféricos. A hiponatremia é praticamente universal, pelo que, se num doente cirrótico com IR, a concentração de sódio plasmática for normal, o diagnóstico de SHR é muito pouco provável ⁽¹¹⁾. A hipercalémia é também um distúrbio frequente, apesar de moderada na maioria dos casos; no entanto, as concentrações de potássio devem ser monitorizadas com frequência e a hipercalémia, se presente, tratada agressivamente, de modo a evitar complicações cardíacas. A acidose metabólica é um distúrbio pouco frequente excepto nos doentes que desenvolvem infecções graves ⁽¹²⁾.

O sistema cardiovascular é também gravemente afectado, apresentando estes doentes uma diminuição da Resistência Vascular Sistémica (RVS) e uma Pressão Arterial Média (PAM) muito baixa, apesar da activação dos mecanismos vasoconstritores, do Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA) e do Sistema

Nervoso Simpático. O débito cardíaco também se encontra aumentado, apesar da pressão arterial baixa, mas estável (PAM de aproximadamente 70mmHg). O edema pulmonar, que é uma complicação frequente e grave da IR Aguda na ausência de doença hepática, é muito raro na SHR ⁽¹²⁾.

Infecções bacterianas graves, como septicemia, Peritonite Bacteriana Espontânea (PBE) e pneumonia, são complicações frequentes e causas *major* de morte ⁽¹²⁾.

A maioria destes doentes apresenta sinais e sintomas de insuficiência hepática avançada e de hipertensão portal, principalmente icterícia, distúrbios da coagulação, má nutrição e Encefalopatia Hepática (EH). A presença de ascite é universal ⁽¹²⁾.

1.3. Factores Precipitantes

Em alguns doentes, o SHR desenvolve-se espontaneamente sem qualquer causa identificável, enquanto que noutros ocorre em estreita relação cronológica com alguns factores precipitantes causadores de disfunção circulatória e consequente hipoperfusão renal. É nestas situações que o diagnóstico de SHR pode ser difícil de colocar pois, por definição, acima mencionada, exige exclusão de choque, infecção bacteriana, perdas de fluído e tratamento actual ou recente com agentes nefrotóxicos.

A PBE ocorre por infecção do líquido ascítico, na maioria dos casos por bactérias Gram-negativas de origem entérica, na ausência de infecção dos órgãos intra-abdominais e sem haver evidência de perfuração intestinal. Cerca de 20% desenvolvem SHR durante ou imediatamente após a infecção, na maioria dos casos do tipo 1 ⁽¹²⁾. As infecções bacterianas ocorrem em cerca de 50% dos doentes com varizes hemorrágicas e a profilaxia antibiótica aumenta a sobrevida em 10%. Os doentes que tiveram um episódio anterior de PBE têm uma probabilidade de 68% de recorrência em 1 ano, o que comporta uma probabilidade de 33% de desenvolver insuficiência renal ^(13, 14). Nestes doentes, a administração de albumina intravenosa (IV) na altura do diagnóstico da infecção (1,5g/Kg) e outra dose (1,0g/Kg) ao 3º dia pode reduzir quer a incidência de IR quer a mortalidade durante o internamento e nos três primeiros meses ⁽¹⁵⁾.

Um outro factor precipitante bem conhecido é a realização de paracenteses sem expansão de volume plasmático. Mais de 15% dos doentes com ascite desenvolvem SHR quando grandes volumes de líquido ascítico são removidos (mais de 5 litros) sem a administração de expansores plasmáticos ⁽¹²⁾. Nestes doentes, é recomendada a reposição de fluidos sob a forma de albumina com baixo teor de sal (8 g/litro de líquido ascítico removido) ⁽¹⁶⁾.

O uso criterioso de diuréticos e evitar fármacos nefrotóxicos é importante na diminuição da incidência de SHR em doentes com insuficiência hepática: 33% dos doentes com cirrose e ascite desenvolvem Necrose Tubular Aguda (NTA) e SHR durante o uso de aminoglicosídeos, sendo esta taxa de 3-5% na população geral. O uso de anti-inflamatórios não-esteroides (AINEs) deve também ser evitado ⁽¹⁷⁾.

Por fim, a IR manifesta-se em cerca de 10% dos doentes com cirrose e sangramento gastrointestinal concomitante. Contudo, uma proporção significativa destes episódios deve-se à NTA relacionada com o choque hipovolémico e não ao SHR ⁽¹⁸⁾.

1.4. Diagnóstico diferencial

Na maioria dos casos, o diagnóstico diferencial inclui essencialmente a NTA e outras causas de doença pré-renal ⁽¹⁹⁾.

Doentes cirróticos podem desenvolver NTA após um período de terapia com aminoglicosídeos, administração de agentes de radiocontraste, ou um episódio de sepsis ou sangramento ^(2, 20). Suspeita-se de NTA quando há uma história sugestiva e uma rápida subida na concentração da creatinina plasmática, ao contrário do que acontece no SHR, onde esta subida é gradual. Na NTA a Fração de Excreção de Sódio (FE Sódio) é superior a 2% e cilindros com células epiteliais e granulares estão presentes no sedimento. No entanto, a FE Sódio pode manter-se abaixo de 1% nos pacientes cirróticos devido à isquemia renal persistente provocada pela doença hepática ⁽²¹⁾.

O SHR pode ser considerado uma doença pré-renal, na medida em que os rins têm uma histologia normal e têm sido utilizados com sucesso em transplantes renais. No entanto, a diminuição da perfusão renal pode ser também uma consequência de perdas gastrointestinais, sangramento, ou terapia com diuréticos ou AINEs. Por esta razão, para que o diagnóstico de SHR possa ser estabelecido, é necessária a eliminação destas como possíveis causas, e que a função renal se mantenha diminuída ou ausente ⁽²⁰⁾.

1.5. Prognóstico

Entre todas as complicações da cirrose hepática, o SHR tem o pior prognóstico. A sobrevida é muito curta e a recuperação espontânea é rara. O principal factor determinante do prognóstico é o tipo de SHR. No tipo 1, a sobrevivência hospitalar é cerca de 10% e a sobrevida média após o diagnóstico é aproximadamente 2 semanas. Por outro lado, os doentes com tipo 2 têm uma sobrevida média de 6 meses. O

segundo factor mais importante é a gravidade da doença hepática. Os doentes com uma classificação de Child-Pugh classe C têm um prognóstico bem mais reservado do que os doentes com um Child-Pugh classe B ^(22, 23). Alguns estudos sugerem que o grau de IR é também um determinante importante na sobrevida ^(22, 23). A taxa de recuperação da função renal quando ocorre recuperação da função hepática é incerta. Contudo, uma percentagem importante dos doentes submetidos a diálise e que sobreviveram até à realização de transplante hepático recuperaram a função renal ⁽²⁴⁾.

2. TRATAMENTO DO SÍNDROME HEPATO-RENAL

O tratamento do SHR pode ser dividido em médico e cirúrgico através do recurso ao transplante, sendo este último o mais benéfico. Os métodos actuais são usados como uma ponte para o transplante hepático, apesar de muitos dos doentes não sobreviverem o tempo suficiente para que isso possa acontecer. Após instituídas medidas gerais de suporte hemodinâmico, o tratamento farmacológico é o passo inicial; no entanto, não existe consenso para o fármaco de 1ª linha. Há numerosos agentes que foram e têm sido investigados para o tratamento do SHR, com o objectivo principal de reverter a vasodilatação esplâncnica característica da doença. Normalmente, o tratamento farmacológico baseia-se numa combinação de agentes vasoconstritores e albumina para aumentar a sua eficácia ^(1, 25).

2.1. Tratamento inicial não-farmacológico

A função renal raramente recupera na ausência de restabelecimento da função hepática. O objectivo no tratamento nestes doentes é excluir problemas reversíveis ou potencialmente tratáveis (principalmente hipovolemia) e apoiar o doente até que ocorra recuperação hepática (por exemplo, na hepatite alcoólica), regeneração hepática (insuficiência hepática aguda), ou transplante. O tratamento na SHR é dirigido no sentido de reverter as alterações hemodinâmicas induzidas pela diminuição da pressão de perfusão renal resultantes da estimulação do sistema nervoso simpático e pela produção e secreção aumentadas de agentes vasoconstritores renais ⁽²⁶⁾.

Nos cirróticos, a insuficiência renal é frequentemente secundária à hipovolemia (sangramento gastrointestinal ou uso de diuréticos), AINEs, ou sepsis. Os factores precipitantes devem ser reconhecidos e tratados e os fármacos nefrotóxicos descontinuados ⁽²⁶⁾.

A optimização da hemodinâmica renal é também fundamental. Se a PAM for baixa (< ou = a 70mmHg), deverá ser aumentada para aproximadamente 85-90mmHg ou aumentar a diurese através da administração de um fármaco vasoconstrictor. A Vasopressina, Ornipressina, Terlipressina ou Noradrenalina, têm sido utilizadas com algum sucesso ⁽²⁶⁾.

A drenagem de líquido ascítico pode melhorar temporariamente a hemodinâmica e função renal por provocar uma diminuição na pressão venosa, apesar de também poder provocar uma queda moderada na pressão arterial. No entanto, não existem evidências suficientes que apoiem esta abordagem ⁽²⁶⁾.

