



**Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto  
Programa de Pós-graduação em Ciências da  
Saúde**

---

**EDLA POLSINELLI BEDIN MASCARIN DO  
VALE**

**ANÁLISE DOS RESULTADOS DO  
TRATAMENTO DA TERLIPRESSINA NA  
SÍNDROME HEPATORRENAL**

**São José do Rio Preto  
2019**

Edla Polsinelli Bedin Mascarin do Vale

Análise dos Resultados do Tratamento da  
Terlipressina na Síndrome Hepatorrenal

Tese apresentada à Faculdade de  
Medicina de São José do Rio Preto para  
obtenção do Título de Doutor no Curso  
de Pós-graduação em Ciências da  
Saúde, Eixo Temático: Medicina  
Interna.

Orientadora: Profa. Dra. Rita de Cássia M.A. da Silva

Coorientadora: Profa. Dra. Patrícia da Silva Fucuta

São José do Rio Preto - SP

2019

Vale, Edla Polsinelli Bedin Mascarin do Vale

Análise dos Resultados do Tratamento da Terlipressina  
na Síndrome Hepatorrenal / Edla Polsinelli Bedin Mascarin do  
Vale

São José do Rio Preto, 2019

138 p.

Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina de São José do  
Rio Preto – FAMERP

Eixo Temático: Medicina Interna

Orientadora: Profa. Dra. Rita de Cássia Martins Alves da Silva

1. Síndrome Hepatorrenal; 2. Terlipressina; 3. Lesão Renal  
Aguda; 4. Cirrose Hepática.

Edla Polsinelli Bedin Mascarin do Vale

Análise dos resultados do tratamento da terlipressina na  
Síndrome Hepatorrenal

BANCA EXAMINADORA

TESE PARA OBTENÇÃO DO GRAU DE DOUTOR

Presidente e Orientadora: Profa. Dra. Rita C.M.A. da Silva

Coorientadora: Profa. Dra. Patrícia da Silva Fucuta

2º Examinador: \_\_\_\_\_

3º Examinador: \_\_\_\_\_

4º Examinador: \_\_\_\_\_

5º Examinador: \_\_\_\_\_

Suplentes: \_\_\_\_\_

São José do Rio Preto, \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_.

## Sumário

Dedicatória.....	i
Agradecimentos .....	ii
Epígrafe .....	iii
Lista de Figuras.....	iv
Lista de Quadros e Tabelas .....	v
Lista de Abreviaturas e Símbolos.....	vii
Resumo.....	x
Abstract.....	xii
Introdução .....	1
Revisão de Literatura .....	4
Casuística e Método .....	45
Análise Estatística.....	54
Resultados .....	55
Discussão.....	73
Conclusão .....	101
Referências.....	102

## Dedicatória

Dedico este trabalho, em primeiro lugar, a Deus, pois, sem Ele, nada seria possível.

Ao meu esposo, Homaile Mascarin do Vale, pelo apoio e compreensão nos momentos de ausência.

Ao meu filho, Ricco Polsinelli Bedin Mascarin do Vale, por compartilhar sua vida com a minha e por me ensinar o significado do amor incondicional.

À minha mãe, Bruna Polsinelli, a base da minha existência, por tudo que sou hoje; a minha estrela-guia.

À minha família, Polsinelli, por estarem presentes em mais esta jornada, mesmo que distantes.

## Agradecimentos

À minha orientadora, Profa. Dra. Rita de Cássia Martins Alves da Silva, pelo seu apoio, supervisão, orientação e por me incentivar a melhorar sempre.

À minha coorientadora, Profa. Dra. Patrícia da Silva Fucuta, pelo apoio, objetividade, ensinamentos e orientação.

À minha amiga de trabalho, Dra. Márcia Fumiê da Rocha, pelo carinho e ajuda nos momentos que mais precisei.

Ao Prof. Dr. Luis Fornitano, por toda consideração, apoio e orientação.

Aos meus colegas de trabalho, Dr. Fausto Nasser, Dr. André Volpatto e Dr. Edson Cartapatti, pelo apoio.

Ao Dr. Carlos Henrique, pela ajuda técnica.

Aos pacientes e seus familiares.

À equipe da enfermagem e às secretárias dos setores.

Aos funcionários da pós-graduação, pela ajuda técnica em vários momentos.

## Epígrafe

*Dai-me Senhor, a perseverança das ondas do mar, que fazem de cada recuo,  
um ponto de partida para um novo avançar.*

*(Cecília Meireles)*



## Lista de Figuras

Figura 1. Etiologias da LRA na cirrose hepática. ....	8
Figura 2. Estrutura molecular da terlipressina.....	22
Figura 3. Fluxograma dos pacientes cirróticos com LRA elegíveis para o estudo. .....	55
Figura 4. Distribuição dos episódios segundo a resposta medicamentosa à terlipressina mais albumina.....	60
Figura 5. Sobrevida mediana dos 161 pacientes com LRA. ....	67
Figura 6. Kaplan-Meier demonstrando sobrevida dos 161 pacientes com LRA subdivididos em categorias etiológicas. ....	69

## Lista de Quadros e Tabelas

Quadro 1. Definição de Lesão Renal Aguda e seus estágios de acordo com CIA 2015. ....	6
Quadro 2. Índices urinários e as etiologias da LRA no paciente cirrótico. ....	9
Quadro 3. Critérios diagnósticos da SHR-1 pelo CIA de 1996. ....	13
Quadro 4. Critérios diagnósticos da SHR pelo CIA de 2007. ....	14
Quadro 5. Critérios diagnósticos da SHR pelo CIA de 2015. ....	15
Quadro 6. Vasoconstrictores e albumina e suas doses habituais para o tratamento da SHR-1. ....	19
Quadro 7. Estudos retrospectivos e prospectivos. ....	25
Quadro 8. Ensaios clínicos controlados e randomizados (ECR): Amostra, Intervenção e Controle. ....	26
Quadro 9. Ensaios clínicos controlados e randomizados (ECR): resposta ao tratamento e doses. ....	27
Quadro 10. Metanálises com Revisões sistemáticas. ....	28
Quadro 11. Taxas de sobrevida entre os diferentes estudos. ....	33
Tabela 1. Características basais dos 161 pacientes com Lesão Renal Aguda. ....	566
Tabela 2. Resultados clínicos e laboratoriais dos 303 episódios que ocorreram em 161 pacientes com LRA. ....	57
Tabela 3. Características basais dos 19 pacientes com SHR-1. ....	58
Tabela 4. Características clínicas e laboratoriais dos 22 episódios com SHR-1. ....	59
Tabela 5. Desfechos em relação às respostas do tratamento terlipressina e albumina. ....	61
Tabela 6. Comparação de acordo com as categorias da resposta terapêutica à terlipressina mais albumina. ....	62
Tabela 7. Análise comparativa entre os grupos Respostas completa e parcial vs. Resposta ausente. ....	63
Tabela 8. Avaliação dos pacientes com SHR-1 tratados com terlipressina e que realizaram o transplante de fígado. ....	66
Tabela 9. Análise univariada de fatores preditores de óbito, entre os casos de LRA. ....	68

Tabela 10. Sobrevida em 15 dias e 3 meses de acordo com a etiologia da LRA .....	70
Tabela 11. Análise univariada de fatores preditores de óbito, entre os casos de SHR-1. ....	71
Tabela 12. Características dos pacientes com recorrência da SHR-1. ....	72

## Lista de Abreviaturas e Símbolos

ACLF	<i>Acute on Chronic Liver Failure</i>
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CH	Cirrose hepática
CPT	Classificação de Child-Pugh
CIA	Clube Internacional de Ascite
CHC	Carcinoma hepatocelular ou Hepatocarcinoma
CICr	Clearance de creatinina
CrS	Creatinina sérica
ECG	Eletrocardiograma
ECR	Ensaio clínico randomizado
EUA	Estados Unidos da América
EV	Endovenoso
FAMERP	Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto
FAPESP	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo
FE Na	Fração urinária de excreção do sódio
GU	Geniturinário
INR	Índice de normalização internacional
IRA	Insuficiência renal aguda
LRA	Lesão renal aguda
MELD	<i>Model end-stage liver disease</i>
N	Número
Na <sup>+</sup>	Sódio sérico
NGAL	<i>Neutrophil gelatinase associated lipocalin</i>

NASH	<i>Nonalcoholic Steatohepatitis</i> (Esteato-hepatite não alcoólica)
NTA	Necrose tubular aguda
PAS	Pressão arterial sistêmica
PAM	Pressão arterial média
PBE	Peritonite bacteriana espontânea
PCR	Proteína C reativa
PPSUS	Programa de Pesquisa para o SUS
PRVR	Lesão pré-renal volume responsiva
RVS	Resistência vascular sistêmica
SF	Soro fisiológico
SHR	Síndrome hepatorrenal
SHR-1	Síndrome hepatorrenal tipo 1
SHR-2	Síndrome hepatorrenal tipo 2
SUS	Sistema Único de Saúde
TB	Translocação bacteriana intestinal
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
ECR	Ensaio clínico randomizado
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TFG	Taxa de filtração glomerular
TGI	Trato gastrointestinal
TIPS	Shunt ou anastomose portossistêmica intra-hepática transjugular
TRS	Terapia renal substitutiva
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
VO	Via oral



## Resumo

**Introdução:** A síndrome hepatorenal (SHR) é uma insuficiência renal funcional potencialmente reversível em pacientes portadores de cirrose avançada, com alta taxa de mortalidade e resultante de alterações hemodinâmicas que promovem vasoconstrição renal. Subdivide-se em 2 tipos: tipo 1, deterioração rápida da função renal e menor taxa de sobrevivência (15 dias); e, tipo 2, quadro mais lento e progressivo. O tratamento de escolha é o transplante de fígado, e existem poucas opções terapêuticas de primeira linha para SHR-1 como “ponte” para o transplante, entre elas a terlipressina, que não é oferecida pelo SUS. **Objetivo:** Avaliar a eficácia e segurança da terlipressina em pacientes cirróticos com SHR-1, internados em Hospital Universitário. **Casuística e Método:** Estudo prospectivo por período de 30 meses que fez parte de projeto de pesquisa para o SUS (PPSUS/FAPESP). Foram incluídos pacientes com idade 18-75 anos; diagnóstico de cirrose hepática (histológica ou por exames complementares); critérios de SHR-1 pelo CIA 2007; ausência de neoplasias (exceto CHC dentro dos critérios de Milão); possibilidade de tratamento posterior (Transplante de Fígado e/ou TIPS); com qualquer contraindicação à terlipressina como: insuficiência coronariana, insuficiência vascular periférica grave e arritmias cardíacas. **Resultados:** foram identificados 303 episódios de LRA em 161 pacientes e, dentre estes, 22 episódios de SHR-1 que ocorreram em 19 pacientes. Dados demográficos e clínicos dos 19 pacientes: idade  $57,4 \pm 7$  anos; homens 12 (63,2%); etiologia da cirrose: alcoólica 10 (52,6%), NASH 4 (21,1%), VHC 2 (10,5%), álcool e NASH 2 (10,5%). Identificaram-se Child C em 13 (59,1%) e B 9 (40,9%) e escore MELD  $23,5$  (17-39) (mediano). Diagnóstico de

infecções bacterianas em 18 episódios (81,8%), sendo: ITU 8 (44,4%); PBE 7 (27,8%); bacterioascite 2 (11,1%). A média da creatinina no diagnóstico de SHR-1 foi: 3,40 ( $\pm 0,64$ ); FE de Na<sup>+</sup> 0,12 (0,02-3,66) e FE de ureia 23,94 ( $\pm 14,08$ ). Vinte episódios de SHR-1 foram tratados com terlipressina associada a albumina EV por 6,2 dias (1-14). Apenas um paciente apresentou evento adverso moderado à terlipressina (diarreia e distúrbios hidroeletrólíticos), resolvidos após a suspensão; 8 pacientes necessitaram de ajuste da albumina por congestão pulmonar. Resposta completa caracterizada pela redução da cr < 1,5mg/dL em qualquer tempo do tratamento ocorreu em 11/20 eventos (55%); resposta parcial em 3/20 eventos (15%) e ausência de resposta em 6/20 eventos (30%). Três pacientes apresentaram recorrência da SHR-1 sendo retratados. Desfechos secundários: 4 pacientes realizaram transplante de fígado e 4 necessitaram de diálise. Mortalidade: óbito hospitalar foi 73,7% (14/19) sendo 11 pacientes por choque séptico e 3 pacientes por choque hipovolêmico. **Conclusão:** A terlipressina foi eficaz e bem tolerada. Houve resposta na maioria dos pacientes, porém alta mortalidade, confirmando a gravidade da SHR-1 em pacientes com cirrose avançada. Nossos resultados na prática diária, semelhantes à literatura, corroboram o uso deste recurso em enfermaria do SUS, especialmente por ser o recurso de melhor custo-benefício.

**Palavras-chave:** Síndrome Hepatorrenal, Terlipressina, Lesão Renal Aguda, Cirrose hepática.



## Abstract

**Introduction:** Hepatorenal syndrome (HRS) is a potentially reversible functional acute renal failure in patients with advanced cirrhosis, with a high mortality rate, resulting from hemodynamic changes that promote renal vasoconstriction. HRS is subdivided into 2 types: type 1 - rapid progressive renal failure and lower survival rate (15 days) and type 2 - slowly and more progressive functional disease. The definitive treatment is liver transplantation, and there are few first-line therapeutic options for HRS type 1 - a bridging option - including terlipressin, which is not offered by Brazilian public health system. **Aim:** to evaluate the efficacy and safety of terlipressin in the HRS type 1 cirrhotic patients, admitted to tertiary care center University Hospital. **Patients and methods:** Adults patients with cirrhosis and HRS type 1 IAC criteria 2007 were included. A 30-month prospective study that was part of a Brazilian public health system research project (PPSUS/FAPESP). Eligibility criteria: age 18-75 years, liver cirrhosis as diagnosed by liver biopsy or clinical absence of neoplasms (except hepatocellular within Milan criteria), possibility of further treatment (Liver Transplantation and/or TIPS), informed consent signature, any contraindication to terlipressin as: coronary insufficiency, severe peripheral vascular insufficiency and cardiac arrhythmias. **Results:** 303 AKI episodes were identified in 161 patients and 22 HRS-1 episodes occurred in 19 patients: 57.4±7 years; 12 (63.2%) men; 10 (52.6%) alcoholic cirrhosis, 4 (21.1%) NASH, 2 (10.5%) HCV, 2 (10.5%) alcohol and NASH. 13 events (59.1%) CPT C, 9 events (40.9%) B and MELD score 23.5 (17-39). Infection - 18 events (81.8%): 8 (44.4%) Urinary tract infection; 5 (27.8%) SBP; 2 (11.1%) bacterioascite. Mean creatinine at diagnosis

3.40 ( $\pm 0.64$ ); FE Na +0.12 (0.02-3.66) and FE urea 23.94 ( $\pm 14.08$ ). Twenty episodes were treated with terlipressin and albumin for 6.2 days (1-14). Only 1 patient presented moderate adverse event to terlipressin (diarrhea and hydroelectrolytic disorders) resolved after the suspension; 8 patients required adjustment of albumin by pulmonary edema. Complete response defined by  $cr < 1.5 \text{ mg/dL}$  at any time of treatment occurred in 11 events (55%), partial response 3 events (15%) and absence of response in 6 events (30%). Three patients presented recurrence of HRS-1 were treated again with terlipressin and albumin. Secondary outcomes: 4 underwent liver transplantation and 4 dialysis. Mortality was 73.7% (14/19), 11 patients died septic shock and 3 patients were hypovolemic shock. Conclusion: Terlipressin was effective, safe and well tolerated. There was a response in most patients, but a high mortality, confirming the severity of HRS-1 in advanced cirrhotic patients. Our results in daily practice, similar to the literature, corroborate the use of this resource in Brazilian public health system, especially as it is the most cost-effective resource.

**Keywords:** Hepatorenal Syndrome, Terlipressin, Acute Kidney Injury, Liver Cirrhosis.

## Introdução

A síndrome hepatorenal (SHR) é uma lesão renal (LRA) que ocorre especialmente em pacientes com cirrose avançada e, mais raramente, em pacientes com insuficiência hepática aguda fulminante.<sup>(1-3)</sup> Tem a característica de ser uma lesão pré-renal não responsiva ao volume, de caráter funcional, consequente à vasoconstrição renal acentuada e circulação hiperdinâmica com importante vasodilatação arterial esplâncnica.<sup>(4,5)</sup> Na maioria das vezes, ela está associada a fatores precipitantes, como infecções, podendo ocorrer, também, espontaneamente.<sup>(6)</sup> A síndrome hepatorenal pode ser tradicionalmente subdividida em dois tipos, 1 e 2, a depender do prognóstico e duração da lesão renal.<sup>(3)</sup> A mortalidade relacionada ao aparecimento da SHR a curto prazo é muito alta, tornando seu prognóstico sombrio. O seu diagnóstico, na prática clínica, nos dias atuais, ainda permanece desafiador, pois é realizado através da exclusão de outras causas de falência renal aguda.<sup>(1,3)</sup> Nos últimos 20 anos, o cenário do tratamento da SHR vem sendo modificado, com o surgimento de medicações com ação vasoconstritora atuantes na fisiopatologia da síndrome, como a terlipressina, a noradrenalina e o octreotida em associação com midodrina.<sup>(7)</sup> Mesmo sendo o transplante de fígado o tratamento de primeira linha para a SHR, o tratamento farmacológico com drogas vasoconstrictoras associadas à albumina são efetivos e seguros, proporcionando melhora na função renal, aumento na sobrevida livre de transplante, fazendo papel de “ponte” até o procedimento cirúrgico, como também proporcionando melhores resultados após o transplante.<sup>(8,9)</sup>

Dessa maneira, o uso da terlipressina como terapia medicamentosa vasoconstrictora na SHR-1 melhora a função renal, reverte a SHR e interfere na mortalidade, permitindo manter o paciente vivo até o transplante, como também proporciona tratamento, mesmo que não curativo, para pacientes que não serão transplantados. A terlipressina, entre os vasoconstrictores estudados, é a medicação que mais se destaca para a reversão da SHR-1, trazendo impacto na mortalidade a curto prazo, com efeitos colaterais modestos. Os resultados do uso da terlipressina em associação com a albumina para o tratamento da SHR-1 demonstram melhora da função renal, permitindo prolongar a sobrevida desses pacientes, tanto em estudos clínicos isolados quanto em metanálises.<sup>(10-12)</sup>

No Brasil, o Sistema Único de Saúde (SUS) contempla somente a noradrenalina e o octreotida para tratamento da SHR-1, sendo as infusões de ambas as medicações recomendadas para realização em unidades de terapia intensiva. Sobre a midodrina recomendada por via oral, combinada com a infusão de octreotida, ainda não se encontra disponível em nosso país.<sup>(13)</sup> Além disso, muitos hospitais de níveis terciário e quaternário de cuidados no SUS oferecem transplante de tecidos e órgãos, como o transplante de fígado, para pacientes com hepatopatia crônica em estágio terminal. Entretanto, o sistema não oferece a terlipressina, que pode ser feita à beira do leito em enfermaria, com menor custo quando comparada à noradrenalina.<sup>(14)</sup>

Desse modo, o objetivo geral do presente estudo foi avaliar a eficácia e a segurança do uso da terlipressina em pacientes cirróticos internados com LRA e diagnóstico de síndrome hepatorenal tipo 1, baseados nos critérios do Clube Internacional de Ascite (CIA) de 2007. Como objetivos secundários, foram

avaliados: sobrevida; porcentagem de pacientes submetidos ao transplante de fígado e a necessidade de inserção de TIPS (*transjugular intrahepatic portosystemic shunt*) quando indicado; necessidade de terapia substitutiva renal; e a recorrência da SHR-1.

Para contextualizar os conceitos sobre a SHR à luz dos conhecimentos atuais, é apresentada uma breve revisão sobre a lesão renal aguda e a SHR-1 no paciente portador de cirrose hepática, bem como suas opções de tratamento.

## Revisão de Literatura

### Lesão Renal Aguda na Cirrose Hepática

#### Definição e Classificação

A LRA ocorre em cerca de 20% a 50% dos pacientes internados por cirrose hepática descompensada.<sup>(15)</sup> Está associada a pior prognóstico e aumento da morbimortalidade, com impacto na sobrevida após o transplante de fígado.<sup>(2,6,16)</sup> Tradicionalmente, a LRA é diagnosticada pelo aumento dos níveis séricos da creatinina (CrS) maiores que 1,5mg/dL, baseados em protocolos internacionais, revisados nos últimos 20 anos.<sup>(1-3)</sup> A definição de LRA na cirrose hepática tem sido modificada ao longo do tempo, baseada na complexidade de se diagnosticar a LRA com valor “estático” da creatinina sérica, sendo que fatores como a desnutrição e a sarcopenia do paciente hepatopata crônico e a própria insuficiência hepática podem reduzir a produção da CrS e superestimar a taxa de filtração glomerular (TFG) nesse grupo de pacientes.<sup>(8,17)</sup>

Inicialmente, em 1996, o CIA (sociedade científica formada na década de 90 com experts em hepatologia) postulou critérios diagnósticos para definição de LRA, síndrome hepatorenal e ascite refratária na cirrose hepática<sup>(1)</sup>, sendo que a definição de LRA incluía os seguintes critérios listados abaixo:

1. Taxa de filtração glomerular (TFG) reduzida, indicada pela CrS maior do que 1,5mg/dL (133 $\mu$ mol/L) ou
2. Clearance de creatinina (CICr) em 24h menor do que 40 ml/min.

Posteriormente, esses critérios foram revisados, em 2007, levando-se em consideração os novos conhecimentos adquiridos em relação à LRA e à SHR. Sendo assim, o CIA<sup>(3)</sup> redefiniu os critérios diagnósticos, excluindo a dosagem do ClCr de 24h e os critérios menores adicionais, padronizou a expansão volumétrica com albumina ao invés da solução salina e manteve o aumento da CrS > 1,5mg/dL como critério diagnóstico da LRA na cirrose.

Com a evolução do conhecimento mais específico da LRA, tanto em pacientes cirróticos como na população geral<sup>(18,19)</sup>, outros aspectos relacionados às definições tradicionais foram reavaliados, como: a falta de caracterização e definição da CrS basal, ou a definição da CrS basal feita por meio do cálculo da TFG, como também a mensuração do débito urinário como critério diagnóstico em pacientes frequentemente oligúricos. Em 2010, o CIA revisou os critérios diagnósticos de LRA na cirrose hepática<sup>(17)</sup>, propondo uma nova classificação publicada no ano de 2015, denominada critérios ICA-AKI:<sup>(8)</sup>

Quadro 1. Definição de Lesão Renal Aguda e seus estágios de acordo com CIA 2015.<sup>(8)</sup>

<b>Definição de LRA</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ aumento da CrS <math>\geq 0,3</math>mg/dL em 48h, ou</li> <li>▪ aumento da CrS <math>\geq 50\%</math> quando comparada ao valor basal* (conhecido ou presumido ter ocorrido nos últimos 7 dias)</li> </ul>	
<b>Estágios da LRA</b>	
Estágio 1	aumento na CrS $\geq 0,3/48$ h ou aumento $\geq 1,5$ x-2,0x ao valor basal.
Estágio 2	aumento na CrS $> 2,0$ x-3,0x a basal.
Estágio 3	aumento na CrS $> 3,0$ x ao valor basal ou aumento de 0,3mg/dL em CrS $\geq 4$ mg/dL ou indicação de terapia substitutiva renal (TRS).
<p>* Creatinina basal: foi definida como a CrS nos últimos 7 dias antes da admissão hospitalar; e, caso não disponível, a creatinina mais recente nos últimos três meses. Nos pacientes sem valores de creatinina prévia, deve-se considerar o valor da admissão hospitalar como creatinina basal.</p>	

Os critérios ICA-AKI, a partir do ano de 2015, modificaram alguns debates na literatura médica a respeito do uso de um valor “fixo” e estático da CrS em pacientes hepatopatas; além disso, valores flutuantes da CrS mesmo menores do que o valor 1,5mg/dL estão relacionados a diferentes prognósticos.<sup>(17,20)</sup> Isso possibilitou a reclassificação recente da LRA na cirrose, baseada na melhor definição de creatinina basal, como também permitiu, através da subdivisão em categorias de acordo com os valores da CrS, a avaliação e o manejo terapêutico mais precoces, com impacto no prognóstico e na sobrevivência do paciente.<sup>(8,13)</sup>



## **Etiologia da Lesão Renal Aguda**

Independentemente dos estágios, a LRA no paciente cirrótico deve ser sempre avaliada de acordo com a sua etiologia, com a finalidade de proporcionar a abordagem terapêutica específica, evitando a progressão da lesão renal. Todos os pacientes devem ser abordados inicialmente quanto aos fatores precipitantes (por exemplo: infecções, diuréticos, drogas nefrotóxicas) e manejados de acordo.<sup>(9)</sup>

As causas mais comuns de LRA no paciente cirrótico são: LRA pré-renal ou volume responsiva (PRVR), LRA intrínseca, síndrome hepatorenal (SHR) e, muito raramente, a LRA pós-renal ou obstrutiva, sendo que todas podem ocorrer isoladamente ou de forma combinada.<sup>(21-23)</sup> As causas de LRA na cirrose estão relacionadas na Figura 1:

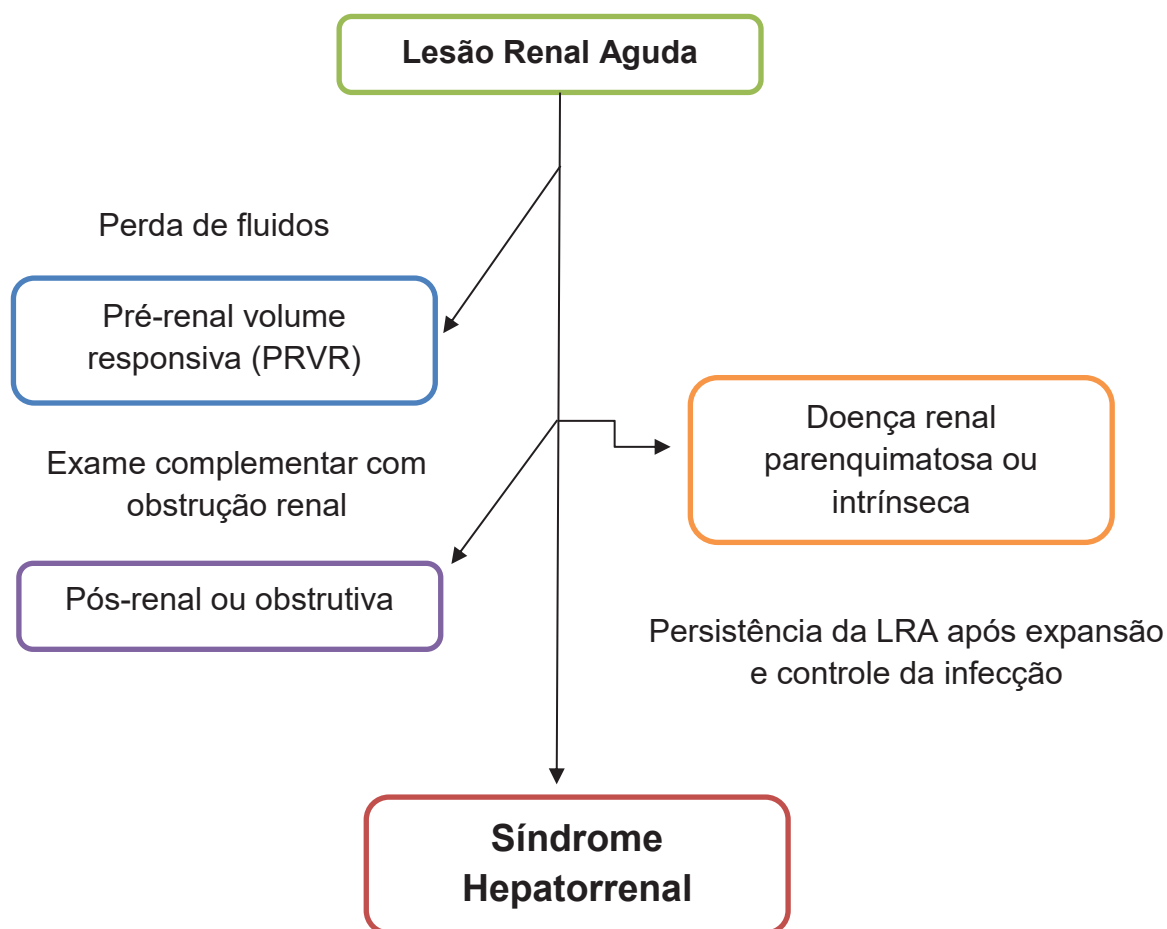


Figura 1. Etiologias da LRA na cirrose hepática.

