

Qual o manejo atual da lesão renal aguda-síndrome hepatorenal?

XXV Congresso Brasileiro de Hepatologia
São Paulo – Outubro/2019

Ângelo Zambam de Mattos
Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre
Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre

- Não há conflitos de interesses a declarar.

Caso Clínico

- ♂, 47 anos
 - Cirrose (ex-etilista), HAS
 - Ascite volumosa, EPS grau II, estável do ponto de vista hemodinâmico e respiratório
 - Exames
 - Hb=10,3g/dL, leu=13360/mm³, plaquetas=166000/mm³
 - BT=1,6mg/dL, BD=1mg/dL, RNI=1,98, albumina=2,5g/dL
 - Creatinina=5,12mg/dL (basal=1,2mg/dL)
 - EQU → leucócitos>50 p/c, eritrócitos=21-30p/c
 - Ascite → 85 células (4% PMN)
 - Impressão
 - Cirrose descompensada por sepse urinária comunitária
 - LRA estágio 3
 - ACLF grau 1, CLIF-C ACLF=45 (mortalidade 30d=18%)

Caso Clínico

- Conduta inicial
 - Piperacilina-tazobactam
 - Albumina 1g/Kg/dia por 48h
- Evolução inicial
 - Creatinina 48h=5,85mg/dL
 - Urocultura e HMC+ → K. pneumoniae (aminoglicosídeos ou carbapenêmicos)
 - US abdome → rins e vias urinárias sem alterações
 - Proteinúria 24h=200mg
- Conduta
 - Meropenem
 - SHR → Terlipressina 0,5mg IV 4/4h + albumina

Síndrome Hepatorrenal

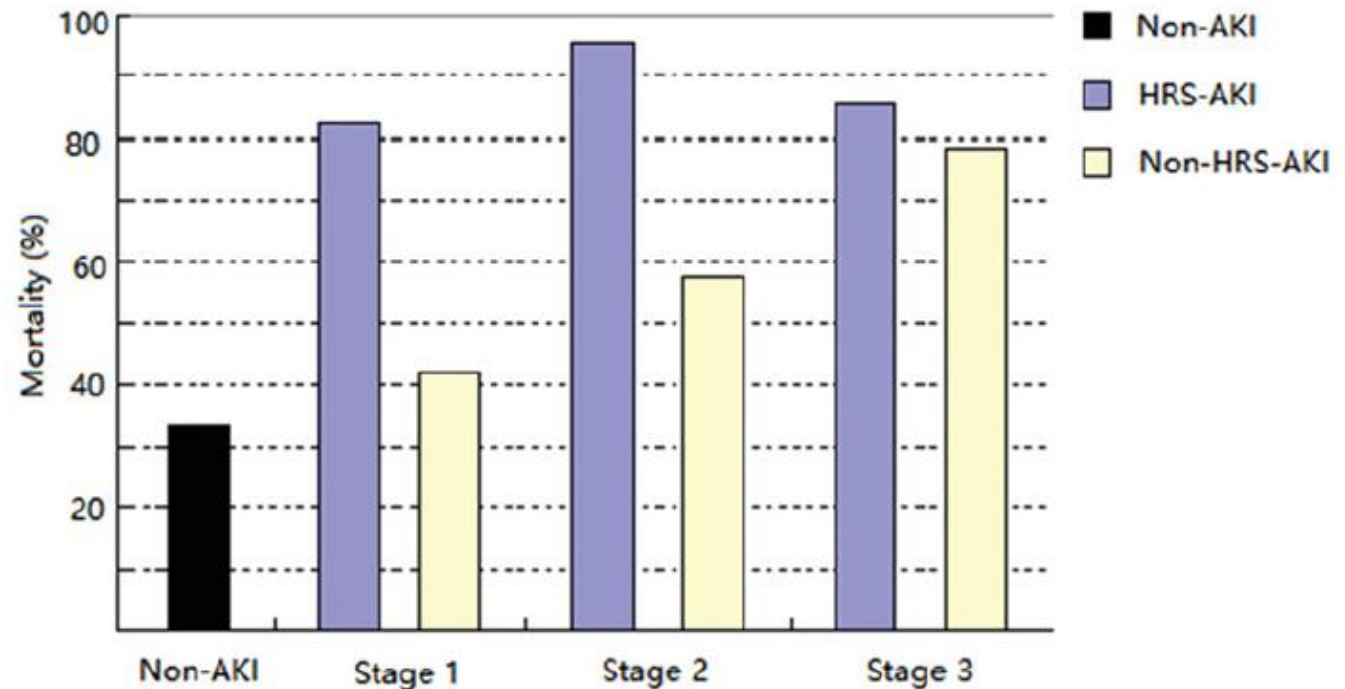
- Cirrose com ascite, insuficiência hepática aguda grave ou hepatite alcoólica grave
- Epidemiologia na cirrose com ascite
 - Incidência – 18%/1 ano, 39%/5 anos