2.2. Tratamento farmacológico

Todos os fármacos que têm sido investigados na SHR têm o objectivo comum de aumentar a perfusão renal. Uma das principais dificuldades tem sido encontrar um agente que actue exclusivamente na circulação esplâncnica, pois a entrada destes fármacos na circulação sistémica pode agravar ainda mais a vasoconstrição renal já presente. Tem havido um grande entusiasmo por este tipo de agentes; no entanto, o número de doentes estudados é pequeno, a mortalidade mantém-se elevada e não há registos de estudos randomizados controlados por placebo realizados recentemente. A SHR é claramente uma marca de disfunção hepática e estes agentes são provavelmente melhor utilizados como uma ponte para o transplante ⁽²⁶⁾. Por isso, na decisão de utilizar estes fármacos deve-se ter em conta se o doente tem ou não condições de ser candidato a transplante, uma vez que os doentes que não satisfaçam estes critérios podem estar a ser tratados indevidamente, prolongando apenas o seu processo de morte, numa altura em que os cuidados paliativos seriam mais indicados; no entanto, a dúvida sobre que doentes beneficiam do tratamento farmacológico continua instalada ⁽²⁶⁾.

Os únicos agentes efectivos no tratamento da SHR actualmente disponíveis são os agentes vasoconstritores. O seu uso causa uma melhoria da função circulatória por causar vasoconstrição do leito arterial esplâncnico que se encontra extremamente dilatado, suprimindo os sistemas vasoconstritores endógenos, resultando num aumento da perfusão renal. Dois tipos de fármacos têm sido utilizados: os análogos da vasopressina (Ornipressina e Terlipressina) que actuam nos receptores V1 da hormona anti-diurética (ADH), e os agonistas alfa-adrenérgicos (Norepinefrina e Midodrina) que actuam nos receptores alfa1-adrenérgicos presentes nas células musculares lisas vasculares ⁽²⁷⁾. Em quase todos os estudos realizados, ambos os

agentes são administrados em combinação com albumina intravenosa, que parece melhorar a sua eficácia ⁽²³⁾.

2.2.1. Ornipressina

A Ornipressina é um análogo da vasopressina que induz preferencialmente vasoconstrição da circulação esplâncnica provocando um aumento na pressão de perfusão renal. Estes efeitos causam uma diminuição proporcional na renina e angiotensina plasmática, aumentando a TFG e a FE Sódio ⁽²⁸⁾. Foi realizado um estudo com 20 doentes com SHR submetidos durante 2 horas a uma administração de 6IU/h de Ornipressina; em 11 destes doentes verificou-se uma queda significativa na concentração de renina plasmática e um aumento na Pressão Arterial; nestes mesmos doentes, a adição de Dopamina à Ornipressina não teve qualquer efeito benéfico ⁽²⁹⁾. Realizou-se outro estudo no qual foi utilizado uma combinação de Ornipressina e albumina. Observou-se que a administração prolongada desta associação provocou um aumento na PAM e normalização da função renal, acompanhada de uma diminuição significativa nas concentrações de renina e aldosterona plasmáticas, concentração de noradrenalina e um aumento do Péptido Natriurético Auricular. Não houve recidiva da doença nos doentes que completaram 15 dias de tratamento. Contudo, em alguns doentes ocorreram graves efeitos adversos, tal como colite isquémica, extrasístoles ventriculares assintomáticas, e bacteriemia por Infecção do Trato Urinário. Apesar de ser um agente efectivo, a sua utilização não é recomendada pelas complicações isquémicas que provoca em mais de 33% dos doentes ⁽³⁰⁾.

2.2.2. Terlipressina

Este fármaco é um vasoconstrictor análogo da vasopressina que tem demonstrado ser benéfico no tratamento da SHR. Apesar de a TFG raramente alcançar níveis normais, um curto período de tratamento com Terlipressina melhora a função renal em até 65% dos doentes com SHR tipo1. A efectividade da Terlipressina é provavelmente aumentada com a administração concomitante de albumina. Ocorre recidiva da doença em cerca de 20% dos doentes previamente tratados, apesar de um novo tratamento ser normalmente efectivo ⁽³¹⁾. Na maioria dos casos, a hiponatrémia dilucional associada à doença melhora com o tratamento e os efeitos secundários adversos graves são pouco comuns (5-10%), o que permite a continuação do tratamento nos doentes responsivos ⁽³¹⁾. Os doentes que apresentam recuperação completa demonstram um aumento na sobrevida a curto prazo; no entanto, a sobrevida a longo prazo não parece ser alterada, sendo necessária a realização de novos estudos. Não obstante, a administração de Terlipressina para melhorar a função

renal é uma importante ponte para os doentes candidatos a transplante hepático. Apenas alguns doentes com o SHR tipo 2 conseguiram ser tratados com Terlipressina e albumina. Na maioria dos casos observou-se normalização da creatinina plasmática, mas, ao contrário do que acontece com o tipo 1, há recorrência da IR ⁽³¹⁾. Uma vez que a sua administração associada à albumina demonstrou aumentar a sobrevida e reverter a função renal, poderá ser considerada como tratamento de primeira linha nos doentes com SHR tipo 1 ⁽³²⁾. No entanto, este agente não está disponível em alguns países e o seu custo é elevado, o que limita a sua utilização em algumas partes do mundo ⁽¹²⁾. Uma administração de 0,5-2,0 mg em bólus IV a cada 4-6 horas com uma duração máxima de 15 dias associada a albumina tem sido associada a uma recuperação renal completa em 50-75% dos doentes; os doentes idosos, um *score* de Child-Pugh >13 ou a não administração concomitante de albumina têm uma resposta menos efectiva ao tratamento ^(22, 23).

2.2.3. Midodrina e Octreotida

A Octreotida é um análogo da somatostatina que tem efeito na hemodinâmica esplâncnica. A Midodrina é um agonista selectivo alfa1-adrenérgico e tendo, portanto, efeitos simpaticomiméticos. A terapêutica combinada com estes dois agentes pode ser efectiva e segura nos doentes com SHR ⁽³³⁾. Sendo a Midodrina um agente vasoconstrictor sistémico e a Octreotida um inibidor da libertação de vasodilatadores endógenos, a sua combinação resultaria numa melhoria da hemodinâmica renal e sistémica. No entanto, mais estudos precisam de ser realizados para verificar a viabilidade da sua utilização ⁽³³⁾. A utilização da Octreotida em monoterapia não parece ser benéfica ⁽³⁴⁾. Apesar dos poucos estudos realizados para avaliar a eficácia destes fármacos, uma posologia sugerida seria 100-200µg subcutânea (SC) 3 vezes por dia para a Octreotida e 7,5-12,5mg posologia oral (PO) 3 vezes por dia para a Midodrina até atingir uma subida de pelo menos 15mmHg na PAM e uma concentração plasmática de creatinina <1,5mg/dl ^(35, 36).

2.2.4. Noradrenalina

A utilização deste fármaco é uma possível alternativa ao uso da Terlipressina, uma vez que é mais barato e mais disponível nos centros médicos, e aparentemente tão efectivo quanto a Terlipressina ⁽³⁷⁾. Há muito poucos dados disponíveis sobre a sua eficácia e efeitos laterais nos doentes com SHR; no entanto, um estudo realizado com 12 doentes com SHR tipo 1 tratados com Noradrenalina associada a albumina

reportou uma taxa de recuperação de 83% e uma redução significativa na concentração plasmática de creatinina. Uma administração de 0,5-3,0mg/h IV durante 15 dias seria uma posologia possível ⁽³⁷⁾.

2.2.5. Misoprostol

A vasodilatação renal pode ser directamente induzida através da administração combinada de albumina e altas doses orais de Misoprostol, um análogo das prostaglandinas ^(38, 39). Existem apenas dados preliminares e pouco consistentes relatando a eficácia desta combinação, pelo que o uso deste agente não pode ser recomendado para o tratamento da SHR.

2.2.6. N-acetilcisteína

Num estudo realizado em 12 doentes com SHR, aos quais foi administrado N-acetilcisteína IV durante 5 dias, demonstrou-se um aumento significativo na FE Sódio, na “clearance” da creatinina e no débito urinário, com ausência de efeitos laterais e uma sobrevida de 67 e 58% no primeiro e terceiro mês, respectivamente. Foi sugerido que o seu efeito na SHR seria uma consequência da diminuição na vasodilatação esplâncica e na produção de Óxido Nítrico ⁽⁴⁰⁾. São necessários mais estudos para que este tratamento possa ser recomendado.

2.3. Shunt Porto-sistémico Transjugular Intra-hepático (TIPS)

Existem apenas alguns estudos que avaliam o papel da TIPS no SHR. Nestes estudos observou-se uma supressão importante dos sistemas endógenos vasoactivos, particularmente do SRAA, e uma redução dos níveis de creatinina plasmática, principalmente nos doentes com tipo 1; no entanto, esta taxa de redução da creatinina plasmática é mais lenta do que a que ocorre após administração de Terlipressina e albumina. A recorrência da doença é rara, desde que não haja qualquer anomalia no *shunt*, mas a Encefalopatia Hepática é uma complicação frequente, ainda que esta possa ser controlada clinicamente ⁽³¹⁾. A TIPS quase sempre induz uma redução do volume ascítico. A sobrevida média após a TIPS é entre 2 a 4 meses, resultando provavelmente num aumento da sobrevida. Apesar de poder melhorar a função renal e a ascite refractária nos doentes com SHR tipo 2, o seu efeito nestes doentes é ainda desconhecido ⁽³¹⁾. A principal limitação deste método é a sua contra-indicação nos doentes com insuficiência hepática grave (Child-Pugh > 12) ou Encefalopatia Hepática grave, aumentando o risco de insuficiência hepática irreversível ou Encefalopatia Hepática crónica ⁽⁴⁾. Tem havido pouca investigação sobre o mecanismo pelo qual a TIPS exerce efeitos benéficos nos doentes com SHR. Contudo, ocorre diminuição da

hipertensão portal existente, que tem um papel fundamental na patogénese da vasodilatação arterial esplâncnica. Para além disso, associa-se a um aumento do débito cardíaco e uma expansão do volume sanguíneo sistémico ⁽³¹⁾.

