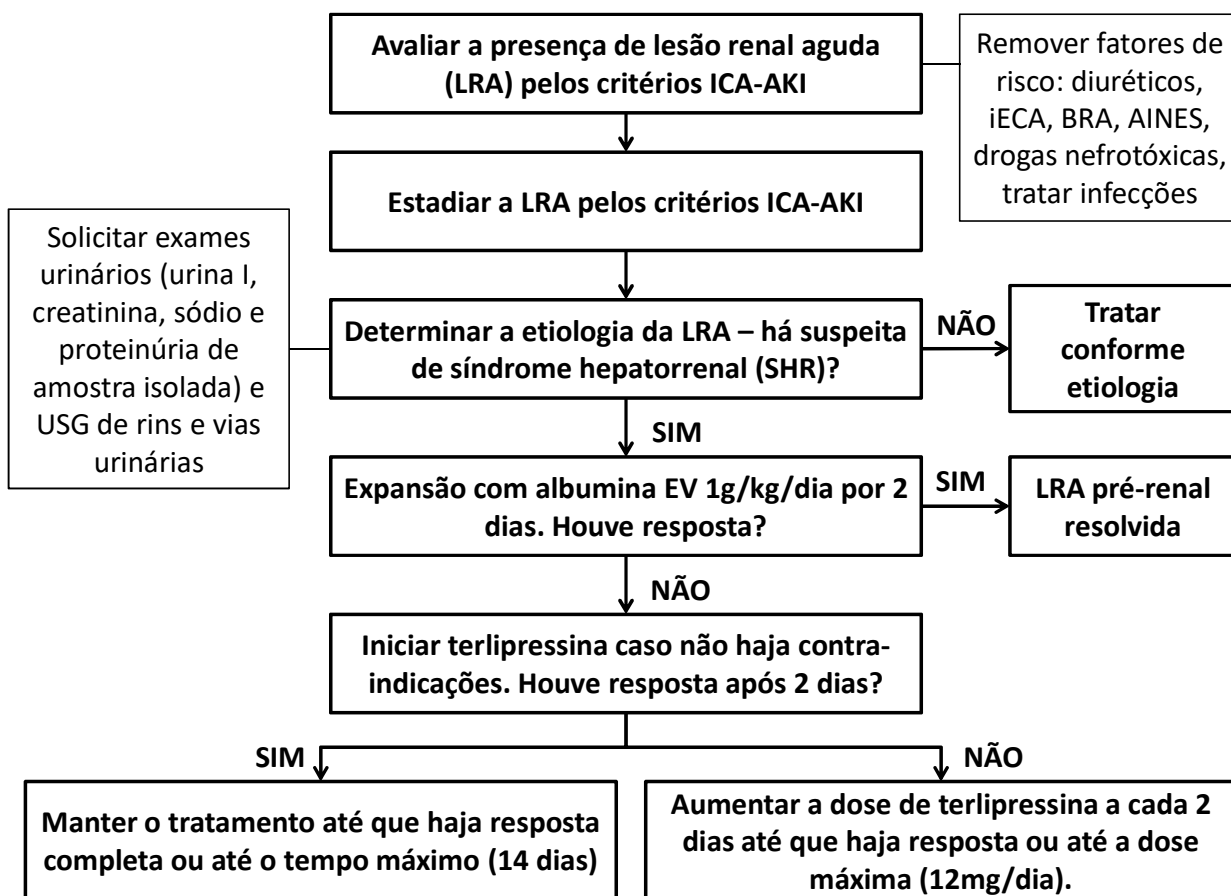


PROTOCOLO DE ATENDIMENTO DA SÍNDROME HEPATORRENAL

na Disciplina de Emergências Clínicas do HCFMUSP

- Dr. Rafael Oliveira Ximenes
(rximenes@gmail.com)

Todo paciente com cirrose atendido no PSM deve ser avaliado pela presença, gravidade e etiologia da lesão renal aguda (LRA) e tratado conforme o seguinte fluxograma:



Obs.: cada frasco de 50mL de albumina a 20% tem 10g de albumina e deve ser administrado no tempo de infusão de 10 a 30 minutos, podendo esse tempo ser prolongado em pacientes em que se há receio de congestão pulmonar.