Síndrome Hepatorrenal

- Impacto da SHR no sistema de saúde
 - Jamil et al. J Medic Econ 2019
 - Análise econômica em base de dados dos EUA
 - Coorte retrospectiva
 - 2542 internações por SHR
 - Custo médio – US\$91504

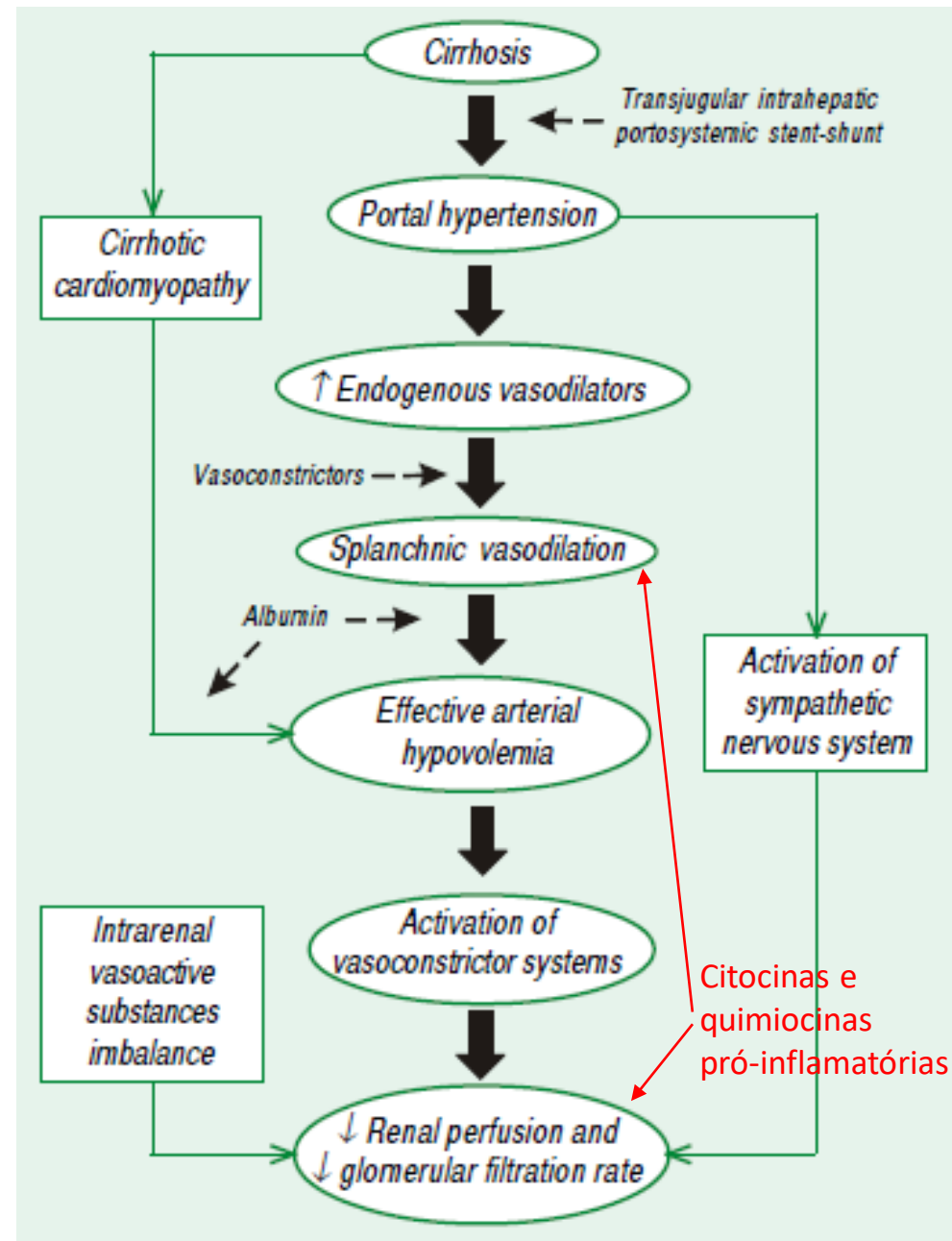
SHR na UTI

- Xiong et al. Scand J Gastroenterol 2018
 - Coorte retrospectiva de 349 cirróticos internados em UTI
 - 73,1% - LRA
 - 59,1% - SHR*



*Nem todos os pacientes com SHR receberam drogas vasoativas.

SHR – Fisiopatologia



Mattos AZ, Mattos AA,
Méndez-Sánchez N. Ann
Hepatol 2016

SHR – Diagnóstico

- Angeli et al. J Hepatol 2015 & EASL. J Hepatol 2018
 - Cirrose com ascite e \uparrow Cr $\geq 0,3\text{mg/dL}$ ou 50%
 - Albumina 1g/Kg/dia e suspensão de diuréticos por 48h
 - Exclusão de choque, drogas nefrotóxicas e nefropatia parenquimatosa
- Angeli et al. J Hepatol 2019 (*ahead of print*)
 - Diurese $\leq 0,5\text{mL/Kg}$ por $\geq 6\text{h}$ (paciente com SVD)
 - $\text{FENa}^+ < 0,2\%$ (especialmente $< 0,1\%$) \rightarrow sugestiva de vasoconstrição renal