Até que sejam realizados mais estudos comparativos, os agentes vasoconstrictores parecem ser o tratamento de escolha, uma vez que apesar de uma eficácia semelhante, são mais acessíveis e envolvem menores custos. Para além disso, os efeitos benéficos do TIPS em reduzir as taxas de recorrência de ascite e a progressão do SHR tipo 1 deve ser balanceado com o seu baixo contributo para o aumento da sobrevida, maior risco de Encefalopatia Hepática e os seus custos elevados ⁽¹²⁾. Sendo assim, o recurso a este método deve ser considerado nos doentes que não podem utilizar agentes vasoconstrictores ⁽⁴⁾.

2.4. Transplante

O transplante hepático é considerado o tratamento de escolha nos doentes com cirrose avançada com ou sem SHR. A função renal é quase sempre recuperada após o transplante. Um transplante simultâneo de fígado e rim pode ser necessário naqueles doentes com SHR grave ou prolongado ⁽⁴¹⁾.

O prognóstico imediato pós-transplante é dependente de vários factores, incluindo a função renal pré-operatória e as condições hemodinâmicas do doente durante e após o procedimento. A disfunção renal pré-transplante é um importante marcador de mau prognóstico, relacionando-se com a persistência de circulação hiperdinâmica após o transplante e à susceptibilidade destes doentes à nefrotoxicidade com Ciclosporina ou Tacrolimus. Há quase sempre uma diminuição da função renal no período pós-operatório imediato, sendo necessário o recurso a Técnicas de Substituição Renal em 35% dos casos ⁽⁴²⁾. A Ciclosporina, o Tacrolimus e outros agentes nefrotóxicos devem ser evitados até que haja evidência de recuperação da função renal. As alterações hemodinâmicas e neurohormonais associadas ao SHR desaparecem no final do primeiro mês após o transplante ⁽⁴³⁾. Estes doentes enfrentam um maior número de complicações e maior tempo de permanência numa Unidade de Cuidados Intensivos quando comparados com os doentes transplantados sem SHR prévio ⁽⁴¹⁾.

O transplante combinado de fígado e rim é reservado para aqueles com disfunção renal irreversível, necessidade de hemodiálise por mais de 8 semanas ou doença renal primária progressiva ^(44, 45). Sendo o transplante hepático um procedimento complexo, nos doentes com insuficiência renal pré-operatória é necessário um apoio renal intra-operatório sob a forma de Hemodiálise Contínua Venovenosa (HDCVV)

para que todo este processo seja bem sucedido ⁽⁴⁶⁾. A HDCVV intra-operatória é bem tolerada e não necessita de anticoagulação ⁽⁴⁷⁾.

2.5. Terapias de Suporte Artificial

2.5.1. Terapias de Substituição Renal (TSR) extra-corporais

2.5.1.1. Hemodiálise Intermitente (HDI)

Durante muitos anos, a HDI era a única opção de tratamento nos doentes com Insuficiência Renal Aguda (IRA), tratados numa Unidade de Cuidados Intensivos. Um dos problemas deste tipo de diálise é que não pode ser usada em doentes com grave instabilidade hemodinâmica, como acontece no SHR ⁽⁴⁸⁾. A hemodiálise baseia-se essencialmente na difusão, uma vez que há uma passagem de solutos através da membrana devido ao gradiente de concentração entre o sangue e o dialisado. Em todo este processo, o total de solutos transportado por unidade de tempo depende principalmente do seu peso molecular, das propriedades da membrana, do fluxo de dialisado estabelecido bem como do fluxo do sangue no dialisador. Por causa deste fenómeno difusivo e da alta taxa de fluxo de dialisado, a hemodiálise é altamente efectiva na remoção de pequenas moléculas, permitindo assim um tratamento intermitente. Na hemodiálise convencional, a taxa de fluxo do dialisado é habitualmente de 500-800 mL/min ⁽⁴⁹⁾. A HDI é realizada usando um acesso venovenoso durante sessões de 3 a 4 horas, em intervalos de dias variáveis (normalmente, 3 a 4 vezes por semana). Como tal, o processo hemodialítico é tecnicamente complexo e precisa de ser realizado por uma equipa de enfermagem altamente qualificada e especializada ⁽⁴⁹⁾.

2.5.1.2. Técnicas Contínuas de Substituição Renal (TCSR)

As TCSR são realizadas de uma forma contínua utilizando um acesso vascular arteriovenoso ou venovenoso (sendo este o mais utilizado) e uma taxa de fluxo sanguínea bastante mais lenta comparativamente com a HDI ⁽⁵⁰⁾. Na maioria das vezes esta técnica é utilizada exclusivamente numa Unidade de Cuidados Intensivos. As submodalidades mais comumente aplicadas das TCSR são a Hemofiltração Contínua Venovenosa (HCVV), a Hemodiálise Contínua Venovenosa (HDCVV) e a Hemodiafiltração Contínua Venovenosa (HDFCVV) ⁽⁵⁰⁾. As figuras 1 e 2 (adaptadas de *Daugirdas J, Handbook of Dialysis, Third Edition*) apresentam um esquema ilustrativo destas técnicas. A Hemofiltração baseia-se no princípio de convecção, pelo que o

plasma é filtrado juntamente com moléculas de pequeno e médio tamanho dissolvidas na água plasmática. O transporte não é dependente do tamanho, desde que o peso molecular seja inferior ao “cutoff” da membrana ⁽⁵¹⁾. A quantidade total de soluto transportada por unidade de tempo é, por isso, unicamente dependente do total de plasma ultrafiltrado e do coeficiente de filtração da membrana. O volume do ultrafiltrado é continuamente substituído, exigindo a sua reposição *on-line* para manutenção de volemia ⁽⁵¹⁾. Uma vez que comparada com os métodos difusivos a “clearance” das substâncias de baixo peso molecular é mais baixa, a hemofiltração é realizada continuamente entre 18 a 24 horas por dia ⁽⁵¹⁾. Sendo a remoção de solutos mais lenta nas TCSR, é necessário o recurso a anticoagulação contínua; para além disso, envolve uma exposição constante a um circuito extracorporal, o que poderá ter como consequência uma depleção de nutrientes, níveis subterapêuticos de antibióticos, ou mesmo infecção ⁽⁵⁰⁾.

A Diálise Sustentada de Baixa Eficiência (SLED - *Slow Low Efficiency Dialysis*) é considerada uma técnica híbrida de HDI e TCSR; é administrada utilizando tecnologia de diálise convencional, mas as sessões decorrem tipicamente entre 8-12h usando taxas de fluxo de sangue e dialisado intermédias entre as prescritas na HDI e TCRR ^(12, 52).

A Tabela 1, em anexo, compara as principais características de cada uma das técnicas descritas.

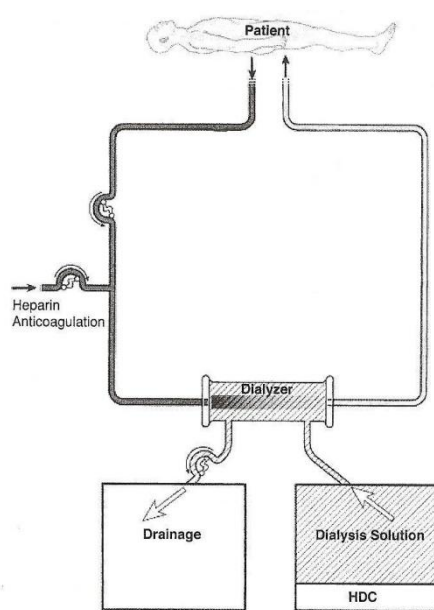


Figura 1. Hemodiálise Contínua (HDC).

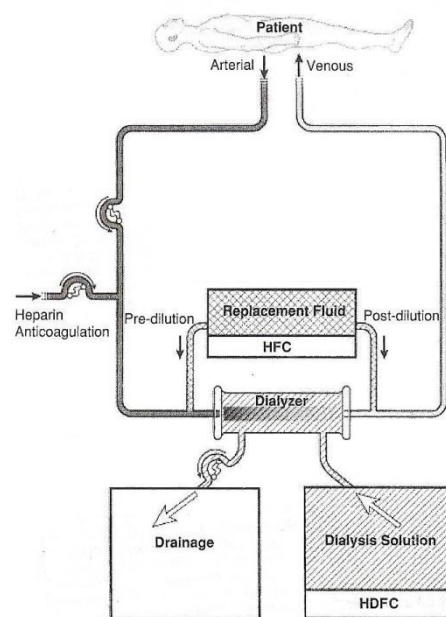


Figura 2. Hemofiltração (HFC)/Hemodiafiltração Contínuas (HDFC).