A LRA PRVR corresponde, com a nefropatia intrínseca, a uma das causas mais prevalentes de LRA na cirrose<sup>(24)</sup> – 66% das causas de LRA nos pacientes cirróticos internados<sup>(6)</sup> –, e aparece em contexto de alteração hemodinâmica com hipoperfusão renal, como perda de fluidos (vômitos, diarreia e desidratação), sangramentos do trato gastrointestinal, paracenteses com volume maior do que 5L sem reposição de albumina e uso de diuréticos.<sup>(25)</sup>

A LRA intrínseca é identificada, na maioria das vezes, como necrose tubular aguda (NTA) isquêmica ou tóxica; nefrites túbulo-intersticiais associada ou não a infecções ou uso de drogas nefrotóxicas (aminoglicosídeos, anti-

inflamatórios não esteroidais), mais raramente, glomerulopatias relacionadas ou não à etiologia da cirrose e nefropatias por contraste. A NTA costuma ser mais prevalente do que a SHR, com uma estimativa de 32% em pacientes cirróticos internados.<sup>(6)</sup> Já a lesão renal pós-renal é a mais rara, associada a causas obstrutivas.<sup>(9,25)</sup>

A diferenciação entre as etiologias da LRA na cirrose hepática é por vezes difícil, visto que a apresentação clínica, associada à descompensação da cirrose, ao uso de diuréticos e à presença de infecções, pode precipitar, conjuntamente, dois ou mais mecanismos, correspondendo a etiologias mistas de LRA. Normalmente, a LRA PRVR e a SHR não apresentam – pelo menos inicialmente – dano tubular renal, e a reabsorção de sódio e a concentração urinária permanecem preservadas. O contrário é observado na nefropatia intrínseca, com alta excreção de sódio urinário e osmolaridade urinária reduzida.<sup>(6)</sup> Para auxiliar no diagnóstico diferencial, existem alguns índices que se relacionam com as etiologias, descritos no Quadro 2:

Quadro 2. Índices urinários e as etiologias da LRA no paciente cirrótico.<sup>(18)</sup>

<b>Índices urinários</b>	<b>LRA PRVR/SHR</b>	<b>LRA intrínseca</b>
Osmolaridade urinária	>500 mOsm/kg	<350 mOsm/kg
Sódio urinário	<20 mEq/L	>40 mEq/L
FE Na*	<1%	>2%
FE Ureia†	<35%	>35%

\*FE Na = Fração de excreção urinária de sódio; †FE Ureia = Fração de excreção urinária de ureia; PRVR = Pré-renal volume responsiva; SHR = Síndrome hepatorenal.

Tanto a dosagem de sódio urinário quanto a FE Na não são específicos, sendo possível encontrar pacientes cirróticos com NTA e FE Na < 1%, como também alterações no sedimento urinário, podendo, em algumas ocasiões, não representar parâmetros seguros na diferenciação das causas de LRA na cirrose hepática.<sup>(6)</sup> Estudo recente publicado em 2019 de Angeli e colaboradores<sup>(26)</sup> considera valor de FE Na < 0,2% como preditor de vasoconstrição renal.

Vários biomarcadores vêm sendo pesquisados no cenário da doença hepática crônica com resultados promissores para a diferenciação entre as etiologias da LRA.<sup>(15,27)</sup> Entre eles, destaca-se a NGAL urinária (*urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin*). Estudos observaram níveis mais altos na LRA por NTA quando comparados a SHR ou PRVR<sup>(9,17,25)</sup> Outros biomarcadores, como a IL-18 (interleucina 18) e a L-FABP (*liver type fatty acid binding protein*), estão sendo investigados e parecem demonstrar maiores valores em LRA intrínseca (NTA) em relação à PRVR ou à SHR. Novos estudos vêm demonstrando a relação dos biomarcadores urinários não só na diferenciação entre as etiologias da LRA como também na relação com a mortalidade a curto prazo nesses pacientes.<sup>(15)</sup>

O conhecimento preciso da etiologia da LRA permite a abordagem diagnóstica com maior acurácia, como também a estimativa de prognóstico. Estudo prospectivo de 562 cirróticos preencheram diagnóstico de lesão renal aguda em 82,4% dos casos, sendo classificados etiologicamente em 4 grupos: lesão renal relacionada a infecções (213 pacientes); hipovolemia (149 pacientes); nefropatia parenquimatosa (NTA em 41 pacientes); e síndrome hepatorenal (SHR em 60 pacientes). Os autores observaram melhor sobrevida

em 3 meses no grupo NTA de 73%, seguido pela hipovolemia em 46%, lesão renal associada a infecções 31% e, 15% de sobrevida nos pacientes com SHR ( $P < 0,0005$ ).<sup>(28)</sup>

## A Síndrome Hepatorrenal

### Definição e Epidemiologia

A SHR é uma entidade única com diagnóstico desafiador. Tem a característica de ser funcional e potencialmente reversível, porém relaciona-se com alta taxa de mortalidade intra-hospitalar.<sup>(3,8,29)</sup> Historicamente, em 1932, a síndrome foi inicialmente citada por Helvig e Schutz<sup>(30)</sup> com a introdução do termo “síndrome hepatorrenal” em pacientes que apresentavam um tipo de lesão renal aguda após cirurgia do trato biliar. Posteriormente, foi reconhecida por Hecker e Sherlock, na década de 50, visto que os rins examinados *post-mortem* não apresentavam lesão renal estrutural.<sup>(31)</sup>

Estima-se que a prevalência da SHR seja em torno de 11-25%.<sup>(6,24)</sup> Ginès e colaboradores, há 26 anos, estimaram a probabilidade de ocorrência da SHR em 234 pacientes com cirrose e ascite em 1 e 5 anos, sendo 18% e 39% respectivamente.<sup>(32)</sup> Em 2006, Planas e colaboradores<sup>(33)</sup> encontraram menor probabilidade de ocorrência da SHR do que aquela encontrada por Ginès e colaboradores, explicada em parte, pelos autores, pela diferença do número de pacientes com doença hepática avançada entre as casuísticas estudadas. Esse estudo mais recente incluiu 263 pacientes cirróticos após primeiro episódio de ascite, seguidos por uma média de 3,5 anos, e demonstrou prevalência de 2,6%

para a SHR tipo 1 e 5% para SHR tipo 2, com probabilidade de desenvolver a SHR em 5 anos de 11,4%.<sup>(33)</sup>

A SHR pode aparecer espontaneamente, mas, na maior parte dos casos, está relacionada a fatores precipitantes como infecções, sangramento do trato gastrointestinal e paracenteses de grande volume sem reposição de albumina.<sup>(7)</sup> Devido a sua natureza funcional, não existem marcadores específicos para o diagnóstico da SHR, estando relacionada à exclusão de outras causas de insuficiência renal, associada a critérios diagnósticos estabelecidos por grupos internacionais. Igualmente aos critérios de LRA na cirrose, os critérios diagnósticos da SHR foram modificados ao longo dos anos. Inicialmente, foram estabelecidos pelo CIA, em 1996<sup>(1)</sup>, e, posteriormente, modificados pelo mesmo CIA em 2007<sup>(3)</sup> e 2015.<sup>(8)</sup> O Quadro 3 relaciona os primeiros critérios para a definição diagnóstica da SHR pelo CIA no ano de 1996:

Quadro 3. Critérios diagnósticos da SHR-1 pelo CIA de 1996.<sup>(1)</sup>

<b>Critérios Maiores</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Doença hepática aguda ou crônica com falência hepática avançada e hipertensão portal</li> <li>▪ Baixa TFG: CrS&gt;1,5mg/dL ou ClCr 24h&lt;40ml/min</li> <li>▪ Ausência de choque</li> <li>▪ Ausência de infecções bacterianas em curso</li> <li>▪ Ausência de tratamento com drogas nefrotóxicas</li> <li>▪ Ausência de perda de fluidos tanto pelo TGI quanto GU</li> <li>▪ Nenhuma melhora na função renal após suspensão da diureticoterapia e expansão plasmática com SF&gt;1500 ml</li> <li>▪ Proteinúria &lt;0,5mg/dia e sem evidências de nefropatia obstrutiva ou doença renal parenquimatosa ao ultrassom</li> </ul>
<b>Critérios Menores Adicionais</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Volume urinário &lt;0,5 L/dia</li> <li>▪ Na<sup>+</sup> urinário &lt;10mmol/L</li> <li>▪ Osmolaridade urinária &gt; plasmática</li> <li>▪ Contagem de células hemáticas em urina &lt;50 por campo de alto aumento</li> <li>▪ Concentração do Na<sup>+</sup> sérico &lt;130mmol/L</li> </ul>
<p>TFG = Taxa de filtração glomerular; TGI = Trato gastrointestinal; GU = Geniturinário; SF = Soro fisiológico; Na<sup>+</sup> = Sódio sérico; Cl.Cr. = Clearance de creatinina.</p>

Com a evolução dos estudos, a dosagem do ClCr foi excluída por não estimar acuradamente a função renal no paciente hepatopata crônico, superestimando a TFG; a presença de infecção em tratamento sem choque séptico não foi mais considerada como critério de exclusão; a expansão plasmática foi permitida apenas com infusão de albumina e não mais solução salina; e os critérios menores adicionais devido à baixa sensibilidade e especificidade foram excluídos.<sup>(3,6)</sup> Outra modificação foi a possibilidade de inclusão de pacientes com infecção em tratamento. O novo conceito de SHR do tipo 1 foi definido como lesão renal aguda em pacientes cirróticos cujo valor de

CrS são duplicados e ultrapassam 2,5mg/dL em até 2 semanas. Relacionam-se, no Quadro 4, os novos critérios para o diagnóstico de SHR pelo CIA de 2007:

Quadro 4. Critérios diagnósticos da SHR pelo CIA de 2007.<sup>(3)</sup>

- Cirrose com ascite
- CrS > 1,5mg/dL (133µmol/L)
- Nenhuma melhora sustentada da CrS (diminuição dos seus níveis abaixo de 1,5mg/dL) após dois dias de retirada de diuréticos e expansão de volume com albumina 1g/kg de peso (máximo 100g/dia)
- Ausência de choque
- Nenhum tratamento recente ou corrente com drogas nefrotóxicas
- Ausência de doença parenquimatosa renal como indicado pela proteinúria > 500mg/d, microhematúria > 50 hemácias por campo de grande aumento e/ou anormalidades na ultrassonografia renal

Esses critérios permaneceram vigentes até quando, em 2015, novas diretrizes do CIA redefiniram a LRA e a SHR na cirrose hepática. Os valores fixos de creatinina foram removidos, permitindo uma avaliação nova e dinâmica da LRA e, conseqüentemente, uma abordagem diagnóstica e terapêutica mais rápida e precoce.<sup>(8)</sup> Até essa redefinição de critérios, os pacientes com LRA e SHR-1 precisavam duplicar os valores de sua CrS para valores maiores ou iguais a 2,5mg/dL, postergando o início da terapêutica específica e, conseqüentemente, afetando a resposta à terapia e favorecendo o desenvolvimento de lesão tubular renal, com impacto no curso da doença, prognóstico e sobrevida. Esses novos critérios permitiram uma nova visão a respeito da SHR, com implicações no seu tratamento e prognóstico.<sup>(8)</sup> Os critérios diagnósticos atuais da SHR podem ser visualizados no Quadro 5:



Quadro 5. Critérios diagnósticos da SHR pelo CIA de 2015.<sup>(8)</sup>

- Presença de cirrose com ascite
- LRA de acordo com novos critérios ICA-AKI (LRA estágios 2 ou 3)
- Nenhuma resposta da CrS após 48h de retirada de diuréticos e expansão volumétrica com albumina 1g/kg de peso (máximo 100g/dia)
- Ausência de choque
- Ausência de tratamento recente ou corrente com drogas nefrotóxicas e/ou contrastes radiológicos
- Ausência de doença parenquimatosa renal como definido pela proteinúria>500mg/d, microhematúria>50 hemácias por campo de grande aumento e/ou achados na ultrassonografia renal

A partir dessa definição mais recente, o manejo dos pacientes com a SHR passou a ser mais precoce, com melhora nas taxas de sobrevida antes e após o transplante de fígado.<sup>(8)</sup> Outro ponto a se destacar são: os questionamentos mais atuais a respeito do aspecto exclusivamente funcional da SHR; o fato de a SHR ocorrer em pacientes cirróticos com doença renal crônica previamente diagnosticada; e a ausência de proteinúria e/ou hematúria não excluem completamente a possibilidade de lesões renais tubulares ou intersticiais.<sup>(8,9)</sup>

### **Fisiopatologia da Síndrome Hepatorrenal**

No início da doença hepática, o paciente que desenvolve a cirrose pode permanecer anos na fase “compensada”, clinicamente assintomático, com aumentos leves a moderados na hipertensão portal e na resistência hepática vascular.<sup>(9)</sup> Vários mecanismos hemodinâmicos são iniciados para manutenção da euvolemia como: (1) vasodilatação arterial em níveis esplâncnico e

mesentérico por liberação de substâncias vasodilatadoras como o óxido nítrico; (2) redução da resistência vascular sistêmica (RVS); (3) aumento do débito cardíaco e circulação hiperdinâmica compensatórios, mantendo a pressão arterial sistêmica em níveis adequados. Em determinado momento, com a evolução dos estágios da cirrose hepática e hipertensão portal, precipitada ou não por algum evento como infecções, inicia-se a fase “descompensada” da doença, em que a vasodilatação arterial aumenta e a RVS está acentuadamente baixa. Desse modo, a circulação hiperdinâmica não consegue mais corrigir a hipovolemia arterial efetiva e a hipotensão arterial se desenvolve, ativando barorreceptores e uma cascata de sistemas neuroendócrinos vasoconstritores, como o sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA), o sistema nervoso simpático (SNS) e, por último, a secreção arginina vasopressina. Esses sistemas vasoconstritores ativados, a princípio, tentam manter a pressão arterial sistêmica (PAS), culminando em importantes malefícios à função renal, levando à retenção de sódio e água, com formação de ascite e edemas. Com a evolução do sistema, a manutenção da PAS se faz devido à vasoconstricção em territórios não esplâncnicos, como rins, músculos, pele e cérebro. No leito arterial renal, especificamente, ocorre uma acentuada vasoconstricção pré-glomerular<sup>(34)</sup>, com diminuição da perfusão renal e, conseqüentemente, da taxa de filtração glomerular, caracterizando o aparecimento da SHR, como resposta à extrema diminuição do volume de sangue arterial efetivo e a grave hipotensão arterial.<sup>(30,35)</sup> Além dos rins, a vasoconstricção pode ser observada em outros locais, como cérebro e extremidades.<sup>(4,5,15,36)</sup>

Outros fatores vêm sendo recentemente identificados e associados à fisiopatologia da SHR, como alterações cardíacas e a inflamação sistêmica.<sup>(37)</sup> Alterações cardíacas como disfunção sistólica e diastólica e alterações de repolarização caracterizam uma nova entidade denominada “cardiomiopatia cirrótica”, proporcionando a manutenção do baixo débito cardíaco.<sup>(9)</sup> A inflamação sistêmica, devido à translocação bacteriana intestinal (TBI), também representa grande papel na fisiopatologia da síndrome; a TBI patológica, devido ao aumento da permeabilidade intestinal, promove a liberação de várias citocinas pró-inflamatórias que vão atuar na vasodilatação arterial esplâncnica, perpetuando a cascata e ajudando a manter a redução do volume sanguíneo efetivo.<sup>(37)</sup>

### **Classificação tradicional da Síndrome Hepatorrenal**

A SHR pode ser subdivida em dois tipos, de acordo com a mortalidade e prognóstico: tipos 1 e 2.<sup>(38,39)</sup> A SHR tipo 1 (SHR-1) é caracterizada por ter evolução mais rápida com deterioração da função renal em 2 semanas, aumentando os valores da CrS para níveis maiores do que 2,5mg/dL.<sup>(3)</sup> Ela pode aparecer ao acaso, espontaneamente ou, mais comumente, ser precipitada por fatores como a peritonite bacteriana espontânea ou mesmo a hepatite alcoólica. Já a SHR tipo 2 (SHR-2) é caracterizada por uma lenta e progressiva perda de função renal, em que os valores da CrS ficam estáveis, variando de 1,5 a 2,5mg/dL, geralmente associada ao quadro de ascite refratária.<sup>(3,39)</sup>

Pacientes com SHR-1 devem ser manejados em enfermaria e/ou unidade de terapia intensiva, ao contrário dos pacientes com SHR-2, que podem

ser manejados ambulatorialmente. A sobrevida desses pacientes, quando não instituído tratamento, chega de 1 até 2 semanas para o tipo 1 e 6 meses para o tipo 2.<sup>(3,40)</sup>

Nas diretrizes mais recentes de LRA na cirrose e SHR, os autores não mais promovem a diferenciação entre esses dois subtipos, considerando uma entidade única de insuficiência renal aguda denominada SHR-LRA que corresponde à definição “antiga” da SHR-1. Recentemente, a SHR-2 vem sendo considerada como um tipo de insuficiência renal crônica, com abordagem semelhante às doenças renais crônicas.<sup>(8,37)</sup>

### **O tratamento da Síndrome Hepatorrenal, especificamente SHR-1**

O tratamento de escolha da síndrome hepatorrenal é o transplante de fígado. Com o conhecimento da reversibilidade da síndrome e o impacto da lesão renal aguda na sobrevida no período pré e pós o transplante, estratégias terapêuticas vêm sendo, ao longo dos anos, pesquisadas, a fim de proporcionar a reversão da SHR-1, com melhora da função renal, interferindo no prognóstico do paciente e na taxa de mortalidade em lista para o transplante de fígado ou mesmo após.

Nos últimos 20 anos, drogas com ação vasoconstrictora com efeito na vasodilatação esplâncnica da cirrose avançada vêm sendo cada vez mais estudadas no panorama da SHR-1. Agentes vasoconstrictores como noradrenalina e terlipressina, ou a combinação de agente oral midodrine associado ao octreotide para o tratamento da SHR-1 se mostraram promissores,

tanto no âmbito de resposta da lesão renal, caracterizado pela reversão da SHR-1, como na sobrevida do paciente cirrótico.

### **(A) Tratamento Farmacológico da SHR-1: os Vasoconstritores**

O uso de vasoconstritores associado à albumina consta nas diretrizes internacionais como tratamento clínico de primeira linha para pacientes com o diagnóstico estabelecido da SHR-1.<sup>(3)</sup>

Dentre as drogas vasopressoras, três são atualmente recomendadas pelos guidelines internacionais para o tratamento da SHR-1: a terlipressina, um agonista da vasopressina; a noradrenalina – agonista alfa-adrenérgico; e a midodrina, de uso sempre associado ao octreotide.<sup>(7,9,41)</sup>

O Quadro 6 demonstra as medicações disponíveis atualmente para o tratamento da SHR-1 e suas respectivas doses:

Quadro 6. Vasoconstritores e albumina e suas doses habituais para o tratamento da SHR-1.

<b>Medicações</b>	<b>Dose</b>
Terlipressina	0,5-2mg a cada 4-6h EV em bolus
Noradrenalina	0,5-3mg/h em infusão contínua EV
Midodrina + Octreotide	7,5-12,5mg VO de 8/8h 100-200µg 8/8h EV ou SC
Albumina	1g/kg de peso* no 1º dia e após 20-40g/dia
EV = Endovenoso; *no máximo 100g/kg de peso de albumina; SC = Subcutâneo.	

A recomendação atual é a utilização de um vasoconstrictor para o tratamento da SHR-1, para conter a vasodilatação esplâncnica arterial e

melhorar a perfusão renal, em associação com a infusão de albumina endovenosa ao atuar simultaneamente, melhorando o débito cardíaco e a função circulatória na cirrose.<sup>(7,42,43)</sup> A albumina deve ser usada sempre associada à terapia vasoconstrictora e não sozinha. A revisão de Cochrane, de 2012, demonstrou que o tratamento da SHR-1 com terlipressina com ou sem albumina atinge a reversão da SHR-1 mais frequentemente do que a albumina sozinha.<sup>(10)</sup> Metanálise de Salerno e colaboradores avaliou 574 pacientes a partir de 19 estudos (retrospectivos, prospectivos e ensaios clínicos randomizados); a reversão da SHR observada foi de 49,5%, e aumentos na dose cumulativa da albumina se correlacionaram com aumentos na taxa de sobrevivência.<sup>(44)</sup> A albumina melhora a hipovolemia e também possui ações antioxidantes e anti-inflamatórias.<sup>(45)</sup>

A dose inicial da albumina associada aos vasoconstrictores é 1g/kg de peso corporal no primeiro dia do tratamento (no máximo 100g/dia) e após 20-40g/dia nos demais dias. O principal efeito colateral da administração de albumina é a congestão pulmonar, podendo esta ter sua dose reduzida e/ou suspensa quando indicado.<sup>(7,9)</sup>

### **(A.1) Terlipressina**

É a medicação mais estudada para o tratamento da SHR-1; recomendada nos guidelines europeus<sup>(7)</sup>, ainda não está disponível para prescrição nos EUA<sup>(41)</sup>. Encontra-se aprovada para uso no Brasil, porém não disponível no Sistema Único de Saúde (SUS).<sup>(13)</sup> Análogo sintético da

vasopressina, a terlipressina (triglicil-lisina-vasopressina) vem sendo estudada há mais de 40 anos, inicialmente para tratamento do sangramento varicoso de hipertensão portal, e mais recentemente na SHR.<sup>(5,13)</sup>

Historicamente, os análogos da vasopressina, ornipressina e terlipressina demonstraram menor cardiotoxicidade, administração posológica facilitada em bolus do que infusão contínua, além de maior tempo de ação.<sup>(43)</sup> Tanto a ornipressina como a terlipressina promovem a vasoconstricção arteriolar ao estimular os receptores V1a da vasopressina, que se encontram na superfície das células da musculatura lisa vascular, localizados predominantemente na região esplâncnica, levando à diminuição do fluxo sanguíneo venoso portal e conseqüentemente da pressão portal. Após 30 minutos da infusão da terlipressina, observa-se efeito vasoconstrictor com aumento da pressão arterial média (PAM) e da resistência vascular sistêmica, além de redução do débito cardíaco com bradicardia e diminuição do fluxo sanguíneo portal; e, após a administração por dois dias, ocorre a diminuição das resistências arteriais hepática e renal, com diminuição das concentrações da renina plasmática e aumento da TFG.<sup>(46)</sup> Ao contrário da terlipressina, a administração da ornipressina foi abandonada devido aos efeitos colaterais isquêmicos graves.<sup>(34)</sup>

A terlipressina – triglicil lisina vasopressina – é um análogo sintético da vasopressina formado por 12 aminoácidos com a sequência: Gly-Gly-Gly-c[Cys-Tyr-Phe-Gln-Asn-Cys]-Pro-Lys-Gly-NH<sub>2</sub>. A Figura 2 representa a imagem da estrutura molecular da terlipressina:

