

Síndrome hépato-renal

Hepatorenal syndrome

Valter Nilton Felix

Professor Livre-Docente – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Resumo

A síndrome hépato-renal (SHR) consiste em insuficiência renal concomitante à doença hepática crônica e é causada por falência circulatória. O prognóstico é sombrio, particularmente na SHR tipo 1, mas também na tipo 2. Entretanto, estudos recentes sobre fisiopatologia da ascite e da SHR têm injetado novo ânimo no seu tratamento. A pressão portal pode ser reduzida com betabloqueadores e *shunt* porto-sistêmico intra-hepático, enquanto a recuperação da pressão arterial sistêmica, bem como da volemia, pode ser almejada com vasoconstritores, como a terlipressina, e expansores plasmáticos, como a albumina humana.

Palavras-chave: Síndrome hépato-renal; ascite; tratamento farmacológico.

ABSTRACT

The hepatorenal syndrome (HRS) is a functional impairment of the kidneys in chronic liver disease due to circulatory failure. The prognosis is poor, particularly with type 1 HRS, but also type 2 and only liver transplantation is on lasting benefit. However recent researches into the pathophysiology of ascites and HRS have stimulated new enthusiasm in their treatment. Portal pressure can be reduced with beta-adrenergic blockers and transjugular intrahepatic portosystemic shunt and improvement in arterial blood pressure and central volaemia can be achieved with vasoconstrictors, such as terlipressin, and plasma expanders such as human albumin.

Key Words: Hepatorenal syndrome; ascites; pharmacological treatment.

INTRODUÇÃO

A ascite é a complicação mais comum da cirrose.¹ Ocorre tardiamente no curso da doença, quando se estabelecem severa hipertensão portal e insuficiência hepática, sendo clara a indicação de transplante hepático. Está, portanto, associada a pequena sobrevida (50% de mortalidade em três anos)² e muitos atribuem à hemodinâmica sistêmica e à função renal muito maior importância, em relação à própria função hepática, na predição de sobrevida.³

Outros fatores são valorizados nesse sentido: pressão arterial sistêmica média, atividade da renina, concentração plasmática de norepinefrina, excreção urinária de sódio, capacidade renal de excreção de água livre, tamanho do fígado, taxa sérica de bilirrubina e tempo de protrombina.⁴

A ascite guarda estreita relação com a síndrome hépato-renal, em que se estabelece, de início, distúrbio pré-renal, e que pode assumir dois tipos: o primeiro, forma aguda e severa, e o segundo, forma crônica e

moderada, com critérios diagnósticos redefinidos no Consenso sobre Síndrome Hépato-Renal promovido pelo Clube Internacional de Ascite, de 1994.⁵

A falência pré-renal é pré-isquêmica e pode levar a necrose tubular, quando a redução da perfusão sangüínea resulta morte celular; este mecanismo de hipoperfusão renal explica mais de 90% dos casos de síndrome hépato-renal.⁶

A prevenção da síndrome hépato-renal baseia-se na melhora da função hepática e na redução da vasoconstrição renal. Mais que isto, em evitar ou tratar, precoce e efetivamente, sangramento a partir das varizes esofágicas,⁷ infecções e paracenteses mal compensadas, seguidas de hipovolemia.

Nesse mesmo sentido preventivo, são vistos com esperança agentes como endotelinas e antagonistas da adenosina e dos leucotrienos.⁸

O enfoque principal deste artigo, no entanto, recai sobre a conceituação atual da síndrome hépato-renal, as bases estratégicas de seu tratamento, terapias específicas, invasivas e farmacológicas.

A FORMAÇÃO DA ASCITE

O moderno conceito da formação da ascite em cirróticos dispõe inicialmente que a disfunção circulatória é diretamente proporcional à vasodilatação arterial esplâncnica, com envolvimento do óxido nítrico, secundária à hipertensão portal.⁹

Disto decorre aumento da resistência vascular dos demais territórios vasculares, tanto que o bloqueio farmacológico da angiotensina II, da norepinefrina e do HAD em casos de cirrose avançada está associado com marcada hipotensão arterial.¹⁰

A retenção de sódio e a diminuição da excreção de água livre e da filtração glomerular (de 120 mL/min para até menos que 40 mL/min)⁵ são decorrentes de maior atividade do sistema vasoconstritor endógeno de defesa (sistema renina-angiotensina, sistema nervoso simpático e HAD).