2.5.1.3. Hémodiálise Intermitente (HDI) versus Técnicas Contínuas de Substituição Renal (TCSR)

O início das TSR é controverso em doentes com SHR não tratados e não candidatos a transplante hepático, devido à baixa sobrevida e elevadas taxas de morbilidade e mortalidade associadas a estas técnicas. Contudo, a mortalidade é ainda mais elevada em doentes com SHR e que não são submetidos a TSR ^(53, 54).

Num estudo retrospectivo, 7 (44%) dos 16 doentes com SHR e que receberam TSR sobreviveram, comparativamente com 1 (10%) de 10 doentes não submetidos a estas técnicas (55). No entanto, o prolongamento da sobrevida destes doentes tem que ser relacionada com a morbilidade e tempo de estadia hospitalar, tendo em conta que 33% dos dias de vida que se ganham são passados no hospital. Por isso, a decisão de iniciar TSR nestes doentes deve ser individualizada⁽⁵⁶⁾.

Naqueles doentes que aguardam transplante hepático e que não respondem ao tratamento farmacológico e ao TIPS ou que desenvolvem hipervolemia, acidose metabólica grave ou hipercalémia refractária as TSR extra-corporais podem ser consideradas e utilizadas como ponte para o transplante, apesar de que a eficácia, segurança e melhor método de TSR a utilizar ainda não foram estudados convenientemente.

Dois estudos concluíram que as TCSR são melhor toleradas do que a HDI pois proporcionam uma maior estabilidade cardiovascular, correcção da hiponatrémia e menores flutuações na pressão intracraniana. Uma outra vantagem é a remoção de citocinas inflamatórias implicadas na patogenia da SHR (TNF-alfa e IL-6) ^(57, 58).

Um outro trabalho publicado verificou uma sobrevida pós-transplante de 90% em 10 doentes com SHR submetidos a HDI pré-operatória. O mesmo autor verificou noutro estudo, entre 18 doentes tratados com TCSR, uma sobrevida de 73,6% no 1º ano pós-transplante, menor que o grupo anterior. Outro trabalho com 102 doentes cirróticos com IRA, dos quais 48% tinham SHR, e que estavam à espera de transplante hepático e tratados com TSR, mostrou uma mortalidade aumentada naqueles submetidos a TCSR comparada aos tratados com HDI (78 e 50%, respectivamente) ⁽⁵⁹⁾. No entanto, os doentes tratados com técnicas contínuas apresentavam maior gravidade da doença. Os autores concluíram que as TSR ainda se justificam na SHR tendo em conta que a taxa de mortalidade é comparável com doentes com IRA não cirróticos ⁽⁵⁹⁾.

A contrapor estes resultados, um outro estudo com 30 doentes com SHR e que esperavam transplante hepático não estabeleceu vantagens relacionadas com as

TCSR. 8 dos doentes (53%) submetidos a HDI (sem ventilação mecânica) apresentaram uma sobrevida de 30 dias, contrariamente aos que foram tratados com TCSR (com ventilação mecânica), onde nenhum deles sobreviveu neste tempo. O autor concluiu que as TCSR nos doentes com SHR ventilados mecanicamente não é vantajosa ⁽⁶⁰⁾.

Apesar de não se terem comprovado maiores benefícios das TCSR em relação à HDI tem-se verificado uma tendência para a maior utilização da TCSR em detrimento da HDI.

Estudos realizados verificaram uma maior estabilidade hemodinâmica assim como uma remoção mais efectiva de fluidos através da HDCVV em relação à HDI. Esta instabilidade pode ser agravada pela hipotensão intra-dialítica durante a HDI, pelo que a TCSR estará relacionada com uma recuperação mais provável da função renal. São poucos os estudos que comparam as outras modalidades de TSR ⁽⁶¹⁾. Contudo, as terapias “híbridas” têm demonstrado uma estabilidade hemodinâmica semelhante à que é oferecida pela TCSR ⁽⁶¹⁾.

Não havendo protocolos específicos para a escolha da TSR ideal, esta terá que ser pensada e escolhida mediante a situação clínica de cada doente, pela experiência da equipa médica e de enfermagem e pela disponibilidade de equipamento específico de cada modalidade ⁽⁶¹⁾.

A Tabela 2, em anexo, apresenta as potenciais vantagens das TCSR.

2.5.2. Técnicas de Substituição Renal não-extracorporais

2.5.2.1. Diálise Peritoneal

A substituição renal dos doentes com SHR é frequentemente efectuada em Unidades de Cuidado Intensivos. No entanto, após o período hospitalar crítico, o doente que sobrevive e mantém tratamento ambulatorio da cirrose cursando com insuficiência renal crónica (pré ou pós-transplante) deve merecer uma orientação individualizada na prescrição de diálise. Os doentes com cirrose e ascite apresentam desafios únicos aquando da iniciação da terapia dialítica, pois, na maioria das vezes têm coagulopatia adquirida, o que aumenta o risco de sangramento durante a colocação do acesso para diálise ⁽⁶²⁾. As alterações abruptas na hemodinâmica durante os tratamentos hemodialíticos são na maioria das vezes dificilmente tolerados devido à disfunção hepatorenal fisiológica existente, vasodilatação sistémica, aumento do débito cardíaco e à PAM diminuída ⁽⁶³⁾. São susceptíveis a alterações a nível mental consequentes ao

estabelecimento de Encefalopatia Hepática e edema cerebral, podendo este último ser exacerbado pela rápida descida na osmolaridade plasmática que ocorre durante a hemodiálise ⁽⁶⁴⁾.

Um estudo comparou 21 doentes cirróticos em Diálise Peritoneal (DP) e 41 doentes sem doença hepática também em DP. A sobrevida e taxas de hospitalização em ambos os grupos foram semelhantes e nenhum dos doentes cirróticos desenvolveu hipertensão, mas demonstraram tendência para uma menor utilização do ferro e eritropoetina intravenosos e maiores taxas de subnutrição: 11 destes doentes continuaram em PD durante mais de 1 ano e 8 foram seguidos por mais de 2 anos ⁽⁶⁵⁾. Um outro grupo de investigação concluiu num estudo realizado com 8 doentes cirróticos que a DP é o melhor tratamento actual para doentes cirróticos com ascite e que necessitam de diálise ⁽⁶⁶⁾. Um outro grupo estudou 9 cirróticos em DP, tendo concluído que esta técnica pode ser utilizada com sucesso para tratar a doença renal em fase terminal em doentes com insuficiência hepática crónica e ascite ⁽⁶⁷⁾.

Estes relatos sugerem que o prognóstico em doentes cirróticos e com ascite pode ser favorável sob regimes de DP. Para além disso, existem também autores que defendem que a DP melhora a função imunitária, diminui o risco de sangramento de varizes gastrointestinais, previne a diminuição da função renal durante a PBE ⁽⁶⁸⁾, é uma possível fonte de calorias ⁽⁶⁹⁾ e que o dialisado pode diminuir a perda proteica que ocorre na ascite ⁽⁷⁰⁾.

Finalmente relevam-se as vantagens de uma terapêutica domiciliária, pois a DP permitirá uma potencial melhor qualidade de vida no tempo limitado de sobrevida.

2.5.3. Terapias de Substituição Renal e Hepática Combinadas

O aumento da concentração dos metabolitos que são normalmente excretados da circulação por um fígado funcionante parece ser um dos mecanismos mais importantes que leva à Encefalopatia Hepática, IR, circulação hiperdinâmica com hipotensão sistémica, insuficiência hepática e morte. Estes metabolitos encontram-se quase todos fortemente ligados às proteínas, sendo a mais importante a Albumina Humana, que tem na sua estrutura locais de ligação altamente específicos para estas substâncias. A hipótese patofisiológica responsável pela criação do sistema MARS baseou-se na percepção de que a acumulação de substâncias ligada à albumina, atribuída a uma “clearance” hepática deficiente ou ausente, resultava em níveis tecidulares elevados de agentes tóxicos. Alguns exemplos destes agentes são os aminoácidos aromáticos, ácidos biliares, bilirrubina, benzodiazepinas endógenas,

mercaptanos, ácidos gordos de cadeia curta e média, óxido nítrico, fenóis, prostaciclina e triptofano, entre outros ⁽⁷¹⁾.

2.5.3.1. Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS)

O MARS é utilizado como uma técnica de suporte hepático desenvolvida para mimetizar a função excretória do fígado. Deste sistema fazem parte elementos das TSR extra-corporais, como hemodiafiltração, e a adsorção ⁽⁷¹⁾. Não tem qualquer tipo de elemento biológico, como hepatócitos. Neste método é utilizado um dialisado rico em albumina para que sejam removidas as toxinas ligadas à albumina presente no sangue. Fazem parte deste sistema três compartimentos com diferentes “circuitos”, sendo eles, um circuito de sangue, um circuito para a albumina, e um circuito do dialisado ou circuito renal clássico ⁽⁷¹⁾. É necessária uma máquina de diálise ou de hemofiltração venovenosa contínua para controlar os circuitos de sangue e do

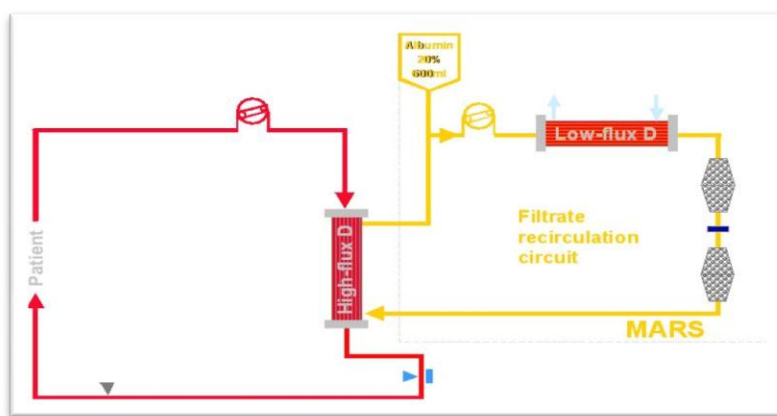


Figura 3. Sistema MARS (gentilmente cedida pelo Doutor Aníbal Marinho)

dialisado e outro aparelho para controlar e monitorizar o circuito-fechado de albumina. Este último circuito faz a ligação entre os circuitos de sangue e do dialisado ⁽⁷¹⁾. A Figura 3 ilustra o funcionamento do MARS.