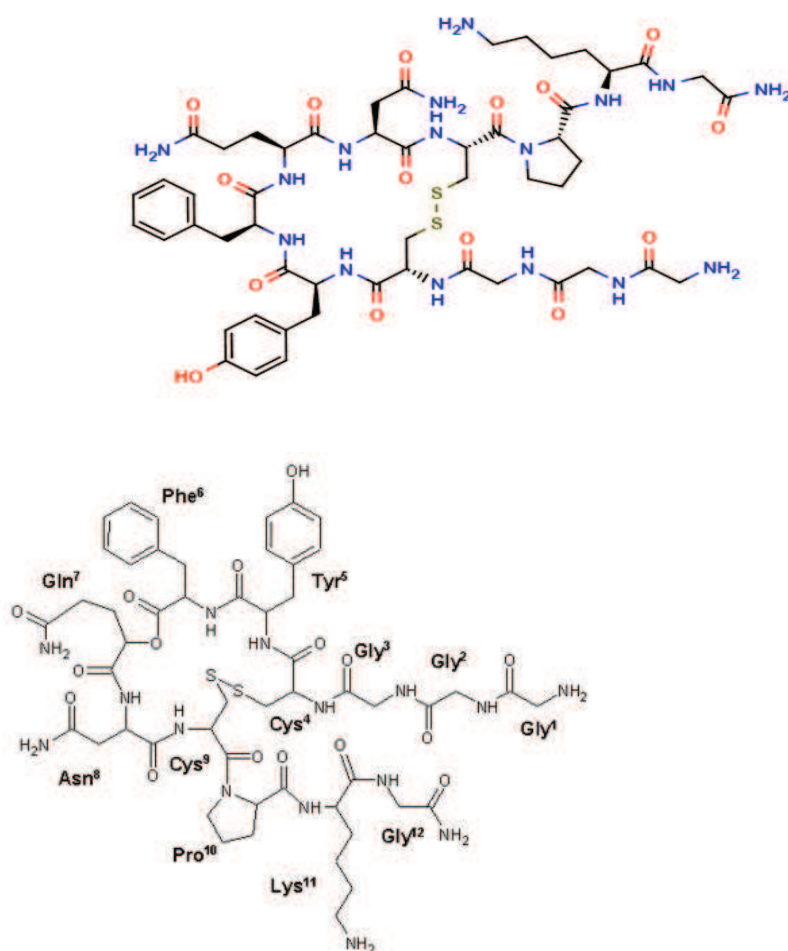


Figura 2. Estrutura molecular da terlipressina.<sup>(119)</sup>

São reconhecidos três receptores ligados à vasopressina: receptores V1a que mediam a ação vasoconstritora da vasopressina; receptores V1b que mediam a liberação de ACTH; e receptores renais V2 que mediam a ação antidiurética, osmorregulação e normovolemia. A terlipressina possui afinidade tanto para os receptores V1 quanto V2, mas efeito vasoconstrictor seletivo na musculatura lisa vascular arterial da região esplâncnica por predileção a receptores V1 mais do que V2. Promove eficiente vasoconstricção esplâncnica, aumentando o fluxo sanguíneo renal e diminuindo o fluxo sanguíneo portal,



reduzindo, portanto, a hipertensão portal.<sup>(46-48)</sup> Além disso, ao estimular os receptores V2, ela medeia o aumento dos canais de aquaporina-2 nos ductos coletores renais, proporcionando um efeito antidiurético.<sup>(42)</sup>

A dose recomendada da terlipressina inicial é de 0,5 a 1,0mg endovenoso em bolus a cada 4-6h, podendo ser aumentada até 2mg a cada 4h (máximo de 12mg/dia) quando não há resposta ou seja, diminuição da CrS mais do que 25% do seu valor pré-tratamento no dia 3 da terapia).<sup>(13,47)</sup> O tratamento deve ser realizado até reversão da SHR-1 com redução da CrS para nível menor do que 1,5mg/dL em qualquer momento do tratamento ou, no máximo, por 14 dias, enquanto não houver queda da creatinina.<sup>(9)</sup> A terlipressina deve ser suspensa se após atingido a dose máxima no D3 de tratamento, o paciente não apresente queda da CrS maior ou igual a 50% em 7 dias, ou, se em 3 dias, não houver nenhuma redução nos valores da creatinina.<sup>(7)</sup> Seu uso deve ser evitado em pacientes com doença cérebro-vascular, isquemias cardíaca e/ou periférica.<sup>(8)</sup>

A terlipressina deve ser sempre empregada associada à albumina endovenosa.<sup>(8, 49)</sup> Estudos demonstraram que a reversão e a sobrevida da SHR-1 é mais frequente em pacientes tratados com terlipressina e albumina do que albumina sozinha, quando comparadas em pacientes que não respondem ou que foram tratados com albumina sozinha.<sup>(43,50-53)</sup> Mais recentemente, a infusão contínua da terlipressina em dose inicial de 2mg/dia parece também ser uma boa opção, com taxa de resposta semelhante entre a terlipressina infusão contínua vs. em bolus, com baixa incidência de efeitos colaterais.<sup>(54)</sup> Pacientes utilizando terlipressina e albumina podem ser tratados em enfermaria e a decisão de

encaminhamento para Unidade de Terapia Intensiva (UTI) deve ser baseada caso a caso.<sup>(9,41)</sup> De maneira interessante, estudo de caso clínico demonstrou que pacientes podem ser tratados fora do ambiente hospitalar com segurança e eficácia.<sup>(55,56)</sup>

#### **(A.1.1) Avaliação de Eficácia e Reversão da SHR-1 com a Terlipressina**

Estudos retrospectivos, prospectivos e controlados randomizados demonstraram a eficácia do uso da terlipressina na SHR.<sup>(50,57-59)</sup> Os estudos iniciais eram, em sua maioria, ensaios não controlados e com número pequeno de pacientes; mesmo assim, demonstraram a melhora da função renal e reversão da SHR em cerca de 50 a 80% dos pacientes.<sup>(52,57,58,60)</sup> Os dados de alguns desses estudos com as respectivas taxas de resposta à terlipressina estão resumidos no Quadro 7.

Quadro 7. Estudos retrospectivos e prospectivos.

Autor, ano	País centro	desenho	SHR-1	RC¶ %	RA¶ %	Dose terlip <sup>**</sup> mg/d	Duração tratam. <sup>**</sup> médio, dias	Alb. <sup>**</sup> g/d
			SHR-2 N	RP¶ %				
Moreau, 2002 <sup>(58)</sup>	França multi	R§	99 0*	64	39	3,2	11,4±12,3	38
Halimi, 2002 <sup>(60)</sup>	França multi	R§	16 2*	72	28	4	7	---
Kalil, 2009 <sup>(97)</sup>	Brasil único	R§	7 0*	0	100	3	5	20-40
Licata, 2013 <sup>(98)</sup>	Itália único	R§	15 18†	30,3	69,7	3-4	7	40
Uriz, 2000 <sup>(57)</sup>	Espanha único	P não rand.	6 3*	78	11	3-4	10,6	20-40
Ortega, 2002 <sup>(52)</sup>	Espanha único	P não rand.	16 5*	50 80	33	4,9	8,3	60-80‡
Muñoz, 2009 <sup>(96)</sup>	México único	P não rand.	13† 0	61	39	Resp†† 55,6 Não resp. †† 20,2	Resp. †† 12,5 Não resp. †† 5	30-80

\*Pelos critérios do CIA de 1996; †Pelos critérios do CIA de 2007; --- Não relatado; ‡ Somente em 13 pacientes; §R = Retrospectivo; ||P não rand. = Prospectivo não randomizado; ¶ RC = Resposta completa; RP = Resposta parcial; RA = Resposta ausente; \*\*Terlip. Terlipressina; tratam. = Tratamento; alb. = Albumina; ††Resp. = Responder ao tratamento; Não resp. = Não respondedor ao tratamento.

Posteriormente, estudos controlados e randomizados demonstraram reversão da SHR em 34 a 44% dos pacientes tratados com terlipressina e albumina.<sup>(50,51)</sup> Os Quadros 8 e 9 resumem os principais ensaios clínicos controlados e randomizados (ECR) e algumas de suas características.

Quadro 8. Ensaios clínicos controlados e randomizados (ECR): Amostra, Intervenção e Controle.

<b>Autor, Ano</b>	<b>País, centro</b>	<b>SHR</b>	<b>Intervenção, N</b>	<b>Controle, N</b>	<b>N total amostra</b>
Solanki, 2003 <sup>(69)</sup>	Índia único	Tipo 1*	T+A, 12	A, 12	24
Neri, 2008 <sup>(59)</sup>	Itália Multi	Tipo 1*	T+A, 26	A, 26	52
Llahí 2008 <sup>(50)</sup>	Espanha multi	Tipos 1 e 2*	T+A, 23 (SHR-1:17)	A, 23 (SHR-1:18)	SHR-1 35 SHR-2 11
Sanyal, 2008 <sup>(51)</sup>	EUA Multi	Tipo 1	T+A, 56	P+A, 56	112
Cavallin 2016 <sup>(54)</sup>	Itália multi	Tipo 1	Tinfusão+A, 34	Tbolus+A, 37	72
Boyer, 2016 <sup>(53)</sup>	EUA multi	Tipo 1†	T+A, 97	P+A, 99	196

T = Terlipressina; A = Albumina; P = Placebo.

Quadro 9. Ensaio clínicos controlados e randomizados (ECR): resposta ao tratamento e doses.

Autor, Ano	RC %	RP %	RA %	Terlipressina mg/dia	Alb g/dia	Tempo dias
Solanki, 2003 <sup>(69)</sup>	TA. 42% A. 0%		TA. A. 58 100	1mg 12/12h	20	15
Neri, 2008 <sup>(59)</sup>	TA. 80% A. 19%	TA. 15% A. 42%	TA. 5% A. 39%	1mg 8/8h 5 dias; após 0,5mg 8/8h por 14 dias	1g/kg D1 +20-40	20
Martin Llahí, 2008 <sup>(50)</sup>	TA. 43,5% A. 8,7%		TA. 56,5% A. 91,3%	1-2mg 4/4h	1g/kg D1 +20-40	15
Sanyal, 2008 <sup>(51)</sup>	TA. 34%	PA. 13%	TA. 66% PA. 87%	1-2mg 6/6h	100g D1 +25	14
Cavallin, 2016 <sup>(54)</sup>	76,5% (inf.) vs. 64,9% (bolus)		23,5% (inf.) vs. 35,1% (bolus)	2-12mg/d / 0,5-2mg/4h	1g/kg D1 +20-40	15
Boyer, 2016 <sup>(53)</sup>	TA. 23,7%	PA. 15,2%	29,9% 34,3%	1-2mg 6/6h	1g/kg D1 20-40	14

T = Terlipressina; A = Albumina; P = Placebo; RC = Resposta Completa; RP = Resposta Parcial; RA = Resposta Ausente.

Os estudos randomizados controlados demonstraram, em geral, efeitos benéficos da terlipressina na reversão da SHR e na função renal quando comparado a albumina ou a placebo mais albumina. Por fim, metanálises com revisões sistemáticas realizadas nos últimos 20 anos avaliaram também a

eficácia e segurança da terlipressina no cenário da SHR. O Quadro 10 resume as principais metanálises com revisões sistemáticas e as respectivas taxas de reversão da SHR.

Quadro 10. Metanálises com Revisões sistemáticas.

Autor, ano	Estudos	Período	SHR	Taxa de reversão da SHR	Heterogeneidade	N
Fabrizi F, 2006 <sup>(99)</sup>	10 (2 ECR)	1990 até 2005	1,2*	0,52 subgrupo SHR-1: 0,53	NS	154
Fabrizi F, 2009 <sup>(100)</sup>	5 ECR	1998 até 2008	1,2*	OR 8.09	NS	243
Sagi SV, 2010 <sup>(73)</sup>	4 ECR	1980 até 2008	1*	RR 3,66 (46X11,6%)		223
Dobre, 2011 <sup>(11)</sup>	8 ECR	1966 até 2009	1,2	OR 7,47	NS	234
Glud, 2012 <sup>(10)</sup>	5 ECR	Até 2012	1,2*†	RR 3.76	NS	234
Allegretti† AS, 2017 <sup>(68)</sup>	9 (7 só T/A)	Até 2016	1,2†	RR 0,85 (mortalidade)	NS	534‡
Gifford, 2017 <sup>(71)</sup>	12 ECR	Sem limite de data	1†	RR 2,54	S	700
Nanda A, 2018 <sup>(81)</sup>	13 (7 só SHR1)	Até 2016	1,2†	OR 3,16‡	S	770
Wang H, 2018 <sup>(12)</sup>	18	Até 2017	1,2*†	RR 4,92 (IC 95% 1,60-15,09) 42% vs. 26,2% (terlip vs. não terlip)	S	1011 §

RR = Razão de risco; OR = odds ratio; \*Critérios do CIA de 1996; †Critérios do CIA de 2007; ‡ só SHR-1 = 473 pacientes; § só SHR-1 = 384 pacientes (4 ECR); || Comparado com albumina sozinha ou só placebo; NS = Não significativa; S = Significante.

As metanálises se diferenciam por critérios de inclusão, sendo algumas com critérios do CIA 1996 outras CIA 2007, o tipo de desenho dos diversos estudos e diferenças entre o grupo intervenção vs. controle. A maioria delas concordam que o uso da terlipressina na SHR está associado à reversão da síndrome, com melhora da função renal e eficácia quando comparado aos demais tratamentos. Essas metanálises corroboram os dados sobre a eficácia da terlipressina e a taxa de resposta em torno de 50%.

### **(A.1.2) Preditores de Resposta com o tratamento com Terlipressina**

Estudos identificaram alguns fatores preditores de resposta à terapia com terlipressina, como:<sup>(61-64)</sup>

- CrS basal com valores menores antes do início do tratamento;
- Escores de gravidade e prognóstico da cirrose (Child-Pugh, MELD) com menor pontuação;
- Aumento da PAM>5mmHg no D3 de tratamento;
- Menores valores séricos de bilirrubina total;
- Graus do *Acute-on-chronic liver failure* (ACLF).

Um dos principais fatores determinantes de resposta à terlipressina é a gravidade da lesão renal associada ao valor da creatinina sérica basal. Quanto maior o valor da CrS basal, mais difícil ocorrer a reversão da SHR-1. Isso pode ser explicado por possível isquemia tubular renal desenvolvida a “longo-prazo”, levando à lesão estrutural renal irreversível.<sup>(5,62)</sup>

Outro fator é o grau de disfunção da doença hepática, avaliado pelos escores de CPT e MELD. A falência hepática grave leva à hiporreatividade sistêmica e esplâncnica aos vasoconstrictores exógenos; o escore Child-Pugh >13 está associado à menor incidência de efeitos da terlipressina na função renal.<sup>(34)</sup> Estudos correlacionam os escores CPT e o MELD como fatores preditores de resposta à terapia vasoconstrictora.<sup>(51,54,61,62)</sup>

O aumento da PAM, durante o tratamento com terlipressina, se correlaciona à alta possibilidade de recuperação da função renal; pacientes respondedores ao tratamento apresentam maiores valores da PAM do que pacientes não respondedores.<sup>(62)</sup> Uma extensa revisão de literatura, incluindo publicações de 1998 a 2010, avaliou 501 pacientes com diagnóstico tanto de SHR-1 e 2 e demonstrou que o aumento da PAM está fortemente associado à diminuição do valor da CrS ( $P < 0,001$ ); além disso, essa correlação observada foi menor nos pacientes tratados com alfa-1 agonistas adrenérgicos do que com a terlipressina. Esse estudo também relacionou o aumento da PAM – em pelo menos 5mmHg no dia 3 da terapia – com o tratamento da terlipressina e maior probabilidade de reversão da SHR.<sup>(65)</sup>

Estudo de Nazar e colaboradores em 2010 avaliaram 39 pacientes com cirrose e SHR-1 e observaram que o valor da bilirrubina foi fator preditor de resposta ao tratamento com terlipressina e albumina. A taxa de resposta em pacientes com o valor da bilirrubina basal maior ou igual a 10mg/dL foi de 13%, enquanto pacientes com valor menor do que 10mg/dL apresentaram taxa de resposta de 67% ( $P = 0,001$ ).<sup>(61)</sup>



O ACLF – *Acute-on-chronic liver failure* – foi caracterizado em 2013 pelo estudo *Canonic* como uma síndrome de descompensação aguda da cirrose hepática associada à falência orgânica única ou múltipla, inflamação sistêmica acentuada e alta mortalidade a curto prazo.<sup>(66)</sup> Diferentemente da descompensação aguda da cirrose hepática, o ACLF aparece quando existe grande aumento na inflamação sistêmica de maneira aguda, em resposta a fatores pró-inflamatórios conhecidos (p. ex. infecções bacterianas) ou não. Quanto maior o grau de inflamação sistêmica e falências orgânicas, maior o grau do ACLF; conseqüentemente, quanto maior o grau de ACLF, menor a chance de resposta à terapia vasoconstrictora na SHR-1.<sup>(66)</sup> Estudo de Piano e colaboradores<sup>(37)</sup>, em 2018, avaliou 298 pacientes cirróticos com diagnóstico de SHR-1 tratados com terlipressina e albumina. A resposta ao tratamento foi observada em 53% dos pacientes. A resolução da SHR-1 de acordo com os graus do ACLF foi observada em 60% de pacientes sem falência orgânica não renal (ACLF-1); em 48% dos pacientes com uma falência orgânica não renal (ACLF-2) e em 19% dos pacientes com duas ou mais falências orgânicas (ACLF-3).

### **(A.1.3) Terlipressina e Mortalidade**

Pacientes que apresentam resposta ao tratamento com a terlipressina demonstram menor taxa de mortalidade quando comparados aos que não respondem.<sup>(10,67,68)</sup> Dois estudos menores controlados e randomizados<sup>(59,69)</sup> demonstraram efeitos benéficos da terlipressina em relação à mortalidade, e outros três estudos também randomizados e controlados mais robustos<sup>(50,51,53)</sup>

não observaram efeitos sobrevida global dos pacientes com o tratamento da terlipressina e albumina. Por outro lado, metanálise do subgrupo da SHR-1 mostrou que a terlipressina associada à albumina diminui a mortalidade quando comparada com albumina sozinha<sup>(67)</sup> e, revisão de Cochrane de 2012 demonstrou que o tratamento com a terlipressina reduz a mortalidade em pacientes com SHR-1 comparado com nenhuma intervenção ou placebo com ou sem albumina.<sup>(10)</sup> Metanálises recentes publicadas em 2017 confirmaram a melhora da sobrevida com o uso da terlipressina associada à albumina, com a recuperação da função renal.<sup>(70,71)</sup>

O Quadro 11 resume alguns estudos principais e as taxas de sobrevida, respectivamente.

Quadro 11. Taxas de sobrevida entre os diferentes estudos.

Autor/ ano	SHR	I. vs.C., N	Follow- up, dias	Taxa Resposta		Sobrevida Terlipressina %	Tx. Fígado (%)
Uriz, 2000 <sup>(57)</sup>	1*	T+A	390	77%		67% (15 dias)	33%
Moreau, 2002† <sup>(58)</sup>	1*	T+A	63± 111	58%		60%(15dias) E 19% (90 dias)	13%
Solanki, 2003 <sup>(69)</sup>	1*	T+A vs. A 12/12	15	T+A 42%	A 0%	42% (15 dias)	NR
Neri, 2008‡ <sup>(59)</sup>	1*	T+A vs. A 26/26	180	T+A RC 80%	A RC 19%	87% (15 dias) E 54% (90 dias)	NR
Martin Llahí, 2008 <sup>(50)</sup>	1 (56%) e 2*	T+A vs. A 23/23	90	T+A 35%	A 11%	27% (90 dias)	NR
Sanyal, 2008 <sup>(51)</sup>	1†	T+A vs. A 56/56	180	34%	13%	42,9% (180 dias)	NR
Nazar, 2009 <sup>(61)</sup>	1	T+A	90	46%		44% (resp.) vs. 14% (n.resp.) (90 dias)	4 (10%)
Boyer, 2016 <sup>(53)</sup>	1†	T+A vs. P+A 97/99	90	T+A 23,5 %	P+A 15,2% %	57,7 % (90 dias)	NR
Cavallin, 2016 <sup>(54)</sup>	1†	T bolus vs. T infusão cont. 37/34	90	64,8 vs.76,4%		69 vs. 53% (90 dias)	10 pacs. (total)

Crítérios do CIA: \*1996; †2007; ‡ = Intervenção; C = Controle; Prosp. = Prospectivo; Retrospec. = Retrospectivo; T = Terlipressina; A = Albumina; P = Placebo; Tx.Fígado = Transplante de Fígado; Resp. = respondedor ao tratamento; n.resp. = Não respondedor ao tratamento; Pacs. = pacientes; NR = Não relatado; ‡Estudos:

- Moreau 2002 = Sobrevida em 60% (15 dias); 40% (30 dias); 28% (60 dias); 19% (90 dias).
- Neri 2008 = Sobrevida em 87% (15 dias); 72% (30 dias); 67% (60 dias); 54% (90 dias); 42% (180 dias).

Estudos recentes demonstram grupos de pior prognóstico mesmo se tratados com terlipressina, como pacientes com ACLF grau 3; pacientes com doença hepática mais grave apresentando escores de Child-Pugh e MELD elevados; e valores mais elevados da creatinina antes do tratamento com

vasoconstrictor, comprometendo resultados e sobrevida inclusive após o transplante.<sup>(27,37)</sup>

Conhecidamente, as infecções impactam o prognóstico e a sobrevida do paciente cirrótico<sup>(106)</sup>, aumentando a taxa de mortalidade, independentemente do tratamento.<sup>(3, 13)</sup>

#### **(A.1.4) Eventos Adversos**

Pacientes em tratamento com a terlipressina devem ser monitorizados para uma detecção precoce de efeitos colaterais isquêmicos encontrados em cerca de 45% dos casos, levando à descontinuação do tratamento em 20% dos pacientes.<sup>(9,54)</sup> Os principais efeitos adversos relacionados à terlipressina são: dor abdominal; diarreia; complicações isquêmicas cardiovasculares, como angina pectoris e infarto agudo do miocárdio; bradiarritmias e hipertensão arterial sistêmica; outros incluem isquemias mesentérica ou vascular periférica. A terlipressina deve ter seu uso avaliado com cautela em pacientes com doença arterial coronariana prévia ou cardiomiopatias, como também em idosos (acima de 75 anos), com histórico de doença vascular periférica importante, doença cérebro-vascular, doença pulmonar obstrutiva crônica e hipertensão arterial sistêmica, sendo recomendada avaliação clínica pormenorizada e realização de eletrocardiograma sempre antes do início do tratamento.<sup>(7,8)</sup> Durante o tratamento com a terlipressina, caso o paciente apresente efeitos colaterais graves, recomenda-se a suspensão da medicação; em pacientes com efeitos colaterais leves a moderados, o tratamento, desde que monitorizado, poderá ser

continuado e, se necessário, a diminuição da dose da terlipressina poderá ser realizada.<sup>(9)</sup>

Para minimizar os efeitos colaterais, o uso em infusão contínua ao invés de em bolus parece ser uma nova opção terapêutica eficaz, sem diferenças significantes em relação à resposta ao tratamento.<sup>(54,72)</sup> Recentemente, estudo randomizado demonstrou que a dose média diária da terlipressina foi menor no grupo tratado com infusão contínua do que o grupo tratado em bolus, com menor taxa de efeitos colaterais respectivamente (35 vs. 62%;  $P < 0,025$ ).<sup>(54,72)</sup>

Estudo de casos de Caraceni e colaboradores, em 2011, avaliou o tratamento com terlipressina e albumina por 8 meses em três pacientes como “ponte” para o transplante de fígado, e não observaram a ocorrência de efeito colateral grave.

#### **(A.1.5) Recorrência da SHR-1**

A recorrência da SHR-1 após o tratamento com terlipressina e albumina pode ocorrer em cerca de 20% dos casos que apresentaram resposta completa.<sup>(8,49)</sup> Os pacientes podem ser retratados com o mesmo protocolo inicial, e o retratamento geralmente é eficiente. Sagi, em metanálise no ano de 2010, demonstrou que a recorrência em menos do que 2 semanas ocorre em apenas 8% dos casos.<sup>(73)</sup>

### **(A.2) Midodrina e Octreotide**

A midodrina e o octreotide são drogas também aprovadas para uso no tratamento da SHR, especialmente no guideline norte-americano<sup>(41)</sup>, em que a terlipressina não se encontra disponível. A midodrina é agonista alfa-adrenérgico que leva a um aumento no tônus vascular e pressão sanguínea e efeito vasoconstrictor sistêmico. Deve ser usada por via oral, combinada com octreotide – análogo da somatostatina – conhecido por diminuir os níveis plasmáticos do glucagon, antagonizando o seu efeito vasodilatador.<sup>(27,42)</sup> Estudos comparativos nos últimos 5 anos demonstram superioridade da terlipressina em relação ao midodrine e octreotide.<sup>(70,74,75)</sup>

### **(A.3) Noradrenalina**

A noradrenalina – outra opção terapêutica para a SHR-1 – é agonista alfa-adrenérgico com efeitos vasoconstrictores potentes, tanto no leito arterial como venoso, com pouca ação na musculatura cardíaca, de amplo uso global em unidades de terapia intensiva. Sua ação vasoconstrictora intensa promove aumento do fluxo sanguíneo arterial. É indicada atualmente como uma alternativa eficaz ao tratamento com terlipressina, porém associada a maior índice de eventos adversos.<sup>(8,29)</sup>

Em 2002, o estudo piloto de Duvoux e colaboradores avaliou a eficácia e segurança da noradrenalina em 12 pacientes com SHR-1, observando 83% de reversão da síndrome em tempo mediano de 7 dias, com melhora da função

renal e poucos efeitos colaterais, favorecendo, desde então, o seu uso como opção terapêutica para a síndrome hepatorenal.<sup>(76)</sup> Posteriormente, três estudos prospectivos randomizados compararam o uso da terlipressina e noradrenalina. Todos demonstraram eficácia e segurança semelhantes com o uso da noradrenalina quando comparado à terlipressina para tratamento da SHR, porém com número de pacientes relativamente pequeno.<sup>(77-79)</sup>

Metanálise nacional publicada em 2014 sobre a análise da eficácia e segurança da noradrenalina vs. terlipressina comparou o tratamento noradrenalina vs. terlipressina no contexto da SHR e no subgrupo SHR-1, em, respectivamente, 154 e 95 pacientes; não foram observadas diferenças em relação: 1) à reversão da SHR e à reversão no subgrupo SHR-1 (RR=1,01, 95% IC=0,69-1,49; P=0,943); 2) à taxa de mortalidade em 30 dias (RR=0,88, 95% IC=0,66-1,15; P=0,345), e 3) à taxa de recorrência após o tratamento (RR=0,71, 95% IC=0,13-3,82; P=0,688). Semelhante ao tratamento com terlipressina, a taxa de reversão da SHR com a noradrenalina foi de 58%, com menor índice de eventos adversos (OR 0,36, 95% IC 0,15-0,83; P=0,017); a taxa de mortalidade em 30 dias foi de 50% e a recorrência de 30%. Apesar desses resultados demonstrarem que o tratamento com a noradrenalina foi tão eficaz quanto a terlipressina, no cenário da SHR, algumas limitações pontuadas: em primeiro lugar, apenas quatro ensaios clínicos randomizados foram incluídos e três deles foram realizados no mesmo centro (Índia); em segundo, diferentes critérios de definição da SHR foram utilizados (CIA 1996 e 2007); em terceiro, a análise do tratamento em alguns estudos foi realizada em conjunto incluindo ambas as síndromes, tanto tipo 1 quanto tipo 2.<sup>(80)</sup> Mesmo não sendo o objetivo da revisão

citada, os autores também observaram que os estudos analisados relavam custos mais baixos em relação à noradrenalina do que à terlipressina; contudo, esses estudos não realizaram a análise baseada em custos gerais secundários à internação hospitalar, visto que a terlipressina pode ser administrada em leito de enfermaria ao contrário da noradrenalina.<sup>(80)</sup>

