



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

Instituto Multidisciplinar em Saúde

Campus Anísio Teixeira

**FARMACOTERAPIA NA SÍNDROME HEPATORRENAL.
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

JAMILE PORTO ALMEIDA

Vitória da Conquista – BA

2021

FARMACOTERAPIA NA SÍNDROME HEPATORRENAL. UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Jamile Porto Almeida¹

E-mail: Jamalmeida05@gmail.com

Sóstenes Mistro¹

E-mail: Smistro@gmail.com

¹ Instituto Multidisciplinar em Saúde, Campus Anísio Teixeira, Universidade Federal da Bahia, Vitória da Conquista, Brasil

Endereço para correspondência: Sóstenes Mistro.

Universidade Federal da Bahia, Campus Anísio Teixeira, Instituto Multidisciplinar em Saúde. Rua Rio de Contas, 58, Quadra 17, Lote 58. Bairro: Candeias. CEP: 45.029-094. Vitória da Conquista – Bahia, Brasil

Conflito de interesse: Todos os autores relataram não haver conflito de interesse relacionado a este trabalho.

RESUMO

Introdução: A Síndrome Hepatorrenal (SHR) é uma complicação grave e está associada a uma alta mortalidade em pacientes com doença hepática. Os estudos têm avaliado a terapia combinada de albumina com vasoconstritores ou albumina como monoterapia. No entanto, o tratamento definitivo ainda não está bem estabelecido.

Objetivo: Identificar e avaliar o esquema farmacológico mais efetivo no tratamento da SHR.

Metodologia: Uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados (ECRs) no PUBMED, COCHRANE LIBRARY e LILACS, publicados entre 2000 e julho de 2020 foi conduzida; a qualidade e o risco de viés dos estudos incluídos foram avaliados.

Resultados: A administração da albumina humana como monoterapia traz uma menor resposta do que o uso da mesma associada a um vasoconstritor. A terlipressina é o medicamento mais utilizado para esta finalidade, entretanto a noradrenalina se mostra como uma possível alternativa de tratamento. O perfil de mortalidade entre pacientes que utilizaram albumina com terlipressina e albumina com noradrenalina foi semelhante entre os respondentes e no geral, ela foi menor entre os pacientes que responderam a alguma das terapias propostas. A noradrenalina parece estar associada a menos efeitos adversos, se comparada à terlipressina, mas ambas possuem um bom perfil de segurança, dadas ao monitoramento inerente a cada uma.

Conclusão: O uso da albumina humana associada à vasoconstritores mostrou-se mais eficaz do que a utilização da mesma como monoterapia no tratamento farmacológico de pacientes com SHR.

Palavras-chave: Síndrome hepatorenal, albumina humana, cirrose, tratamento.

ABSTRACT

Introduction: Hepatorenal syndrome (SHR) is a serious complication and is associated with high mortality in patients with liver disease. Studies have evaluated the combined therapy of albumin with vasoconstrictors or albumin as monotherapy. However, the definitive treatment is still not well established..

Objective: Identify and evaluate the most effective pharmacological regimen in the treatment of SHR.

Methodology: A systematic review of randomized controlled trials (RCTs) in PUBMED, COCHRANE LIBRARY and LILACS, published between 2000 and July 2020 was conducted; the quality and risk of bias of the included studies were assessed.

Results: The administration of human albumin as monotherapy brings a lower response than the use of it associated with a vasoconstrictor. Terlipressin is the most used medication for this purpose, however noradrenaline is shown as a possible treatment alternative. The mortality profile among patients who used albumin with terlipressin and albumin with noradrenaline was similar among the respondents and in general, it was lower among patients who responded to any of the proposed therapies. Noradrenaline seems to be associated with less adverse effects, when compared to terlipressin, but both have a good safety profile, given the monitoring inherent in each one.

Conclusion: The use of human albumin associated with vasoconstrictors proved to be more effective than the use of it as monotherapy in the pharmacological treatment of patients with SHR.

Keywords: Hepatorenal syndrome, human albumin, cirrhosis, treatment.

INTRODUÇÃO

A Síndrome Hepatorrenal (SHR) é uma complicação grave e frequente em pacientes com doença hepática. Ocorre principalmente na cirrose descompensada e na ascite avançada, com uma incidência de aproximadamente 18% nessa população e está associada a uma alta mortalidade.¹⁻⁴ As principais recomendações de tratamento na SHR incluem a administração combinada de albumina humana com vasoconstritores, entretanto algumas abordagens utilizam a albumina como monoterapia⁵. Se introduzido no tempo adequado, o tratamento está associado a uma melhora da taxa de filtração glomerular (TFG), o que pode levar a uma reversão da lesão renal e aumentar a sobrevida desses pacientes.⁵⁻⁷ Em contrapartida, nos pacientes que não são tratados adequadamente, ou que não recebem tratamento algum, a sobrevida média é cerca de duas semanas.⁵

Caracterizada como uma insuficiência renal aguda na ausência de lesões histológicas renais significativas, a SHR é frequentemente precipitada por infecções bacterianas.⁸ Deve ser diagnosticada na ausência de outras causas de insuficiência renal como: uso excessivo de diuréticos, sangramento gastrointestinal, paracentese sem reposição volêmica, anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) entre outros e na evidência de falta de resposta a uma expansão de volume.^{4,6,8} Aproximadamente 10% dos pacientes que são hospitalizados por complicações ligadas à cirrose, desenvolvem a SHR.^{9,10} Essas complicações clínicas incluem sangramento de varizes, icterícia, ascite, coagulopatia, encefalopatia hepática e insuficiência renal.⁶ E cerca de 30 a 60% dos pacientes hospitalizados por SHR morrem dentro de um ano.¹¹

A patogênese da SHR ainda não é bem elucidada, mas sabe-se que ocorre uma disfunção circulatória marcada por uma vasodilatação arterial esplênica e uma consequente vasoconstrição renal, reduzindo assim o fluxo renal e taxa de filtração glomerular, com a ocorrência de alterações hemodinâmicas e inflamatórias.¹² Associada por aumentar a pré-carga cardíaca e o débito cardíaco, a albumina melhora o volume efetivo de sangue arterial e está vinculada a diminuir o risco de desenvolvimento da SHR em alguns casos, com isso a expansão com albumina é utilizada de maneira obrigatória 48hs antes do diagnóstico da SHR.¹¹