O circuito de sangue utiliza um acesso venovenoso (cateter de duplo-lúmen) e é impulsionado por uma bomba através da máquina de diálise e do monitor de hemofiltração venovenosa. A taxa de fluxo sanguíneo é de 150-250ml/min, dependendo do estado hemodinâmico do doente. O sangue é dialisado ao longo de

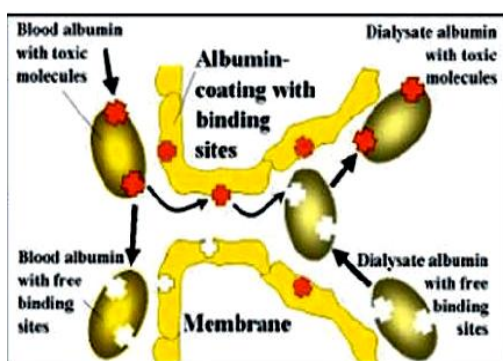


Figura 4. Processo de depuração no MARS. (gentilmente cedida pelo Doutor Aníbal Marinho)

uma membrana de diálise de alto-fluxo não permeável à albumina ⁽⁷¹⁾. Substâncias ligadas à albumina com peso molecular igual ou superior a 50kDa, tais como hormonas e factores de crescimento, não são removidas ⁽⁷²⁾. O processo indirecto de depuração do MARS tem os inconvenientes da eliminação das toxinas associadas à água ser

praticamente nula e verificar-se uma redução significativa do número de plaquetas.

O circuito de albumina, que contém albumina humana a 20%, e que é impulsionado por uma bomba do monitor do MARS a uma taxa de fluxo de 150ml/min, passa através do compartimento do dialisado do circuito de sangue e retorna para o circuito do dialisado para que seja regenerado contra um gradiente de bicarbonato, seguindo-se a passagem por duas colunas sequenciais, a primeira contendo carvão, e a segunda contendo uma resina permutadora de aniões ⁽⁷¹⁾. A Heparina pode ser usada como anticoagulante ⁽⁷¹⁾. A Figura 4 ilustra o processo de depuração do MARS.

Apesar de haver muitos estudos não-controlados sobre a utilização deste sistema, os estudos controlados disponíveis que observaram a sua utilidade e segurança em doentes com complicações da insuficiência hepática são poucos e com amostras pequenas de doentes.

Um estudo com 13 doentes com Insuficiência Hepática Crónica agudizada (IHC-A) e SHR tipo 1, em que 8 doentes foram tratados com MARS e terapêutica farmacológica e os restantes 5 doentes – grupo de controlo – foram tratados com recurso a hemodiafiltração e terapia farmacológica, verificou que no grupo tratado com MARS houve uma descida significativa nos níveis de bilirrubina e creatinina plasmática e uma subida na concentração plasmática de sódio e na actividade da protrombina. A taxa de mortalidade no grupo de controlo foi de 100% aos 7 dias, enquanto que no grupo do MARS foi de 62.5% aos 7 dias e de 75% aos 30 dias ⁽⁷³⁾.

Um outro grupo estudou 23 doentes (19 com Cirrose Hepática alcoólica) com IHC-A, onde 12 recorreram ao método MARS e os restantes 11 à terapêutica farmacológica. Ao dia 30 do estudo, 11 dos 12 doentes do 1º grupo estavam ainda vivos, ao contrário do 2º grupo, onde apenas 6 dos 11 doentes estavam vivos. No grupo tratado com MARS verificou-se uma descida estatisticamente significativa na bilirrubina, ácidos biliares, creatinina plasmática e no grau de Encefalopatia Hepática, bem como uma elevação importante na PAM ⁽⁷⁴⁾.

Num outro estudo não-controlado com 8 doentes com IHC-A foi observada uma elevação significativa na PAM e na Resistência Vascular Sistémica (RVS) ⁽⁷⁵⁾. O mesmo grupo verificou num outro trabalho uma melhoria no grau de Encefalopatia Hepática em 3 dos 8 doentes, e uma descida na bilirrubina e na amónia arterial, tendo concluído que estes resultados possam ser consequência da diminuição intra-cerebral de glutamina via redução da concentração de amónia ⁽⁷⁶⁾.

Um trabalho realizado com 18 doentes com IHC-A de origem alcoólica comparou os efeitos hemodinâmicos do método MARS, do Prometheus e Terapia farmacológica, tendo sido incluídos 6 doentes em cada grupo. Foi observada uma elevação estatisticamente significativa na PAM e RVS e uma diminuição da concentração de agentes endógenos vasoactivos nos doentes tratados com o método MARS, comparativamente aos outros dois grupos ⁽⁷⁷⁾.

Tendo sido sugerido que este método teria um efeito benéfico nos doentes com disfunção multi-orgânica devido a alterações inflamatórias, num estudo realizado com 11 doentes com Insuficiência Hepática Aguda (IHA) e 13 doentes com IHC-A tratados com MARS, verificou-se uma diminuição bastante significativa nas concentrações de Óxido Nítrico, FNT-alfa, IL-6, IL-8 e Interferão-gama. Também se observaram melhorias importantes na Escala de Coma de Glasgow (7 para 13), função renal e respiratória, bem como um aumento na PAM ⁽⁷⁸⁾. No entanto, um outro trabalho realizado por outros autores concluiu que o método MARS não tem qualquer impacto significativo no perfil inflamatório nos doentes com Insuficiência Hepática Crónica Agudizada ⁽⁷⁹⁾.

Baseando-se nos distúrbios da coagulação frequentemente presentes nestes doentes, um grupo estudou 33 doentes submetidos a MARS e verificou que apesar de uma diminuição estatisticamente significativa de plaquetas e fibrinogénio, a função plaquetária não foi afectada ⁽⁸⁰⁾.

Apesar de ser um tratamento promissor, estes resultados obtidos com o MARS necessitam de ser melhor avaliados quanto ao seu efeito a nível hemodinâmico, mortalidade e efeitos laterais e, para isso, é necessária a realização de mais estudos, para que o MARS possa ser definitivamente recomendado e considerado como uma “ponte” para o transplante.

A Tabela 2, em anexo, apresenta as principais potenciais vantagens do MARS.

2.5.3.2. *Prometheus*

A base fisiológica em que se baseia este método difere da do método MARS, na medida em que o plasma do doente é fraccionado através de um filtro permeável à albumina com um *cutoff* de 250kDa. O mesmo sistema combina 2 módulos: uma técnica de diálise de alto fluxo, para remoção das substâncias hidrossolúveis, e um módulo para a separação e adsorção do plasma, para remoção das substâncias ligadas à albumina. A Figura 5 ilustra o sistema Prometheus.

A albumina e outras proteínas plasmáticas passam através da membrana e, de seguida, por duas colunas: uma delas troca os aniões, a outra faz a ligação com uma resina neutra. A albumina/plasma purificados voltam a passar para o circuito de sangue onde são tratados por hemodiálise convencional de alto fluxo para eliminação das toxinas associadas à água. Este sistema permite a remoção da bilirrubina conjugada e não-conjugada.

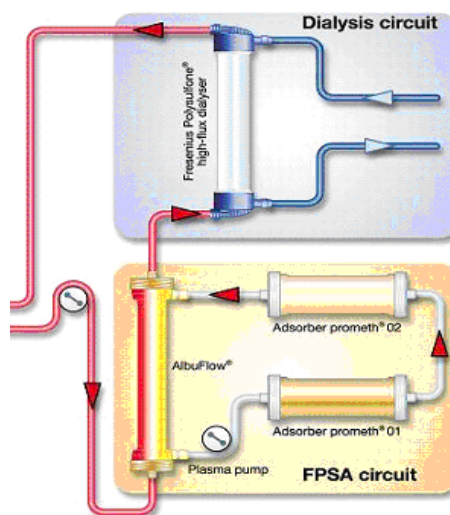


Figura 5. Sistema Prometheus. (gentilmente cedida pelo Doutor Aníbal Marinho)

Um estudo realizado com 18 doentes com IHC-A (9 MARS e 9 Prometheus) mostrou reduções maiores nos níveis de bilirrubina total, bilirrubina conjugada e ácidos biliares nos doentes tratados com o Prometheus do que com o MARS, com uma duração do tratamento (5 horas) e taxas de fluxo de sangue e dialisado semelhantes ⁽⁸¹⁾.