Com esta nova visão, revêem-se conceitos ineptos, sobretudo o de que, na hipertensão portal, a retenção de sódio dava início a sobrecarga volêmica, da qual decorria ascite.

Com o avanço da doença hepática, a vasodilatação arterial esplâncnica se acentua e os mecanismos compensatórios são cada vez mais exigidos.

A permeabilidade capilar e a formação de linfa no território esplâncnico aumentam com a pressão portal e principalmente com a vasodilatação arterial esplâncnica, determinando surgimento da ascite,¹¹ aumentada em função da retenção de sódio e água e do progressivamente maior extravasamento de fluido desde a microcirculação esplâncnica, em direção à cavidade peritoneal.¹²

Os linfáticos do peritônio de revestimento diafragmático são, em condições normais, os principais responsáveis pela reabsorção de ascite, pois são terminais, lacunares.

Na região, a camada mesotelial é única, facilitando a passagem de líquido e até de eritrócitos aos linfáticos submesoteliais, que drenam em direção a sistema coletor valvulado, cuja via final comum é o ducto linfático direito e a veia subclávia direita ou as veias jugulares internas.

O bombeamento do sistema é otimizado à inspiração, pelo gradiente pressórico abdômino-torácico, mas a reabsorção da ascite é processo que se limita à média de 1,4 L/dia, variando de 0,5 a 5 L/dia.

FASES DE INSTALAÇÃO DA SÍNDROME HÉPATO-RENAL (SHR)

Fase 1 - Compensada

Os pacientes ainda apresentam perfusão renal normal, com anormalidades apenas na excreção renal de

sódio, retido se administrados mineralocorticóides ou sobrecargan de NaCl.¹³

Vivencia-se estado pré-ascítico, podendo a ascite advir de simples aumento da ingesta de sódio.¹⁴

Fase 2 – Retenção renal de sódio sem ativação intensa dos sistemas vasoconstritores endógenos

Surge a ascite, decorrente da incapacidade renal de excretar o sódio ingerido. A excreção de sódio, entretanto, ainda supera, em muitos casos, 50-90 mEq/dia, e a redução da ingesta do íon pode significar controle da ascite.

Os níveis plasmáticos de peptídeo natriurético atrial, peptídeo natriurético cerebral e hormônio natriurético estão aumentados.¹⁵ A disfunção circulatória sistêmica ainda não é severa nessa fase, mas a retenção de sódio já é resposta de sistema altamente sensível a discreto aumento sérico de aldosterona e catecolaminas.¹⁶

Fase 3 – Estimulação mais acentuada do sistema vasoconstritor endógeno, com preservação da perfusão renal e da filtração glomerular

Quando a retenção de sódio é intensa (excreção diária menor que 10 mEq), a atividade da renina plasmática e a concentração sérica de aldosterona e de norepinefrina estão invariavelmente aumentadas.

A reabsorção de sódio passa a ocorrer em todo o néfron, mas o volume plasmático, o débito cardíaco e a resistência vascular periférica ainda não se modificam.

Entretanto, a disfunção circulatória se intensifica, uma vez que os sistemas vasoconstritores endógenos já estão ativados para manter a homeostase.

A administração de drogas que bloqueiam tais sistemas (losartan, enzimas conversoras, clonidina, antagonistas da vasopressina V1) podem determinar hipotensão arterial e insuficiência renal.

Nessa fase, a administração de antiinflamatórios não esteróides pode ser, pelo seu efeito inibidor de prostaglandinas, facilmente determinante de insuficiência renal, pois a perfusão renal e a filtração glomerular são limitofes e a vasodilatação intra-renal está sendo compensada pelas prostaglandinas, contando também com a atuação do óxido nítrico e dos peptídeos natriuréticos.¹⁷

O mesmo risco está associado à administração de contraste iodado intravenoso, que induz vasoconstrição renal.¹⁸

Os níveis séricos mais elevados de HAD já comprometem a capacidade renal de excretar água livre, embora poucos pacientes apresentem hiponatremia dilucional, pelo aumento intra-renal de produção de prostaglandina E2.¹⁹

SÍNDROME HÉPATO-RENAL TIPO 2

Surge intensa hipoperfusão renal e o tipo 2 da SHR é o caracterizado por creatinina sérica de 1,5 a 2,5 mg/dL, na ausência de outras causas potenciais de insuficiência renal.