Estudo nacional, metanálise com revisão sistemática, analisou o custo hospitalar em relação à noradrenalina e à terlipressina. Os autores avaliaram quatro estudos com 154 pacientes e não observaram evidências em relação à sobrevivência em 30 dias entre a noradrenalina e a terlipressina, mas o custo “associado” à infusão de noradrenalina foi mais alto quando comparado ao da terlipressina, considerando-se que a sua infusão contínua endovenosa deve ser feita em unidade de terapia intensiva, por acesso venoso central, e a terlipressina pode ser infundida em bolus em leito de enfermaria por acesso periférico.<sup>(14)</sup> Portanto, a noradrenalina permanece nos dias atuais como uma alternativa aceitável para o uso na SHR-1, a depender da região e instituição, considerando-se o contexto da sua operacionalização.<sup>(13,81)</sup>

#### **(A.4) Comparação entre os vasoconstritores no tratamento da SHR-1**

Revisões sistemáticas e metanálises comparando o uso dos vasoconstritores na SHR foram realizadas ao longo dos anos. Gludd e colaboradores, em 2010, analisaram o uso dos vasoconstritores nos dois tipos de SHR – sendo a maior parte dos estudos composta por pacientes com o



diagnóstico de SHR-1. A conclusão dessa metanálise foi de que os vasoconstrictores sozinhos ou associados com a albumina no tratamento da SHR reduzem a mortalidade a curto prazo (15 dias) em 58% vs. 74% respectivamente.<sup>(67)</sup>

Em 2016, Facciorusso e colaboradores analisaram 13 ECR com 739 pacientes com diagnóstico somente de SHR-1; a terlipressina apresentou tendência de superioridade em relação às demais medicações vasoconstrictoras, em especial em relação à midodrina mais octreotida e também em relação ao placebo, na redução da mortalidade e reversão da SHR-1.<sup>(70)</sup> Em metanálise de 2017, Zheng e colaboradores avaliaram 11 ECR com diagnóstico de SHR-1 pelos critérios do CIA 1996 e 2007, com total de 685 pacientes; na análise de reversão da SHR-1, a terlipressina foi a mais favorável quando comparada com noradrenalina e midodrina mais octreotida, como também na redução do risco de mortalidade.<sup>(82)</sup> Por outro lado, Gifford e colaboradores, no mesmo ano, avaliaram 700 pacientes com SHR-1 e demonstraram forte relação da terlipressina na reversão da síndrome, porém encontraram fraca associação em relação à benefício na mortalidade.<sup>(71)</sup>

Em metanálise mais recente, Wang e colaboradores, em 2018, avaliaram somente ECR, sendo 11 dos 18 analisados considerados como de alta qualidade; na análise do subgrupo da SHR-1, os autores concluíram que a terlipressina apresentou efeito benéfico sendo mais eficaz na reversão da síndrome e na melhora da função renal quando comparada aos grupos placebo ou octreotida. Por outro lado, os autores demonstraram eficácia, segurança e taxa de eventos adversos semelhantes em relação a noradrenalina.<sup>(12)</sup>

Nanda e colaboradores, na metanálise de 13 ECR com SHR-1 e SHR-2 que incluiu 770 pacientes, demonstraram resultados de eficácia da terlipressina na reversão da SHR, sendo esta mais efetiva do que o uso combinado do midodrine e octreotide e com resultados semelhantes à noradrenalina. Além disso, independentemente do agente medicamentoso estudado, a SHR tendeu a recidivar após o tratamento inicial e não foi observado efeito benéfico na sobrevida, em todas as comparações realizadas entre os vasoconstritores.<sup>(81)</sup>

## **(B) Outras opções terapêuticas para SHR-1**

### **(B.1) Shunt portossistêmico intra-hepático transjugular (TIPS)**

É um método invasivo que estabelece uma comunicação entre um ramo da veia porta e um ramo da veia hepática, proporcionando após 4-6 semanas, diminuição da hipertensão portal com melhora da volemia, aumento do volume urinário e consequente recuperação da função renal em cerca de 80% dos pacientes.<sup>(83)</sup> Seu uso foi postulado na SHR<sup>(1)</sup> e estudos demonstram seu benefício como “ponte” para o transplante de fígado com melhora da função renal e da SHR.<sup>(84-86)</sup> O TIPS melhora a circulação renal e o débito urinário, com aumento da excreção urinária de sódio e dos valores de renina, noradrenalina e aldosterona plasmáticas.<sup>(86)</sup> Deve ser cautelosamente avaliado para casos selecionados, pois não é isento de complicações e, nos casos de disfunção hepática grave, seu uso está contraindicado.<sup>(87)</sup> O TIPS não deve ser recomendado de rotina para pacientes com SHR, porém se apresenta como

opção para pacientes não respondedores ao tratamento medicamentoso com vasoconstrictores, como também aos que recidivam após o tratamento.<sup>(83)</sup> Contraindicações ao TIPS incluem: pacientes com infecções não controladas e/ou sepse; pacientes mais idosos (acima de 70 anos); hipertensão pulmonar e/ou insuficiência cardíaca graves; além de disfunção hepática grave (escore CPT C). Cerca de 25% dos pacientes, após a inserção do TIPS, evoluem com encefalopatia hepática como principal complicação, podendo esta ser reduzida pelo uso do stent recoberto.<sup>(7,41)</sup>

### **(B.2) Terapia Renal Substitutiva (TRS)**

A indicação da TRS segue as indicações habituais para a população geral, como distúrbios hidroeletrólíticos graves, oligoanúria, hipervolemia entre outros.<sup>(13)</sup> Normalmente, a TRS é indicada na presença de efeitos colaterais às medicações como congestão pulmonar e na ausência de resposta ao tratamento vasoconstrictor. Algumas metanálises sugerem que o início mais precoce da TRS em pacientes gravemente enfermos com LRA pode beneficiar a sobrevivência destes.<sup>(88)</sup> Outras recomendações sugerem que a TRS seja considerada apenas em pacientes que irão para o transplante de fígado ou que tenham resolução da sua descompensação aguda. Os dados são escassos e muitas vezes controversos, devendo a escolha ser baseada na gravidade individual da doença hepática.<sup>(5)</sup>

### **(B.3) O Transplante de fígado**

O transplante de fígado é o tratamento definitivo para a síndrome hepatorenal. Na grande maioria dos pacientes, após 30 dias do transplante, a excreção renal de sódio, a creatinina sérica e os níveis neuro-hormonais voltam a valores normais. Com o passar dos meses, ocorre também normalização dos parâmetros cardiológicos, como o índice e a frequência cardíacos, e o aumento da PAM. Após um ano, a resistência da artéria renal também retorna aos seus valores normais.<sup>(91)</sup>

Estudos demonstram recuperação da função renal com o tratamento vasoconstrictor em cerca de 50% dos casos e, após o transplante de fígado, em cerca de 80% dos casos.<sup>(92)</sup> Metanálise recente demonstrou a recuperação completa da função renal em 58% dos casos após 4-110 dias do transplante; a recuperação parcial ocorreu em 15% e a não recuperação da função renal em 25% dos pacientes após a cirurgia.<sup>(83)</sup> Por outro lado, a SHR afeta os resultados do transplante, quando comparada com pacientes sem SHR, levando à menor sobrevida e à maior complicação no pós-operatório imediato, assim como internações mais longas, inclusive em UTI com necessidade, muitas vezes, de diálise.<sup>(93)</sup> Pacientes que apresentam resposta ao tratamento vasoconstrictor com melhora da função renal se correlaciona a bons resultados após o transplante, com prognóstico melhor. Ao contrário, em pacientes que não recuperam a função renal e necessitam de TRS após o transplante, o prognóstico é ruim, com mortalidade atingindo 70% em um ano.<sup>(94)</sup>

**(C) A prevenção da SHR-1**

Estudos mais recentes demonstram que a translocação bacteriana no paciente cirrótico atua na inflamação sistêmica, piorando a disfunção circulatória.<sup>(5,17)</sup> Dessa forma, preconiza-se a antibioticoterapia na profilaxia do sangramento digestivo, assim como na profilaxia da PBE e conseqüentemente da SHR-1. O uso da albumina também está indicado em todos os pacientes com diagnóstico de PBE para prevenção de LRA.<sup>(9,41)</sup>



## **Casuística e Método**

### **Desenho do estudo**

Durante o período de 1 de julho de 2014 a 31 de dezembro de 2016, realizou-se um ensaio clínico prospectivo em hospital quaternário e centro de referência em Hepatologia e Transplante de Fígado do SUS. Esse estudo fez parte de um projeto multicêntrico em duas instituições – Hospital de Base da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto FUNFARME/FAMERP e Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas FCM – UNICAMP, incluído no Programa Pesquisa para o SUS (PPSUS). O financiamento do estudo foi realizado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo – FAPESP para a aquisição da terlipressina nos casos de SHR-1 e Hospital de Base/FUNFARME para a aquisição da albumina endovenosa. O presente estudo analisou parte dos dados referentes à instituição Hospital de Base/FUNFARME. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa local (CAAE 21395613.1.1001.5415).

### **Pacientes**

Todos os pacientes cirróticos consecutivamente internados nas enfermarias dos Serviços de Gastro-Hepatologia e Unidade de Transplante de Fígado do Hospital de Base da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto FUNFARME/FAMERP, com diagnóstico de LRA<sup>(2,6)</sup> foram elegíveis para o estudo.

## Tamanho da Amostra

O tamanho da amostra foi estimado – com base em estudo prévio do próprio serviço (dados não publicados) – para inclusão de aproximadamente 100 pacientes com LRA e 15 pacientes com SHR-1 por ano, sendo previsto 2 anos de recrutamento.

### Critérios de Inclusão

- a) Idade entre 18 e 75 anos;
- b) Pacientes com o diagnóstico de cirrose hepática – definido por critérios histológicos ou a combinação de achados característicos em exames clínico, laboratoriais, endoscópico e/ou imagem – independente da etiologia da doença hepática e descompensado em ascite;
- c) Preenchimento dos critérios de LRA<sup>(2, 6)</sup>:
  - 1) Pacientes com CrS  $\geq 1,5$ mg/dL ou
  - 2) Elevação da CrS  $\geq 0,3$ mg/dL em 48h em relação à CrS basal na admissão ou durante a internação hospitalar;
  - 3) CrS basal: definida como o valor da CrS mais próximo da admissão nos últimos 7 dias e, se inexistente, nos últimos 3 meses. Em pacientes sem CrS prévia, a CrS da admissão foi considerada a basal.
- d) Diagnóstico de SHR-1 de acordo com os critérios do CIA de 2007<sup>(3)</sup>, em pacientes com aumento de 2 vezes o valor da CrS, para valor maior ou igual a 2,5mg/dL em até duas semanas;



- e) Pacientes em condições clínicas de receber tratamento posterior da doença hepática, como o transplante de fígado e/ou TIPS.
- f) Assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE – Apêndice 1) de acordo com as normas do comitê de ética local.

### **Critérios de exclusão**

- a) Recusa em assinar o TCLE;
- b) Pacientes com diagnóstico de doença renal crônica (DRC)<sup>(18)</sup> com TFG<60 mL/min mais do que 3 meses e/ou SHR-2 (definida pelos critérios do CIA 2007 como: falência renal moderada com níveis de CrS entre 1,5 a 2,5mg/dL associado ao diagnóstico de ascite refratária)<sup>(3)</sup>;
- c) Presença de infecção não controlada, definida como pacientes sem melhora clínica evidente e/ou laboratorial após 48h do início da antibioticoterapia, de acordo com o protocolo da instituição;
- d) Diagnóstico de choque;
- e) Portadores de neoplasia hepática (hepatocarcinoma) fora dos critérios de Milão (tumor hepático único de até 5cm ou 3 nódulos de até 3cm cada)<sup>(95)</sup> sem proposta para transplante de fígado ou tratamento curativo;
- f) Pacientes com qualquer neoplasia não hepática atual;
- g) Pacientes transplantados de fígado e/ou rim;
- h) Pacientes com insuficiência coronariana prévia ou recente, insuficiência vascular periférica grave, arritmias prévia ou recente, ou

qualquer contraindicação à terlipressina atual ou recente (diarreia intensa, dor abdominal moderada a grave, cefaleia moderada a intensa).

## **Protocolo do estudo**

Todos os pacientes incluídos no estudo foram avaliados pelo pesquisador. Na admissão hospitalar os pacientes foram investigados para focos infecciosos através da realização de punção de líquido ascítico com contagem de células e cultura, cultura de urina, Raio X do tórax e hemoculturas. Exames laboratoriais bioquímicos, de função hepática e renal foram realizados em todos os pacientes.

Todos os pacientes com o diagnóstico de LRA realizaram:

- Expansão com albumina 1g/kg e retirada de diureticoterapia vigente por 48h;
- Investigação de causas de LRA no paciente cirrótico, como:
  - a) Anamnese sobre o uso de drogas nefrotóxicas concomitantes,
  - b) Investigação de realização de exames com contrastes radiológicos,
  - c) Investigação de causas obstrutivas renais através da realização de ultrassonografia de rins e vias urinárias;
  - d) Exame de urina I e quando indicado proteinúria de 24h;
  - e) Dosagem em alíquota dos eletrólitos urinários para o cálculo das frações de excreção urinária de sódio (FE Na) e ureia (FE Ureia);

Após, os pacientes foram categorizados em três grupos de acordo com as respostas da CrS, avaliação de exames complementares e das FE Na e FE Ureia:

- 1) Pacientes com melhora da CrS retornando a níveis menores a 1,5mg/dL, com FE Na<1% e FE Ureia<35%, exames urinários sem anormalidades e com história clínica de hipovolemia como desidratação (vômitos, diarreia), uso de diureticoterapia prévia à internação, sangramento do trato gastrointestinal, paracenteses acima de 5L sem reposição de albumina, foram classificados como LRA pré-renal volume responsiva (PRVR);
- 2) Pacientes com alterações em ultrassonografia de rins e vias urinárias e/ou do sedimento urinário em exame de urina I (cilindrúria, proteinúria, hematúria) e FE Na>1% e FE Ureia>35% foram classificados como LRA intrínseca;
- 3) Pacientes com diagnóstico de LRA que duplicaram os valores iniciais da CrS para nível maior do que 2,5mg/dL e que não apresentaram melhora da CrS após expansão com albumina e suspensão dos diuréticos, na ausência de alterações em exames urinários (proteinúria>500 mg/dia, hematúria>50 células por campo de grande aumento) e/ou ultrassonografia renal foram classificados como SHR-1.

Pacientes com diagnóstico de LRA PRVR e LRA intrínseca foram tratados conforme protocolo local da instituição, como: detecção e correção da hipovolemia e avaliação conjunta multidisciplinar com a nefrologia respectivamente.

## **O tratamento da SHR-1**

Após o diagnóstico de SHR-1, os pacientes receberam terlipressina 1mg EV diluída na diluição do fabricante, em bolus, a cada 6/6h, associada à albumina 1g/kg de peso no primeiro dia (máximo 100g/kg), seguida de 20g/dia por até 14 dias. Os pacientes em leito de enfermaria foram submetidos a controle diário da pressão arterial, frequência cardíaca e volume da diurese, este quando possível. Paracenteses de alívio, quando necessárias, foram realizadas com retirada de no máximo 3 a 4 litros sem reposição de albumina. Não foi permitido, durante o estudo, o uso concomitante de drogas vasoativas (octreotide, noradrenalina, dobutamina ou vasopressina); e caso fossem indicadas em qualquer momento, a terlipressina deveria ser suspensa.

Pacientes com diagnóstico inicial ou concomitante de choque, independentemente da etiologia, foram excluídos do tratamento.

Pacientes com diagnóstico de infecção foram tratados com antibióticos de acordo com o protocolo da instituição e, se infecção controlada, puderam ser incluídos no tratamento com terlipressina e albumina.

O uso de diuréticos não foi permitido, com exceção de casos de insuficiência cardíaca descompensada ou congestão pulmonar.

O tratamento da SHR-1 foi encerrado assim que a creatinina sérica atingisse níveis menores do que 1,5mg/dL em qualquer dia do tratamento, ou até, no máximo, por 14 dias.

Todos os pacientes foram reavaliados nos dias 4 e 7 do tratamento e a conduta estabelecida de acordo com o valor obtido da creatinina sérica:

**4º dia de tratamento:**

- Se houvesse queda da creatinina  $\geq 25\%$  do valor inicial, a dose da terlipressina seria mantida em 1mg EV de 6/6h;
- Se aumento na creatinina ou queda  $< 25\%$  do valor inicial, a dose da terlipressina era alterada para 2mg de 6/6h.

**7º dia de tratamento:**

- Se aumento progressivo da creatinina, o tratamento era suspenso;
- Se houvesse melhora da creatinina, o tratamento era mantido até níveis de creatinina menores do que 1,5mg/dL ou até, no máximo, 14 dias.

## **Análise de resposta terapêutica à terlipressina**

Foram considerados três tipos de resposta:

**a) Resposta completa (ou reversão da SHR-1)**

Pacientes que atingiram os valores de creatinina menores do que 1,5mg/dL em qualquer momento do tratamento.

**b) Resposta parcial**

Pacientes que apresentaram a diminuição nos níveis séricos de creatinina, porém com valores sempre acima de 1,5mg/dL. Esses pacientes foram tratados até atingirem a resposta completa em qualquer momento do tratamento ou até, no máximo, por 14 dias.

**c) Resposta ausente**

Pacientes que apresentaram aumento progressivo da creatinina após 6 dias de tratamento com dose máxima de terlipressina (2mg EV de 6/6h) ou pacientes que iniciaram terapia dialítica em qualquer momento do tratamento.

**Eventos Adversos**

Na presença de evento adverso grave considerado relacionado à medicação (arritmias, insuficiência coronariana, isquemias mesentérica e/ou periférica) em qualquer tempo do tratamento, a terlipressina deveria ser suspensa. Na presença de evento adverso leve a moderado (diarreia, hiponatremia), a dose da terlipressina poderia ser modificada (redução de dose) até o controle e/ou desaparecimento do efeito colateral.

A dose da albumina poderia ser reduzida ou suspensa quando sinais clínicos e/ou radiológicos de congestão pulmonar fossem detectados.

## **Recorrência da SHR-1**

Foi definida como o reaparecimento da LRA e dos critérios para o diagnóstico da SHR-1 *de novo* após a resposta completa com terlipressina e albumina durante o follow-up; e se não apresentassem contraindicação, esses pacientes poderiam ser retratados novamente com o mesmo protocolo.

## **Desfechos**

Foram avaliados os seguintes desfechos em relação ao tratamento:

- **Primários:** eficácia (resposta terapêutica) e segurança da terlipressina;
- **Secundários:** alocação para transplante de fígado, recorrência da SHR-1, evolução para hemodiálise, TIPS e a sobrevida.

## **Análise Estatística**

A análise descritiva incluiu frequência absoluta e relativa para variáveis categóricas e média, mediana, desvio-padrão e variação para variáveis contínuas. A distribuição normal das variáveis contínuas foi verificada pela análise da assimetria, curtose e teste de normalidade Kolmogorov-Smirnov. Na análise da resposta terapêutica à terlipressina, a comparação entre dois grupos de variáveis contínuas foi realizada pelo teste t de Student ou Mann-Whitney; comparação de variáveis categóricas foi realizada pelo teste qui-quadrado ou exato de Fisher, quando apropriado; a comparação entre três grupos foi realizada pela ANOVA ou teste de Kruskal-Wallis. A análise de sobrevida foi realizada pelo método Kaplan-Meier, e a comparação entre grupos foi feita por meio do teste log rank de Mantel. A análise de fatores preditores de óbito foi realizada pela regressão de Cox e os resultados expressos em risco relativo e intervalo de confiança de 95%. Todos os testes foram bicaudais e valores de  $P < 0,05$  foram considerados significantes. A análise estatística foi realizada pelo software IBM-SPSS Statistics versão 24 (IBM-SPSS, NY, USA).



## Resultados

Foram avaliados, neste estudo, realizado no período de 01 de julho de 2014 a 31 de dezembro de 2016, 303 episódios de LRA em 161 pacientes cirróticos internados descompensados com ascite, conforme discriminado na Figura 3:

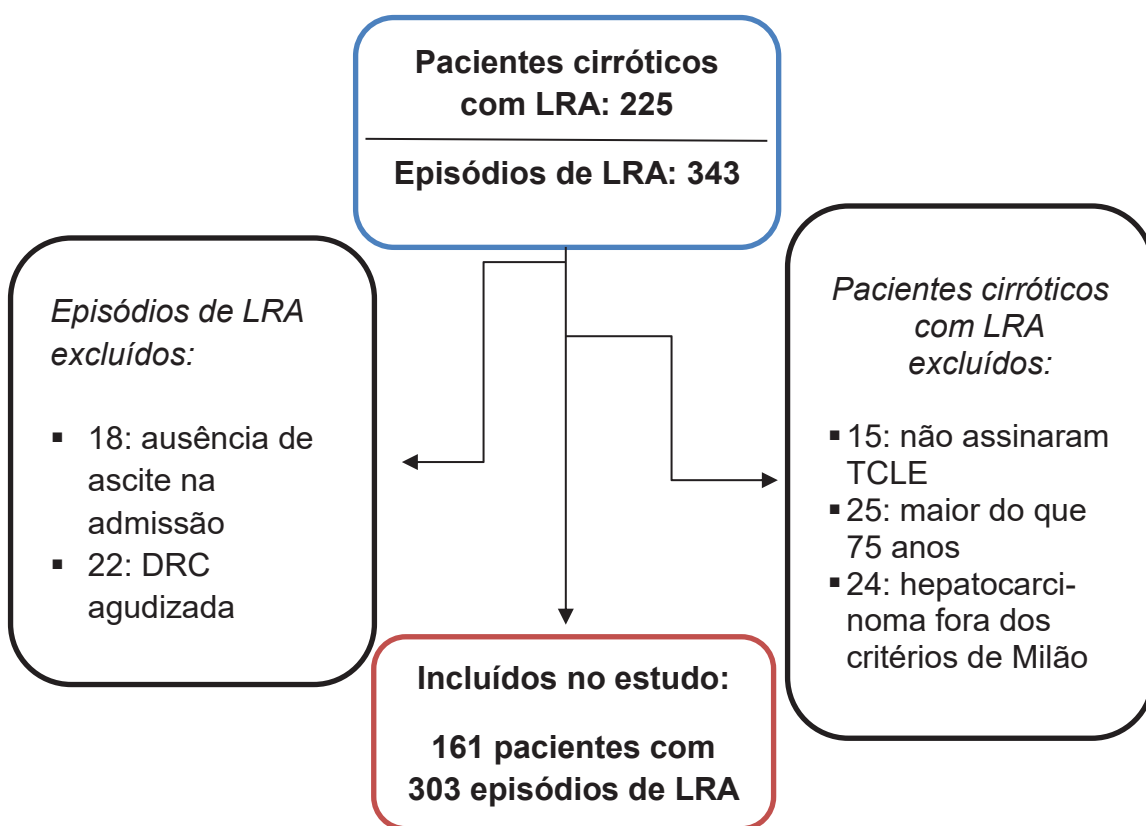


Figura 3. Fluxograma dos pacientes cirróticos com LRA elegíveis para o estudo.

As características basais dos pacientes com LRA estão descritas na Tabela 1:

Tabela 1. Características basais dos 161 pacientes com Lesão Renal Aguda.

<b>Variáveis</b>	<b>N=161</b>
Idade (anos)	57,63±9,1
Gênero masculino, n (%)	121 (75%)
Etiologia cirrose, n (%)	
Álcool	95 (57,2%)
Hepatite C	22 (13,3%)
Álcool + hepatite C	19 (11,4%)
NASH	11 (6,6%)
Álcool + NASH	10 (6%)
Outros	4 (5,5%)
Etilismo ativo	80 (31,7%)
Comorbidades, n (%)	
HAS	54 (31,4%)
DM	51 (29,7%)
CHC	9 (3,3%)
Outros	47 (35,6%)
TIPS prévio	9 (5,6%)

Variáveis numéricas estão descritas em média  $\pm$  desvio-padrão ou mediana (variação); variáveis categóricas estão descritas em número (%).

NASH = esteato-hepatite não alcoólica; HAS = hipertensão arterial sistêmica; DM = diabetes; CHC = carcinoma hepatocelular; TIPS = shunt portossistêmico intra-hepático transjugular.

A Tabela 2 demonstra os resultados clínicos e laboratoriais dos 303 episódios da LRA.

Tabela 2. Resultados clínicos e laboratoriais dos 303 episódios que ocorreram em 161 pacientes com LRA.

Variáveis	N=303
Decompensação admissão, n (%)	
Ascite	303 (100%)
Encefalopatia hepática	114 (41,5%)
Hemorragia Gastrointestinal	43 (15,7%)
Infecções, n (%)	196 (71,3%)
Infecção trato urinário	52 (26,8%)
Pneumonia	34 (17,5%)
PBE/bacterioascite	38 (19,5%)
Etiol. Mista*	31 (15,8%)
Partes moles	23 (11,9%)
Hepatite Alcoólica	49 (21,8%)
Exames laboratoriais	
Creatinina sérica mg/dL	
basal – média ( $\pm$ DP)	1,33 ( $\pm$ 0,77)
na LRA	2,10 ( $\pm$ 0,92)
Bilirubina total sérica (mg/dL)	2,4 (0,26 – 52,76)
PCR (mg/dL)	3,28 (0,14 – 29,81)
Albumina sérica (g/dL)	2,73 ( $\pm$ 0,73)
Sódio sérico (mmol/L)	134 ( $\pm$ 6,23)
INR	1,8 (0,6 – 2,41)
Child Pugh score	
B / C	40,7% / 59,3%
MELD – mediana	22,15 (7-48)

Variáveis numéricas estão descritas em média  $\pm$  desvio-padrão ou mediana (variação); variáveis categóricas estão descritas em número (%).

\*Etiol.Mista = etiologias com duas ou mais causas de infecções associadas.

PBE = peritonite bacteriana espontânea; DP = desvio-padrão; LRA = lesão renal aguda; PCR = proteína C reativa; INR = índice internacional normalizado; MELD = *Model for End-stage Liver Disease*.