Num outro estudo feito com 11 doentes com IHC-A, Encefalopatia Hepática e SHR tratados em 2 dias consecutivos (mais de 4 horas) com este método, verificaram-se reduções estatisticamente significativas na bilirrubina conjugada e não-conjugada, ácidos biliares e níveis de amónia. No entanto, não foi observada nenhuma alteração clínica no grau de Encefalopatia Hepática. 8 dos 11 doentes morreram, um deles por sangramento de varizes ⁽⁸²⁾. Este mesmo grupo também relatou a utilização do Prometheus em 10 doentes com SHR, tendo sido submetidos a 2 tratamentos consecutivos. Verificaram uma diminuição importante nos níveis de ureia e creatinina plasmática e melhoria do pH no sangue arterial. No entanto, estes resultados eram os esperados uma vez que uma máquina de diálise está incorporada no circuito. Foi também notada uma diminuição da bilirrubina conjugada, ácidos biliares e níveis de amónia, apesar dos níveis de citocinas inflamatórias (PCR, IL-6 e FNT-alfa) se manterem inalterados ⁽⁸³⁾.

O efeito do Prometheus a nível hemodinâmico ainda não foi estabelecido. Um estudo comparou os efeitos hemodinâmicos do Prometheus com o MARS em 18 doentes com IHC-A secundária a hepatite alcoólica (6 MARS, 6 Prometheus, 6 tratamento farmacológico e hemodiálise, se necessário). Após 3 dias consecutivos de tratamento (cerca de 6 horas), quer os doentes tratados com MARS ou com Prometheus reduziram a bilirrubina plasmática; no entanto, apenas nos doentes tratados com MARS se verificou um aumento na Pressão Arterial Média e na Resistência Vascular

Sistémica, para além de uma redução nos níveis de norepinefrina endógena, aldosterona e vasopressina. Não houve diferenças a nível hemodinâmico entre os doentes tratados com Prometheus ou com recurso a fármacos e hemodiálise ⁽⁷⁷⁾.

Num outro estudo, realizado com 24 doentes (6 Child B e 18 Child C) verificou-se que as diferenças a nível hemodinâmico entre os três grupos estudados (MARS, Prometheus e Hemodiálise) não foram significativas, apesar de um aumento na Pressão Arterial Média no grupo do MARS, concluindo que o Prometheus não agrava a hemodinâmica, mas que também não exerce um efeito benéfico equivalente na PAM como o que ocorre com o MARS ⁽⁸⁴⁾.

Uma publicação recente de um estudo realizado a nível europeu com doentes cirróticos e rápida deterioração da função hepática mostrou que apenas nos doentes com SHR e uma pontuação MELD > 30 (*Model for End-stage Liver Disease*) a utilização deste sistema mostrou benefícios importantes na sobrevivência.

O Prometheus também demonstrou benefícios a nível bioquímico, mas a sua interferência a nível hemodinâmico e inflamatório ainda não foi bem definido. No entanto, parece ser um método seguro. Até hoje não foi demonstrado qualquer benefício na mortalidade.

2.6. Terapias de Substituição Hepática Bioartificiais (BAL)

Os sistemas BAL, nos quais tecido hepático vivo é utilizado como substituto da função hepática do doente, são sistemas extracorporais temporariamente ligados à circulação. Consistem num componente artificial (o bioreactor e o seu equipamento) e num componente biológico (hepatócitos) ⁽⁸⁵⁾. Apesar de um grande número de sistemas BAL terem sido inventados ou estarem ainda sob investigação, apenas 11 deles foram experimentados clinicamente até hoje. Estudos realizados em animais demonstraram um aumento significativo na sua sobrevivência ⁽⁸⁵⁾. No entanto, as zoonoses têm sido um dos principais obstáculos na medida em que são usados órgãos xenogénicos no tratamento de humanos. Para além disso, um outro problema são os custos muito elevados que envolvem a utilização destes métodos ⁽⁸⁶⁾.

Apesar deste conceito ter vindo a ter sucesso em estudos realizados com animais e a sua aplicação clínica ter vindo a demonstrar-se segura, esta tem como grande obstáculo o facto de existir uma grande variação nos grupos de doentes estudados, apesar de se verificar uma melhoria nos parâmetros neurológicos e bioquímicos após tratamento com diferentes sistemas BAL ⁽⁸⁵⁾.

Para que se determine o efeito da sua utilização na sobrevida, é necessária a realização de estudos clínicos controlados e randomizados com amostras significativas de doentes. Paralelamente, a investigação deverá ser focalizada na substituição de hepatócitos de origem animal por hepatócitos de origem humana, para evitar possíveis reacções imunológicas ou zoonoses.

3. CONCLUSÃO

O diagnóstico do SHR é difícil apesar da evolução na sua definição, classificação e critérios de diagnóstico, face ao contexto frequente de factores precipitantes e à vasta gama de possíveis diagnósticos diferenciais.

Existe pouco consenso relativamente ao tratamento farmacológico que deve ser instituído e que doentes beneficiam da sua utilização, apesar de haver uma maior tendência para a combinação de agentes vasoconstritores associados á albumina.

O recurso à TIPS deve ser considerado quando não existe resposta ao tratamento farmacológico, tendo em conta que apesar de ter uma eficácia semelhante, os agentes vasoconstritores são mais acessíveis e têm menores custos, para além de que ainda não foi demonstrado qualquer contributo no aumento da sobrevida.

O transplante hepático é o único tratamento efectivo; no entanto, nem todos podem recorrer a este método. São necessários estudos que comparem e definam que critérios devem ser instituídos para referenciar um doente para transplante hepático ou para transplante combinado de fígado e rim. Deve-se recorrer às TCSR como suporte per-operatório.

A utilização das TSR extra-corporais justifica-se nos doentes candidatos a transplante e que apresentem descompensação da doença. Apesar de não se terem comprovado maiores benefícios das TCSR em relação à HDI, tem-se verificado uma maior tendência para recorrer às primeiras, com recuperação mais favorável da função renal e maior tolerância hemodinâmica. São necessários estudos que determinem definitivamente que doentes beneficiam da sua utilização e, entre elas, quais as mais vantajosas, bem como os seus efeitos na sobrevida.

Apesar de ser uma técnica promissora, os resultados obtidos com o MARS precisam de ser melhor avaliados quanto ao seu efeito a nível hemodinâmico, na mortalidade e efeitos laterais, para que possa ser recomendado como ponte para o transplante. Da mesma forma, é necessário definir a interferência do Prometheus a nível

hemodinâmico, inflamatório e na mortalidade. Aguardam-se mais estudos comparativos das TSR extra-corporais e das TSR e hepática combinada, uma vez que os já existentes têm um número limitado de doentes e são pouco conclusivos.

Tendo a DP demonstrado resultados favoráveis no prognóstico de doentes com cirrose e ascite, a sua utilização deve ser equacionada nos doentes com SHR que sobrevivem e desenvolvem IRC pré ou pós-transplante.

Futuramente, esperam-se mais trabalhos no campo das Terapias de Substituição Hepática Bioartificiais, sendo a sua utilização até hoje apenas experimental.

4. BIBLIOGRAFIA

1. Wadei HM, Mai ML, Ahsan N, Gonwa TA. Hepatorenal syndrome: pathophysiology and management. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006 Sep;1(5):1066-79.
2. Arroyo V, Gines P, Gerbes AL, Dudley FJ, Gentilini P, Laffi G, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. International Ascites Club. *Hepatology*. 1996 Jan;23(1):164-76.
3. Platt JF, Marn CS, Baliga PK, Ellis JH, Rubin JM, Merion RM. Renal dysfunction in hepatic disease: early identification with renal duplex Doppler US in patients who undergo liver transplantation. *Radiology*. 1992 Jun;183(3):801-6.
4. Guevara M, Rodes J. Hepatorenal syndrome. *Int J Biochem Cell Biol*. 2005 Jan;37(1):22-6.
5. Fernandez-Seara J, Prieto J, Quiroga J, Zozaya JM, Cobos MA, Rodriguez-Eire JL, et al. Systemic and regional hemodynamics in patients with liver cirrhosis and ascites with and without functional renal failure. *Gastroenterology*. 1989 Nov;97(5):1304-12.
6. Maroto A, Gines P, Arroyo V, Gines A, Salo J, Claria J, et al. Brachial and femoral artery blood flow in cirrhosis: relationship to kidney dysfunction. *Hepatology*. 1993 May;17(5):788-93.
7. Guevara M, Bru C, Gines P, Fernandez-Esparrach G, Sort P, Bataller R, et al. Increased cerebrovascular resistance in cirrhotic patients with ascites. *Hepatology*. 1998 Jul;28(1):39-44.
8. Sugano S, Yamamoto K, Atobe T, Watanabe M, Wakui N, Iwasaki N, et al. Postprandial middle cerebral arterial vasoconstriction in cirrhotic patients. A placebo, controlled evaluation. *J Hepatol*. 2001 Mar;34(3):373-7.
9. Schrier RW, Niederberger M, Weigert A, Gines P. Peripheral arterial vasodilatation: determinant of functional spectrum of cirrhosis. *Semin Liver Dis*. 1994 Feb;14(1):14-22.
10. Gines A, Escorsell A, Gines P, Salo J, Jimenez W, Inglada L, et al. Incidence, predictive factors, and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites. *Gastroenterology*. 1993 Jul;105(1):229-36.
11. Gines P, Berl T, Bernardi M, Bichet DG, Hamon G, Jimenez W, et al. Hyponatremia in cirrhosis: from pathogenesis to treatment. *Hepatology*. 1998 Sep;28(3):851-64.
12. Gines P, Guevara M, Arroyo V, Rodes J. Hepatorenal syndrome. *Lancet*. 2003 Nov 29;362(9398):1819-27.