A SHR-tipo 2 pode ser definida por critérios maiores e menores, a partir de doença hepática crônica ou aguda e insuficiência hepática com hipertensão portal ("International Ascites Club"):

Critérios maiores

1. Creatinina sérica maior que 1.5 mg/dL;
2. Ausência de choque, infecção bacteriana, uso recente de drogas nefrotóxicas e perda aguda excessiva de fluidos ou sangue;
3. Ausência de melhora sustentada da função renal depois de expansão volêmica com 1,5 L de solução salina isotônica;
4. Proteinúria < 500 mg/dia, sem evidência ultrasonográfica de doença parenquimatosa renal ou do trato urinário.

Critérios menores

1. Volume urinário < 500 mL/dia;
2. Sódio urinário < 10 mEq/L;
3. Osmolalidade urinária maior que a do plasma;
4. Hematúria < 50 células/campo;
5. Sódio sérico < 130 mEq/L.

Entretanto, o uso da creatinina sérica como marcador acarreta que a SHR-tipo 2 seja subestimada, pois o nitrogênio uréico é indicador mais sensível na cirrose avançada.²⁰

Os pacientes apresentam níveis plasmáticos bastante elevados de renina, aldosterona, norepinefrina e HAD, hipotensão arterial e aumento da frequência cardíaca, além de resistência vascular sistêmica aumentada, para compensar a vasodilatação esplâncnica, e os mecanismos de vasodilatação intra-renais são finalmente vencidos.

A retenção de sódio é intensa, com reduzida taxa de filtração e extremada reabsorção no túbulo proximal; assim, muitos casos têm ascite refratária. Por seu lado, a excreção de água livre também é significativamente reduzida e não é incomum hiponatremia dilucional.⁵

O prognóstico desses pacientes é pobre, com taxa de sobrevivência de cerca de 20% para um ano.

SÍNDROME HÉPATO-RENAL TIPO 1

Há progressiva insuficiência renal, com a creatinina sérica dobrando de valor e superando 2,5 mg/dL em duas semanas.

A SHR-tipo 1 pode seguir a ordem cronológica que se descreveu até aqui, mas pode ser precipitada diretamente por infecção bacteriana severa, hepatite aguda

sobreposta à cirrose, procedimento cirúrgico de grande porte ou hemorragia digestiva de grandes proporções.⁵

Boa parte dos pacientes (80%) morre antes de duas semanas a partir de sua instalação, por choque, insuficiência hepática e insuficiência renal.

Quando do surgimento de peritonite bacteriana determinando SHR-tipo 1, é alta a concentração de polimorfonucleares, TNF e interleucina-6 no líquido ascítico.²¹ A infecção agrava ainda mais o precário estado hemodinâmico de tais pacientes, fazendo com que a mortalidade hospitalar aumente 60%.²²

A deterioração circulatória leva a severa insuficiência renal, não possibilitando sequer aumento intra-renal de prostaglandinas, que ainda defende de certo modo a vasoconstrição, na SHR-tipo 2.

Ao contrário, a isquemia estimula a síntese intra-renal de substâncias vasoconstritoras, como a angiotensina II e adenosina, perpetuando a deterioração da função renal.²³

O dipiridamol, aumentando os níveis plasmáticos de adenosina leva aos mesmos efeitos em cirróticos. Esta ação vasoconstritora intra-renal extremada resiste por algumas semanas mesmo à ressuscitação hemodinâmica bem sucedida às custas de albumina e drogas vasoativas, provando sua relação com a doença hepática concomitante.²

OPÇÕES TERAPÊUTICAS DA SHR E DA ASCITE

Repouso no leito e restrição sódica

Interessante a observação de alguns estudos de que a postura ereta e o exercício físico moderado estimulam os sistemas vasoconstritores endógenos,²⁴ assim justificando essa conduta terapêutica.

A ingestão de sódio deve ser limitada a 60-90 mEq/dia, reduzindo a necessidade de diuréticos.²⁵

Diuréticos

O efeito rápido e o curto tempo de atuação da furosemida (2-3 horas) e o mais longo da espironolactona (maior que um dia) devem ser considerados.