SHR –Classificação

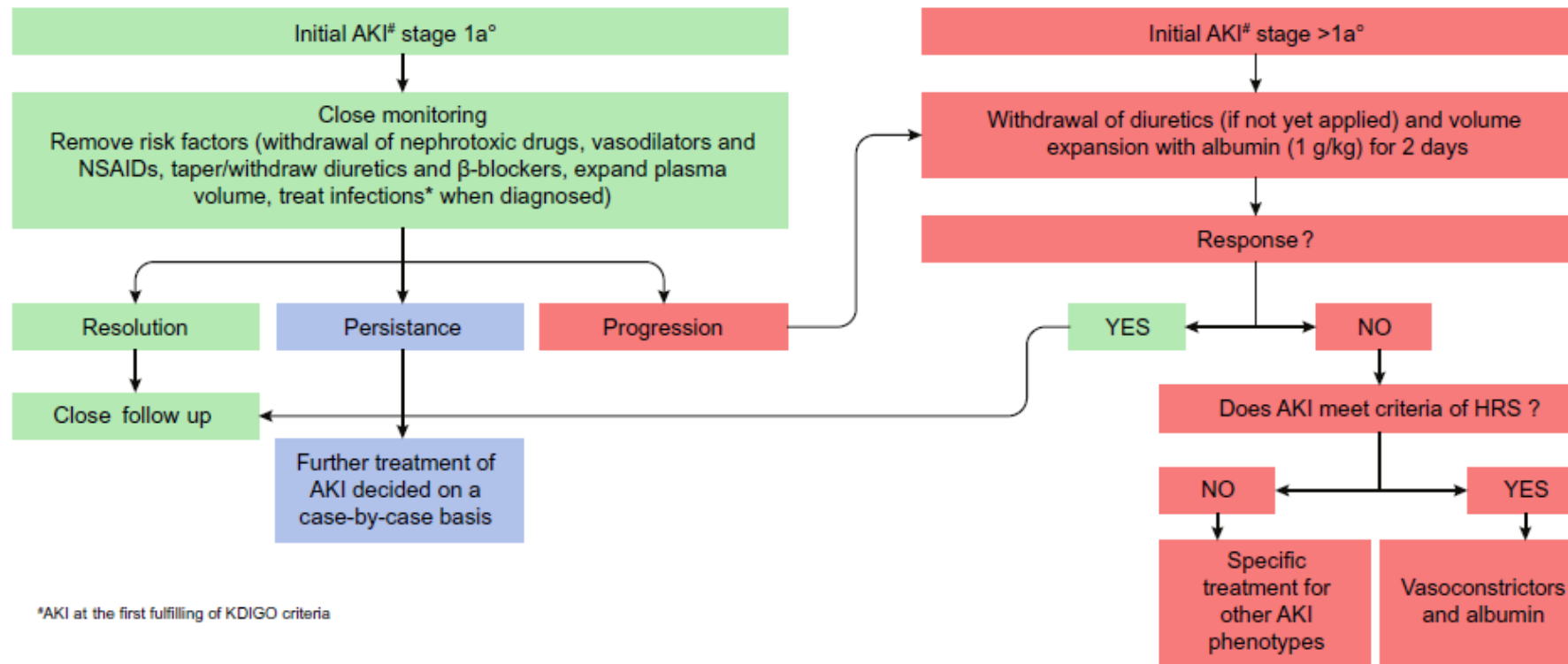
- Angeli et al. J Hepatol 2019 (*ahead of print*)

Table 1. New classification of HRS subtypes.

Old classification	New classification	Criteria
HRS-1 [#]	HRS-AKI	a) Absolute increase in sCr ≥ 0.3 mg/dl within 48 h <i>and/or</i> b) Urinary output ≤ 0.5 ml/kg B.W. ≥ 6 h* <i>or</i> c) Percent increase in sCr $\geq 50\%$ using the last available value of outpatient sCr within 3 months as the baseline value
HRS-2 [#]	HRS-NAKI	a) eGFR < 60 ml/min per 1.73 m^2 for < 3 months in the absence of other (structural) causes b) Percent increase in sCr $< 50\%$ using the last available value of outpatient sCr within 3 months as the baseline value
	HRS-AKD	
	HRS-CKD	a) eGFR < 60 ml/min per 1.73 m^2 for ≥ 3 months in the absence of other (structural) causes