13. Gines P, Rimola A, Planas R, Vargas V, Marco F, Almela M, et al. Norfloxacin prevents spontaneous bacterial peritonitis recurrence in cirrhosis: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatology*. 1990 Oct;12(4 Pt 1):716-24.
14. Follo A, Llovet JM, Navasa M, Planas R, Forns X, Francitorra A, et al. Renal impairment after spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors and prognosis. *Hepatology*. 1994 Dec;20(6):1495-501.
15. Sort P, Navasa M, Arroyo V, Aldeguer X, Planas R, Ruiz-del-Arbol L, et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med*. 1999 Aug 5;341(6):403-9.
16. Gines P, Arroyo V. Is there still a need for albumin infusions to treat patients with liver disease? *Gut*. 2000 May;46(5):588-90.
17. Cabrera J, Arroyo V, Ballesta AM, Rimola A, Gual J, Elena M, et al. Aminoglycoside nephrotoxicity in cirrhosis. Value of urinary beta 2-microglobulin to discriminate functional renal failure from acute tubular damage. *Gastroenterology*. 1982 Jan;82(1):97-105.
18. Cardenas A, Gines P, Uriz J, Bessa X, Salmeron JM, Mas A, et al. Renal failure after upper gastrointestinal bleeding in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors, and short-term prognosis. *Hepatology*. 2001 Oct;34(4 Pt 1):671-6.
19. Garcia-Tsao G, Parikh CR, Viola A. Acute kidney injury in cirrhosis. *Hepatology*. 2008 Dec;48(6):2064-77.
20. Gines P, Schrier RW. Renal failure in cirrhosis. *N Engl J Med*. 2009 Sep 24;361(13):1279-90.
21. Diamond JR, Yoburn DC. Nonoliguric acute renal failure associated with a low fractional excretion of sodium. *Ann Intern Med*. 1982 May;96(5):597-600.
22. Moreau R, Durand F, Poynard T, Duhamel C, Cervoni JP, Ichai P, et al. Terlipressin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome: a retrospective multicenter study. *Gastroenterology*. 2002 Apr;122(4):923-30.
23. Ortega R, Gines P, Uriz J, Cardenas A, Calahorra B, De Las Heras D, et al. Terlipressin therapy with and without albumin for patients with hepatorenal syndrome: results of a prospective, nonrandomized study. *Hepatology*. 2002 Oct;36(4 Pt 1):941-8.
24. Marik PE, Wood K, Starzl TE. The course of type 1 hepato-renal syndrome post liver transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2006 Feb;21(2):478-82.
25. Sagi SV, Mittal S, Kasturi KS, Sood GK. Terlipressin therapy for reversal of type 1 hepatorenal syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010 May;25(5):880-5.
26. Dagher L, Moore K. The hepatorenal syndrome. *Gut*. 2001 Nov;49(5):729-37.

27. Gines P, Guevara M. Good news for hepatorenal syndrome. *Hepatology*. 2002 Aug;36(2):504-6.
28. Gentilini P. Hepatorenal syndrome and ascites--an introduction. *Liver*. 1999;19(1 Suppl):5-14.
29. Salo J, Gines A, Quer JC, Fernandez-Esparrach G, Guevara M, Gines P, et al. Renal and neurohormonal changes following simultaneous administration of systemic vasoconstrictors and dopamine or prostacyclin in cirrhotic patients with hepatorenal syndrome. *J Hepatol*. 1996 Dec;25(6):916-23.
30. Guevara M, Gines P, Fernandez-Esparrach G, Sort P, Salmeron JM, Jimenez W, et al. Reversibility of hepatorenal syndrome by prolonged administration of ornipressin and plasma volume expansion. *Hepatology*. 1998 Jan;27(1):35-41.
31. Salerno F, Gerbes A, Gines P, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut*. 2007 Sep;56(9):1310-8.
32. Magan AA, Khalil AA, Ahmed MH. Terlipressin and hepatorenal syndrome: what is important for nephrologists and hepatologists. *World J Gastroenterol*. 2010 Nov 7;16(41):5139-47.
33. Kalambokis G, Economou M, Fotopoulos A, Al Bokharhii J, Pappas C, Katsaraki A, et al. The effects of chronic treatment with octreotide versus octreotide plus midodrine on systemic hemodynamics and renal hemodynamics and function in nonazotemic cirrhotic patients with ascites. *Am J Gastroenterol*. 2005 Apr;100(4):879-85.
34. Pomier-Layrargues G, Paquin SC, Hassoun Z, Lafortune M, Tran A. Octreotide in hepatorenal syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Hepatology*. 2003 Jul;38(1):238-43.
35. Esrailian E, Pantangco ER, Kyulo NL, Hu KQ, Runyon BA. Octreotide/Midodrine therapy significantly improves renal function and 30-day survival in patients with type 1 hepatorenal syndrome. *Dig Dis Sci*. 2007 Mar;52(3):742-8.
36. Angeli P, Volpin R, Gerunda G, Craighero R, Roner P, Merenda R, et al. Reversal of type 1 hepatorenal syndrome with the administration of midodrine and octreotide. *Hepatology*. 1999 Jun;29(6):1690-7.
37. Duvoux C, Zanditenas D, Hezode C, Chauvat A, Monin JL, Roudot-Thoraval F, et al. Effects of noradrenalin and albumin in patients with type I hepatorenal syndrome: a pilot study. *Hepatology*. 2002 Aug;36(2):374-80.
38. Fevery J, Van Cutsem E, Nevens F, Van Steenberghe W, Verberckmoes R, De Groote J. Reversal of hepatorenal syndrome in four patients by peroral misoprostol (prostaglandin E1 analogue) and albumin administration. *J Hepatol*. 1990 Sep;11(2):153-8.

39. Arroyo V, Gines P. Prostaglandins and the treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol.* 1990 Sep;11(2):142-4.
40. Holt S, Goodier D, Marley R, Patch D, Burroughs A, Fernando B, et al. Improvement in renal function in hepatorenal syndrome with N-acetylcysteine. *Lancet.* 1999 Jan 23;353(9149):294-5.
41. Gonwa TA, Klintmalm GB, Levy M, Jennings LS, Goldstein RM, Husberg BS. Impact of pretransplant renal function on survival after liver transplantation. *Transplantation.* 1995 Feb 15;59(3):361-5.
42. Gonwa TA, Morris CA, Goldstein RM, Husberg BS, Klintmalm GB. Long-term survival and renal function following liver transplantation in patients with and without hepatorenal syndrome--experience in 300 patients. *Transplantation.* 1991 Feb;51(2):428-30.
43. Arroyo V, Terra C, Gines P. New treatments of hepatorenal syndrome. *Semin Liver Dis.* 2006 Aug;26(3):254-64.
44. Davis CL. Impact of pretransplant renal failure: when is listing for kidney-liver indicated? *Liver Transpl.* 2005 Nov(11 Suppl 2):S35-44.
45. Turban S, Thuluvath PJ, Atta MG. Hepatorenal syndrome. *World J Gastroenterol.* 2007 Aug 14;13(30):4046-55.
46. Townsend DR, Bagshaw SM, Jacka MJ, Bigam D, Cave D, Gibney RT. Intraoperative renal support during liver transplantation. *Liver Transpl.* 2009 Jan;15(1):73-8.
47. Wong F, Pantea L, Sniderman K. Midodrine, octreotide, albumin, and TIPS in selected patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome. *Hepatology.* 2004 Jul;40(1):55-64.
48. Mehta RL, Letteri JM. Current status of renal replacement therapy for acute renal failure. A survey of US nephrologists. The National Kidney Foundation Council on Dialysis. *Am J Nephrol.* 1999;19(3):377-82.
49. Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R, Colardijn F. The place of intermittent hemodialysis in the treatment of acute renal failure in the ICU patient. *Kidney Int Suppl.* 1998 May;66:S110-9.
50. Pannu N, Klarenbach S, Wiebe N, Manns B, Tonelli M. Renal replacement therapy in patients with acute renal failure: a systematic review. *JAMA.* 2008 Feb 20;299(7):793-805.
51. John S, Eckardt KU. Renal replacement strategies in the ICU. *Chest.* 2007 Oct;132(4):1379-88.
52. Fieghen H, Wald R, Jaber BL. Renal replacement therapy for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract.* 2009;112(4):c222-9.