Obs.2: a expansão com albumina EV 1g/kg/dia por 2 dias consecutivos deve ser feita mesmo em pacientes com peritonite bacteriana espontânea (PBE) que já apresentam LRA à admissão.

O detalhamento desse fluxograma está no texto abaixo, que estará disponível para consulta para toda a equipe de assistentes e residentes do PSM. Dúvidas podem ser resolvidas com o coordenador do PSM (Dr. Rodrigo Brandão) ou com a equipe de Gastroenterologia do HCFMUSP (Dr. Rafael Ximenes).

1. Introdução

Este protocolo foi elaborado de acordo com as recomendações internacionais vigentes no atendimento ao paciente com cirrose e lesão renal aguda e, em especial, síndrome hepatorenal. Após discussão com a coordenação do PSM, o protocolo foi redigido e aprovado pela Disciplina de Emergências Clínicas do HCFMUSP para ser utilizado como guia na tomada de decisões no tratamento desse grupo de pacientes na nossa instituição.

Limitação de Responsabilidade: As recomendações aqui apresentadas podem não se aplicar a um paciente específico. As sugestões baseiam-se nas evidências científicas atuais para maximização de benefícios e redução de riscos para esse grupo de pacientes. No entanto, necessita-se sempre da avaliação do médico responsável pelo paciente para a decisão final. Desta forma, estas recomendações não devem ser encaradas como regras inflexíveis pelo clínico, convênios ou instituições de saúde e sim como ferramenta de auxílio à decisão.

2. Diagnóstico da lesão renal aguda em pacientes com cirrose

O diagnóstico e estadiamento da lesão renal aguda (LRA) em pacientes com cirrose devem ser feitos de acordo com os critérios ICA-AKI.

Diagnóstico

Aumento de creatinina sérica $\geq 0,3$ mg/dL em 48 horas OU um aumento percentual de creatinina sérica $> 50\%$ em relação à creatinina basal* conhecida ou presumivelmente ocorrido nos últimos 7 dias.

*Creatinina basal é definida como a mais recente colhida nos últimos 3 meses com o paciente compensado. Se não houver dosagem de creatinina prévia disponível, pode-se considerar como basal a creatinina da admissão hospitalar. Se ela já for alterada e o paciente não tiver sinais de doença renal crônica, sugere-se estimar a creatinina basal pelo MDRD-6 considerando uma taxa de filtração glomerular de $75\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$.

Estadiamento

- Estádio 1: Aumento de creatinina sérica $\geq 0,3$ mg/dl OU aumento de creatinina sérica $> 1,5$ até $2,0$ vezes o basal.

- Estádio 2: Aumento de creatinina sérica $> 2,0$ até $3,0$ vezes o basal.

- Estádio 3: Aumento de creatinina sérica > 3,0 vezes o basal OU creatinina sérica $\geq 4,0$ mg/dL com elevação aguda $\geq 0,3$ mg/dl OU início de diálise.

3. Diagnóstico etiológico da LRA em cirrose

As principais causas de LRA em pacientes com cirrose são pré-renal, síndrome hepatorenal (SHR) e necrose tubular aguda (NTA). Para diferenciá-las, além do exame clínico, deve-se solicitar pelo menos os seguintes exames:

- Exames séricos: creatinina e sódio.
- Exames urinários (amostra isolada): urina tipo I, creatinina, sódio e proteinúria.
- Ultrassonografia de rins e vias urinárias.

O Quadro 1 pode ser utilizado para facilitar o diagnóstico diferencial.

4. Diagnóstico da síndrome hepatorenal

Deve-se suspeitar de SHR sempre que um paciente com cirrose e ascite cursa com LRA sem uma causa evidente. O diagnóstico é feito de acordo com os critérios do International Club of Ascites (Tabela 1):

Tabela 1. Critérios diagnósticos de síndrome hepatorenal

-
- Cirrose com ascite
 - LRA pelos critérios ICA-AKI
 - Ausência de resposta à suspensão de diuréticos e expansão com albumina na dose 1g/kg/dia por 2 dias
 - Ausência de choque
 - Ausência de uso de drogas nefrotóxicas
 - Ausência de hematúria acima de 50 hemácias por campo e/ou proteinúria maior que 500mg/24h e de alterações à ultrassonografia renal
-