SHR – Trattamento

- EASL. J Hepatol 2018

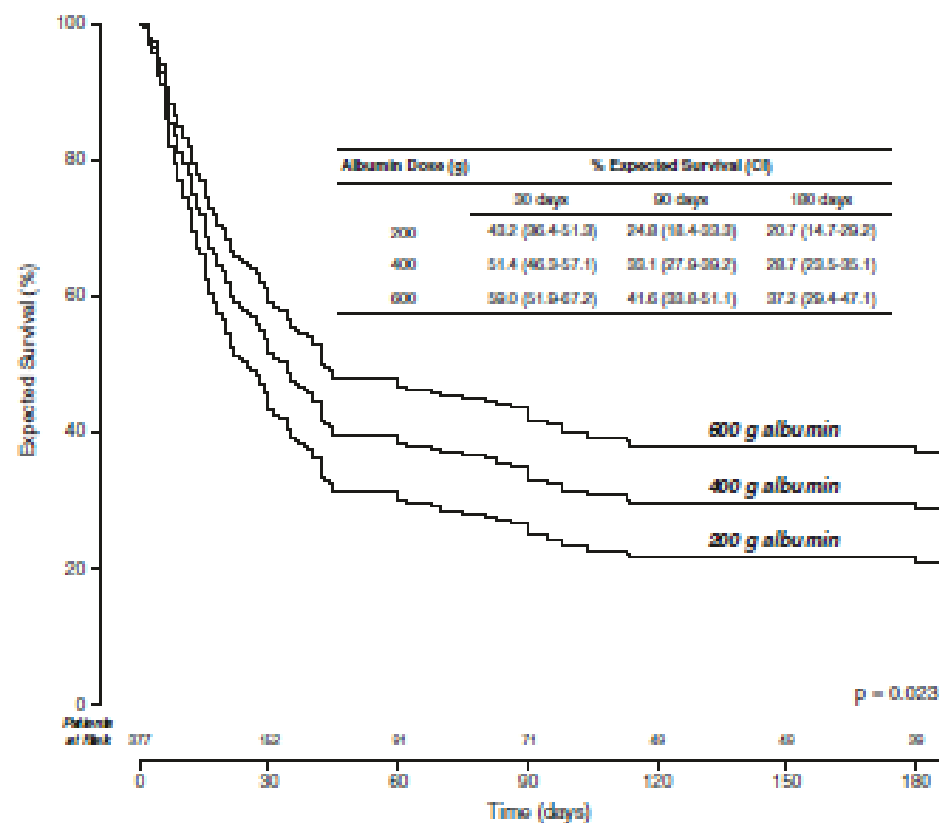


SHR – Tratamento

- Diretrizes da SBH de Lesão Renal Aguda na Cirrose
 - Terra C, Mattos AZ, Pereira G, et al. Arq Gastroenterol 2018
 - Vasoconstritores e albumina
 - Gluud et al. Hepatology 2010
 - 376 pctes (10 estudos)
 - Mortalidade → $RR=0,82$ ($IC95\%=0,70-0,96$)
 - Terlipressina, noradrenalina, midodrina+octreotide

SHR – Tratamento

- Albumina
 - Salerno et al. BMC Gastroenterol 2015
 - Metanálise da relação dose-resposta da albumina para SHR I
 - 19 estudos, 574 ptes
 - Incrementos cumulativos de 100g de albumina no tratamento → ↑sobrevida (HR=1,15, p=0,023)



SHR – Tratamento

- Terlipressina
 - Análogo sintético da vasopressina
 - Receptores V1 x V2
 - Posologia
 - 0,5-1,0mg a cada 4-6h (máximo de 12mg/dia)
 - Albumina 1g/Kg 1º dia e 20-40g/dia após
 - Duração de até 2 semanas

SHR – Tratamento

- Terlipressina
 - ECRs – reversão da SHR
 - Solanki et al. J Gastroenterol Hepatol 2003
 - Sanyal et al. Gastroenterology 2008
 - Martín-Llahí et al. Gastroenterology 2008
 - Neri et al. Dig Dis Sci 2008
 - Boyer et al. Gastroenterology 2016

SHR – Tratamento

- Terlipressina
 - Revisões sistemáticas – reversão da SHR
 - Fabrizi et al. Aliment Pharmacol Ther 2006
 - Fabrizi et al. Int J Artif Organs 2009
 - Sagi et al. J Gastroenterol Hepatol 2010
 - Dobre et al. Int Urol Nephrol 2011
 - Gifford et al. Aliment Pharmacol Ther 2017
 - Revisões sistemáticas – ↓ mortalidade
 - Gluud et al. Hepatology 2010
 - Gluud et al. Cochrane Database Syst Rev 2012
 - Hiremath et al. Indian J Pharmacol 2013