Furosemide inibe a reabsorção de sódio e cloro na porção ascendente da alça de Henle, não tendo efeito no néfron distal (túbulos coletores e distais), é rapidamente absorvida e ligada a proteínas plasmáticas, daí sendo secretada rapidamente do sangue para a urina ao nível das células tubulares proximais, agindo como bloqueador intralume do transporte de membrana.²⁶

Tem grande potência natriurética e pode aumentar em 30% a excreção do sódio filtrado, além de aumentar a síntese de prostaglandina E2. A dose usual varia de 40 a 160 mg/dia.

A espironolactona é metabolizada principalmente em

canrenona, que se liga a proteínas plasmáticas e é lentamente liberada aos rins, onde inibe o efeito tubular da aldosterona no néfron distal, baseado, ao final, na ativação do sistema transportador Na-K-ATPase.

Sua ação faz com que a reabsorção do sódio filtrado seja reduzida em cerca de 5% no néfron distal e seu clearance está reduzido na cirrose.²⁷

Apesar de sua menor potência, na cirrose com ascite, seu efeito é maior que o da furosemide, em função do hiperaldosteronismo. Isto se explica pelo fato de que a reabsorção mais intensa no túbulo proximal pode deixar pouca margem de ação para a furosemide, enquanto a espironolactona ainda pode atuar sobre o sódio que escapa da ação do outro diurético.

Doses de 100 a 150 mg/dia costumam ser suficientes e o uso associado com furosemide costuma ser adequado, não só quanto à ascite, mas também para reduzir hiper ou hipocalemia associadas.

Objetiva-se perda de peso de 0,3 a 0,5 kg/dia em pacientes sem edema e de 0,5 a 1 kg/dia nos com edema periférico. À medida que o intento é atingido, reduzem-se progressivamente as doses de diuréticos.

É preciso cuidado para que estas drogas não induzam insuficiência pré-renal, por dose excessiva associada a rígida restrição hídrica. Isto é menos freqüente nos portadores de edema periférico, que têm mais líquido a reabsorver.²⁸

Também pode ocorrer hiponatremia (20% dos casos) e encefalopatia (25% dos doentes), por redução da volemia e conseqüentemente da excreção renal de amônia.

Os metabólitos da espironolactona podem produzir ginecomastia, por atividade antiandrogênica.

O termo ascite refratária define a ascite não mobilizada ou a de recidiva precoce após paracentese, que não pode ser evitada mesmo com o uso de doses máximas de diuréticos (160 mg/dia de furosemide e 400 mg/dia de espironolactona), ou ainda aquela que não permite o uso de diuréticos na dose desejada pelo surgimento de complicações de monta.⁵

Ocorre em menos de 10% dos cirróticos com ascite severa e é bem mais comum na SHR-tipo 2, pois a redução importante da filtração glomerular e o consistente aumento da reabsorção de sódio no túbulo proximal reduz a eficácia dos diuréticos.

Drogas aquaréticas

Agem interferindo com o efeito renal do HAD e inibindo a reabsorção de água nos túbulos coletores, sem alterar a excreção de solutos, e seriam ideais para casos de hiponatremia dilucional.

A ação do HAD baseia-se na liberação de AMP cíclico, que ativa quinase protéica, que, por sua vez, promove

inserção de moléculas de aquaporina 2 na membrana do túbulo coletor, abrindo assim canais de reabsorção passiva de água do lume hipotônico para a medular hipertônica.²⁹

Há substâncias que inibem a liberação do HAD pela neuro-hipófise, os opióides, mas que produzem encefalopatia, e os antagonistas seletivos de peptídeos V2, a partir de modificação da molécula de desmopressina, mas que são agonistas do HAD no homem, e atualmente há várias outras em investigação.³⁰

Vasoconstritores arteriais

Reposição volêmica, combinada com agente vasoconstritor, pode ser eficaz para corrigir a disfunção circulatória e a conseqüente agressão renal, melhorando a excreção de sódio e água, em cirróticos não azotêmicos com ascite.

Lenz et al³¹ mostraram que a infusão de 4 horas de vasopressina em pacientes com SHR melhorava a função circulatória, diminuindo o débito cardíaco e aumentando a resistência vascular periférica, com importante supressão do sistema vasoconstritor endógeno e significativo aumento da filtração glomerular.