Não é incomum, na prática clínica, o uso de albumina humana como monoterapia para SHR, por muitas vezes o uso da mesma se estende por um tempo prolongado, o que faz com que os custos com o tratamento destes pacientes sejam altos e com pouca resolutividade. Principalmente devido a sua ampla utilização, a albumina humana necessita de uma atenção em especial pelo seu elevado custo e baixa disponibilidade, logo, seu uso deve ser restrito a indicações clínicas nas quais sua eficácia tenha sido efetivamente comprovada por ensaios randomizados e controlados.¹³⁻¹⁵ Revisar as evidências atuais acerca do uso clínico da albumina no manejo da SHR, traz informações que servirão de apoio à prática clínica, para evitar que seu uso continue aumentando aceleradamente, o que resulta em um grande ônus financeiro para a instituição.¹⁶

Devido à falta de terapias eficazes, a SHR tornou-se um grande problema na condução de pacientes hepatopatas, principalmente por conta da sua patogênese ainda ser alvo de discussões.¹² Mesmo com a disponibilidade de estudos sobre o tema, e com as atualizações referentes ao tratamento da SHR, a mortalidade entre esses pacientes permanece em aproximadamente 50%.¹⁷ No geral, os estudos têm

avaliado a terapia combinada de albumina com vasoconstritores ou albumina como monoterapia. No entanto, o tratamento definitivo ainda não está bem estabelecido. Assim, esse estudo teve como objetivo identificar e avaliar o esquema farmacológico mais efetivo no tratamento da SHR.

METODOLOGIA

1. Desenho do estudo

Foi realizada uma busca sistemática da literatura de ensaios clínicos randomizados (ECRs) de interesse entre janeiro de 2000 até julho de 2020. Os bancos de dados consultados foram PubMed, Cochrane Library e Lilacs, foi realizada uma pesquisa com uma combinação de termos e palavras-chave.

2. Critérios de seleção

Foram incluídos ensaios clínicos randomizados que se enquadraram nos critérios de inclusão e exclusão predefinidos conforme relatado na tabela 1.

Tabela 1 – Critérios de inclusão e exclusão

Critérios de inclusão	Critérios de exclusão
Ensaio clínico randomizado	Ensaio não randomizado, diretrizes, protocolos, revisões sistemáticas, comentários, editoriais ou revisão da literatura
Realizado em humanos	Artigos com informações insuficientes
Pacientes com síndrome hepatorenal	Estudos que não avaliem a albumina como estratégia no tratamento de pacientes com hepatopatia
Uso de albumina em um ou ambos os grupos de tratamentos estudados	

Fonte: Autoria própria.

3. Execução

As estratégias de busca predefinidas utilizadas para todas as bases foram: ((“Randomized Controlled Trial”[Publication Type]) AND (“Hepatorenal Syndrome”) AND (“Albumins”)) e ((“Randomized Controlled Trial”[Publication Type]) AND (“Hepatorenal Syndrome”) AND (“treatment”) AND (“Albumins”)). Os estudos foram selecionados através de uma triagem realizada em duas etapas. Inicialmente a triagem foi baseada no título e resumo, conforme os critérios de inclusão e exclusão já mencionados. Posteriormente foram analisados os textos completos dos artigos que não foram possíveis ser selecionados na primeira etapa, e/ou que não tinham informações suficientes para a inclusão. O processo de busca e seleção foi realizado e descrito de acordo com a Declaração de Itens de Relatório Preferenciais para Revisões Sistemáticas e Meta-análises (PRISMA).¹⁸

A extração dos dados foi realizada por meio de um formulário que foi desenvolvido para esta revisão, que incluía os seguintes itens: título do estudo, tipo de estudo, amostra, comparação, resultados (eficácia e mortalidade). Foram observados também efeitos adversos decorrentes das terapias analisadas, e se eles foram graves a ponto de interromper o uso.

O risco potencial de viés dos estudos foi avaliado por meio da ferramenta da Colaboração Cochrane com base na avaliação dos seguintes itens: geração de sequência aleatória, ocultação da alocação, cegamento de participantes e profissionais, cegamento de avaliadores de desfecho, desfechos incompletos, relatos de desfechos seletivos e outras fontes de viés. Cada estudo também foi

avaliado conforme a sua qualidade metodológica através da Escala Jadad onde foram atribuídas pontuações para cada quesito.

RESULTADOS

1. Características dos estudos selecionados

Com base nas estratégias de buscas utilizadas, foram identificados 193 ECRs publicados desde o ano de 2007, dos quais foram retirados após a triagem 12 ECRs. O processo de seleção dos estudos é apresentado no diagrama de fluxo PRISMA (Figura 1).