SHR – Tratamento

- Terlipressina
 - Cavallin et al. Hepatology 2016
 - ECR de 78 ptes com SHR I → infusão contínua x bolus
 - Efeitos adversos → 35,29% x 62,16%, $p < 0,025$
 - Dose diária média de terlipressina → 2,23mg x 3,51mg, $p < 0,05$
 - Mattos AZ, Mattos AA. Hepatology 2016
 - Estudo sem poder para avaliar eficácia
 - Sobrevida livre de Tx → 53% x 69%, $p > 0,05$
 - Dose inicial de terlipressina INF < BOL
 - Impacto em efeitos adversos, dose média e custos

SHR – Tratamento

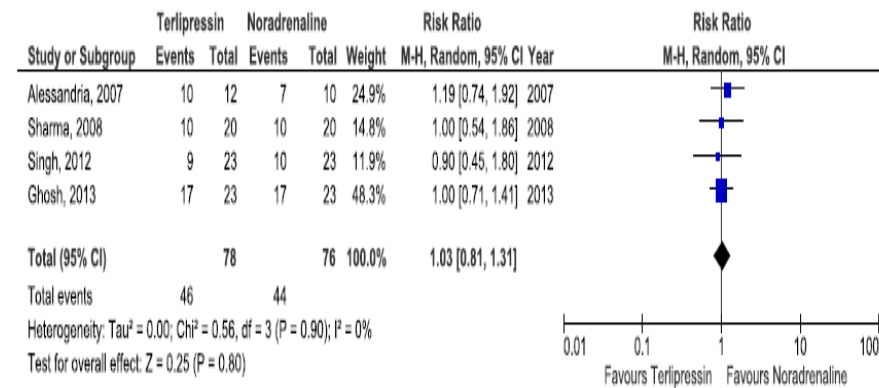
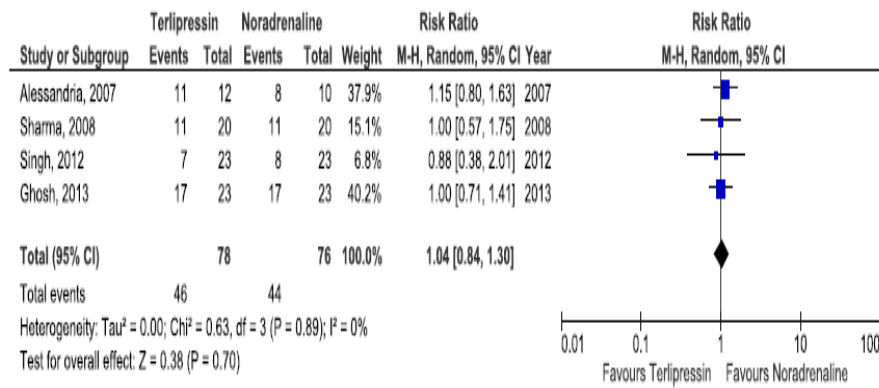
- Noradrenalina
 - Catecolamina com atividade α -adrenérgica
 - Vasoconstrição arterial e venosa \rightarrow \uparrow resistência vascular sistêmica na SHR?
 - Duvoux et al. Hepatology 2002
 - Reversão da SHR em 10/12 casos
 - Posologia
 - 0,5-3,0mg/h (associação com albumina)

SHR – Tratamento

- Noradrenalina x terlipressina
 - ECRs
 - Alessandria et al. J Hepatol 2007
 - Sharma et al. Am J Gastroenterol 2008
 - Singh et al. J Hepatol 2012
 - Ghosh et al. Liver Int 2013
 - Goyal et al. J Assoc Physicians India 2016
 - Saif et al. Indian J Gastroenterol 2018
 - Ausência de diferença estatística em reversão de SHR e sobrevida

SHR – Tratamento

- Noradrenalina x terlipressina
 - Mattos AZ, Mattos AA, Ribeiro RA. Eur J Gastroenterol Hepatol 2016
 - Metanálise e Avaliação Econômica Completa
 - Sobrevida em 30 dias e reversão da SHR