Após expansão com albumina endovenosa, 298 dos 303 episódios de LRA foram categorizados em três grupos etiológicos: pré-renal volume responsiva (PRVR) em 134 (45,0%), lesão renal intrínseca em 142 (47,7%) e síndrome hepatorenal (SHR) em 22 episódios (7,3%). Cinco casos não foram categorizados devido:

- 1: não expandido com albumina;
- 4: evoluíram para óbito em até 48h da admissão hospitalar.

Dentre os 22 episódios de SHR-1, três foram caracterizados como recorrência de SHR-1 do mesmo paciente em internações diferentes; portanto, foram observados 22 eventos de SHR-1 em 19 pacientes. Na Tabela 3, estão descritas as características basais dos 19 pacientes.

Tabela 3. Características basais dos 19 pacientes com SHR-1.

<b>Características</b>	<b>N=19</b>
Idade (anos) (média±DP)	57,4 (±7)
Gênero masculino, n (%)	12 (63,2%)
Etiologia cirrose, n (%)	
Álcool	10 (52,6%)
NASH	4 (21,1%)
Hepatite C	2 (10,5%)
Álcool + NASH	2 (10,5%)
Criptogênico	1 (5,3%)

Variáveis numéricas estão descritas em média ± desvio-padrão ou mediana (variação); variáveis categóricas estão descritas em número (%).

DP = desvio-padrão; NASH = esteato-hepatite não alcoólica.

Na Tabela 4, estão descritas as características laboratoriais e clínicas dos 22 episódios de SHR-1.

Tabela 4. Características clínicas e laboratoriais dos 22 episódios com SHR-1.

<b>Características</b>	<b>N=22</b>
Exames na admissão	
Creatinina sérica, mg/dL no diagnóstico	3,40 (± 0,64)
Child Pugh score, n (%)	
B / C	9 (40,9%) /13 (59,1%)
MELD	23,5 (17-39)
FE Na+	0,12 (0,02-3,66)
FE Ureia	23,94 (± 14,08)
Hepatite Alcoólica	5 (22,7%)
F.D.Maddrey (mediana)	46,1 (30-67,5)
Infecções na admissão	18 (81,8%)
Trato urinário	8 (44,4%)
PBE	5 (27,8%)
Bacterioascite	2 (11,1%)
Partes moles	2 (11,1%)
Corrente sanguínea	1 (5,6%)

Variáveis numéricas estão descritas em média ± desvio-padrão ou mediana (variação); variáveis categóricas estão descritas em número (%).

MELD = *Model for End-stage Liver Disease*; FE Na<sup>+</sup> e Ureia = frações de excreção urinárias de sódio e ureia em alíquota; F.D.Maddrey = função discriminante de Maddrey; PBE = peritonite bacteriana espontânea.

Com relação ao tratamento da SHR-1, dois pacientes não foram submetidos a terapia pois evoluíram para óbito em 24-48h: um paciente apresentou insuficiência hepática com disfunção de múltiplos órgãos, e outro apresentou sangramento de grande monta por varizes esofágicas, evoluindo com choque hipovolêmico.

Portanto, foram tratados com terlipressina e albumina 17 pacientes correspondendo a 20 episódios de SHR-1.

O tempo médio de tratamento foi  $6,2 \pm 4,49$  dias (1-14).

### Resposta à terlipressina mais albumina

Foram realizados vinte tratamentos com terlipressina e albumina em 17 pacientes. Houve resposta completa em 11 tratamentos (55%), resposta parcial em 3 (15%) e ausência de resposta em 6 (30%), conforme descrito na Figura 4:

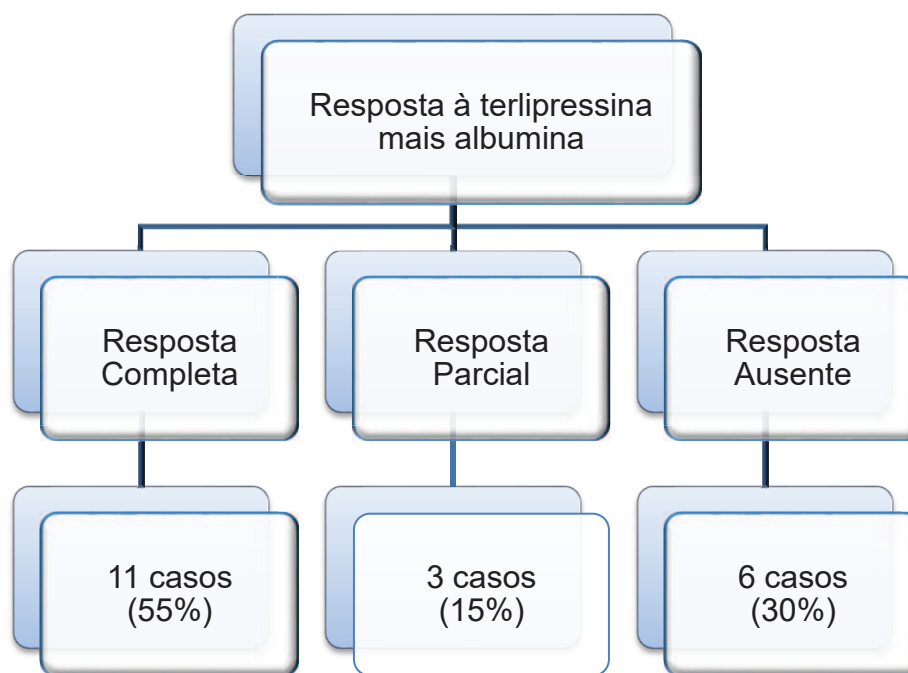


Figura 4. Distribuição dos episódios segundo a resposta medicamentosa à terlipressina mais albumina.

De acordo com as respostas obtidas após o tratamento, os desfechos analisados mostram os seguintes resultados resumidos na Tabela 5:

Tabela 5. Desfechos em relação às respostas do tratamento terlipressina e albumina.

<b>Desfechos (n)</b>	<b>R.Completa</b> 11 episódios/ 8 pacientes	<b>R.Parcial</b> 3 episódios/3 pacientes	<b>R.Ausente</b> 6 episódios/6 pacientes	<b>Total (%)</b>
<b>Transplante de fígado</b>	1 paciente	2 pacientes	1 paciente	4 (23,5%)
<b>TRS</b>	0	0	4 pacientes	4 (23,5%)
<b>Recorrência</b>	3 pacientes	0	0	3 (17,6%)

R. = resposta; TRS = terapia renal substitutiva.

Nos seis casos que não apresentaram resposta ao tratamento, houve a seguinte evolução:

- 4 pacientes evoluíram para terapia renal substitutiva;
- 1 paciente apresentou evento adverso após 48h do tratamento com terlipressina (avaliado clínica e laboratorialmente com diarreia moderada associada à desidratação e distúrbios hidroeletrólíticos), com melhora após a suspensão da droga sendo posteriormente transplantado;
- 1 paciente evoluiu para óbito após dois dias do início do tratamento devido a choque séptico.

As seguintes variáveis: idade, escore Child, MELD, bilirrubina total, sódio sérico, CrS da admissão hospitalar, CrS do diagnóstico da SHR e CrS do início do tratamento com terlipressina foram analisadas e descritas de acordo com a categoria de resposta terapêutica. Os resultados estão na Tabela 6:

Tabela 6. Comparação de acordo com as categorias da resposta terapêutica à terlipressina mais albumina.

Variáveis	Resposta Completa N = 11	Resposta Parcial N = 3	Resposta Ausente N = 6
Idade, anos	56 ( $\pm 6,5$ )	61,5 ( $\pm 6,3$ )	61,5 ( $\pm 5,9$ )
Gênero masculino, n (%)	5 (45,5%)	2 (18,2%)	4 (36,4%)
Etiologia Cirrose			
Álcool	5 (29,4%)	2 (11,8%)	3 (17,7%)
Não álcool	4 (23,6%)	1 (5,9%)	2 (11,8%)
Classificação Child-Pugh, n (%)			
B	4 (44,4%)	1 (11,1%)	4 (44,4%)
C	7 (63,6%)	1 (9,1%)	3 (27,3%)
MELD	23 (17 – 30)	22 (19 - 24)	24 (18 – 34)
Bilirrubina sérica, mg/dL	3,81 $\pm$ 0,55	3,70 $\pm$ 0,65	3,45 $\pm$ 0,71
Creatinina, mg/dL			
Creatinina basal	1,65 ( $\pm 0,54$ )	1,65 ( $\pm 0,63$ )	1,10 ( $\pm 0,28$ )
Creatinina D1†	3,20 ( $\pm 0,86$ )	3,13 ( $\pm 0,41$ )	3,38 ( $\pm 0,97$ )
Sódio sérico, n (mmol/L)	133 (124-138)	137 (135-140)	135 (131-143)

Variáveis numéricas estão descritas em média  $\pm$  desvio-padrão ou mediana (variação); variáveis categóricas estão descritas em número (%).

\*Creatinina na admissão foi definida como a primeira creatinina obtida após admissão hospitalar.

†Creatinina na LRA foi definida como a creatinina no diagnóstico da LRA.

‡Creatinina D1 foi definida como a primeira creatinina após expansão com albumina e imediatamente antes do início da terlipressina.

Para fins de análise estatística comparativa, em função do número pequeno de pacientes, eles foram agrupados em duas categorias: resposta completa e parcial vs. resposta ausente. Não foram encontrados fatores preditores de resposta terapêutica conforme apresentados na Tabela 7:



Tabela 7. Análise comparativa entre os grupos Respostas completa e parcial vs. Resposta ausente.

Variáveis	Respostas completa e parcial N = 11 pac/14 ev §	Resposta ausente N = 6 pac/6 ev §	Valor P
Idade, média ± DP, anos	57 (±6,54)	61,5 (±5,89)	0,182
Gênero masculino, n (%)	7 (63,6%)	4 (36,4%)	1,00
Etiologia Cirrose			
Álcool	6 (35,3%)	4 (23,5%)	0,890
Não álcool	5 (29,4%)	2 (11,8%)	
Hepatite Alcoólica	3 (23,1%)	0	0,521
Classificação Child-Pugh, n (%)			
B	5 (55,5%)	4 (44,4%)	0,642
C	8 (72,7%)	3 (27,3%)	
MELD	23 (17-30)	24 (18-34)	0,781
Infecções	8 (40%)	5 (25%)	1,00
Bilirrubina sérica, mg/dL	3,28 (0,60-29,43)	2,06 (0,48-13,60)	0,905
Creatinina, mg/dL			
Creatinina admissão*	2,64 (±1,52)	2,35 (±1,13)	0,781
Creatinina D1‡	3,15 (±0,80)	3,41 (±0,89)	0,874
Sódio sérico, n (mmol/L)	135 (124-140)	136 (131-143)	0,355

Variáveis numéricas estão descritas em média ± desvio-padrão ou mediana (variação); variáveis categóricas estão descritas em número (%).

\*Creatinina na admissão foi definida como a primeira creatinina na admissão hospitalar.

†Creatinina na LRA foi definida como a creatinina no diagnóstico da LRA.

‡Creatinina D1 foi definida como a primeira creatinina após expansão com albumina e imediatamente antes do início da terlipressina.

§ N pac/ev = número de pacientes / número de eventos de LRA.

## Eventos Adversos

O evento adverso relacionado à terlipressina foi a diarreia em 10 tratamentos. Eventos adversos graves como isquemias coronariana, mesentérica e periférica não foram observados. O tratamento foi suspenso em um paciente por evento adverso considerado moderado (diarreia com desidratação e distúrbios hidroeletrólíticos associados).

Em 8 casos, a dose da albumina foi reduzida devido à congestão pulmonar detectada clinicamente e/ou radiologicamente.

## Análise dos desfechos secundários

### TIPS

Nenhum paciente foi submetido à inserção do TIPS.

### Evolução para Terapia Renal Substitutiva (TRS)

A indicação da TRS ocorreu em 4 pacientes com SHR-1 por hipervolemia e por uremia associada à oligoanúria:

- **Paciente 1:** realizou por 2 dias pré-transplante;
- **Paciente 2:** realizou por 3 dias e evoluiu para óbito;
- **Paciente 3:** realizou por 7 dias e evolui para óbito;

- **Paciente 4:** realizou por 1 dia e evoluiu para cuidados paliativos com perda de seguimento.

### **Transplante de Fígado**

Do total de 17 pacientes, 4 foram submetidos a transplante de fígado: 2 pacientes em 15 dias após diagnóstico da LRA e 2 pacientes em 3 meses. Nenhum paciente foi submetido à inserção de TIPS. Dos pacientes que realizaram o transplante, 2 (50%) foram a óbito (60 e 90 dias do diagnóstico da LRA).

A avaliação dos quatro pacientes com SHR-1 que realizaram o transplante de fígado pode ser vista na Tabela 8.

Tabela 8. Avaliação dos pacientes com SHR-1 tratados com terlipressina e que realizaram o transplante de fígado.

Variáveis	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4
Idade (anos)	56	63	57	66
Gênero	feminino	feminino	masculino	masculino
Etiologia da CH	Hepatite C crônica	NASH	Álcool	NASH
Escore - admissão CPT	C 13	C 12	B 8	C 11
MELD	34	30	24	19
Duração do tratamento terlipressina+albumina (dias)	4	2	3	14
Tempo LRA até o transplante (dias)	9	59	6	60
Resposta à terlipressina	ausente	completa	parcial	parcial
Tempo TRS pré-transplante em dias	2	Não realizado	Não realizado	Não realizado
Tempo TRS após o transplante em dias	63	Não realizado	15	1
Desfecho	óbito	óbito	vivo	vivo
Tempo até o desfecho (dias)	74	60	NA	NA
Causa desfecho	Choque séptico (Pneumonia)	Choque séptico (Pneumonia e peritonite)	NA	NA

CH = cirrose hepática; NASH = esteato-hepatite não alcoólica; CPT = escore Child-Pugh; MELD = *Model for End-stage Liver Disease*; LRA = Lesão Renal Aguda; TRS = Terapia Renal Substitutiva; NA = não aplicável.

## Sobrevida

Para a análise inicial da sobrevida, foram considerados todos os 161 pacientes com LRA. A sobrevida mediana global observada foi de 4,4 semanas (IC 95%, 3,6-5,3) como representado na Figura 5:

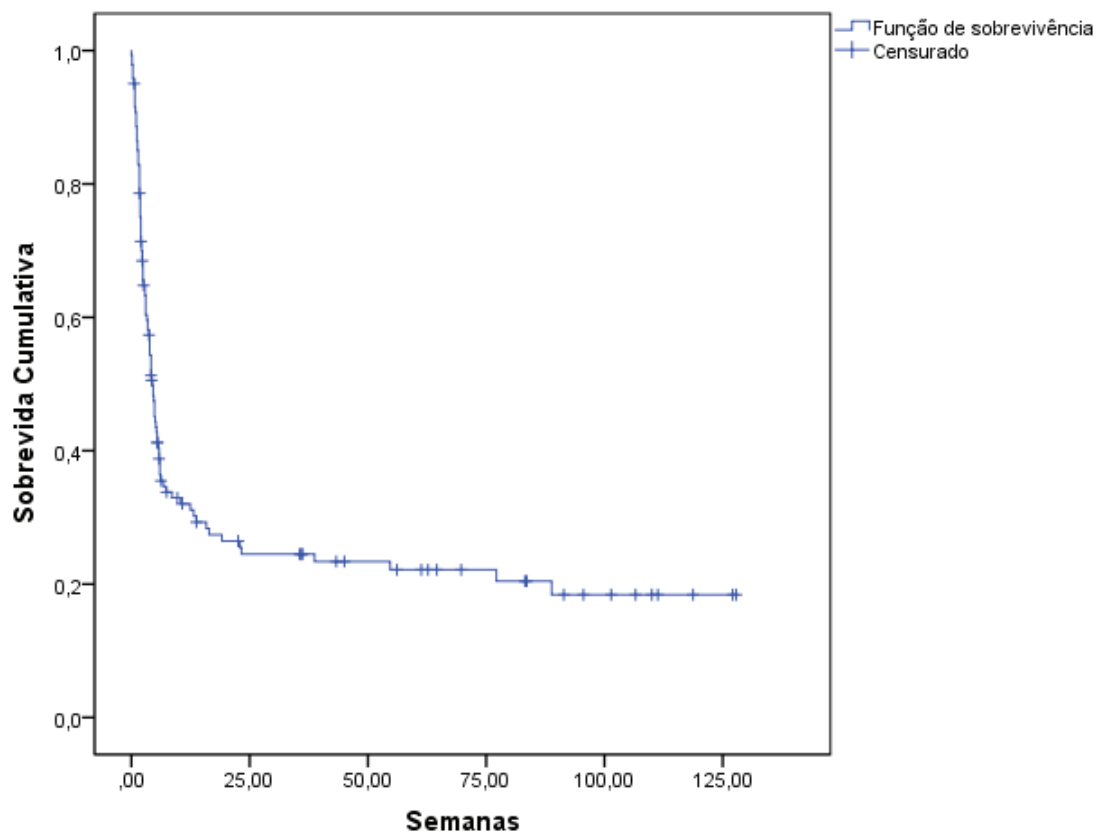


Figura 5. Sobrevida mediana dos 161 pacientes com LRA.

A Tabela 9 mostra a análise univariada dos fatores preditores relacionados ao óbito na LRA.

Tabela 9. Análise univariada de fatores preditores de óbito, entre os casos de LRA.

Variáveis	RR (IC 95%)	Valor P
Idade	1,035 (1,001-1,070)	<b>0,045</b>
Gênero masculino	0,836 (0,438-1,594)	0,586
Child-Pugh, pontuação	1,190 (1,047-1,351)	<b>0,008</b>
MELD score	1,036 (1,006-1,067)	<b>0,018</b>
Bilirrubina Total	0,998 (0,973-1,023)	0,862
Albumina sérica	0,775 (0,508-1,183)	0,237
Relação normatizada internacional	1,633 (1,194-2,234)	<b>0,002</b>
Encefalopatia Hepática	2,035 (1,292-3,207)	<b>0,002</b>
Hemorragia digestiva alta	1,519 (0,884-2,608)	0,130
Ascite refratária	0,913 (0,503-1,659)	0,766
Creatinina sérica		
Admissão	1,259 (1,059-1,496)	<b>0,009</b>
Após 48 horas de expansão volêmica	1,439 (1,236-1,675)	<b>&lt;0,001</b>
Ureia sérica	1,007 (1,002-1,012)	<b>0,003</b>
Infecção	1,963 (1,078-3,572)	<b>0,027</b>
Proteína C Reativa	1,038 (1,003-1,074)	<b>0,032</b>
Hepatite alcoólica	0,982 (0,544-1,711)	0,952
LRA *		
LRA 2	2,296 (1,386-3,803)	<b>0,001</b>
LRA 3	2,637 (1,490-4,667)	<b>0,001</b>
Tipos de LRA†		
Intrínseca	18,578 (5,798-59,528)	<b>&lt;0,001</b>
SHR-1	10,548 (2,786-39,934)	<b>0,001</b>
Resposta da LRA ‡		
Parcial	0,314 (0,179-0,551)	<b>&lt;0,001</b>
Completa	0,055 (0,013-0,226)	<b>&lt;0,001</b>

\* Em relação à LRA 1; † Em relação à pré-renal volume responsiva; ‡ Em relação à resposta ausente.

LRA = lesão renal aguda; RR = risco relativo; IC = intervalo de confiança; MELD = *model for end-stage liver disease*; SHR-1 = síndrome hepatorenal.

Observou-se diferença estatisticamente significante nas taxas de sobrevida entre as etiologias de LRA, como pode ser visto na Figura 6:

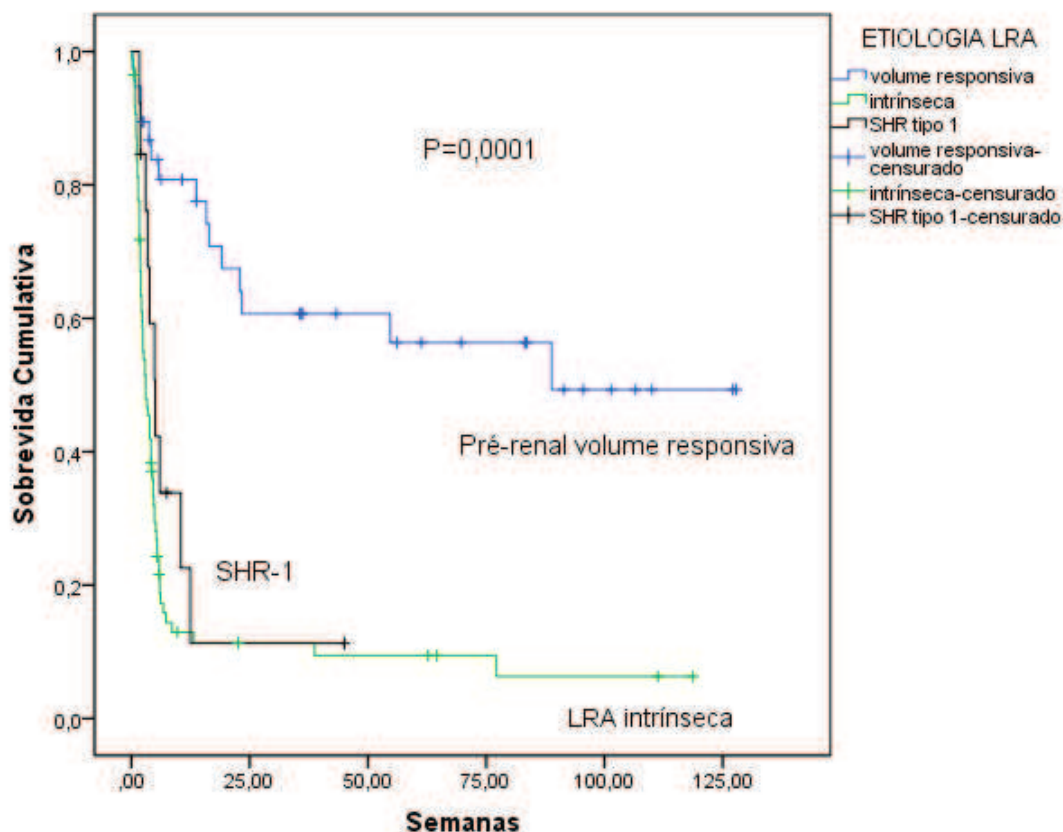


Figura 6. Kaplan-Meier demonstrando sobrevida dos 161 pacientes com LRA subdivididos em categorias etiológicas: sobrevida média para grupo PRVR 76 semanas (IC 95%, 56-95); sobrevida média para grupo lesão renal intrínseca (LRA intrínseca) 13,5 semanas (IC 95%, 6-20) e para grupo síndrome hepatorenal (SHR-1) de 5 semanas (IC 95%, 3,0-7,0) ( $P=0,0001$ ).

A Tabela 10 demonstra os resultados de sobrevida em 15 dias e 3 meses, de acordo com a etiologia da LRA:

Tabela 10. Sobrevida em 15 dias e 3 meses de acordo com a etiologia da LRA.

<b>Tipos LRA</b>	<b>15 dias</b>	<b>3 meses</b>
PRVR	89,5%	80,8%
Intrínseca	63,4%	12,9%
SHR	84,6%	11,3%

### **Análise de sobrevida especificamente do grupo SHR-1**

A sobrevida mediana dos pacientes com SHR-1 foi 5,0 semanas (IC 95%, 3,0-7,0 semanas).

O desfecho óbito foi calculado em número de pacientes e não em episódios. A taxa de óbito hospitalar global foi 73,7% (14/19): 11 pacientes por choque séptico e 3 pacientes por choque hipovolêmico. O número de óbitos distribuídos de acordo com a resposta à terlipressina foi o seguinte: 7 (resposta completa), 1 (resposta parcial) e 5 (resposta ausente).

A Tabela 11 demonstra os fatores preditores de óbito nos 19 pacientes com SHR-1 que realizaram tratamento.



Tabela 11. Análise univariada de fatores preditores de óbito, entre os casos de SHR-1.

Variáveis	RR (IC 95%)	Valor P
Idade	1,004 (0,938 – 1,075)	0,907
Gênero masculino	2,248 (0,564 – 8,958)	0,251
CPT	0,697 (0,229 – 2,115)	0,524
MELD	0,965 (0,887 – 1,049)	0,399
Bilirrubina Total	1,004 (0,947 – 1,064)	0,887
INR	1,323 (0,269 – 6,507)	0,731
PCR	0,497 (0,149 – 0,662)	0,257
Infecções	1,4333 (0,375 – 5,477)	0,599
Hepatite Alcoólica	0,729 (0,202 – 2,632)	0,629
Encefalopatia admissão	0,437 (0,147 – 1,301)	0,137
Tempo em semanas*	4,571 (1,57 – 30,29)	0,225
Creatinina		
Pré-tratamento†	0,964 (0,587 – 1,583)	0,885
Pós-tratamento†	0,859 (0,344 – 2,145)	0,745
Resposta ao tratamento	0,317 (0,100 – 0,999)	<b>0,050</b>
PAM pós-terlipressina	0,972 (0,925 – 1,023)	0,276

\* Em relação ao início e término do tratamento com a terlipressina mais albumina.

† Em relação ao tratamento com terlipressina e albumina.

RR = risco relativo; IC = intervalo de confiança.

## Recorrência da Síndrome Hepatorrenal

Para essa análise, foi considerada a recorrência da SHR-1 o aumento do valor da CrS indicando novo episódio de SHR-1 após resposta completa à terlipressina, em diferentes internações. Foram observadas três recorrências da

SHR-1 durante o período de estudo e as características detalhadas desses três pacientes estão descritas na Tabela 12.

Tabela 12. Características dos pacientes com recorrência da SHR-1.

<b>Características</b>	<b>Paciente 1</b>	<b>Paciente 2</b>	<b>Paciente 3</b>
Idade, anos	57	64	54
Gênero	masculino	masculino	masculino
Etiol. Cirrose	álcool	álcool	álcool
Escore Child-Pugh	B (8 pontos)	B (8 pontos)	B (7 pontos)
Escore MELD	24	24	18
Infecções na recorrência	--	bacterioascite	PBE
CrS na LRA no 1º tratamento, mg/dL	3,50	3,30	3,80
CrS na LRA na recorrência, mg/dL	3,70	3,10	3,30
Tempo do 1º tratamento, dias	4	3	2
Resposta ao 1º tratamento	completa	completa	completa
Tempo para recorrência (dias)	27	24	53
Tempo do 2º tratamento (dias)	3	2	2
Resposta ao 2º tratamento	parcial	suspensão por ev. adverso	ausente
Desfecho	transplante fígado	óbito na mesma internação	óbito na mesma internação
Causa óbito	--	choque séptico	choque séptico

CrS – Creatinina sérica. LRA – Lesão renal aguda.