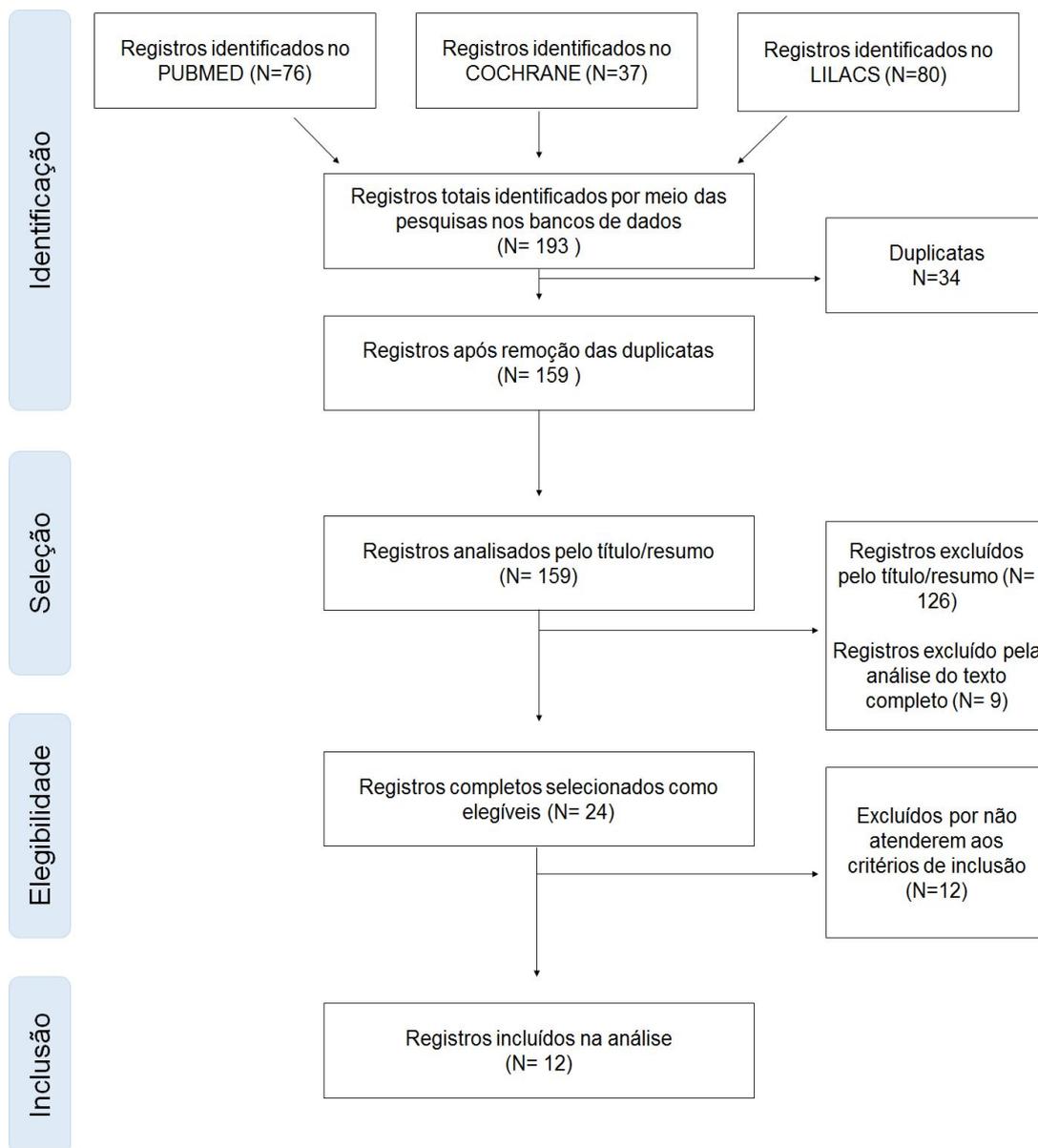


Figura 1 – Diagrama de fluxo PRISMA com os resultados da pesquisa realizada nas bases de dados do PUBMED, Cochrane e Lilacs.

FONTE: Adaptado de Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Grupo P. Itens de relatório preferidos para revisões sistemáticas e meta-análises: a declaração PRISMA. *Ann Intern Med.* 2009; 151 (4): 264–269, W264.¹⁸

PUBMED: United States National Library of Medicine
 LILACS: Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde
 N: Número de artigos

O risco de viés dos estudos selecionados encontra-se descrito na figura 2. Igualmente para qualidade metodológica na escala Jadad conforme a tabela 2.

	Saif et al., 2018	Boyer et al., 2016	Cavallin et al., 2016	Sharma et al., 2008	Sanyal et al., 2008	Martín-Llahí et al., 2008	Singh et al., 2012	Alessandria et al., 2007	Cavallin et al., 2015	Goyal et al., 2016	Tavakkoli et al., 2012	Arora et al., 2020
Geração de sequência aleatória	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Ocultação da alocação	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Cegamento de participantes e profissionais	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Cegamento de avaliadores de desfecho	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Desfechos Incompletos	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Relato de desfechos seletivos	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Outras fontes de viés	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●

●	Baixo risco de viés	●	Risco de viés incerto	●	Alto risco de viés
---	---------------------	---	-----------------------	---	--------------------

Figura 2 – Avaliação do risco de viés conforme a ferramenta de Colaboração Cochrane

FONTE: Autoria própria.

Tabela 2 – Qualificação dos artigos selecionados de acordo com a escala Jadad

Estudo	Ano	Escore Jadad
Saif et al.	2018	3
Boyer et al.	2016	4
Cavallin et al.	2016	3
Sharma et al.	2008	2
Sanyal et al.	2008	5
Martín-Llahí et al.	2008	3
Singh et al.	2012	2
Alessandria et al.	2007	2
Cavallin et al.	2015	3
Goyal et al.	2016	3
Tavakkoli et al.	2012	2
Arora et al.	2020	3

Fonte: Autoria própria.

Resultado: < 3 – alto risco de viés; ≥ 3 – baixo risco de viés.

Foram encontrados 6 ensaios clínicos que compararam a albumina/noradrenalina com a albumina/terlipressina.^{3,19-23}, três que compararam a associação da albumina/terlipressina com albumina como monoterapia.^{7,12,24}, um avaliou a albumina/terlipressina com a associação albumina com octreotido/midodrina²⁵, um avaliou a albumina/noradrenalina com a associação albumina com octreotido/midodrina²⁶, e por fim um que avaliou a albumina/terlipressina por infusão contínua com a administração por *bolus*.²⁷

2. Eficácia

2.1 Albumina com Terlipressina X Albumina com Noradrenalina

Dos 12 ensaios clínicos selecionados, os estudos de Saif *et al.* (2018), Sharma *et al.* (2008), Singh *et al.* (2012), Alessandria *et al.* (2007), Goyal *et al.* (2016) e Arora *et al.* (2020) avaliaram o uso da terlipressina em comparação a noradrenalina, ambos associados à albumina humana para o tratamento da SHR.^{3,19-23} Em 4 destes estudos a terlipressina se mostrou superior à terapia com noradrenalina^{3,19,21,23} e em dois a noradrenalina se sobressaiu.^{20,22} Entre eles 5 não apresentaram diferença significativa entre as duas terapias em relação à eficácia^{3,19-22} e apenas um houve diferença estatisticamente significativa ($p=0,02$).²³ Dados mais detalhados são encontrados na Tabela 3.

Tabela 3 – Eficácia da Terlipressina versus Noradrenalina no tratamento da síndrome hepatorenal

Estudo	N participantes	Eficácia		Valor de P*
		Noradrenalina (%)	Terlipressina (%)	
Saif <i>et al.</i> , 2018	60	53	57	0,766
Sharma <i>et al.</i> , 2008	40	40	50	0,387
Singh <i>et al.</i> , 2012	46	43,4	39,1	0,764
Alessandria <i>et al.</i> , 2007	22	70	83	ns
Goyal <i>et al.</i> , 2016	41	47,6	45	1,00
Arora <i>et al.</i> , 2020	106	16,3	43,13	0,002

Fonte: Autoria própria.