Quadro 1. Diagnóstico diferencial da LRA em cirrose

	Pré-renal	SHR	NTA
Estadiamento da LRA	Geralmente 1 ou 2	Geralmente 2 ou 3	Geralmente 2 ou 3
Desencadeantes	Diuréticos, vômitos, diarreia, hemorragia digestiva, iECA, BRA, AINES, contraste iodado	Paracentese de grande volume, infecções bacterianas, hepatite alcoólica	Choque, aminoglicosídeos, vancomicina, AINES, contraste iodado
Ascite	Indiferente	De difícil controle (sem resposta a diuréticos) ou refratária	Indiferente
Pressão arterial	Indiferente	Tendência à hipotensão	Choque
Sódio sérico	Indiferente	<130-135 mEq/L	Indiferente
Sódio urinário	<20 mEq/L	<20 mEq/L	>40 mEq/L
FENa	<0,5%	<0,1-0,5%	>0,5-2%
Proteinúria*	<500mg/24 horas	<500mg/24 horas	>500mg/24 horas
Cilindros granulosos	Ausentes	Ausentes	Presentes
Resposta à albumina	Presente	Ausente	Ausente

iECA: inibidores da enzima conversora de angiotensina. BRA: bloqueadores do receptor de angiotensina-II. AINES: antiinflamatórios não esteróides.

*Ao invés da proteinúria de 24 horas, pode-se utilizar o índice de proteinúria:creatinina urinária (ambos de amostra isolada). Um índice de 0,5 corresponde a uma proteinúria de 500mg/24h.

A SHR acontece num contexto de disfunção hemodinâmica grave da cirrose, com vasodilatação esplâncnica e sistêmica e hiperativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona. Apesar de não fazer parte dos critérios diagnósticos, os seguintes parâmetros são frequentes em pacientes com SHR e devem ser levados em conta para se fazer o correto diagnóstico:

- Ascite de difícil controle (sem resposta a diuréticos) ou refratária
- Hiponatremia
- Tendência à hipotensão arterial
- FENa < 0,5% (a maioria apresenta FENa < 0,1-0,3%)
- LRA estágio 2 ou 3

5. Tratamento da síndrome hepatorenal

5.1 Albumina humana endovenosa

Em pacientes com suspeita de SHR, deve-se suspender os diuréticos e realizar expansão com albumina humana endovenosa (EV) na dose de 1g/kg/dia por 2 dias consecutivos, sendo a dose máxima 100g/dia. Cada frasco de 50mL de albumina a 20% tem 10g de albumina e deve ser administrado no tempo de infusão de 10 a 30 minutos, podendo esse tempo ser prolongado em pacientes em que se há receio de congestão pulmonar.

Se não houver resposta à expansão com albumina e o paciente preencher os demais critérios diagnósticos de SHR, deve-se associar o uso de terlipressina. Durante o tratamento com terlipressina, deve-se continuar a administração concomitante de albumina EV na dose de 1g/kg no D1 e 20 a 40g/dia nos demais dias (dose sugerida: 30g/dia ou conforme a tolerância do paciente).

Em pacientes com peritonite bacteriana espontânea (PBE) e sem LRA, a dose de albumina a ser administrada é de 1,5g/kg no D1 e 1,0g/kg no D3 para profilaxia de disfunção renal. Porém, naqueles pacientes com PBE que já apresentam LRA à admissão hospitalar, a dose administrada deve ser aquela descrita acima (1g/kg/dia em 2 dias consecutivos).

O principal efeito colateral da administração da albumina é a congestão pulmonar, situação na qual a mesma deve ser suspensa e a hipervolemia tratada com o uso de diuréticos.

5.2 Terlipressina

A dose inicial da terlipressina em pacientes com SHR deve ser de 1mg EV 6/6h. Após 2 dias de tratamento, deve-se avaliar a resposta (queda de 25% da creatinina em relação à inicial). Em pacientes respondedores, a dose da terlipressina é mantida e o tratamento continuado até que a creatinina retorne para até 0,3mg/dL acima da creatinina basal ou até o tempo máximo de 14 dias.