Em grande parte dos nossos dados, não foi realizada análise estatística pelo número pequeno da amostra.

## Discussão

### Reversão da SHR-1

Neste presente estudo, o tratamento com terlipressina associada à albumina na SHR-1 demonstrou ser eficaz e seguro, sem eventos adversos sérios. Nos 20 episódios em 17 pacientes com diagnóstico de SHR-1 tratados, a resposta completa observada foi de 55% e a resposta parcial em 15%, estando dentro das taxas encontradas na literatura. A eficácia e a segurança da terlipressina na SHR-1 foram analisadas em diversos estudos (não controlados, randomizados controlados e metanálises) ao longo dos últimos 20 anos e, em cerca 50% dos pacientes, foi demonstrado que a terlipressina reverte a síndrome hepatorenal tipo 1, com efeitos colaterais moderados e toleráveis<sup>(9,11,41,51)</sup>. Em relação aos primeiros estudos retrospectivos e prospectivos não controlados e não randomizados, a taxa de resposta completa variou de 30,3% a 78%, e a resposta especificamente no grupo de pacientes com SHR-1 observada esteve entre 60% nos diversos estudos compilados.

Há poucos estudos semelhantes ao nosso, e as diferenças metodológicas entre eles dificultam a comparação. O estudo que mais se assemelha ao presente estudo é o do grupo mexicano<sup>(96)</sup>, com acompanhamento prospectivo de 13 pacientes com SHR-1 pelos critérios CIA 2007 tratados com terlipressina e albumina. A reversão da síndrome foi observada em 8 (61%) dos pacientes. Apesar de taxa de resposta muito semelhante ao nosso, os pacientes do estudo do México receberam outras drogas concomitantes como infusão de

dopamina na hipotensão, furosemida na presença de oligúria, e o uso da albumina associada a terlipressina para o tratamento da SHR-1 não foi realizado em todos os pacientes incluídos naquela amostra.<sup>(52)</sup> Os dois outros estudos prospectivos que se assemelham ao presente estudo demonstram taxas de reversão entre 50 e 78%, porém incluem pacientes com SHR-2. Entre os estudos prospectivos, o estudo piloto espanhol de Uriz e colaboradores<sup>(57)</sup> avaliou 9 pacientes com SHR-1 (6 pacientes) e tipo 2 (3 pacientes) com taxa de reversão da SHR de 78% (7/9 pacientes), sem relato de eventos adversos sérios, semelhante ao presente estudo. Houve redução nos níveis de CrS ( $P < 0,001$ ), melhora na TFG e no débito urinário, além do aumento da PAM. Ao contrário do nosso estudo, o número de pacientes foi menor; os pacientes incluídos mais jovens (média de idade de 54 anos), com critérios diagnósticos das duas síndromes pelo CIA de 1996, podendo ter influenciado a alta taxa de resposta à terlipressina. Ortega e colaboradores<sup>(52)</sup> encontraram taxas de resposta de 57% com terlipressina e albumina, com melhora na função renal, mas os pacientes incluídos apresentavam diagnóstico de ambas as síndromes e apesar de não ser randomizado, este estudo comparou dois grupos de tratamento da terlipressina, com ou sem albumina, diferente do presente estudo.

Dois estudos retrospectivos franceses<sup>(58,60)</sup> encontraram altas taxas de reversão da SHR, variando de 64-72%. Apesar das diversas heterogeneidades observadas entre esses ensaios, como: desenho e critérios de inclusão variados, número pequeno da casuística, pacientes com as duas síndromes (SHR-1 e/ou SHR-2) incluídos na mesma análise, a dose e a posologia como as definições de resposta à terlipressina diferentes, eles observaram positivamente a resposta

à terlipressina com melhora da função renal. Outra associação encontrada foi a resposta à terlipressina no grupo de pacientes mais jovens e com função hepática “menos grave”.<sup>(58,60)</sup>

Por outro lado, apesar de altas taxas de resposta ao tratamento com a terlipressina terem sido bem semelhantes ao presente estudo, algumas variáveis podem ter interferido nas taxas de resposta desses estudos avaliados. No estudo retrospectivo francês multicêntrico de Moreau e colaboradores<sup>(58)</sup>, a taxa de resposta e a dose utilizada da terlipressina ( $3,2 \pm 1,3$  mg/dia) foram semelhantes ao nosso estudo, mas o tempo médio de tratamento diferiu e foi maior no grupo de pacientes respondedores à terlipressina do que os não respondedores ( $11,8 \pm 11,9$  vs.  $7,2 \pm 5,6$  dias –  $P=0,0007$ ); além disso, houve uso concomitante de outra droga vasoativa – a dopamina – em cerca de 35% daquela amostra. Halimi e colaboradores, em estudo piloto multicêntrico francês, ao contrário do anterior e do nosso estudo, incluíram pacientes com diagnóstico de SHR-2 na casuística, como também diferentes métodos de infusão da terlipressina (bolus e contínua).<sup>(60)</sup>

Por outro lado, estudos mais recentes, retrospectivos, encontraram resultados com impacto negativo e menor taxa de resposta ao tratamento com a terlipressina. O estudo retrospectivo realizado no Brasil<sup>(97)</sup> não encontrou resposta favorável ao avaliar o tratamento da SHR-1 em 7 pacientes em UTI, tratados com terlipressina EV em bolus e albumina por até 14 dias. Nenhum paciente apresentou regressão da SHR-1 e nem melhora da função renal, além de alta taxa de mortalidade (5 em 7 pacientes). Diferentemente do presente estudo: (1) os critérios diagnósticos para SHR-1 utilizados foram do CIA 1996,

podendo contribuir para o atraso no início da terapia (pacientes com infecção em curso, mesmo em tratamento, não puderam ser incluídos); (2) a média de idade dos pacientes foi maior (64 anos); (3) a dose da terlipressina utilizada inicialmente nos primeiros 3 dias foi menor (0,5mg EV de 4/4h); e, por fim, (4) a pequena amostra de pacientes estudados.<sup>(97)</sup>

Outro estudo de coorte retrospectivo avaliou 33 pacientes com SHR (15 pacientes com SHR-1) e observaram taxas de respostas completa e parcial menores em 30,3%. Tal fato pode ser explicado pois na casuística estudada, 36% dos pacientes apresentavam diagnóstico concomitante de hepatocarcinoma avançado com trombose de veia porta – indicativo de pior prognóstico com menor chance de resposta à terapia instituída; e o tratamento com terlipressina e albumina não foi realizado em todos os pacientes (84,8%); 2 pacientes receberam infusão de dopamina e albumina; e 3 pacientes, apenas albumina.<sup>(98)</sup>

Muitos desses estudos iniciais usaram metodologia limitada para fornecer fortes evidências sobre a eficácia da terlipressina por serem de natureza retrospectivos, ou mesmo prospectivos não randomizados, com número pequeno de pacientes na sua maioria e não controlados, com critérios de inclusão e definições de resposta ao tratamento diferentes. Posteriormente, estudos controlados e randomizados sobre a eficácia da terlipressina no cenário da SHR-1 foram sendo realizados e a resposta à terlipressina variou bastante, de 23% a 80%, pois, semelhantemente aos estudos prévios, esses ECR foram heterogêneos, com critérios de inclusão diferentes entre si, como também o tempo de tratamento e variações na dose da terlipressina e da albumina.

Solanki e colaboradores<sup>(69)</sup> observaram resposta à terlipressina em 5/12 pacientes (42%), com melhora no débito urinário, no Clearance de creatinina e aumento na PAM quando comparado ao grupo placebo ( $P < 0,005$ ); a terlipressina foi eficaz e bem tolerada, porém a dose ao dia utilizada no estudo foi menor (1mg de 12/12h), e todos os pacientes receberam infusão concomitante de dopamina nas primeiras 24-48h.

Posteriormente, no ano de 2008, três relevantes ensaios randomizados<sup>(50,51,59)</sup> para avaliar a eficácia e segurança da terlipressina na SHR-1 foram publicados. O estudo italiano<sup>(59)</sup> demonstrou, no grupo da terlipressina, resposta completa em 21 pacientes (80% -  $P < 0,0001$ ) vs. 5 pacientes (19%) no grupo albumina. A melhora da função renal foi observada no grupo com resposta completa à terlipressina; além disso, a taxa de sobrevida foi maior no grupo terlipressina quando comparado ao grupo albumina sozinha ( $P < 0,0001$ ), podendo ser explicado pelo maior tempo de tratamento com doses diferentes da terlipressina (1mg EV de 8/8h por 5 dias e após 0,5mg a cada 8/8h por mais 14 dias).

Já o estudo randomizado espanhol<sup>(50)</sup> observou melhora da função renal em 10 pacientes (43%) no grupo terlipressina vs. 2 pacientes (9%) no grupo albumina ( $P = 0,017$ ). A taxa de resposta nos pacientes do grupo terlipressina e albumina somente com SHR-1 foi de 35% (6/17 pacientes) e no controle 11% (2 pacientes). Mesmo assim, a sobrevida em 3 meses entre os grupos não foi estatisticamente significativa (27% vs. 19%,  $P = 0,7$ ). Pacientes com infecção em curso controlada puderam ser incluídos nesse estudo espanhol, tendo sido um possível fator de impacto na sobrevida em 3 meses desses pacientes.

Ainda no ano de 2008, um ECR multicêntrico<sup>(51)</sup> robusto recrutou pacientes de 35 centros (EUA, Alemanha, Rússia) para avaliar como objetivo primário a resolução da SHR-1 no 14º dia de tratamento. A resolução da SHR-1 ou sucesso do tratamento foi determinado mais criteriosamente por dosagem de duas CrS menores ou iguais a 1,5mg/dL, com diferença de pelo menos 48h entre elas. Foram randomizados 112 pacientes – 56 pacientes em cada grupo: terlipressina e albumina vs. albumina; contudo, 6 pacientes que apresentavam CrS>7mg/dL foram randomizados somente para o grupo terlipressina e não para o placebo. A taxa de reversão da SHR-1 ocorreu em 19 pacientes (34%) no grupo terlipressina vs. 7 pacientes (12,5%) no grupo placebo (P=0,008), sendo uma das baixas da literatura, além de poucos eventos adversos sérios no grupo terlipressina. A reversão no grupo placebo foi vista apenas nas primeiras 96h do início do tratamento, ao contrário do grupo da terlipressina, no qual observou-se um aumento contínuo até o 14º dia do tratamento. A taxa de reversão da SHR-1 encontrada foi menor, com algumas justificativas como: a inclusão de pacientes “com lesão renal mais grave” no grupo terlipressina e talvez pelo fato do rigoroso critério de resposta baseado em dosagem de duas CrS com diferença de 48h entre elas.

Em 2016, o mesmo grupo publicou novo estudo randomizado, placebo controlado e duplo cego<sup>(53)</sup>, a fim de confirmar a reversão da SHR-1 com a terlipressina com critérios mais rigorosos. Diferentemente do estudo de 2008, pacientes com CrS>7mg/dL foram excluídos. Dois centros – EUA e Canadá – avaliaram 196 pacientes cirróticos com diagnóstico de SHR-1 pelos critérios do CIA de 2007, randomizados em dois grupos: 97 pacientes para o grupo



terlipressina e 99 pacientes para o grupo placebo. A reversão da SHR-1 confirmada por 2 dosagens da CrS com 40h de diferença não foi estatisticamente significativa, apesar de ter sido mais alta no grupo terlipressina do que no placebo: 19,6% vs. 13,1% (P=0,22). Mesmo assim, quanto ao valor da CrS em relação à basal, houve diminuição significativa no grupo terlipressina (P<0,001). A taxa de reversão com apenas a dosagem de um valor da CrS entre os grupos foi de 23,7% vs. 15,2% (P=0,13). Possivelmente esse desfecho sofreu interferência, pois três pacientes no grupo terlipressina foram retirados da análise final antes de realizarem a segunda dosagem da CrS.

No ano seguinte de 2017, em análise retrospectiva agrupada dos dois estudos anteriores, os autores concluem que a taxa de reversão da SHR-1 com terlipressina e albumina é significativamente maior vs. albumina sozinha, confirmando a associação entre o tratamento com a terlipressina e a melhora da função renal.<sup>(63)</sup> Vale salientar que as taxas de resposta encontradas por esses autores são as menores da literatura.

Para também avaliar a eficácia e segurança da terlipressina, metanálises com revisão sistemática foram realizadas. Elas diferem entre si principalmente pelo número de ensaios controlados e randomizados, com diferentes padrões metodológicos e critérios diagnósticos da SHR.

Em 2006, metanálise com revisão sistemática de Fabrizi e colaboradores<sup>(99)</sup> analisou 10 estudos – na sua maior parte não randomizados, heterogêneos e com número pequeno de pacientes incluídos – e concluíram que a terlipressina é eficaz e reverte a SHR em cerca de 50% dos pacientes, sendo também segura e bem tolerada. Posteriormente, o mesmo grupo em

2009<sup>(100)</sup> conduziu outra metanálise, analisando, agora, 5 estudos prospectivos controlados e randomizados com SHR-1 e 2, e a conclusão foi também de que a terlipressina associada à albumina é eficaz na reversão da SHR, e o verdadeiro impacto na mortalidade e sobrevida ainda não pode ser concluído. Sagi e colaboradores<sup>(73)</sup>, em 2010, analisaram 4 ECR com somente SHR-1, e a metanálise concluiu que a terlipressina foi eficaz, segura e bem tolerada na reversão da SHR-1 (46% vs. 11,6% no grupo controle; RR 3,66 - IC 95% 2,15-6,23;  $P < 0,00001$ ) como também se observou uma inclinação positiva à sobrevida global livre do transplante nesse grupo de pacientes analisados.

Durante esses anos, revisões do grupo Cochrane Hepato-Biliar foram também realizadas. Gludd e colaboradores nos anos de 2006<sup>(101)</sup> encontraram necessidade de mais evidências para recomendar o tratamento da SHR-1 com terlipressina, frente à qualidade e à heterogeneidade dos estudos até então publicados; em 2012<sup>(10)</sup>, grupo de autores, agora analisando a SHR frente à novas publicações incluindo estudos randomizados e controlados, concluiu positivamente que a terlipressina melhora a função renal e promove a redução da mortalidade.

Para análise comparativa de tratamentos para a SHR, no ano de 2011, metanálise de Dobre e colaboradores<sup>(11)</sup>, em 4 estudos randomizados e controlados, comparou a terlipressina com ou sem albumina vs. placebo com ou sem albumina e positivamente observou reversão da síndrome quando comparada com o placebo (OR 7,47; IC 95% 3,17-17,59;  $P < 0,00001$ ) (sem heterogeneidade significativa). O grupo Cochrane em 2017<sup>(68)</sup> analisou terlipressina vs. placebo ou nenhuma intervenção na reversão da SHR

concluindo efeitos benéficos da intervenção terlipressina sobre a função renal e a mortalidade, mas com muita heterogeneidade entre os estudos além de eventos adversos mais sérios associados. Gifford e colaboradores<sup>(71)</sup> também, em outra metanálise de 2017, concluíram que a terlipressina com albumina é superior ao placebo ou albumina sozinha na reversão da SHR-1.

Em 2018, mais duas metanálises foram publicadas. A de Wang e colaboradores avaliaram 18 ECR com 1011 pacientes com SHR. A taxa de reversão global da SHR na análise comparativa entre os grupos terlipressina vs. não terlipressina foi de 42% vs. 26,2%. Na análise do subgrupo só SHR-1, a análise comparativa entre terlipressina vs. placebo em 384 pacientes demonstrou taxa de reversão da SHR-1 maior com a terlipressina do que placebo (RR=4,92; 95% IC=1,60-15,09; P=0,005) como também a melhora na função renal (RR=3,77; 95% IC, 1,54-9,27; P=0,004); já a recorrência da SHR-1, a mortalidade e os eventos adversos foram semelhantes entre os dois grupos. Algumas limitações citadas pelo estudo foram, novamente: a heterogeneidade frente aos critérios diagnósticos da SHR (critérios do CIA de 1996 e de 2007), o número pequeno de pacientes (apenas 2 ECR com mais do que 100 pacientes) e a escassez de dados a respeito dos efeitos colaterais.<sup>(12)</sup>

Nanda e colaboradores estudaram 13 ECR com 770 pacientes com SHR (critérios do CIA 2007) e, em subanálise da SHR-1, a taxa de reversão da síndrome com o tratamento terlipressina com albumina vs. placebo e albumina ou só albumina foi 35% vs. 14% (OR 3,16; 95% IC=1,90-5,27; P≤0,0001). Essa metanálise concluiu que a terlipressina é o tratamento mais eficaz para a reversão da SHR.<sup>(81)</sup>

Portanto, as diversas metanálises com revisões sistemáticas diferem entre si principalmente quanto à heterogeneidade dos estudos analisados, o número pequeno de pacientes incluídos e a inclusão de pacientes com SHR-1 e SHR-2. Estudos mais antigos consideraram qualquer disfunção renal não intrínseca no paciente com cirrose como possível SHR. Apesar das limitações, a maioria das metanálises se mostrou favorável à terlipressina<sup>(10,11,71,73,100)</sup>, demonstrando melhora da função renal e reversão da SHR, especialmente quando comparada ao placebo ou somente à albumina; e, quando comparada às demais drogas vasoconstrictoras, se mostrou superior à midodrina mais octreotide e eficácia semelhante à noradrenalina,<sup>(70,81)</sup> lembrando que os estudos de noradrenalina realizados até então são também com número pequeno de pacientes.

Apesar de todas as limitações, a análise global das metanálises corrobora a eficácia do tratamento com terlipressina e albumina e confirma evidências de reversão da SHR em aproximadamente 50% dos pacientes, conforme encontramos no nosso estudo.

## Fatores preditores relacionados ao tratamento com terlipressina e albumina

No nosso estudo, não foram identificados fatores preditores de resposta ao tratamento com a terlipressina e albumina; e embora não tenha sido o objetivo deste estudo avaliar tais fatores, entretanto, realizamos análise univariada e não encontramos diferença estatística entre os grupos respondedores vs. não respondedores, mesmo quando esta resposta foi categorizada (respondedores

completo e parcial vs. não respondedores). Provavelmente, isso pode ser justificado pelo pequeno número de pacientes no presente estudo. Estudos correlacionam fatores preditores de reversão da SHR com o tratamento vasoconstrictor com terlipressina<sup>(64)</sup>, como: o valor da creatinina basal maior do que 3mg/dL<sup>(62)</sup>; o valor da bilirrubina total maior do que 10mg/dL, a medida da PAM maior do que 5mmHg no dia 3 da terapia<sup>(61)</sup>; a gravidade da disfunção hepática avaliado pelo MELD<sup>(51)</sup>, e o grau de falência hepática crônica agudizada – ACLF.<sup>(66)</sup> A avaliação de aumento da PAM após o início do tratamento com terlipressina e albumina como fator preditor de resposta<sup>(61,62)</sup> não pode ser observada em nosso estudo. Não podemos afastar a possibilidade de não padronização na aferição de sinais vitais, visto que foram realizadas a beira do leito. Outra razão para a ausência de alteração hemodinâmica em alguns pacientes com SHR-1 é a possibilidade de aumentado número de citocinas vasodilatadoras circulantes nesse grupo específico de pacientes com a presença de produtos bacterianos associado às infecções em tratamento, mesmo com resposta a antibioticoterapia instituída e ao vasoconstrictor.<sup>(61)</sup>

### **Perfil de Segurança da Terlipressina**

O perfil de segurança observado em nosso estudo foi de boa tolerabilidade da terlipressina conforme estudos prévios. Entre os 19 pacientes tratados com terlipressina e albumina, 10 pacientes apresentaram evento adverso leve, diarreia e apenas um paciente apresentou evento adverso considerado moderado (diarreia com desidratação e distúrbios hidroeletrólíticos)

necessitando, nesse caso, de suspensão da medicação. Nenhum paciente apresentou eventos adversos sérios relacionados ao tratamento, podendo ser explicado pelos critérios de exclusão em nosso estudo.

A taxa de complicações relacionadas à terapia vasoconstrictora com terlipressina nos estudos clínicos atinge valores de 45%, porém a necessidade de descontinuação da medicação ocorre em cerca de 20% dos casos apenas.<sup>(9)</sup> Dois ECR, em 2008, relataram taxa de eventos adversos gerais e graves em 32% e 9%<sup>(51)</sup> e em 91% e 43%<sup>(50)</sup> dos pacientes respectivamente. A diferença das taxas de eventos adversos nesses dois estudos possivelmente se relacionou a dose utilizada da terlipressina (4mg/dia até 8mg/dia EV em bolus no primeiro estudo<sup>(50)</sup> e 6mg/dia até 12mg/dia<sup>(51)</sup> EV em bolus no segundo estudo respectivamente).

A terlipressina, por ter ação vasoconstrictora, está associada ao aparecimento de alguns efeitos colaterais, de leve até acentuada gravidade.<sup>(9, 68)</sup> Os efeitos mais comuns são cefaleia, efeitos cardiovasculares como hipertensão e bradicardia, cólicas abdominais e diarreia. Isso demonstra que pacientes em uso de terlipressina devem ser monitorizados mais de perto, em especial, pacientes com risco cardiovascular, hipertensão, doença cerebral e periférica arterial, e, se complicações isquêmicas leve ou moderadas ocorrerem, a terlipressina poderá ser descontinuada ou ter sua dose reduzida.<sup>(9,53)</sup>

Estudos mais recentes estão demonstrando que a terlipressina pode ser bem tolerada se infusão contínua ao invés da infusão em bolus<sup>(54,72)</sup>, com respostas ao tratamento semelhantes de 76,5% vs. 64,9% e menor taxa de eventos adversos observados na infusão contínua quando comparada a infusão

em bolus: 35,3% vs. 62,2% ( $P < 0,025$ ) respectivamente, com eventos adversos sérios em cerca de 44% de toda a casuística.<sup>(54)</sup>

## **A Sobrevida**

Os pacientes com diagnóstico de LRA, independentemente da sua etiologia, apresentaram sobrevida global mediana de 4,4 semanas (IC 95% 3,6-5,3). Na análise comparativa entre os grupos etiológicos, a SHR-1 apresentou alta taxa de sobrevida a curto prazo de 84,6% em 15 dias, mas, no seguimento, apenas 11,3% da amostra sobreviveu até 3 meses. A taxa de óbito hospitalar global encontrada na nossa casuística foi de 73,7% (14 de 19 pacientes), sendo que 10 pacientes morreram em até 30 dias do diagnóstico da SHR-1. Destes, somente 5 (35,7%) pacientes não responderam ao tratamento com a terlipressina e albumina.

Entre as considerações a serem feitas com relação à sobrevida, em primeiro lugar, nossa análise contemplou pacientes com LRA e, dentre esses, aqueles que desenvolveram PRVR, SHR-1 e Intrínseca. A literatura mostra que LRA no paciente com cirrose hepática internado por suas diversas descompensações, independentemente da etiologia, é um fator com alto impacto negativo na mortalidade<sup>(8,9,25,37)</sup>. Estudo de Montoliu e colaboradores<sup>(24)</sup> demonstrou probabilidade de sobreviver em 1 ano sem e com LRA: 91% e 46,9%, respectivamente. Em estudo nacional retrospectivo em pacientes internados com cirrose e LRA, a taxa de mortalidade hospitalar encontrada foi

de 52,7% (OR 2,6; IC 95% 1,5-4,7; P=0,001) vs. 29,9% em pacientes que não desenvolveram a LRA.<sup>(102)</sup>

Por fim, revisão sistemática com metanálise de 2012 analisou 3946 pacientes cirróticos com LRA e encontrou taxa de mortalidade global de 67%, sendo que mais da metade dos pacientes (58%) evoluiu para óbito no primeiro mês após o diagnóstico de LRA e 63% em 12 meses. Essa metanálise demonstrou que ter o diagnóstico de falência renal aumenta o risco de morte do paciente cirrótico em 7,6 vezes<sup>(16)</sup>.

No presente estudo, foram encontrados, em análise univariada, alguns fatores preditores de óbito na LRA, como: idade, escores MELD e CPT, encefalopatia hepática e INR, creatinina sérica na LRA, infecção e PCR, como variáveis relacionadas aos estágios da LRA (estágios 2 e 3 da LRA, à resposta a expansão volêmica com a albumina após o diagnóstico da LRA) e a etiologia da LRA, conforme já evidenciado em estudos prévios.<sup>(103,104)</sup>

Entre as etiologias da LRA, a Intrínseca e a SHR-1 apresentam os piores prognósticos, com impacto na sobrevida, observado na análise da curva de sobrevida de Kaplan-Meyer neste estudo. A SHR-1 apresenta alta taxa de mortalidade, entre dias até semanas quando não tratada, sendo considerada anteriormente até como evento terminal no paciente com cirrose hepática.<sup>(1,3,32)</sup> Em nosso estudo, a taxa de sobrevida da SHR-1 em 15 dias está conforme o descrito na literatura. Em 90 dias, mostrou-se menor e, na nossa opinião, uma das explicações para tal fato é que não podemos afastar a possibilidade de etiologias mistas da LRA trazendo impacto na mortalidade do paciente, como também a grande prevalência de infecções observada em nossa casuística. Da



mesma forma, o número pequeno de pacientes e a gravidade inerente da doença hepática, como também as características da amostra, conforme já comentado, podem ter influenciado esses resultados

Na análise de alguns estudos prospectivos randomizados<sup>(50, 51, 59)</sup>, as taxas de sobrevida após o tratamento com terlipressina e albumina variaram de 20 a 50% a depender da casuística e o tempo de seguimento e, em dois estudos mais recentes<sup>(53, 54)</sup>, as taxas de sobrevida atingiram mais de 60% em 90 dias após o tratamento. Outro fator a ser comentado é que os diversos estudos diferem entre si por definições de critérios do CIA, definições de resposta à terlipressina e o tempo de acompanhamento. A taxa de sobrevida de Moreau e colaboradores<sup>(58)</sup>, em 90 dias, foi baixa (19%) com tempo de sobrevida mediana de 3 semanas, bem semelhante ao nosso estudo. Nesse estudo retrospectivo francês, as menores taxas de sobrevida estiveram relacionadas ao escore CPT maior do que 11, aos não respondedores ao tratamento, aos pacientes que não receberam albumina, como também esteve relacionada às infecções bacterianas.