N participantes: Número de participantes incluídos no estudo

* Considerado significância estatística quando $P < 0,05$

ns: Não significativo (Valor de p não descrito pelos autores)

2.2 Albumina com Terlipressina X Albumina como monoterapia

Três estudos avaliaram o uso da terlipressina associada a albumina em comparação com albumina como monoterapia, foram eles os estudos de Boyer *et al.* (2016), Sanyal *et al.* (2006) e Martín-Llahí *et al.* (2008) (7,16,24). Boyer *et al.* (2016), Sanyal *et al.* (2006) encontraram que a terapia da terlipressina associado com albumina se mostrou superior à da albumina como monoterapia, apesar de nenhum deles ter encontrado significância estatística em suas análises (19,6% - 13,1%, $p=0,22$; 25% - 12,5%, $p=0,093$ respectivamente).^{7,24} Já o estudo realizado por Martín-Llahí *et al.* (2008) encontrou os mesmos achados, mas com resultados estatisticamente significantes: 10 de 23 pacientes (43,5%), 9 com resposta completa (Albumina/Terlipressina), em comparação com 2 de 23 pacientes (8,7%), 1 com resposta completa (Albumina) ($P=0,017$).¹² Portanto, com base nos estudos avaliados o uso de albumina humana como monoterapia para SHR, se apresenta com menor eficácia se comparada a terapia com vasoconstritores.

2.3 Albumina com Terlipressina X Albumina com Octreotido/Midodrina

Um estudo avaliou terapia com terlipressina versus a associação de octreotido/midodrina, ambos associados a albumina, ele foi realizado por Cavallin *et al.* (2015).²⁵ Foi encontrado que a melhora da função renal foi significativamente mais frequente em pacientes randomizados para o grupo terlipressina do que em pacientes randomizados para o grupo octreotido/midodrina (15 de 27 pacientes no grupo terlipressina (55,5%) tiveram um completo resposta comparada com uma de 21 no octreotido/midodrina grupo (4,8%) ($P < 0,001$).²⁵

2.4 Albumina com Noradrenalina X Albumina com Octreotido/Midodrina

Um estudo realizado por Tavakkoli *et al.* (2012) avaliou terapia com noradrenalina versus a associação de octreotido/midodrina, ambos associados a albumina.²⁶ Oito dos 11 pacientes (72,72%) tratados com noradrenalina mais albumina e 9 dos 12 pacientes (75%) tratados com octreotido/midodrina mais albumina mostraram uma resposta completa à terapia ($P=ns$).²⁶ A terapia de albumina com octreotido/midodrina se mostrou levemente mais eficaz se comparada a associação albumina com noradrenalina.

2.5 Albumina com Terlipressina Por Infusão Contínua X Albumina com Terlipressina em Bolus

Um estudo avaliou a terapia com terlipressina administrada por bomba de infusão contínua *versus* a administração por *bolus*, este foi realizado por Cavallin *et al.* (2016).²⁷ Dezenove de 34 pacientes no grupo de infusão contínua tiveram uma resposta completa (55,88%) e dezessete dos 37 pacientes no grupo de *bolus*

também responderam (45,95%) (P=1,00).²⁷ Evidenciando assim uma superioridade da administração via bomba de infusão contínua.

3. Mortalidade

3.1 Albumina com Terlipressina X Albumina com Noradrenalina

Os resultados referentes à mortalidade para os estudos que utilizaram esse comparador estão detalhados na tabela 4.

Tabela 4 – Mortalidade entre os pacientes tratados com Terlipressina x Noradrenalina.

Estudo	Mortalidade
Saif <i>et al.</i> , 2018	Dos pacientes tratados com noradrenalina, 14 (47%) morreram durante o tratamento. No grupo da terlipressina, 13 (43%) tiveram o mesmo desfecho.
Sharma <i>et al.</i> , 2008	Dois respondentes e um respondente parcial no grupo terlipressina e dois respondentes parciais do grupo noradrenalina morreram dentro de 15 dias, enquanto nenhum dos pacientes que não tiveram reversão de SHR* sobreviveu.
Singh <i>et al.</i> , 2012	Dos pacientes que tiveram reversão de SHR, 2 do grupo terlipressina e 2 do grupo noradrenalina não sobreviveram. Todos os não respondentes morreram dentro de 30 dias de acompanhamento. Não houve mortalidade entre 15 e 30 dias em respondentes.
Alessandria <i>et al.</i> , 2007	Quatro dos 5 pacientes sem resposta aos tratamentos tanto de terlipressina, quanto de noradrenalina morreram (80%).
Goyal <i>et al.</i> , 2016	Onze (52,4%) pacientes do grupo noradrenalina e 11 (55%) no grupo terlipressina morreram durante o período do estudo.
Arora <i>et al.</i> , 2020	O grupo da terlipressina teve menor mortalidade em comparação com o grupo noradrenalina (51,7% vs. 80%; P = 0,002).

Fonte: Autoria própria.

*SHR: Síndrome Hepatorrenal

3.2 Albumina com Terlipressina X Albumina como monoterapia

No estudo realizado por Boyer *et al.* (2016) nenhuma morte ocorreu durante o tratamento com terlipressina e 4 mortes ocorreram com o placebo.²⁴

4. Efeitos Adversos (Segurança)

4.1 Albumina com Terlipressina X Albumina com Noradrenalina

Os efeitos adversos relatados estão detalhados na tabela 4.

Tabela 5 – Efeitos Adversos apresentados entre os pacientes tratados com Albumina/Noradrenalina *versus* Albumina/Terlipressina.