Estudos utilizando terlipressina associada a albumina por tempo prolongado têm sido encorajadores.³²

Paracentese

A paracentese é tratamento rápido, efetivo e seguro da ascite na cirrose, merecendo escolha em casos de coleção líquida abdominal que promova grande tensão, e hoje se dispõe de "kits" que incluem desde material de anestesia até cânulas apropriadas.

Entretanto, não são raras repercussões circulatórias. Durante cerca de 12 horas a descompressão, que leva a significativa melhora do retorno venoso, promove alentadora recuperação hemodinâmica, mas se segue dramática redução do débito cardíaco e grande ativação do sistema renina-angiotensina e do simpático, com piora da função renal.

Na verdade, esse efeito, que atinge 54% dos casos em que o volume removido supera 9L, é evitado em 82% dos pacientes que recebem expansão plasmática com albumina (8g/L de ascite removida).³³

A paracentese não altera para melhor os níveis séricos de creatinina ao cabo de dias, se estiverem aumentados de início.

Shunt peritônio-venoso

Tube de múltiplos orifícios é introduzido no abdome, sob anestesia local, perfurando músculos e peritônio, e conectado, através de válvula unidirecional, a outro, que, percorrendo o subcutâneo vai ter à veia jugular ipsilateral, à veia cava superior a ao átrio direito.

Complicações como edema pulmonar agudo, hemorragia varicosa e coagulação intravascular disseminada podem seguir a maciça passagem de líquido ascítico à circulação sistêmica.

O paciente beneficia-se, na regra geral, de aumento de débito cardíaco, com redução da resistência vascular periférica, supressão quase completa dos níveis plasmáticos de renina, norepinefrina e HAD e melhor efeito de diuréticos.³⁴

Entretanto, o índice de obstrução do cateter chega a 40% no primeiro ano, por deposição de fibrina no dispositivo ou trombose do sistema venoso receptivo, também podendo ocorrer peritonite fibrinosa e obstrução intestinal.³⁵

Shunt porto-cava intra-hepático

O *shunt* porto-cava intra-hepático transjugular (TIPS) corrige os dois mecanismos básicos de formação da ascite. Descomprime a microcirculação hepática e esplâncnica, diminuindo a formação de linfa em ambos os territórios. Além disto, o TIPS aumenta o débito cardíaco, diminui a resistência vascular sistêmica, eleva a pressão de átrio direito e de artéria pulmonar e está associado a supressão de níveis plasmáticos de renina, aldosterona, norepinefrina e HAD, depois de uma semana de sua inserção.³⁶

Depois de duas semanas, já ocorre aumento na excreção de sódio, sendo que a melhora da perfusão renal e do clearance de água livre ocorrem depois de um a três meses. Apenas 10% dos casos de ascite não têm resposta ao TIPS, mas, quanto a isto, a resposta é lenta, de um a três meses, com doses progressivamente menores de diuréticos. Entretanto, mais de 40% dos pacientes vêm a apresentar encefalopatia hepática.³⁷

TRATAMENTO DOS DIFERENTES ESTÁDIOS DA SHR

Fase 1: cirrose pré-ascítica

- Evitar soluções salinas e vasodilatadores;
- Prevenção de hemorragia varicosa com nitratos e propranolol (que evita aumento de renina e aldosterona induzido pelos nitratos e reduz em mais de 20% o gradiente pressórico venoso hepático);
 - Espironolactona – 25 a 50 mg/dia – nos pacientes que começam a apresentar edema de membros inferiores;
 - Restrição da ingesta de sódio a 60-90 mEq/dia (o que também auxilia na redução do gradiente pressórico venoso hepático).

Fases 2 e 3: ascite moderada e tensa

- Restrição da ingesta de sódio;
- Espironolactona – 50 a 200 mg/dia, ou mais, se necessário;

- Furosemida – 40 mg/dia, ou mais, se necessário;
- Considerar paracentese nos portadores de ascite tensa, acompanhada de expansão plasmática com albumina.

SHR-tipo 2: ascite refratária

- TIPS – recomendado para pacientes de menos de 70 anos, sem episódios prévios de encefalopatia e com índice de Child-Pugh menor de 12.

SHR-tipo 1

- Terlipressina – 0,5 a 2 mg 4/4hs – de 5 a 15 dias ou até resposta³⁸ (outros vasoconstritores sistêmicos, como noradrenalina, são admitidos);
 - Expansão plasmática com albumina – de 5 a 15 dias ou até resposta³⁸;
 - Fatores preditivos de resposta: pacientes jovens, com índice Child-Pugh menor de 11 têm maior chance de ganhar condições de transplante ou de aumentar a sobrevida.