Sobre a mortalidade na SHR, diversos estudos demonstram que pacientes que respondem ao tratamento com a terapia vasoconstrictora são os que apresentam maiores probabilidades de sobreviver. Nazar e colaboradores<sup>(61)</sup> relataram no grupo respondedor ao tratamento vs. o grupo não respondedor a taxa de sobrevida de 44% vs. 14%, 70 e 7 dias respectivamente (P=0,001). Salerno e colaboradores realizaram coorte prospectiva, em que 76 pacientes preencheram critérios para SHR-1, 40 (62%) tratados com terlipressina e albumina; dos 76 pacientes, 58 (78%) morreram e a taxa de sobrevida em 3

meses foi de 20% para SHR-1, com melhor sobrevida entre os que responderam ao tratamento com vasoconstrictor e albumina, sendo idade e bilirrubina identificados como preditores independentes de sobrevida.<sup>(105)</sup> No nosso estudo, identificamos como fator preditor de mortalidade a resposta ao tratamento com a terlipressina e albumina, em relação aos não respondedores. A melhora da função renal após o tratamento é um fator preditor de sobrevida em pacientes com a síndrome hepatorenal em outros estudos<sup>(51,59,62)</sup> corroboram o nosso achado. Apesar de não ter sido demonstrado diferenças entre os grupos respondedores vs. não respondedores na nossa casuística em relação à creatinina sérica, foi observado que a média da CrS no momento do diagnóstico da SHR foi de 3,4 – o que possivelmente pode ter impactado os resultados e a sobrevida do paciente, frente aos conhecimentos atuais de LRA e SHR na cirrose hepática. Idealmente depois dos novos critérios do CIA de 2015<sup>(8)</sup>, é preconizado o diagnóstico e o início da terapêutica o mais precoce possível, independentemente do valor “estático” da CrS. Neste estudo, definido pelos critérios do CIA de 2007, o valor fixo da CrS possivelmente selecionou pacientes com TFG acentuadamente reduzida e com pior prognóstico.

Adicionalmente, observamos que a maioria dos pacientes com diagnóstico de SHR-1 na nossa casuística apresentaram fatores de gravidade da cirrose já identificados como preditores de mau prognóstico em outros estudos, como: 13 pacientes (59,1%) com escore Child Pugh C (maior que 10 pontos) e mediana do escore MELD de 23,5 pontos (17-39), caracterizando população de pacientes com doença hepática avançada.<sup>(5, 35)</sup> Estudos prévios identificaram variáveis preditoras de sobrevida como o valor menor do escore

CPT e a melhora da função renal<sup>(58)</sup>; o valor da creatinina basal e a hepatite alcoólica na análise da sobrevida em 180 dias.<sup>(62)</sup> Outros fatores identificados relacionados a menor sobrevida com SHR-1 foram idade mais avançada ( $60\pm 10$  vs.  $56\pm 9$  anos;  $P=0,002$ ), maior valor na contagem dos leucócitos basais, o maior grau do ACLF, a não resposta à terlipressina e a função hepática mais alterada, determinada pelos escores CPT  $10,7\pm 2,0$  vs.  $9,9\pm 1,9$  ( $P=0,017$ ) e MELD  $31\pm 7$  vs.  $27\pm 6$  ( $P<0,001$ ).<sup>(106)</sup>

Outra observação no nosso estudo, que justifica a interferência negativa nas baixas taxas de sobrevida em 90 dias, foi a não realização da nova classificação da LRA em estágios à luz dos conhecimentos atuais de LRA na cirrose<sup>(8)</sup>, visto que estudo recente de Wong e colaboradores em 2019 demonstraram associação entre a mudança nos estágios da LRA com o tratamento terlipressina e albumina e o impacto na sobrevida em 90 dias ( $P=0,0022$ ), sendo que a maior redução no valor da CrS proporcionou impacto positivo, e progredir um estágio da LRA impactou negativamente a sobrevida do paciente com SHR-1 mesmo quando este recebeu e respondeu ao tratamento da SHR-1.<sup>(103)</sup>

Em relação às diversas metanálises ao longo dos anos, os resultados quanto a mortalidade permanece ainda controversos. Metanálise de Glud, em 2006<sup>(101)</sup>, demonstrou melhora na mortalidade com o uso da terlipressina, mas os estudos eram pequenos, metodologicamente inadequados, com menor dose diária da terlipressina (1mg 2 vezes ao dia por 2-15 dias) e menor tempo de follow-up. Mesmo assim, os autores relatam que não encontraram heterogeneidade significativa entre os estudos, podendo ser explicado pelos

critérios de SHR da época que eram iguais entre os estudos (CIA 1996), como também pela dose e duração do tratamento semelhantes, e a possibilidade de não identificar toda e qualquer heterogeneidade pela análise estatística. Outro fator pode ter sido as intervenções concomitantes da época além da albumina nos estudos analisados como: cimetidina, dopamina e plasma fresco congelado.

Metanálises em 2012<sup>(10)</sup> e 2010<sup>(73)</sup> demonstraram melhora na sobrevivência com o uso da terlipressina; ao contrário, outras duas metanálises de Dobre M. 2010<sup>(11)</sup> e Fabrizi F. 2009<sup>(100)</sup> não conseguiram demonstrar claramente esse efeito. Uma das possíveis explicações é que cada metanálise utilizou critérios diferentes entre si para as análises da SHR (desenho dos estudos, dose da terlipressina, definições de resposta à terlipressina, definições de LRA). Metanálises mais recentes também mostram evidências controversas. Gifford e colaboradores em 2017<sup>(71)</sup> avaliaram somente ECR com SHR-1 e observaram efeitos benéficos no uso da terlipressina e albumina, com redução da taxa de mortalidade (RR 0,79, IC 95% 0,63-1,01); mas quando subanálise foi realizada incluindo somente estudos selecionados com baixo risco de vieses, a relação terlipressina, placebo e mortalidade enfraqueceu. Deve-se ressaltar que alguns estudos incluídos eram antigos, sem critérios de inclusão exigentes (podem ter incluído SHR-2 também), heterogêneos e alguns considerados de baixa qualidade.

Ao contrário, Allegretti e colaboradores<sup>(68)</sup>, do grupo Cochrane, no mesmo ano, encontraram associação com a terlipressina e a redução de mortalidade, quando comparada ao grupo placebo ou nenhuma intervenção na análise de 9 ECR e 534 pacientes. Porém os pacientes analisados também

possuíam diagnóstico de SHR-2, mesmo em menor proporção, com baixa heterogeneidade entre os estudos. Na análise, somente do subgrupo SHR-1 a terlipressina foi benéfica quanto à mortalidade (RR 0,78, IC 95% 0,63-0,98) (438 pacientes em 7 ECR). Em 2017, Facciorusso e colaboradores, em outra metanálise, analisaram 13 ECR com 739 adultos só com SHR-1 e compararam a mortalidade entre as diversas opções terapêuticas para a síndrome, como terlipressina, noradrenalina, octreotide e midodrine, e dopamina com furosemida; observaram com moderado nível de evidência a superioridade da terlipressina comparada ao placebo e um nível menor de evidência ao comparar as outras medicações com placebo na redução da mortalidade, concluindo que a terlipressina comparada ao placebo reduz a mortalidade a curto prazo.<sup>(70)</sup> No ano seguinte, outra metanálise comparou 4 estudos com terlipressina e albumina vs. placebo e albumina ou albumina sozinha e a taxa de sobrevida foi de 49% vs. 40% após a reversão da SHR com a terapia; nesse estudo, a terlipressina foi mais eficaz do que o placebo na reversão da SHR, mas não foi observado na análise impacto na sobrevida ( $P=0,17$ ), com dados homogêneos, porém casuísticas pequenas e com tempo de seguimento variável.<sup>(81)</sup> Metanálises no futuro poderão diminuir as controvérsias desses dados.

## TIPS

Nesta presente casuística, não foi indicado a colocação de TIPS em nenhum dos pacientes, principalmente devido ao comprometimento da função hepática, semelhante às casuísticas encontradas na literatura.<sup>(63,96)</sup>

## A Terapia Renal Substitutiva

A terapia substitutiva renal ou hemodiálise foi realizada em 4/19 pacientes e em 3 pacientes após o transplante de fígado. As indicações seguiram a da população geral, como hipervolemia, uremia, acidose metabólica grave e hipercalemia. Existem alguns pontos de controvérsia na literatura no que diz respeito à TRS; alguns autores defendem a indicação em pacientes respondedores ao tratamento vasoconstrictor alocados para o transplante; outros demonstraram que pacientes cirróticos críticos, mesmo em lista de espera, apresentam alta mortalidade; se, por um lado, a TRS está indicada no paciente respondedor; por outro, cerca de 25% dos pacientes permanecem “diálise-dependentes” após o transplante de fígado, possivelmente pela prolongada isquemia renal secundária à vasoconstrição renal na SHR, levando à lesão tubular estrutural.<sup>(109,112)</sup> O paciente não respondedor à terapia vasoconstrictora que evolui para a terapia dialítica apresenta maior mortalidade quando comparado ao paciente não dialítico, com impacto na sobrevida e aumento da mortalidade nos períodos pré e pós-transplante de fígado.<sup>(109,113)</sup> Idealmente, a classificação do paciente com LRA e SHR-1 em categorias, de acordo com o prognóstico, associado à vontade individual do próprio paciente, poderá ajudar na decisão em relação à TRS.<sup>(9,113)</sup>

## O Transplante de Fígado

O transplante de fígado é o tratamento *padrão ouro* para os pacientes com SHR-1. Neste estudo, 4 dos 19 pacientes com SHR-1 realizaram o transplante de fígado com doador cadáver, sendo 3 pacientes respondedores ao tratamento com terlipressina e albumina e 1 deles não respondedor. Podemos considerar que esse índice sofreu influência dos fatores de gravidade inerentes à doença hepática descompensada e às características da amostra, como, por exemplo, 22,7% de etilismo ativo e 81,8% de infecções, que são contraindicação para o transplante. Devido ao número reduzido de pacientes, os dados relacionados ao transplante de fígado não foram avaliados estatisticamente, à semelhança de outros estudos<sup>(58, 61)</sup> que também apresentam análise descritiva.

O total de 20% de pacientes transplantados na nossa coorte, após tratamento da SHR-1 com terlipressina e albumina, encontra-se dentro do esperado, considerando as taxas de transplante relatadas em diferentes estudos: 10%<sup>(61)</sup>, 13%<sup>(58)</sup>, 14%<sup>(54)</sup>, 33%<sup>(57)</sup> e 35%<sup>(107)</sup>. Nazar e colaboradores<sup>(61)</sup>, em 2010, em estudo prospectivo de coorte com 39 pacientes tratados com terlipressina e albumina, relatam resposta da SHR em 46%, e 10% deles foram transplantados. Os autores demonstraram também que a resposta ao tratamento com o vasoconstrictor foi associada à maior sobrevida, 44% vs. 14%, em relação aos não respondedores, em 3 meses, semelhante ao encontrado no presente estudo. Os autores comentam que seus resultados associados aos benefícios do transplante nos pacientes respondedores indicam o tratamento com vasoconstrictores como uma opção eficaz antes do transplante de fígado.

Dos quatro pacientes transplantados do presente estudo, dois permaneceram vivos até o final do estudo e tiveram sua função renal recuperada após TRS por 1 e 15 dias respectivamente. Ambos pacientes eram masculinos com menor escore MELD (24 e 19) basal. Diferentemente, os pacientes que evoluíram para óbito após o transplante de fígado apresentavam escore MELD maior do que 30 e ambos eram do sexo feminino. Após o transplante, 3 pacientes realizaram TRS com durações variáveis. A causa do óbito em dois pacientes esteve relacionado às infecções.

O transplante de fígado é o tratamento definitivo de escolha para os pacientes com SHR, em especial SHR-1, com excelentes taxas de resposta de recuperação da função renal e alta sobrevida. Metanálise recente de Utako e colaboradores<sup>(92)</sup> avaliou diversos estudos (coorte prospectivos, retrospectivos, ensaios clínicos randomizados) com 942 pacientes (SHR tipos 1 e 2) que realizaram o transplante de fígado, e a taxa encontrada de reversão da SHR foi de 83%. Taxa semelhante de resolução da SHR-1 em 30 pacientes (94%) e recuperação renal após o transplante em 24 dias (1-234) foi encontrada em estudo prospectivo<sup>(108)</sup> que acompanhou 32 pacientes cirróticos com diagnóstico de SHR-1 (pelos critérios CIA 1996), tratados com noradrenalina ou terlipressina mais albumina e submetidos ao transplante de fígado. Outro estudo, agora retrospectivo, de Wong e colaboradores<sup>(109)</sup>, avaliou uma coorte de 62 pacientes com SHR-1 e critérios mais recentes (CIA 2007) tratados com midodrina mais octreotide e albumina, que realizaram transplante de fígado entre 2001 e 2010. Ocorreu reversão da SHR-1 após o transplante em 47/62 pacientes (76%) em 13±2 dias, e a reversão esteve associada à taxa de sobrevida de 97% em 1 ano.



Apesar dos excelentes resultados observados na literatura após o transplante de fígado em pacientes com SHR demonstrando altas taxas de reversão da síndrome, inclusive a SHR-1, alguns pontos ainda permanecem controversos. A reversão após o transplante pode ocorrer independentemente do tratamento vasoconstrictor prévio, observado nos estudos de Wong e colaboradores, em 2015<sup>(109)</sup>, e Boyer e colaboradores, em 2011<sup>(107)</sup>, os quais sugerem que a alta taxa de sobrevida não se correlacionou com o tipo e com o uso do vasoconstrictor estudado. Por outro lado, Restuccia e colaboradores<sup>(110)</sup> demonstraram que os bons resultados após o transplante somente são conseguidos se o paciente responde ao tratamento com terlipressina no pré-transplante, mas esse estudo incluiu somente 3 pacientes com SHR-1 e 6 com SHR-2.

Outro ponto a ser discutido é o prognóstico da SHR após o transplante quando comparado às demais etiologias da LRA, incluindo a NTA. Utako e colaboradores<sup>(92)</sup> encontraram taxas de mortalidade após o transplante entre pacientes com SHR e não SHR, de 25% vs. 19% respectivamente, com pacientes com SHR apresentando 1,3 vezes mais chance de morrer após o transplante de fígado quando comparado aos pacientes sem SHR. Ter diagnóstico de LRA após transplante também impacta a sobrevida do paciente. Metanálise de 2019 demonstrou incidência de 40,7% na LRA após o transplante sem diálise e, com diálise, em 7,7%. Nesse estudo, a presença de LRA após o transplante esteve relacionada à alta mortalidade sem diálise (OR 2,96; 95% IC 2,32-3,77;  $I^2=59\%$ ) e com diálise (OR 8,15; 95% IC 4,52-14,59;  $I^2=90\%$ ),

aumentando o risco de falência do enxerto como também de DRC após o transplante.<sup>(94)</sup>

Outro fator identificado nos estudos relacionados à diminuição da taxa de sobrevida após o transplante na SHR-1 foi o escore MELD maior do que 36 e sódio sérico  $\leq 126$  mEq/L, refletindo comprometimento importante da função hepática.<sup>(108)</sup> Wong e colaboradores observaram em 15/62 pacientes, que não recuperam a função renal após o transplante, que fatores como a idade mais avançada, a presença de DRC anterior ao tratamento, o maior tempo de diálise e os valores da CrS no período pré-transplante se associaram negativamente aos resultados após o transplante, sendo identificados como fortes preditores de não reversão da SHR-1 após o transplante. Nesse estudo, o tempo de diálise maior antes do transplante (maior do que 14 dias), aumentou a taxa de mortalidade no primeiro ano após cirurgia.<sup>(109)</sup>

Outras considerações a serem feitas neste cenário: os pacientes que estão chegando atualmente até o transplante são pacientes mais velhos, com etiologia não álcool decorrente do aumento da prevalência da doença hepática gordurosa não alcoólica e com possibilidade de acometimento renal prévio por diabetes e/ou hipertensão arterial, trazendo maior impacto negativo nos períodos pré e pós-transplante. Adicionalmente, grande parte dos candidatos ao transplante internados podem ser classificados como fazendo parte de falência hepática por descompensações agudas na doença crônica (ACLF) com impacto negativo na morbimortalidade. Consideramos em concordância com outros autores<sup>(111)</sup> que pacientes com LRA por SHR devem ser categorizados e

avaliados para transplante o mais breve possível, mesmo que não respondam ao tratamento vasoconstrictor.

A melhora da sobrevida em pacientes com SHR-1 respondedores aos vasoconstrictores proporciona um tempo que pode ser suficiente para que esses pacientes graves tenham acesso ao transplante. Considerando que as taxas de transplante podem atingir até 35% conforme relatadas na literatura, e considerando as evidências sobre os benefícios do transplante na reversão da SHR-1 e na sobrevida desses pacientes<sup>(92,109)</sup>, entendemos que esse tratamento é uma opção eficaz e importante para os candidatos ao transplante de fígado. Na nossa opinião e conforme também discutido por outros autores<sup>(26,111)</sup> consideramos que pacientes com SHR-1, respondedores ou não, merecem ser estudados como possíveis candidatos à prioridade no transplante, como mais uma exceção no escore MELD.

## **A Recorrência da SHR-1**

No presente estudo, 3 (17,6%) pacientes apresentaram recorrência da SHR-1 após resposta completa ao tratamento, sendo retratados com terlipressina e albumina, apresentando desfechos variados: 2 óbitos e 1 transplante de fígado, independentemente da resposta à terlipressina e albumina na recorrência. Estudos demonstram que a taxa de recorrência da SHR-1 varia de 20%<sup>(49)</sup> e o retratamento costuma ser efetivo. Relato de 3 casos descrito por Piano e colaboradores em 2011<sup>(114)</sup> demonstrou que o tratamento a longo prazo

com terlipressina e albumina obteve sucesso na recorrência da SHR-1 como “ponte” para o transplante de fígado.

## **Outras considerações**

### **Fatores precipitantes relacionados à SHR-1**

No presente estudo, os fatores precipitantes relacionados à SHR-1 observados foram a hepatite alcoólica e as infecções bacterianas com alta prevalência: 81,8% (18/22 episódios de SHR), semelhante aos descritos na literatura.<sup>(7,13)</sup>

### **Prevalência da SHR-1**

A prevalência de LRA entre os pacientes internados com descompensações da cirrose hepática é de 20-50%<sup>(37)</sup>, e, no contexto das etiologias da LRA, a SHR-1 é a de menor prevalência, ficando em torno de 11-20%.<sup>(6)</sup> Neste estudo, em 301 episódios de LRA nos 161 pacientes cirróticos internados com ascite por um período de 30 meses, observamos 22 episódios de SHR-1 em 19 pacientes, correspondente à prevalência de 10% das LRA no período estudado. Lhahí e colaboradores<sup>(28)</sup>, prospectivamente, em 6 anos, avaliaram internações consecutivas de 562 pacientes cirróticos com LRA (definida por 2 medidas consecutivas da CrS realizadas dentro de um período de 48h, sendo maior do que 1,5mg/dL) e complicações ou não da cirrose hepática; a prevalência da SHR foi encontrada em 60 pacientes (13%). Montoliu

e colaboradores, em 2016<sup>(24)</sup>, analisaram 129 pacientes cirróticos com ascite e LRA, em que 20 episódios (7,6%) foram SHR, sendo 7 de SHR-1 em um período de  $41 \pm 3$  meses. Outro estudo de Carvalho e colaboradores analisou 406 cirróticos descompensados internados em 2 anos, em que 198 pacientes apresentaram diagnóstico de LRA – SHR em 24 pacientes (12%) e só SHR-1 em 6 (3%).<sup>(115)</sup> Possivelmente, as variadas frequências encontradas são justificadas pelo fato de os estudos diferirem em suas casuísticas – em relação aos critérios diagnósticos da SHR pelo CIA como também pelas definições da LRA e suas etiologias. Ao contrário, Salerno e colaboradores<sup>(105)</sup> avaliaram 253 pacientes com cirrose e LRA (definida como  $CrS > 1,5 \text{ mg/dL}$ ), e 116 pacientes preencheram critérios diagnósticos para a SHR, sendo 76 pacientes (30%) com diagnóstico de SHR-1; essa prevalência mais alta do que em outros estudos é explicada pelo fato de que 42 pacientes (36%) da amostra global de SHR apresentaram critérios diagnósticos presumidos (não preenchiam todos os critérios diagnósticos do CIA de 2007).

Sobre as características demográficas e clínicas observadas na presente casuística, a maioria dos pacientes era do gênero masculino, na faixa etária entre a 5ª e 6ª décadas de vida, e portadores de doença hepática alcoólica, semelhante a diversas casuísticas prévias<sup>(50,51,105)</sup>, correspondendo a uma das principais causas de doença hepática crônica no Brasil<sup>(116)</sup> e no mundo.<sup>(117,118)</sup>

### **Limitações do nosso estudo**

Neste estudo, o pequeno número de pacientes incluídos na análise foi identificado como fator limitante. Mesmo assim, as taxas de resposta ao uso da

terlipressina foram semelhantes ao da literatura médica. Dessa forma, pode-se refletir sobre o grande desafio de recrutar uma casuística homogênea, com o número de pacientes suficientemente necessários para análise dos desfechos na SHR-1. Outro ponto foi a possibilidade de terem ocorrido etiologias mistas da LRA na nossa casuística, como também a utilização dos critérios do CIA de 2007, que pode ter atrasado o diagnóstico da SHR-1 e o seu tratamento.

## Conclusão

O uso da terlipressina em pacientes com SHR-1 internados em enfermaria é eficaz, com taxas de resposta completa em 55% da casuística estudada, semelhantes à literatura. A reversão da síndrome esteve também associada a poucos efeitos colaterais, sendo eles de intensidade leve a moderada e sem nenhum evento adverso sério.

De maneira geral, poucos pacientes foram transplantados após o tratamento com terlipressina, mas a taxa de transplante está dentro da descrita na literatura. Houve alta mortalidade, confirmando a gravidade da SHR-1 em pacientes com cirrose avançada. Identificamos como fator preditor de mortalidade à resposta a terlipressina e albumina. Assim, nossos resultados na prática clínica diária corroboram o uso da terlipressina e albumina, em pacientes com SHR-1, como tratamento “ponte” para o transplante de fígado.

## Referências

1. 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;23(1):164-76. Epub 1996/01/01.
2. Gines P, Schrier RW. Renal failure in cirrhosis. *The New England journal of medicine*. 2009;361(13):1279-90. Epub 2009/09/25.
3. Salerno F, Gerbes A, Gines P, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut*. 2007;56(9):1310-8. Epub 2007/03/29.
4. Sola E, Gines P. Renal and circulatory dysfunction in cirrhosis: current management and future perspectives. *Journal of hepatology*. 2010;53(6):1135-45. Epub 2010/09/21.
5. Wong F. Recent advances in our understanding of hepatorenal syndrome. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2012;9(7):382-91. Epub 2012/05/23.
6. Garcia-Tsao G, Parikh CR, Viola A. Acute kidney injury in cirrhosis. *Hepatology*. 2008;48(6):2064-77. Epub 2008/11/13.
7. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Journal of hepatology*. 2010;53(3):397-417. Epub 2010/07/17.
8. Angeli P, Gines 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. *Journal of hepatology*. 2015;62(4):968-74. Epub 2015/02/02.



9. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *Journal of hepatology*. 2018;69(2):406-60. Epub 2018/04/15.
10. Gluud LL, Christensen K, Christensen E, Krag A. Terlipressin for hepatorenal syndrome. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2012(9):CD005162. Epub 2012/09/14.
11. Dobre M, Demirjian S, Sehgal AR, Navaneethan SD. Terlipressin in hepatorenal syndrome: a systematic review and meta-analysis. *International urology and nephrology*. 2011;43(1):175-84. Epub 2010/03/23.
12. Wang H, Liu A, Bo W, Feng X, Hu Y. Terlipressin in the treatment of hepatorenal syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2018;97(16):e0431. Epub 2018/04/19.
13. Terra C, Mattos AZ, Pereira G, Farias AQ, Kondo M, Mattos AA, et al. Recommendations Of The Brazilian Society Of Hepatology For The Management Of Acute Kidney Injury In Patients With Cirrhosis. *Arquivos de gastroenterologia*. 2018;55(3):314-20. Epub 2018/12/13.
14. Mattos AZ, Mattos AA, Ribeiro RA. Terlipressin vs. Noradrenaline For Hepatorenal Syndrome. Economic evaluation under the perspective of the Brazilian Public Health System. *Arquivos de gastroenterologia*. 2016;53(2):123-6. Epub 2016/06/16.
15. Sole C, Pose E, Sola E, Gines P. Hepatorenal syndrome in the era of acute kidney injury. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2018;38(11):1891-901. Epub 2018/05/31.
16. Fede G, D'Amico G, Arvaniti V, Tsochatzis E, Germani G, Georgiadis D, et al. Renal failure and cirrhosis: a systematic review of mortality and prognosis. *Journal of hepatology*. 2012;56(4):810-8. Epub 2011/12/17.