Estudo	Efeitos Adversos	
	Albumina + Noradrenalina	Albumina + Terlipressina
Saif <i>et al.</i> , 2018	Bem tolerada e segura sem efeito significativo em qualquer lado.	Bem tolerada e segura sem efeito significativo em qualquer lado.
Sharma <i>et al.</i> , 2008	Um paciente apresentou depressão do segmento ST de > 0,1 mV no ECG (revertida após uma redução temporária da dose). Dois pacientes apresentaram ectópicos ventriculares frequentes.	Um paciente apresentou depressão do segmento ST de > 0,1 mV no *ECG (revertida após uma redução temporária da dose). Quatro queixou-se de cólicas abdominais e aumento da frequência de fezes após 1 hora de administração.
Singh <i>et al.</i> , 2012	Dois pacientes apresentaram dor atípica em tórax com eletrocardiograma normal, troponina e creatina.	Quatro pacientes desenvolveram câibras e aumento da frequência de fezes, um desenvolveu cianose do dedo do pé e outro extra-sístole ventricular transitório.
Alessandria <i>et al.</i> , 2007	Nenhum paciente desenvolveu sinais de miocárdio (clínico ou instrumental), isquemia intestinal ou distal.	Nenhum paciente desenvolveu sinais de miocárdio (clínico ou instrumental), isquemia intestinal ou distal. A maioria dos pacientes tiveram sintomas abdominais transitórios, cólicas e diarreia aquosa após as primeiras injeções da droga.
Goyal <i>et al.</i> , 2016	Dor torácica leve ocorreu em três pacientes, que melhorou com a diminuição da dose de noradrenalina.	Dois pacientes apresentaram fezes amolecidas, dois dor torácica leve e um apresentou dor abdominal.
Arora <i>et al.</i> , 2020	Três pacientes apresentaram complexo ventricular prematuro, dois hipertensão, um astenia, um pele seca, um dispepsia, um soluço e um petéquias.	Cinco pacientes tiveram diarreia (mais de 4 vezes / dia) sendo que 2 pacientes tiveram mais de 6 fezes / dia, um apresentou dor abdominal, dois fibrilação atrial, 4 Cianose sendo que 3 apresentaram cianose persistente na redução da dose de terlipressina, 2 dor torácica sendo um paciente com sintomas progressivos, um com prurido, dois dispepsia, um com queilite e um apresentou dor de dente.

Fonte: Autoria própria.
*ECG: Eletrocardiograma

4.2 Albumina com Terlipressina X Albumina como monoterapia

No estudo realizado por Boyer *et al.* (2016) a incidência geral de efeitos adversos foi semelhante entre os 2 grupos. Efeitos adversos que resultaram na

descontinuação permanente da medicação do estudo em 19 (20,4%) pacientes que receberam terlipressina e em 6 (6,3%) pacientes que receberam placebo. A maioria dos efeitos que levam à descontinuação em pacientes com terlipressina foram associados a distúrbios gastrointestinais ou efeitos isquêmicos. Os efeitos isquêmicos levaram à descontinuação em 7 de 19 pacientes que receberam terlipressina e 1 de 6 pacientes que receberam placebo.²⁴ Já no estudo realizado por Sanyal *et al.* (2006), a incidência de efeitos adversos e efeitos adversos graves foram semelhantes entre os grupos de tratamento. Os efeitos adversos graves foram considerados relacionados ao tratamento do estudo em 5 (9%) pacientes com terlipressina e 1 (2%) paciente com placebo.⁷ Foi encontrado por Martín-Llahí *et al.* (2008) em conjunto, complicações cardiovasculares (infarto do miocárdio, isquemia intestinal e / ou sobrecarga circulatória) ocorreram em 10 pacientes no grupo tratado com terlipressina e albumina em comparação com 4 pacientes no grupo tratado com albumina. Pacientes que desenvolveram sinais de sobrecarga circulatória, responderam após a supressão temporária da albumina juntamente com a administração de furosemida e não exigiu a descontinuação permanente do tratamento.¹² Os efeitos adversos mais graves e que mais necessitaram de suspensão do tratamento foram atribuídos aos pacientes que utilizaram albumina com terlipressina sendo que a maioria deles estão vinculados a episódios de isquemia, elevação de pressão arterial, complicações cardiovasculares e, no geral as manifestações de sobrecarga circulatória foram apresentadas por pacientes em ambos os grupos de tratamento, possivelmente sendo vinculada ao uso da albumina humana. A síntese dos efeitos adversos encontrados nos estudos está relatada na tabela 5.

Tabela 6 – Efeitos Adversos apresentados entre os pacientes tratados com Albumina/Terlipressina x Albumina.

Estudo	Efeitos Adversos	
	Albumina + Terlipressina	Albumina
Boyer <i>et al.</i> (2016)	Dor abdominal (n = 3), isquemia intestinal (n = 2), cianose (n = 2), doenças vasculares da pele (n = 2), e edema pulmonar (n = 2).	Isquemia miocárdica (n=1)
Sanyal <i>et al.</i> (2006)	Infarto do miocárdio não fatal (n = 1), taquicardia supraventricular não sustentada (n = 1), dificuldade respiratória (n = 2), acidose respiratória (n = 1), fibrilação atrial (n = 1) e livedo reticular (n = 1).	Arritmia (n = 1)
Martín-Llahí <i>et al.</i> (2008)	Infarto do miocárdio (n=1), sinais abdominais compatíveis com isquemia intestinal (n=1) e sobrecarga circulatória (n=5), sinais abdominais de isquemia intestinal (n=2), sobrecarga circulatória (n=1), arritmia transitória (n=2), bradicardia (n=1), extrassístolia ventricular (n=1).	Sobrecarga circulatória (n=4)

Fonte: Autoria própria.

n: Número de participantes que desenvolveram o efeito adverso.

4.3 Albumina com Terlipressina X Albumina com Octreotido/Midodrina

Os efeitos adversos que levaram à descontinuação de tratamento ocorreram em um paciente no grupo terlipressina que foi um acidente vascular cerebral (AVC) e um paciente no grupo octreotido/midodrina que foi uma bradicardia de grau 4. O primeiro morreu como consequência do AVC. No geral no grupo da terlipressina dois pacientes apresentaram dor abdominal, dois diarreia, um sobrecarga circulatória, um com hipertensão arterial e um derrame. No grupo octreotido/midodrina três apresentaram dor abdominal, dois arritmia e um com sobrecarga circulatória.²⁵

4.4 Albumina com Noradrenalina X Albumina com Octreotido/Midodrina

Nenhum paciente em qualquer grupo desenvolveu sinais de isquemia miocárdica, intestinal ou digital, nem outro efeito adverso mais grave.²⁶