EXPERIÊNCIA PESSOAL

Foram compilados os resultados do tratamento de cinco pacientes com cirrose e síndrome hépato-renal tipo 1. Receberam terlipressina na dose de 1 mg/4 hs e albumina 40 g/dia durante 20 +/- 8,2 dias.

Foi também utilizado TIPS em três deles, um dos quais foi a óbito, no nono dia de tratamento, por insuficiência de múltiplos órgãos. Os demais pacientes obtiveram significantes elevações da pressão arterial (P= 0.01) e da resistência vascular periférica (P = 0.02).

Também apresentaram redução do nível de creatinina sérica (P= 0,02) e da norepinefrina plasmática (P=0,01), ao final do período de estudo. Não houve complicações de monta relacionadas ao tratamento e foram encaminhados a serviços de transplante.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. D' Amico G, Morabito A, Pagliaro L et al. Survival and prognostic indicators in compensated and decompensated cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1986;31:468-475.
2. Arroyo V, Ginès P, Planas R et al. Management of patients with cirrhosis and ascites. *Semin Liver Dis* 1986;6:353-369.
3. Fernández-Esparrach G, Sánchez-Fueyo A, Ginès P et al. A prognostic model for predicting survival in cirrhosis with ascites. *J Hepatol* 2001;34:46-52.
4. Guardiola J, Xiol X, Escribà JM et al. Prognosis assessment of cirrhotic patients with refractory ascites treated with a peritoneovenous shunt. *Am J Gastroenterol* 1995; 90:2.097-2.102.
5. Arroyo V, Ginès P, Gerbes A et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *International Ascites Club. Hepatology* 1996; 23:164-176.
6. Moreau R, Lebrec D. Review article: hepatorenal syndrome – definitions and diagnosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20:24-28.