17. Wong F. The evolving concept of acute kidney injury in patients with cirrhosis. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2015;12(12):711-9. Epub 2015/10/21.
18. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clinical Practice*. 2012;120(4):c179-c84.
19. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Critical care (London, England)*. 2004;8(4):R204-12. Epub 2004/08/18.
20. Bansho ETO, Silva PES, Colombo BS, Wildner LM, Bazzo ML, Dantas-Correa EB, et al. Prognostic Significance of The New Criteria for Acute Kidney Injury in Cirrhosis. *Annals of hepatology*. 2018;17(3):461-9. Epub 2018/05/08.
21. Russ KB, Stevens TM, Singal AK. Acute Kidney Injury in Patients with Cirrhosis. *Journal of clinical and translational hepatology*. 2015;3(3):195-204. Epub 2015/12/02.
22. Low G, Alexander GJ, Lomas DJ. Renal impairment in cirrhosis unrelated to hepatorenal syndrome. *Canadian journal of gastroenterology & hepatology*. 2015;29(5):253-7. Epub 2015/04/16.
23. Schrier RW, Shchekochikhin D, Gines P. Renal failure in cirrhosis: prerenal azotemia, hepatorenal syndrome and acute tubular necrosis. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2012;27(7):2625-8. Epub 2012/04/12.
24. Montoliu S, Balleste B, Planas R, Alvarez MA, Rivera M, Miquel M, et al. Incidence and prognosis of different types of functional renal failure in cirrhotic patients with ascites. *Clinical gastroenterology and hepatology : the*

- official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association. 2010;8(7):616-22; quiz e80. Epub 2010/04/20.
25. Bittencourt PL, Farias AQ, Terra C. Renal failure in cirrhosis: Emerging concepts. *World journal of hepatology*. 2015;7(21):2336-43. Epub 2015/09/29.
  26. Angeli P, Garcia-Tsao G, Nadim MK, Parikh CR. News in Pathophysiology, Definition and Classification of Hepatorenal Syndrome: a step beyond the International Club of Ascites (ICA) Consensus document. *Journal of hepatology*. 2019;11(19):30410-6.
  27. Mindikoglu AL, Pappas SC. New Developments in Hepatorenal Syndrome. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2018;16(2):162-77 e1. Epub 2017/06/13.
  28. Martin-Llahi M, Guevara M, Torre A, Fagundes C, Restuccia T, Gilabert R, et al. Prognostic importance of the cause of renal failure in patients with cirrhosis. *Gastroenterology*. 2011;140(2):488-96 e4. Epub 2010/08/05.
  29. Baraldi O, Valentini C, Donati G, Comai G, Cuna V, Capelli I, et al. Hepatorenal syndrome: Update on diagnosis and treatment. *World journal of nephrology*. 2015;4(5):511-20. Epub 2015/11/12.
  30. Angeli P, Merkel C. Pathogenesis and management of hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis. *Journal of hepatology*. 2008;48 Suppl 1:S93-103. Epub 2008/02/29.
  31. Rajekar H, Chawla Y. Terlipressin in hepatorenal syndrome: Evidence for present indications. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2011;26 Suppl 1:109-14. Epub 2011/01/14.
  32. 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;105(1):229-36. Epub 1993/07/01.
33. Planas R, Montoliu S, Balleste B, Rivera M, Miquel M, Masnou H, et al. Natural history of patients hospitalized for management of cirrhotic ascites. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2006;4(11):1385-94. Epub 2006/11/04.
  34. Moreau R, Lebrec D. The use of vasoconstrictors in patients with cirrhosis: type 1 HRS and beyond. *Hepatology*. 2006;43(3):385-94. Epub 2006/02/24.
  35. Angeli P, Morando F, Cavallin M, Piano S. Hepatorenal syndrome. *Contributions to nephrology*. 2011;174:46-55. Epub 2011/09/17.
  36. Moller S, Bendtsen F. The pathophysiology of arterial vasodilatation and hyperdynamic circulation in cirrhosis. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2018;38(4):570-80. Epub 2017/09/19.
  37. Piano S, Brocca A, Angeli P. Renal Function in Cirrhosis: A Critical Review of Available Tools. *Seminars in liver disease*. 2018;38(3):230-41. Epub 2018/07/25.
  38. Fagundes C, Gines P. Hepatorenal syndrome: a severe, but treatable, cause of kidney failure in cirrhosis. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2012;59(6):874-85. Epub 2012/04/07.
  39. Arroyo V, Terra C, Gines P. Advances in the pathogenesis and treatment of type-1 and type-2 hepatorenal syndrome. *Journal of hepatology*. 2007;46(5):935-46. Epub 2007/03/30.
  40. de Mattos AZ, de Mattos AA, Mendez-Sanchez N. Hepatorenal syndrome: Current concepts related to diagnosis and management. *Annals of hepatology*. 2016;15(4):474-81. Epub 2016/05/29.

41. Runyon BA. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Practice Guideline management of adult patients with ascites due to cirrhosis 2012. *Hepatology*. 2013;57(4):1651-3. Epub 2013/03/07.
42. Kiser TH, Maclaren R, Fish DN. Treatment of hepatorenal syndrome. *Pharmacotherapy*. 2009;29(10):1196-211. Epub 2009/10/02.
43. Amin AA, Alabsawy EI, Jalan R, Davenport A. Epidemiology, Pathophysiology, and Management of Hepatorenal Syndrome. *Seminars in nephrology*. 2019;39(1):17-30. Epub 2019/01/05.
44. Salerno F, Navickis RJ, Wilkes MM. Albumin treatment regimen for type 1 hepatorenal syndrome: a dose-response meta-analysis. *BMC gastroenterology*. 2015;15:167. Epub 2015/11/27.
45. Garcia-Martinez R, Caraceni P, Bernardi M, Gines P, Arroyo V, Jalan R. Albumin: pathophysiologic basis of its role in the treatment of cirrhosis and its complications. *Hepatology*. 2013;58(5):1836-46. Epub 2013/02/21.
46. Narahara Y, Kanazawa H, Taki Y, Kimura Y, Atsukawa M, Katakura T, et al. Effects of terlipressin on systemic, hepatic and renal hemodynamics in patients with cirrhosis. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2009;24(11):1791-7. Epub 2009/08/19.
47. Papaluca T, Gow P. Terlipressin: Current and emerging indications in chronic liver disease. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2018;33(3):591-8. Epub 2017/10/06.
48. Kam PC, Williams S, Yoong FF. Vasopressin and terlipressin: pharmacology and its clinical relevance. *Anaesthesia*. 2004;59(10):993-1001. Epub 2004/10/19.
49. Cavallin M, Fasolato S, Marengo S, Piano S, Tonon M, Angeli P. The Treatment of Hepatorenal Syndrome. *Digestive diseases (Basel, Switzerland)*. 2015;33(4):548-54. Epub 2015/07/15.

50. Martin-Llahi M, Pepin MN, Guevara M, Diaz F, Torre A, Monescillo A, et al. Terlipressin and albumin vs albumin in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome: a randomized study. *Gastroenterology*. 2008;134(5):1352-9. Epub 2008/05/13.
51. Sanyal AJ, Boyer T, Garcia-Tsao G, Regenstein F, Rossaro L, Appenrodt B, et al. A randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled trial of terlipressin for type 1 hepatorenal syndrome. *Gastroenterology*. 2008;134(5):1360-8. Epub 2008/05/13.
52. 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;36(4 Pt 1):941-8. Epub 2002/09/26.
53. Boyer TD, Sanyal AJ, Wong F, Frederick RT, Lake JR, O'Leary JG, et al. Terlipressin Plus Albumin Is More Effective Than Albumin Alone in Improving Renal Function in Patients With Cirrhosis and Hepatorenal Syndrome Type 1. *Gastroenterology*. 2016;150(7):1579-89 e2. Epub 2016/02/21.
54. Cavallin M, Piano S, Romano A, Fasolato S, Frigo AC, Benetti G, et al. Terlipressin given by continuous intravenous infusion vs. intravenous boluses in the treatment of hepatorenal syndrome: A randomized controlled study. *Hepatology*. 2016;63(3):983-92. Epub 2015/12/15.
55. Robertson M, Majumdar A, Garrett K, Rumler G, Gow P, Testro A. Continuous outpatient terlipressin infusion for hepatorenal syndrome as a bridge to successful liver transplantation. *Hepatology*. 2014;60(6):2125-6. Epub 2014/04/02.
56. Gow PJ, Ardalan ZS, Vasudevan A, Testro AG, Ye B, Angus PW. Outpatient Terlipressin Infusion for the Treatment of Refractory Ascites. *The American journal of gastroenterology*. 2016;111(7):1041-2. Epub 2016/07/01.

57. Uriz J, Gines P, Cardenas A, Sort P, Jimenez W, Salmeron JM, et al. Terlipressin plus albumin infusion: an effective and safe therapy of hepatorenal syndrome. *Journal of hepatology*. 2000;33(1):43-8. Epub 2000/07/25.
58. Moreau R, Durand F, Poynard T, Duhamel C, Cervoni JP, Ichaï P, et al. Terlipressin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome: a retrospective multicenter study. *Gastroenterology*. 2002;122(4):923-30. Epub 2002/03/23.
59. Neri S, Pulvirenti D, Malaguarnera M, Cosimo BM, Bertino G, Ignaccolo L, et al. Terlipressin and albumin in patients with cirrhosis and type I hepatorenal syndrome. *Digestive diseases and sciences*. 2008;53(3):830-5. Epub 2007/10/17.
60. Halimi C, Bonnard P, Bernard B, Mathurin P, Mofredj A, di Martino V, et al. Effect of terlipressin (Glypressin) on hepatorenal syndrome in cirrhotic patients: results of a multicentre pilot study. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2002;14(2):153-8. Epub 2002/05/01.
61. Nazar A, Pereira GH, Guevara M, Martin-Llahi M, Pepin MN, Marinelli M, et al. Predictors of response to therapy with terlipressin and albumin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome. *Hepatology*. 2010;51(1):219-26. Epub 2009/10/31.
62. Boyer TD, Sanyal AJ, Garcia-Tsao G, Blei A, Carl D, Bexon AS, et al. Predictors of response to terlipressin plus albumin in hepatorenal syndrome (HRS) type 1: relationship of serum creatinine to hemodynamics. *Journal of hepatology*. 2011;55(2):315-21. Epub 2010/12/21.
63. Sanyal AJ, Boyer TD, Frederick RT, Wong F, Rossaro L, Araya V, et al. Reversal of hepatorenal syndrome type 1 with terlipressin plus albumin vs. placebo plus albumin in a pooled analysis of the OT-0401 and REVERSE randomised clinical studies. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2017;45(11):1390-402. Epub 2017/04/04.

64. Mindikoglu AL, Pappas SC. Predictors of Response to Terlipressin in Hepatorenal Syndrome. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2018;16(7):1174. Epub 2018/03/20.
65. Velez JC, Nietert PJ. Therapeutic response to vasoconstrictors in hepatorenal syndrome parallels increase in mean arterial pressure: a pooled analysis of clinical trials. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2011;58(6):928-38. Epub 2011/10/04.
66. Moreau R, Jalan R, Gines P, Pavesi M, Angeli P, Cordoba J, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology*. 2013;144(7):1426-37, 37 e1-9. Epub 2013/03/12.
67. Gluud LL, Christensen K, Christensen E, Krag A. Systematic review of randomized trials on vasoconstrictor drugs for hepatorenal syndrome. *Hepatology*. 2010;51(2):576-84. Epub 2009/11/04.
68. Allegretti AS, Israelsen M, Krag A, Jovani M, Goldin AH, Schulman AR, et al. Terlipressin vs. placebo or no intervention for people with cirrhosis and hepatorenal syndrome. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2017;6:CD005162. Epub 2018/06/27.
69. Solanki P, Chawla A, Garg R, Gupta R, Jain M, Sarin SK. Beneficial effects of terlipressin in hepatorenal syndrome: a prospective, randomized placebo-controlled clinical trial. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2003;18(2):152-6. Epub 2003/01/25.
70. Facciorusso A, Chandar AK, Murad MH, Prokop LJ, Muscatiello N, Kamath PS, et al. Comparative efficacy of pharmacological strategies for management of type 1 hepatorenal syndrome: a systematic review and network meta-analysis. *The lancet Gastroenterology & hepatology*. 2017;2(2):94-102. Epub 2017/04/14.



71. Gifford FJ, Morling JR, Fallowfield JA. Systematic review with meta-analysis: vasoactive drugs for the treatment of hepatorenal syndrome type 1. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2017;45(5):593-603. Epub 2017/01/05.
72. Ding C, Wu X, Fan X, He C, Li J. Hemodynamic effects of continuous vs. bolus infusion of terlipressin for portal hypertension: a randomized comparison. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2013;28(7):1242-6. Epub 2013/03/16.
73. Sagi SV, Mittal S, Kasturi KS, Sood GK. Terlipressin therapy for reversal of type 1 hepatorenal syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2010;25(5):880-5. Epub 2010/01/16.
74. Cavallin M, Kamath PS, Merli M, Fasolato S, Toniutto P, Salerno F, et al. Terlipressin plus albumin vs. midodrine and octreotide plus albumin in the treatment of hepatorenal syndrome: A randomized trial. *Hepatology*. 2015;62(2):567-74. Epub 2015/02/04.
75. Kalambokis GN, Baltayiannis G, Christodoulou D, Christou L. Terlipressin is superior to midodrine/octreotide for hepatorenal syndrome type 1. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2017;29(12):1428-9. Epub 2017/11/08.
76. 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;36(2):374-80. Epub 2002/07/27.
77. Alessandria C, Ottobrelli A, Debernardi-Venon W, Todros L, Cerenzia MT, Martini S, et al. Noradrenalin vs terlipressin in patients with hepatorenal syndrome: a prospective, randomized, unblinded, pilot study. *Journal of hepatology*. 2007;47(4):499-505. Epub 2007/06/15.

78. Sharma P, Kumar A, Shrama BC, Sarin SK. An open label, pilot, randomized controlled trial of noradrenaline vs. terlipressin in the treatment of type 1 hepatorenal syndrome and predictors of response. *The American journal of gastroenterology*. 2008;103(7):1689-97. Epub 2008/06/19.
79. Singh V, Ghosh S, Singh B, Kumar P, Sharma N, Bhalla A, et al. Noradrenaline vs. terlipressin in the treatment of hepatorenal syndrome: a randomized study. *Journal of hepatology*. 2012;56(6):1293-8. Epub 2012/02/11.
80. Nassar Junior AP, Farias AQ, LA DA, Carrilho FJ, Malbouisson LM. Terlipressin vs. norepinephrine in the treatment of hepatorenal syndrome: a systematic review and meta-analysis. *PloS one*. 2014;9(9):e107466. Epub 2014/09/10.
81. Nanda A, Reddy R, Safraz H, Salameh H, Singal AK. Pharmacological Therapies for Hepatorenal Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of clinical gastroenterology*. 2018;52(4):360-7. Epub 2017/10/11.
82. Zheng JN, Han YJ, Zou TT, Zhou YJ, Sun DQ, Zhong JH, et al. Comparative efficacy of vasoconstrictor therapies for type 1 hepatorenal syndrome: a network meta-analysis. *Expert review of gastroenterology & hepatology*. 2017;11(11):1009-18. Epub 2017/07/15.
83. Song T, Rossle M, He F, Liu F, Guo X, Qi X. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for hepatorenal syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. 2018;50(4):323-30. Epub 2018/02/10.
84. Rossle M, Gerbes AL. TIPS for the treatment of refractory ascites, hepatorenal syndrome and hepatic hydrothorax: a critical update. *Gut*. 2010;59(7):988-1000. Epub 2010/06/29.

85. Guevara M, Gines P, Bandi JC, Gilabert R, Sort P, Jimenez W, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in hepatorenal syndrome: effects on renal function and vasoactive systems. *Hepatology*. 1998;28(2):416-22. Epub 1998/08/08.
86. Busk TM, Bendtsen F, Moller S. Cardiac and renal effects of a transjugular intrahepatic portosystemic shunt in cirrhosis. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2013;25(5):523-30. Epub 2013/01/18.
87. Bercu ZL, Fischman AM. Outcomes of transjugular intrahepatic portosystemic shunts for ascites. *Seminars in interventional radiology*. 2014;31(3):248-51. Epub 2014/09/02.
88. Gaudry S, Hajage D, Schortgen F, Martin-Lefevre L, Pons B, Boulet E, et al. Initiation Strategies for Renal-Replacement Therapy in the Intensive Care Unit. *The New England journal of medicine*. 2016;375(2):122-33. Epub 2016/05/18.
89. Tsipotis E, Shuja A, Jaber BL. Albumin Dialysis for Liver Failure: A Systematic Review. *Advances in chronic kidney disease*. 2015;22(5):382-90. Epub 2015/08/28.
90. Banares R, Nevens F, Larsen FS, Jalan R, Albillos A, Dollinger M, et al. Extracorporeal albumin dialysis with the molecular adsorbent recirculating system in acute-on-chronic liver failure: the RELIEF trial. *Hepatology*. 2013;57(3):1153-62. Epub 2012/12/06.
91. Piscaglia F, Zironi G, Gaiani S, Mazziotti A, Cavallari A, Gramantieri L, et al. Systemic and splanchnic hemodynamic changes after liver transplantation for cirrhosis: a long-term prospective study. *Hepatology*. 1999;30(1):58-64. Epub 1999/07/01.
92. Utako P, Emyoo T, Anothaisintawee T, Yamashiki N, Thakkinstian A, Sobhonslidsuk A. Clinical Outcomes after Liver Transplantation for

- Hepatorenal Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BioMed research international*. 2018;2018:5362810. Epub 2018/07/12.
93. Fabrizi F, Messa P. Challenges in Renal Failure Treatment Before Liver Transplant. *Clinics in liver disease*. 2017;21(2):303-19. Epub 2017/04/04.
  94. Thongprayoon C, Kaewput W, Thamcharoen N, Bathini T, Watthanasuntorn K, Lertjitbanjong P, et al. Incidence and Impact of Acute Kidney Injury after Liver Transplantation: A Meta-Analysis. *Journal of clinical medicine*. 2019;8(3). Epub 2019/03/20.
  95. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *Journal of hepatology*. 2012;56(4):908-43. Epub 2012/03/20.
  96. Munoz LE, Alcala EG, Cordero P, Martinez MA, Vazquez NY, Galindo S, et al. Reversal of hepatorenal syndrome in cirrhotic patients with terlipressin plus albumin. First experience in Mexico. *Annals of hepatology*. 2009;8(3):207-11. Epub 2009/10/21.
  97. Kalil JR, Cerqueira LA, Barbosa DS, Motta MP, Nery Mda S, Bittencourt PL. Poor outcomes with treatment of hepatorenal syndrome type 1 with splanchnic vasoconstrictors and albumin: report of seven cases and review of the literature. *Arquivos de gastroenterologia*. 2009;46(3):214-8. Epub 2009/11/18.
  98. Licata A, Maida M, Bonaccorso A, Macaluso FS, Cappello M, Craxi A, et al. Clinical course and prognostic factors of hepatorenal syndrome: A retrospective single-center cohort study. *World journal of hepatology*. 2013;5(12):685-91. Epub 2014/01/17.
  99. Fabrizi F, Dixit V, Martin P. Meta-analysis: terlipressin therapy for the hepatorenal syndrome. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2006;24(6):935-44. Epub 2006/09/05.

100. Fabrizi F, Dixit V, Messa P, Martin P. Terlipressin for hepatorenal syndrome: A meta-analysis of randomized trials. *The International journal of artificial organs*. 2009;32(3):133-40. Epub 2009/05/15.
101. Gluud LL, Kjaer MS, Christensen E. Terlipressin for hepatorenal syndrome. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2006(4):CD005162. Epub 2006/10/21.
102. de Carvalho JR, Villela-Nogueira CA, Luiz RR, Guzzo PL, da Silva Rosa JM, Rocha E, et al. Acute kidney injury network criteria as a predictor of hospital mortality in cirrhotic patients with ascites. *Journal of clinical gastroenterology*. 2012;46(3):e21-6. Epub 2011/09/22.
103. Wong F, Boyer TD, Sanyal AJ, Pappas SC, Escalante S, Jamil K. Reduction in acute kidney injury stage predicts survival in patients with type-1 hepatorenal syndrome. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2019. Epub 2019/03/20.
104. Wong F, O'Leary JG, Reddy KR, Patton H, Kamath PS, Fallon MB, et al. New consensus definition of acute kidney injury accurately predicts 30-day mortality in patients with cirrhosis and infection. *Gastroenterology*. 2013;145(6):1280-8 e1. Epub 2013/09/04.
105. Salerno F, Cazzaniga M, Merli M, Spinzi G, Saibeni S, Salmi A, et al. Diagnosis, treatment and survival of patients with hepatorenal syndrome: a survey on daily medical practice. *Journal of hepatology*. 2011;55(6):1241-8. Epub 2011/06/28.
106. Piano S, Schmidt HH, Ariza X, Amoros A, Romano A, Husing-Kabar A, et al. Association Between Grade of Acute on Chronic Liver Failure and Response to Terlipressin and Albumin in Patients With Hepatorenal Syndrome. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2018;16(11):1792-800 e3. Epub 2018/02/03.

107. Boyer TD, Sanyal AJ, Garcia-Tsao G, Regenstein F, Rossaro L, Appenrodt B, et al. Impact of liver transplantation on the survival of patients treated for hepatorenal syndrome type 1. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2011;17(11):1328-32. Epub 2011/08/13.
108. Xu X, Ling Q, Zhang M, Gao F, He Z, You J, et al. Outcome of patients with hepatorenal syndrome type 1 after liver transplantation: Hangzhou experience. *Transplantation*. 2009;87(10):1514-9. Epub 2009/05/23.
109. Wong F, Leung W, Al Beshir M, Marquez M, Renner EL. Outcomes of patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome type 1 treated with liver transplantation. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2015;21(3):300-7. Epub 2014/11/26.
110. Restuccia T, Ortega R, Guevara M, Gines P, Alessandria C, Ozdogan O, et al. Effects of treatment of hepatorenal syndrome before transplantation on posttransplantation outcome. A case-control study. *Journal of hepatology*. 2004;40(1):140-6. Epub 2003/12/16.
111. Angeli P, Gines P. Hepatorenal syndrome, MELD score and liver transplantation: an evolving issue with relevant implications for clinical practice. *Journal of hepatology*. 2012;57(5):1135-40. Epub 2012/07/04.
112. Thorat A, Jeng LB. Management of renal dysfunction in patients with liver cirrhosis: role of pretransplantation hemodialysis and outcomes after liver transplantation. *Seminars in vascular surgery*. 2016;29(4):227-35. Epub 2017/08/07.
113. Allegretti AS, Parada XV, Eneanya ND, Gilligan H, Xu D, Zhao S, et al. Prognosis of Patients with Cirrhosis and AKI Who Initiate RRT. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2018;13(1):16-25. Epub 2017/11/11.

114. Piano S, Morando F, Fasolato S, Cavallin M, Boscato N, Boccagni P, et al. Continuous recurrence of type 1 hepatorenal syndrome and long-term treatment with terlipressin and albumin: a new exception to MELD score in the allocation system to liver transplantation? *Journal of hepatology*. 2011;55(2):491-6. Epub 2011/02/22.
115. Carvalho GC, Regis Cde A, Kalil JR, Cerqueira LA, Barbosa DS, Motta MP, et al. Causes of renal failure in patients with decompensated cirrhosis and its impact in hospital mortality. *Annals of hepatology*. 2012;11(1):90-5. Epub 2011/12/15.
116. Santos S, Mattos AA, Guimaraes MM, Boger BS, Coral GP. Alcohol Consumption Influences Clinical Outcome in Patients Admitted to a Referral Center for Liver Disease. *Annals of hepatology*. 2018;17(3):470-5. Epub 2018/05/08.
117. EASL clinical practical guidelines: management of alcoholic liver disease. *Journal of hepatology*. 2012;57(2):399-420. Epub 2012/05/29.
118. O'Shea RS, Dasarathy S, McCullough AJ. Alcoholic liver disease. *Hepatology*. 2010;51(1):307-28. Epub 2009/12/25.
119. National Center for Biotechnology Information. PubChem Database. Terlipressin, CID=72081. 2019; <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Terlipressin>.

**Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE**  
(Conselho Nacional de Saúde, Resolução 466/12)

Você está sendo convidado a participar como voluntário do projeto de pesquisa intitulado “Terlipressina no tratamento da síndrome hepatorenal”, sob responsabilidade da pesquisadora Rita de Cássia Martins Alves da Silva e Dra Edla Polsinelli Bedin Mascarin do Vale.

Esta pesquisa tem como objetivo tratar a insuficiência renal aguda, que é a piora da função dos rins em pacientes com cirrose hepática, do tipo chamado “síndrome hepatorenal”, com um medicamento, a terlipressina, aceito pelas comunidades internacionais. Todas as informações obtidas do seu prontuário médico serão mantidas em sigilo e os resultados, analisados em conjunto com os de outros voluntários, só serão utilizados para divulgação em reuniões médicas e revistas científicas, sendo resguardadas as identificações, ou seja, em nenhuma hipótese seus nomes serão divulgados. Se ficar demonstrado que a causa da piora da função dos seus rins se deve à síndrome hepatorenal, você será incluído no estudo. Os dados de seu prontuário médico serão coletados e analisados a partir do momento em que você desenvolveu a piora da função dos rins e você assinar este termo de consentimento, mas só utilizará o medicamento terlipressina se ficar confirmado seu diagnóstico de síndrome hepatorenal.

Você pode ter benefícios diretos no tratamento da sua doença, já que este medicamento é o de escolha para o tratamento da síndrome hepatorenal em vários países do mundo; mas você não terá quaisquer benefícios financeiros por participar desta pesquisa. A terlipressina é uma medicação aplicada na veia do paciente, que promove a constrição de vasos esplâncnicos (do abdome). Seu principal benefício é reverter a lesão renal do tipo síndrome hepatorenal tipo 1. Seus efeitos colaterais incluem diarreia, cólicas abdominais, dosagem do sódio baixo no sangue, dor no peito, dor nas pernas e pés com arroxamento (cianose) e aumento da pressão arterial média.

Você tem liberdade de, a qualquer momento, se retirar da pesquisa, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição.



Em qualquer etapa do estudo você terá acesso aos médicos envolvidos na pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. A principal investigadora é a Dra Rita de Cássia Martins Alves da Silva, que pode ser encontrada na Unidade de Transplante de Fígado do Hospital de Base (telefone: 17-3201-5000, ramail 1394). Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da FAMERP – Av. Brigadeiro Faria Lima, 5416, vila São Pedro, CEP 15090-000, São José do Rio Preto, São Paulo, telefone 17-3201-5700.

Diante destas explicações, se você concorda em participar deste estudo, preencha o termo abaixo, fornecendo os dados solicitados e colocando sua assinatura:

Eu,

---

\_\_\_, abaixo assinado, concordo em participar como voluntário do estudo “Terlipressina no tratamento da síndrome hepatorenal”. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, o modo de coleta de meus dados do prontuário e a garantia de que minha identidade será mantida em sigilo. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas. Poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o estudo, sem penalidades ou perdas no meu acesso a este hospital. Estou ciente de que qualquer parte deste termo de consentimento livre e esclarecido que por acaso eu não tenha entendido, pode ser explicada em maiores detalhes, bastando eu questionar o médico ou sua equipe. Declaro que este formulário foi lido por mim (ou leram para mim) e que eu entendi e concordei com o conteúdo, autorizando deste modo a coleta de dados de meu prontuário médico.

Nome:

---

Endereço:

---

Fone:

Assinatura: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

Data:

Responsável  
\_\_\_\_\_

legal\*:

Assinatura: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

Data:

\* No caso de pacientes com encefalopatia hepática, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

Pesquisador responsável:

\_\_\_\_\_  
Assinatura: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

Data:

OBS: Este termo apresenta duas vias, uma destinada ao paciente ou seu representante legal e a outra ao pesquisador.