SHR – Tratamento

- Noradrenalina x terlipressina
 - Mattos AZ, Mattos AA, Ribeiro RA. Eur J Gastroenterol Hepatol 2016

Perspectiva	Tratamento – Terlipressina	Tratamento – Noradrenalina	Diferença de custos
Hospital geral	Int\$ 7437,04	Int\$ 8406,41	Int\$ 969,37
Plano de saúde privado	Int\$ 13484,57	Int\$ 15061,01	Int\$ 1576,43

- Mattos AZ, Mattos AA, Ribeiro RA. Arq Gastroenterol 2016

Perspectiva	Tratamento – Terlipressina	Tratamento – Noradrenalina	Diferença de custos
SUS	Int\$ 287,77	Int\$ 2960,45	Int\$ 2672,68

SHR – Tratamento

- ACLF com SHR
 - Arora et al. Hepatology 2018
 - ECR de terlipressina INF x noradrenalina para SHR em 120 pacientes com ACLF (APASL)
 - Reversão de SHR → 40% x 16,7%, p=0,004
 - Sobrevida em 28d → 48,3% x 20%, p=0,001

SHR – Tratamento

- ACLF com SHR
 - Piano et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2018
 - 4 coortes de 298 pacientes com SHR e ACLF
 - ACLF 1 – 60%
 - Resposta à terlipressina – 60%
 - ACLF 2 – 31%
 - Resposta à terlipressina – 48%
 - ACLF 3 – 9%
 - Resposta à terlipressina – 29%, $p < 0,001$

SHR – Tratamento

- Midodrina+octreotide
 - Midodrina
 - Agonista α -adrenérgico → vasoconstricção esplâncnica
 - Octreotide
 - Análogo da somatostatina → inibição da vasodilatação esplâncnica mediada por glucagon

SHR – Tratamento

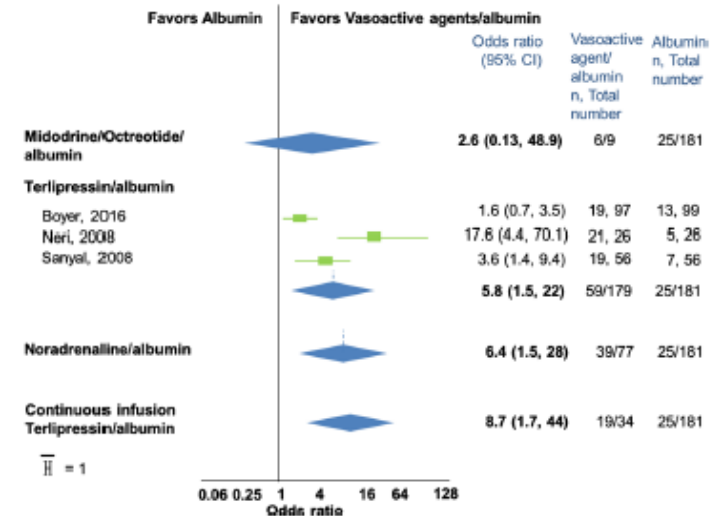
- Midodrina+octreotide x terlipressina
 - Cavallin et al. Hepatology 2015
 - ECR de terlipressina (27 ptes) x midodrina+octreotide (22 ptes) em SHR tipos 1 ou 2
 - Estudo interrompido na análise interina
 - Reversão da SHR → 55,5% x 4,8% ($p < 0,001$)
 - Sobrevida em 3m → 59% x 43% ($p > 0,05$)
 - Terli de resgate em 6 ptes do grupo-midodrina → 4 reverteram