4.5 Albumina com Terlipressina Por Infusão Contínua (TERLI-INF) X Albumina com Terlipressina em Bolus (TERLI-BOL)

No estudo realizado por Cavallin *et al.* (2016) a taxa de efeitos adversos totais foi significativamente menor em pacientes no grupo da infusão contínua (35,29%) do que naqueles no grupo do *bolus* (62,16%) ($P < 0,025$).²⁷ A diferença permaneceu estatisticamente significativa quando apenas os efeitos adversos graves (necessários para suspender a terlipressina) foram considerados (20,59% no grupo da infusão contínua versus 43,24% no grupo do *bolus*, respectivamente ($P < 0,05$)).²⁷ Dos pacientes do grupo da infusão contínua, um apresentou isquemia periférica, dois sobrecarga circulatória, três angina e um hipertensão arterial. Os do grupo do *bolus*, três apresentaram suspeita de isquemia intestinal, cinco sobrecarga respiratória, três angina, um apresentou arritmia e dois diarreia persistente.²⁷ A via de administração da terlipressina via infusão contínua se mostrou mais tolerável do que a via em *bolus*.

DISCUSSÃO

O principal achado desta revisão foi que a administração da albumina humana como monoterapia para o tratamento farmacológico da SHR traz uma menor resposta do que o uso da mesma associada a um vasoconstritor.^{7,12,24} Esse resultado se dá pelo fato da associação da albumina com um vasoconstritor reduzir a discrepância entre a capacitância circulatória e o volume intravascular, o que leva a um aumento no volume de sangue arterial efetivo.²⁸ No entanto, o estudo realizado por Sanyal *et al.* (2006) constatou que, em alguns pacientes que receberam albumina para expansão do volume plasmático, de acordo com a prática médica

atual experimentaram reversão da SHR.⁷ Quando presente, esse efeito só é encontrado invariavelmente dentro de 48-72 horas, logo não há benefício do uso da mesma por tempo maior.²⁷ Claro que a possibilidade de reversão da SHR é significativamente aumentada pela introdução do vasoconstritor.

Martín-Llahí *et al.* (2008) encontrou que pacientes que fazem terapia farmacológica para SHR com albumina associada a vasoconstritor em comparação a albumina como monoterapia, tem uma probabilidade de resposta completa significativamente superior, o que indica que a SHR é reversível e pode ser tratada farmacologicamente, comprovando assim de maneira indireta o papel da vasodilatação arterial em sua patogênese.¹² Essa reversão aparentemente não é constatada em pacientes com creatinina sérica de > 7,0 mg / dL, onde Sanyal *et al.* (2006) observou que os que apresentaram esse valor não responderam a terapia com vasoconstritor ou sobreviveu sugerindo que a partir de um certo ponto a insuficiência renal não é reversível, e que os pacientes devem ser tratados no início da SHR.²⁷

Atualmente os estudos acerca das estratégias de cuidado no tratamento da SHR com uso combinado de albumina e vasoconstritor trazem um enfoque na terlipressina como medicamento mais amplamente investigado. Vários ensaios clínicos e algumas metanálises foram realizadas a fim de comprovar sua eficácia no tratamento da SHR.^{4,6} Entretanto, a terlipressina não está disponível em todos os países, e por possuir um custo relativamente alto, outras drogas vasoconstritoras vêm sendo estudadas. Se comparada com a associação da albumina e noradrenalina, a albumina com terlipressina se mostrou com maior eficácia na

maioria dos estudos, e no estudo realizado por Arora *et al.* (2020) apresentou representação estatística ($P < 0,02$).²³ Apesar desta superioridade, vale ressaltar que a noradrenalina é uma droga barata, disponível em todo o mundo, e se mostra como uma possível alternativa de tratamento para SHR pela sua intensa ação vasoconstritora responsável por aumentar o volume de sangue arterial.¹⁵ A associação de albumina com noradrenalina apresentou resultados semelhantes quando comparada à associação albumina e terlipressina, e nos estudos realizados por Singh *et al.* (2012) e Goyal *et al.* (2016) ela se mostrou superior.^{20,22} Essa resposta semelhante de ambos os tratamentos e a falta de significância estatística na maioria dos estudos, pode ser atribuída à dificuldade de recrutar pacientes elegíveis para avaliar o poder de associação na eficácia entre as terapias.

Em relação à terlipressina, a via mais utilizada para a administração da mesma é a por *bolus*, esta necessitará ser objeto de estudos futuros. Os resultados obtidos por Cavallin *et al.* (2016) demonstram que a administração por infusão intravenosa contínua pode ser a abordagem mais adequada para o tratamento da SHR em pacientes com cirrose descompensada ($P = ns$).²⁷ A taxa de efeitos adversos da administração por via de infusão contínua foi significativamente menor ($P < 0,025$) ou seja, ela é mais tolerável do que a administração por *bolus*, fora que a dose efetiva diária para o tratamento também foi menor ($P < 0,05$).²⁷ Esse achado traz algumas reflexões acerca da escolha da terlipressina como primeira opção no tratamento da SHR. Pois a terlipressina apresentava vantagem por ser administrada em *bolus* e o mesmo pode ser feito em via periférica, enquanto que opções como a noradrenalina, necessitaria de monitoramento geralmente em unidade de terapia intensiva.²⁷ Com esses resultados tanto a terlipressina quanto a noradrenalina

deveriam ter a mesma atenção por apresentarem maior eficácia e segurança via intravenosa em infusão contínua. Como os estudos incluídos nesta revisão utilizaram a administração por *bolus*, é necessário a realização de novos ensaios para comprovação da eficácia da administração da terlipressina por infusão contínua.

Em relação a outras opções de tratamento a albumina mais terlipressina também se mostrou mais eficaz do que mais albumina com octreotido/midodrina ($P < 0,001$), que por sua vez revelou-se com uma leve superioridade em relação à albumina com noradrenalina, entretanto sem significância estatística ($P = ns$).^{25,26} Alguns autores já avaliaram o perfil de eficácia e segurança da octreotido/midodrina no manejo SHR. Esrailian *et al.* (2007) realizou um estudo prospectivo onde a mortalidade foi menor no grupo de tratamento (43%) do que nos controles (71%; $P < 0,05$).²⁹ Além disso, 24 pacientes do estudo (40%) tiveram uma redução sustentada da creatinina sérica em comparação com apenas 2 controles (10%; $P < 0,05$).²⁹ Apesar de serem resultados promissores, estudos e análises mais robustas deverão ser realizadas a fim de certificar a associação da octreotido/midodrina como uma opção terapêutica para a SHR. Em relação a sua segurança, nos estudos analisados os efeitos adversos da associação foram bem toleráveis apenas um paciente com desenvolvimento de bradicardia grau 4.