53. Wilkinson SP, Weston MJ, Parsons V, Williams R. Dialysis in the treatment of renal failure in patients with liver disease. *Clin Nephrol.* 1977 Jul;8(1):287-92.
54. Ellis D, Avner ED. Renal failure and dialysis therapy in children with hepatic failure in the perioperative period of orthotopic liver transplantation. *Clin Nephrol.* 1986 Jun;25(6):295-303.
55. Keller F, Heinze H, Jochimsen F, Passfall J, Schuppan D, Buttner P. Risk factors and outcome of 107 patients with decompensated liver disease and acute renal failure (including 26 patients with hepatorenal syndrome): the role of hemodialysis. *Ren Fail.* 1995 Mar;17(2):135-46.
56. Capling RK, Bastani B. The clinical course of patients with type 1 hepatorenal syndrome maintained on hemodialysis. *Ren Fail.* 2004 Sep;26(5):563-8.
57. Davenport A, Will EJ, Davidson AM. Improved cardiovascular stability during continuous modes of renal replacement therapy in critically ill patients with acute hepatic and renal failure. *Crit Care Med.* 1993 Mar;21(3):328-38.
58. Detry O, Arkadopoulos N, Ting P, Kahaku E, Margulies J, Arnaout W, et al. Intracranial pressure during liver transplantation for fulminant hepatic failure. *Transplantation.* 1999 Mar 15;67(5):767-70.
59. Wong LP, Blackley MP, Andreoni KA, Chin H, Falk RJ, Klemmer PJ. Survival of liver transplant candidates with acute renal failure receiving renal replacement therapy. *Kidney Int.* 2005 Jul;68(1):362-70.
60. Witzke O, Baumann M, Patschan D, Patschan S, Mitchell A, Treichel U, et al. Which patients benefit from hemodialysis therapy in hepatorenal syndrome? *J Gastroenterol Hepatol.* 2004 Dec;19(12):1369-73.
61. Davenport A. Renal replacement therapy in acute kidney injury: which method to use in the intensive care unit? *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2008 Jul;19(4):529-36.
62. Howard CS, Teitelbaum I. Renal replacement therapy in patients with chronic liver disease. *Semin Dial.* 2005 May-Jun;18(3):212-6.
63. Martin PY, Gines P, Schrier RW. Nitric oxide as a mediator of hemodynamic abnormalities and sodium and water retention in cirrhosis. *N Engl J Med.* 1998 Aug 20;339(8):533-41.
64. Donovan JP, Schafer DF, Shaw BW, Jr., Sorrell MF. Cerebral oedema and increased intracranial pressure in chronic liver disease. *Lancet.* 1998 Mar 7;351(9104):719-21.
65. De Vecchi AF, Colucci P, Salerno F, Scalamogna A, Ponticelli C. Outcome of peritoneal dialysis in cirrhotic patients with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis.* 2002 Jul;40(1):161-8.

66. Selgas R, Bajo MA, Del Peso G, Sanchez-Villanueva R, Gonzalez E, Romero S, et al. Peritoneal dialysis in the comprehensive management of end-stage renal disease patients with liver cirrhosis and ascites: practical aspects and review of the literature. *Perit Dial Int*. 2008 Mar-Apr;28(2):118-22.
67. Marcus RG, Messana J, Swartz R. Peritoneal dialysis in end-stage renal disease patients with preexisting chronic liver disease and ascites. *Am J Med*. 1992 Jul;93(1):35-40.
68. Such J, Hillebrand DJ, Guarner C, Berk L, Zapater P, Westengard J, et al. Nitric oxide in ascitic fluid is an independent predictor of the development of renal impairment in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2004 Jun;16(6):571-7.
69. Bajo MA, Selgas R, Jimenez C, Del Peso G, Fernandez-Reyes MJ, Dapena F, et al. CAPD for treatment of ESRD patients with ascites secondary to liver cirrhosis. *Adv Perit Dial*. 1994;10:73-6.
70. Durand PY, Chanliau J, Gamberoni J, Hestin D, Kessler M. Intraperitoneal hydrostatic pressure and ultrafiltration volume in CAPD. *Adv Perit Dial*. 1993;9:46-8.
71. Mitzner SR, Stange J, Klammt S, Peszynski P, Schmidt R, Noldge-Schomburg G. Extracorporeal detoxification using the molecular adsorbent recirculating system for critically ill patients with liver failure. *J Am Soc Nephrol*. 2001 Feb;12 Suppl 17:S75-82.
72. Stange J, Mitzner SR, Risler T, Erley CM, Lauchart W, Goehl H, et al. Molecular adsorbent recycling system (MARS): clinical results of a new membrane-based blood purification system for bioartificial liver support. *Artif Organs*. 1999 Apr;23(4):319-30.
73. Mitzner SR, Stange J, Klammt S, Risler T, Erley CM, Bader BD, et al. Improvement of hepatorenal syndrome with extracorporeal albumin dialysis MARS: results of a prospective, randomized, controlled clinical trial. *Liver Transpl*. 2000 May;6(3):277-86.
74. Heemann U, Treichel U, Looock J, Philipp T, Gerken G, Malago M, et al. Albumin dialysis in cirrhosis with superimposed acute liver injury: a prospective, controlled study. *Hepatology*. 2002 Oct;36(4 Pt 1):949-58.
75. Schmidt LE, Sorensen VR, Svendsen LB, Hansen BA, Larsen FS. Hemodynamic changes during a single treatment with the molecular adsorbents recirculating system in patients with acute-on-chronic liver failure. *Liver Transpl*. 2001 Dec;7(12):1034-9.
76. Schmidt LE, Svendsen LB, Sorensen VR, Hansen BA, Larsen FS. Cerebral blood flow velocity increases during a single treatment with the molecular adsorbents recirculating system in patients with acute on chronic liver failure. *Liver Transpl*. 2001 Aug;7(8):709-12.

77. Laleman W, Wilmer A, Evenepoel P, Elst IV, Zeegers M, Zaman Z, et al. Effect of the molecular adsorbent recirculating system and Prometheus devices on systemic haemodynamics and vasoactive agents in patients with acute-on-chronic alcoholic liver failure. *Crit Care*. 2006;10(4):R108.
78. Guo LM, Liu JY, Xu DZ, Li BS, Han H, Wang LH, et al. Application of Molecular Adsorbents Recirculating System to remove NO and cytokines in severe liver failure patients with multiple organ dysfunction syndrome. *Liver Int*. 2003;23 Suppl 3:16-20.
79. Stadlbauer V, Krisper P, Aigner R, Haditsch B, Jung A, Lackner C, et al. Effect of extracorporeal liver support by MARS and Prometheus on serum cytokines in acute-on-chronic liver failure. *Crit Care*. 2006;10(6):R169.
80. Faybik P, Bacher A, Kozek-Langenecker SA, Steltzer H, Krenn CG, Unger S, et al. Molecular adsorbent recirculating system and hemostasis in patients at high risk of bleeding: an observational study. *Crit Care*. 2006 Feb;10(1):R24.
81. Evenepoel P, Laleman W, Wilmer A, Claes K, Kuypers D, Bammens B, et al. Prometheus versus molecular adsorbents recirculating system: comparison of efficiency in two different liver detoxification devices. *Artif Organs*. 2006 Apr;30(4):276-84.
82. Rifai K, Ernst T, Kretschmer U, Bahr MJ, Schneider A, Hafer C, et al. Prometheus--a new extracorporeal system for the treatment of liver failure. *J Hepatol*. 2003 Dec;39(6):984-90.
83. Rifai K, Ernst T, Kretschmer U, Hafer C, Haller H, Manns MP, et al. The Prometheus device for extracorporeal support of combined liver and renal failure. *Blood Purif*. 2005;23(4):298-302.
84. Dethloff T, Tofteng F, Frederiksen HJ, Hojskov M, Hansen BA, Larsen FS. Effect of Prometheus liver assist system on systemic hemodynamics in patients with cirrhosis: a randomized controlled study. *World J Gastroenterol*. 2008 Apr 7;14(13):2065-71.
85. van de Kerkhove MP, Hoekstra R, Chamuleau RA, van Gulik TM. Clinical application of bioartificial liver support systems. *Ann Surg*. 2004 Aug;240(2):216-30.
86. Naruse K, Tang W, Makuuchi M. Artificial and bioartificial liver support: a review of perfusion treatment for hepatic failure patients. *World J Gastroenterol*. 2007 Mar 14;13(10):1516-21.

5. ANEXOS

Tabela 1. Características das diferentes modalidades de Técnicas de Substituição Renal extra-corporais

(adaptado de Daugirdas J, *Handbook of Dialysis, Third Edition*)

	HDI	SLED	HCVV	HDCVV	HDFCVV
Permeabilidade da membrana	variável	variável	alta	alta	alta
Anti-coagulação	curta	longa	contínua	contínua	contínua
Taxa fluxo sanguínea (ml/min)	250-400	100-200	200-300	100-300	200-300
Taxa fluxo do dialisado (ml/min)	500-800	100	0	16-35	16-35
Filtrado (L/dia)	0-4	0-4	24-96	0-4	24-48
Fluídos de substituição (L/dia)	0	0	21,6-90	0	23-44
Mecanismo "clearance" soluto	difusão	difusão	convecção	difusão	difusão + convecção
"Clearance" Ureia (ml/min)	180-240	75-90	17-67	22	30-60
Duração (horas)	3-4	8-12	>/=24	>/=24	>/=24

HDI , Hemodiálise Intermitente; SLED , *Slow Low Efficiency Dialysis*; HCVV , Hemofiltração Contínua Veno-Venosa; HDCVV , Hemodiálise Contínua Veno-Venosa; HDFCVV , Hemodiafiltração Contínua Veno-Venosa.

Tabela 2. Potenciais vantagens do MARS.

Remoção das toxinas ligadas à albumina (ácidos biliares, bilirrubina, IL-6, FNT-alfa)
Remoção de substâncias dissolvidas no plasma (Amónia, Creatinina, Ureia)
Remoção de agentes vasoactivos ligados à albumina (Óxido Nítrico)
Melhoria nos parâmetros cardiovasculares (aumento da PAM e RVS)
Melhoria no grau de Encefalopatia Hepática

PAM, Pressão Arterial Média; RVS, Resistência Vascular Sistémica.