SHR – Tratamento

- Sridharan et al. J Gen Intern Med 2018
- Reversão da SHR

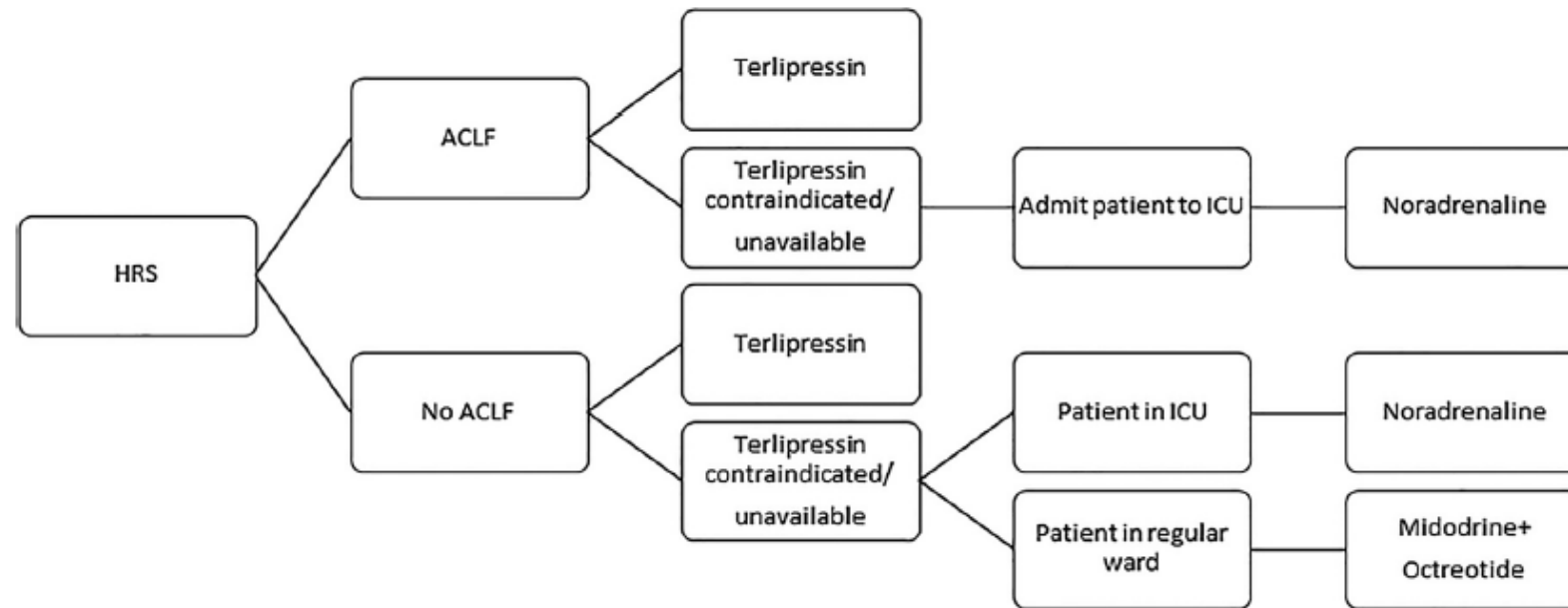
- Metanálise de rede de ECRs de SHR

- Medline e Cochrane-CENTRAL → 16 ECRs
- Benefício significativo apenas na SHR-1
- Trial sequential analysis
 - Resultados robustos apenas para Terlipressina BOL



SHR - Tratamento

- Tratamento
 - Mattos AZ et al. Ann Hepatol 2019



SHR – Tratamento

- Tx hepático
 - Boyer et al. Liver Transpl 2011
 - SHR tipo 1 → sobrevida em 6 meses
 - Sem resposta ao tratamento clínico → 4%
 - Com resposta ao tratamento clínico → 47%
 - Tx → 97% ($p < 0,001$)

Caso Clínico

- Desfecho
 - Evolução clínica satisfatória
 - Resolução da EPS
 - Resolução da SHR em 8d
 - Creatinina=1,17mg/dL
 - Resolução da ACLF