A mortalidade foi menor entre os pacientes que responderam a alguma das terapias propostas, ou seja, quando houve reversão da SHR. O perfil de mortalidade entre pacientes que utilizaram albumina com terlipressina e albumina com noradrenalina foi semelhante entre os respondentes. Como o prognóstico dos pacientes após o desenvolvimento de SHR é extremamente pobre, por inclusive a maioria deles estarem em um estado de cirrose hepática avançada, estes são

fatores que corroboram para a maior taxa de mortalidade entre os não respondedores. Vale ressaltar que esses achados apesar de comprovados necessitam de maiores investigações, principalmente pelo fato que nem todos os estudos analisados incluídos nesta revisão avaliaram o perfil de mortalidade entre esses pacientes, principalmente entre outras terapias vasoconstritoras.

No geral, a incidência de efeitos adversos mais graves, ou seja, que foi necessário a descontinuação do tratamento com terlipressina foram devido aos valores elevados de pressão arterial, complicações cardiovasculares, infarto do miocárdio e isquemia intestinal. Alguns pacientes também apresentaram com frequência sintomas abdominais transitórios como cólicas e diarreia aquosa após as administrações da droga, episódios de extrassístoles e episódios de depressão do segmento ST que foi revertido com a titulação da dose. Com o uso da noradrenalina os efeitos apresentados foram ectópicos ventriculares frequentes, dor torácica sem alterações de enzimas, esses foram revertidos com diminuição da dose. A noradrenalina parece estar associada a menos efeitos adversos, se comparada à terlipressina, mas ambas possuem um bom perfil de segurança, dadas ao monitoramento inerente a cada uma. A terlipressina deve ser usada com cautela em pacientes com doença cardiovascular grave e doses mais altas de terlipressina não são recomendadas, pois ela reduz débito cardíaco e aumenta a pós-carga em pacientes com cirrose.⁷ A noradrenalina deve ser monitorada principalmente pela sua maior propensão para induzir arritmias cardíacas.⁵

Foi encontrado com frequência em pacientes tratados tanto com terlipressina quanto com noradrenalina um aumento significativo na pressão arterial média (PAM) da linha de base em comparação às outras terapias. Esse aumento de PAM

encontrado durante a administração dessas drogas se dá porque a terlipressina promove vasoconstrição na circulação sistêmica e esplâncnica por meio da ativação dos receptores V1 das células do músculo liso vascular e a noradrenalina é um agonista do receptor alfa-adrenérgico, causa intensa vasoconstrição principalmente do leito esplâncnico, o que leva ao aumento do volume.²² Logo, esses são efeitos adversos comuns e esperados pois eles refletem propriedades farmacodinâmicas já conhecidas de ambas as drogas e que na maioria das vezes requer observação e suspensão temporária se necessário.

Portanto, os paciente tratados para SHR com vasoconstritores devem ser submetidos a uma rigorosa vigilância clínica, juntamente com uma monitorização cardíaca, em um cenário ideal dentro de uma unidade de terapia intensiva ou semi-intensiva, e se houver algum sinal de isquemia, alterações cardíacas ou outro efeito adverso mais grave os medicamentos devem ser suspensos e analisados sobre a possibilidade de reintrodução dos mesmos. Por fim, os pacientes devem ser avaliados de perto durante o tratamento com albumina para o reconhecimento de sinais de sobrecarga circulatória.

CONCLUSÃO

Com base nos achados dos estudos incluídos nesta revisão sistemática, a terapia para SHR com o uso da albumina humana associada à vasoconstritores mostrou-se mais eficaz do que a mesma sendo utilizada como monoterapia. Embora a terlipressina seja o medicamento vasoconstritor de primeira escolha, a noradrenalina pode ser utilizada como segunda opção no tratamento. Ambas têm

perfil de segurança toleráveis, mas passíveis de monitoramento e com algumas contraindicações que devem ser respeitadas.

A proposta de um fluxograma para a farmacoterapia da SHR encontra-se descrita no APÊNDICE A.

REFERÊNCIAS

1. Dong T, Aronsohn A, Gautham Reddy K, Te HS. Rifaximin Decreases the Incidence and Severity of Acute Kidney Injury and Hepatorenal Syndrome in Cirrhosis. *Dig Dis Sci*. dezembro de 2016;61(12):3621–6.
2. Aguiar V. Síndrome Hepatorrenal. Artigo de Revisão. Mestrado Integrado em Medicina – 6º ano. Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal. 2013;81.
3. Sharma P, Kumar A, Shrama BC, Sarin SK. An Open Label, Pilot, Randomized Controlled Trial of Noradrenaline *Versus* Terlipressin in the Treatment of Type 1 Hepatorenal Syndrome and Predictors of Response. *Am J Gastroenterol*. julho de 2008;103(7):1689–97.
4. TERRA C, et al. Recomendações da Sociedade Brasileira de Hepatologia para manejo da lesão renal aguda em pacientes com cirrose. *Arq. Gastroenterol*. 2018, vol.55, n.3, pp.314-320.
5. Salerno F, Gerbes A, Gines P, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Postgrad Med J*. 1º de dezembro de 2008;84(998):662–70.
6. Angeli P, Bernardi M, Villanueva C, Francoz C, Mookerjee RP, Trebicka J, et al. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. agosto de 2018;69(2):406–60.
7. 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*. maio de 2008;134(5):1360–8.
8. Zaccherini G, Tufoni M, Bernardi M. Albumin Administration is Efficacious in the Management of Patients with Cirrhosis: A Systematic Review of the Literature. *Hepatic Med Evid Res*. outubro de 2020;Volume 12:153–72.