7. Felix VN. Varizes hemorrágicas do esôfago e o emprego da terlipressina. *J Bras Gastroenterol* 2002;2:135-138.
8. Möller S, Henriksen JH. Pathogenesis and pathophysiology of hepatorenal syndrome-is there scope for prevention? *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:31-41.
9. Lee FY, Albillos A, Colombato LA et al. The role of nitric oxide in the vascular hyporesponsiveness to methoxamine in portal hypertensive rats. *Hepatology* 1992;16:1.043-1.048.
10. Guevara M, Bru.C, Ginès P et al. Increased cerebrovascular resistance in cirrhotic patients with ascites. *Hepatology* 1998; 28:39-44.
11. Korhuis RJ, Kinden DA, Brimer GE et al. Intestinal capillary filtration in acute and chronic portal hypertension. *Am J Physiol* 1988; 254:339-345.
12. Bichet D, Szatalowicz V, Chaimovitz C et al. Role of vasopressin in abnormal water excretion in cirrhotic patients. *Ann Intern Med* 1982; 96:413-417.
13. La Villa G, Salmerón JM, Arroyo V et al. Mineralocorticoid escape in patients with compensated cirrhosis and portal hypertension. *Gastroenterology* 1992;102:2.114-2.119.
14. Merkel C, Gatta A, Donada C et al. Long-term effect of nadolol or nadolol plus isosorbide-5-mononitrate on renal function and ascites formation in patients with cirrhosis. *GTIP Gruppo Triveneto per l'Ipertensione Portale. Hepatology* 1995;22:808-813.
15. Fernández-Rodríguez C, Prieto J, Quiroga J et al. Atrial natriuretic factor in cirrhosis: relationship to renal function and hemodynamic changes. *J Hepatol* 1994;21:211-216.
16. Angeli P, Gatta A, Caregaro L et al. Tubular site of renal sodium retention in ascitic liver cirrhosis evaluated by lithium clearance. *Eur J Clin Invest* 1990;20:111-117.
17. Arroyo V, Rimola A, Gaya J et al. Prostaglandins and renal function in cirrhosis. *Prog Liver Dis* 1986;8:505-523.
18. Barrett BJ, Parfrey PS. Prevention of nephrotoxicity induced by radiocontrast agents. *N Engl J Med* 1994;331:1.449-50.
19. Pérez-Ayuso RM, Arroyo V, Camps J et al. Evidence that renal prostaglandins are involved in renal water metabolism in cirrhosis. *Kidney Int* 1984;26:72-80.
20. Maroto A, Ginès A, Saló J et al. Aníbarro et al., Diagnosis of functional kidney failure of cirrhosis with doppler sonography: prognostic value of resistive index. *Hepatology* 1994;20:839-844.
21. Navasa M, Follo A, Filella X et al. Tumor necrosis factor and interleukin-6 in spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: relationship with the development of renal impairment and mortality. *Hepatology* 1998;27:1.227-1.232.
22. Sort P, Navasa M, Arroyo V et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 1999; 341: 403-409.
23. Oswald H, V. Vallon, Muhlbauer B. Role of adenosine in tubuloglomerular feedback and acute renal failure. *J Auton Pharmacol* 1996;16:377-380.
24. Saló J, Guevara M, Fernández-Esparrach G et al. Impairment of renal function during moderate physical exercise in cirrhotic patients with ascites: relationship with the activity of neurohormonal systems. *Hepatology* 1997;25:1.338-1.342.
25. Gauthier A, Levy VG, Quinton A et al. Salt or no salt in the treatment of cirrhotic ascites: a randomized study. *Gut* 1986; 27:705-709.
26. Puschet JB, Winaver J. Effects of diuretics on renal function. In: Ewindhager E ed. *Handbook of physiology*. Oxford: Oxford University Press 1992:2.335-2.407.
27. Sungaila I, Bartle WR, Walker SE et al. Spironolactone pharmacokinetics and pharmacodynamics in patients with cirrhotic ascites. *Gastroenterology* 1992;102:1.680-1.685.
28. Sherlock S, Senewiratne B, Scott A et al. Complications of diuretic therapy in hepatic cirrhosis. *Lancet* 1966;1:1.049-1.052.
29. Knepper MA. Molecular physiology of urinary concentrating mechanism: regulation of aquaporin water channels by vasopressin. *Am J Physiol* 1997;272:3-12.
30. Inoue T, Ohnishi A, Matsuo A et al. Therapeutic and diagnostic potential of a vasopressin-2 antagonist for impaired water handling in cirrhosis. *Clin Pharmacol Ther* 1998;63:561-570.
31. Lenz K, Hörtznagl H, Druml W et al. Ornipressin in the treatment of functional renal failure in decompensated liver cirrhosis. Effects on renal hemodynamics and atrial natriuretic factor. *Gastroenterology* 1991;101:1.060-1.067.
32. Uriz J, Ginès P, Cardenas A et al. Terlipressin plus albumin infusion: an effective and safe therapy of hepatorenal syndrome. *J Hepatol* 2000;33:43-48.
33. Ginès A, Fernández-Esparrach G, Monescillo A et al. Randomized trial comparing albumin, dextran 70, and polygeline in cirrhotic patients with ascites treated by paracentesis. *Gastroenterology* 1996;111:1.002-1.010.
34. Stanley MM, Ochi S, Lee KK et al. Peritoneovenous shunting as compared with medical treatment in patients with alcoholic cirrhosis and massive ascites. Veterans administration cooperative study on treatment of alcoholic cirrhosis with ascites. *N Engl J Med* 1989; 321:1.632-1.638.
35. Stanley MM, Reyes CV, Greenlee HB et al. Peritoneal fibrosis in cirrhotics treated with peritoneovenous shunting for ascites. An autopsy study with clinical correlations. *Dig Dis Sci* 1996; 41:571-577.
36. Huonker M, Schumacher YO, Ochs A et al. Cardiac function and haemodynamics in alcoholic cirrhosis and effects of the transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt. *Gut* 1999;44:743-748.
37. Rossle M, Ochs A, Gülberg V et al. A comparison of paracentesis and transjugular intrahepatic portosystemic shunting in patients with ascites. *N Engl J Med* 2000;342:1.701-1.707.
38. Ortega R, Ginès P, Uriz J et al. Terlipressin therapy with and without albumin for patients with hepatorenal syndrome: results of a prospective, nonrandomized study. *Hepatology* 2002;36: 941-948.

Endereço para correspondência

Dr. Valter Nilton Felix

Rua Frei Caneca, 1407 cj. 221 - Cerqueira César

01307-909 - São Paulo

Tel.: 55 11 32877456

Fax: 55 11 32832715

Email: v.felix@terra.com.br