Em pacientes respondedores parciais (queda de pelo menos 1 estágio da classificação ICA-AKI, porém com creatinina > 0,3mg/dL acima do basal) em que a creatinina pare de cair, deve-se ser decidido caso a caso pelo aumento da dose até a resposta completa, continuidade da mesma dose até 14 dias ou suspensão do tratamento.

Em pacientes não respondedores, a dose de terlipressina deve ser aumentada a cada 2 dias até que haja resposta ou até a dose máxima de 12mg/dia. A sequência recomendada é:

1mg EV 6/6h → 1mg EV 4/4h → 2mg EV 6/6h → 2mg EV 4/4h.

Alternativamente, pode-se utilizar a terlipressina em infusão contínua, especialmente em pacientes em que se há maior receio de eventos adversos. Nesse caso, deve-se iniciar com 3mg/dia e a dose deve ser aumentada em 1mg/dia a cada 2 dias se não houver resposta. Sugere-se diluir a dose em soro glicosado 5% 50mL e administrar em bomba de infusão contínua.

Os principais efeitos colaterais da terlipressina estão no Quadro 2. Pelo seu perfil de eventos adversos, a terlipressina é contraindicada em pacientes com doença cardiovascular conhecida (doença arterial coronariana, cerebrovascular ou periférica, arritmias) e deve ser usada com cautela em pacientes com fatores de risco para doenças cardiovascular (idosos, diabéticos, hipertensos, dislipidêmicos).

Quadro 2. Efeitos colaterais da terlipressina

- Congestão pulmonar
- Eventos isquêmicos: infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral, isquemia periférica, isquemia intestinal, isquemia testicular, necrose cutânea.
- Bradiarritmias e taquiarritmias

Em caso de ocorrência de eventos adversos, deve-se suspender a terlipressina. Caso se trate de evento grave, a mesma não deverá ser reintroduzida. Em casos de eventos leves, pode-se considerar reintroduzir a terlipressina após a resolução do mesmo em dose mais baixa e/ou em infusão contínua.

6. Tratamento das demais causas de LRA em pacientes com cirrose

Em pacientes que não preenchem critérios para SHR, o tratamento não deve ser feito com a combinação de albumina e terlipressina e sim conforme a etiologia mais provável.

6.1 LRA pré-renal

Deve ser tratada com a suspensão dos diuréticos, iECA, BRA e AINES, controle do fator precipitante (vômitos, diarreia, hemorragia digestiva, infecção bacteriana) e expansão volêmica.

Em pacientes francamente desidratados e naqueles sem ascite, a expansão deve ser feita com cristalóides. Nos demais pacientes, deve-se usar albumina humana EV 1g/kg/dia por pelo menos 2 dias.

6.2 NTA

Não há tratamento específico, devendo-se retirar o desencadeante quando possível (aminoglicosídeos, vancomicina, AINES, contraste iodado, choque), monitorizar e tratar complicações da LRA (hipervolemia, hipercalemia, acidose, uremia) e aguardar a recuperação da função renal, o que pode levar semanas para ocorrer.

7. Bibliografia

Angeli P, Ginès P, Wong F, Bernardi M, Boyer TD, Gerbes A, et al. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. *J Hepatol.* 2015;62(4):968-74.

Belcher JM, Sanyal AJ, Peixoto AJ, Perazella MA, Lim J, Thiessen-Philbrook H, et al. Kidney biomarkers and differential diagnosis of patients with cirrhosis and acute kidney injury. *Hepatology.* 2014;60(2):622-32.

Cavallin M, Piano S, Romano A, Fasolato S, Frigo AC, Benetti G, et al. Terlipressin given by continuous intravenous infusion versus intravenous boluses in the treatment of hepatorenal syndrome: A randomized controlled study. *Hepatology.* 2016;63(3):983-92.

Martín-Llahí M, Pépin MN, Guevara M, Díaz F, Torre A, Monescillo A, et al. Albumin and terlipressin vs albumin in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome: a randomized study. *Gastroenterology.* 2008;134(5):1352-9.

Salerno F, Gerbes A, Ginès P, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut.* 2007;56(9):1310-8.

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;341(6):403-9.