9. Ghosh S, Choudhary NS, Sharma AK, Singh B, Kumar P, Agarwal R, et al. Noradrenaline vs terlipressin in the treatment of type 2 hepatorenal syndrome: a randomized pilot study. *Liver Int.* setembro de 2013;33(8):1187–93.
10. Best LM, Freeman SC, Sutton AJ, Cooper NJ, Tng E-L, Csenar M, et al. Treatment for hepatorenal syndrome in people with decompensated liver cirrhosis: a network meta-analysis. Cochrane Hepato-Biliary Group, organizador. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 12 de setembro de 2019 [citado 25 de janeiro de 2021]; Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD013103.pub2>
11. Israelsen M, Krag A, Allegretti AS, Jovani M, Goldin AH, Winter RW, et al. Terlipressin versus other vasoactive drugs for hepatorenal syndrome. Cochrane Hepato-Biliary Group, organizador. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 27 de setembro de 2017 [citado 25 de janeiro de 2021]; Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD011532.pub2>
12. Martín-Llahí M, Pépin M, Guevara M, Díaz F, Torre A, Monescillo A, et al. Terlipressin and Albumin vs Albumin in Patients With Cirrhosis and Hepatorenal Syndrome: A Randomized Study. *Gastroenterology.* maio de 2008;134(5):1352–9.
13. Boldt J. Use of albumin: an update. *Br J Anaesth.* março de 2010;104(3):276–84.
14. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 115, de 10 de maio de 2004. Aprova as Diretrizes para o uso de Albumina. *Diário Oficial da União, Brasília, DF, 11 maio 2004.*
15. Trabulo D, Cardoso C, Mangualde J, Freire R, Cremers I, Oliveira AP. Utilização e administração racional de albumina humana intra-hospitalar. *GE J Port Gastreenterologia.* novembro de 2012;19(6):300–7.
16. Tullis JL. Albumin: 1. Background and Use. *JAMA.* 24 de janeiro de 1977;237(4):355–60.
17. Salerno F, Gerbes A, Gines P, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Postgrad Med J.* 1º de dezembro de 2008;84(998):662–70.

18. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. :7.
19. Saif RU, Dar HA, Sofi SM, Andrabi MS, Javid G, Zargar SA. Noradrenaline versus terlipressin in the management of type 1 hepatorenal syndrome: A randomized controlled study. *Indian J Gastroenterol.* setembro de 2018;37(5):424–9.
20. 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. *J Hepatol.* junho de 2012;56(6):1293–8.
21. 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. *J Hepatol.* outubro de 2007;47(4):499–505.
22. Goyal O, Sidhu SS, Sehgal N, Puri S. Noradrenaline is as Effective as Terlipressin in Hepatorenal Syndrome Type 1: A Prospective, Randomized Trial. :7.
23. Arora V, Maiwall R, Rajan V, Jindal A, Muralikrishna Shashtry S, Kumar G, et al. Terlipressin Is Superior to Noradrenaline in the Management of Acute Kidney Injury in Acute on Chronic Liver Failure. *Hepatology.* fevereiro de 2020;71(2):600–10.
24. 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.* junho de 2016;150(7):1579-1589.e2.
25. Cavallin M, Kamath PS, Merli M, Fasolato S, Toniutto P, Salerno F, et al. Terlipressin plus albumin versus midodrine and octreotide plus albumin in the treatment of hepatorenal syndrome: A randomized trial: liver failure/cirrhosis/portal hypertension. *Hepatology.* agosto de 2015;62(2):567–74.
26. Tavakkoli H, Yazdanpanah K, Mansourian M. Noradrenalin Versus the Combination of Midodrine and Octreotide in Patients with Hepatorenal Syndrome: Randomized Clinical Trial. *Int J Prev Med.* 2012;3(11):7.

27. Cavallin M, Piano S, Romano A, Fasolato S, Frigo AC, Benetti G, et al. Terlipressin given by continuous intravenous infusion versus intravenous boluses in the treatment of hepatorenal syndrome: A randomized controlled study: • • • . *Hepatology*. março de 2016;63(3):983–92.
28. Nassar Junior AP, Farias AQ, d' Albuquerque LAC, Carrilho FJ, Malbouisson LMS. Terlipressin versus Norepinephrine in the Treatment of Hepatorenal Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. Bruns H, organizador. *PLoS ONE*. 9 de setembro de 2014;9(9):e107466.
29. Esraillian E, Pantangco ER, Kyulo NL, Hu K-Q, Runyon BA. Octreotide/Midodrine Therapy Significantly Improves Renal Function and 30-Day Survival in Patients with Type 1 Hepatorenal Syndrome. *Dig Dis Sci*. 14 de fevereiro de 2007;52(3):742–8.

ANEXO 1- Definições de lesão renal aguda

Definições de LRA em portadores de cirrose, conforme recomendações do ICA

- Definição de LRA
 - Aumento da CrS \geq 0,3 mg/dL em relação ao seu valor basal*, ocorrida dentro de 48 horas; ou
 - Aumento da CrS \geq 50% do seu valor basal, ocorrida nos últimos sete dias (elevação documentada ou presumida).
- Estádios de LRA

Estádio 1	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento da CrS \geq 0,3 mg/dL; ou • Aumento \geq 1,5 a 2,0 vezes o seu valor basal.
Estádio 2	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento da CrS > 2,0 a 3,0 vezes o seu valor basal.
Estádio 3	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento da CrS > 3,0 vezes o seu valor basal; ou • Aumento da CrS \geq 0,3 mg/dL em indivíduos com Cr basal \geq 4,0 mg/dL; ou • LRA com indicação de TSR.

FONTE: Sociedade Brasileira de Hepatologia

Notas: LRA, lesão renal aguda; ICA: International Club of Ascites; CrS, creatinina sérica; TSR, terapia substitutiva renal.

*Valor de creatinina sérica mais próximo da admissão, dentro dos últimos três meses. Na ausência de dosagens anteriores à admissão, recomenda-se usar a creatinina da admissão como valor basal.

ANEXO 2- Critérios de diagnósticos da Síndrome Hepatorrenal

Critérios diagnósticos para SHR

Cirrose com ascite.

LRA de acordo com os novos critérios ICA (vide anexo 1)

Ausência de doença parenquimatosa renal indicada por proteinúria (>500mg/24h), hematúria (>50 hemácias/campo) e/ou alterações renais à Ultrassonografia.

Ausência de resposta (retorno da CrS para um valor final até 0,3mg/dL acima da CrS basal) após 2 dias consecutivos de suspensão de diuréticos e expansão plasmática com albumina (1g/Kg/dia, até um máximo de 100g/dia)

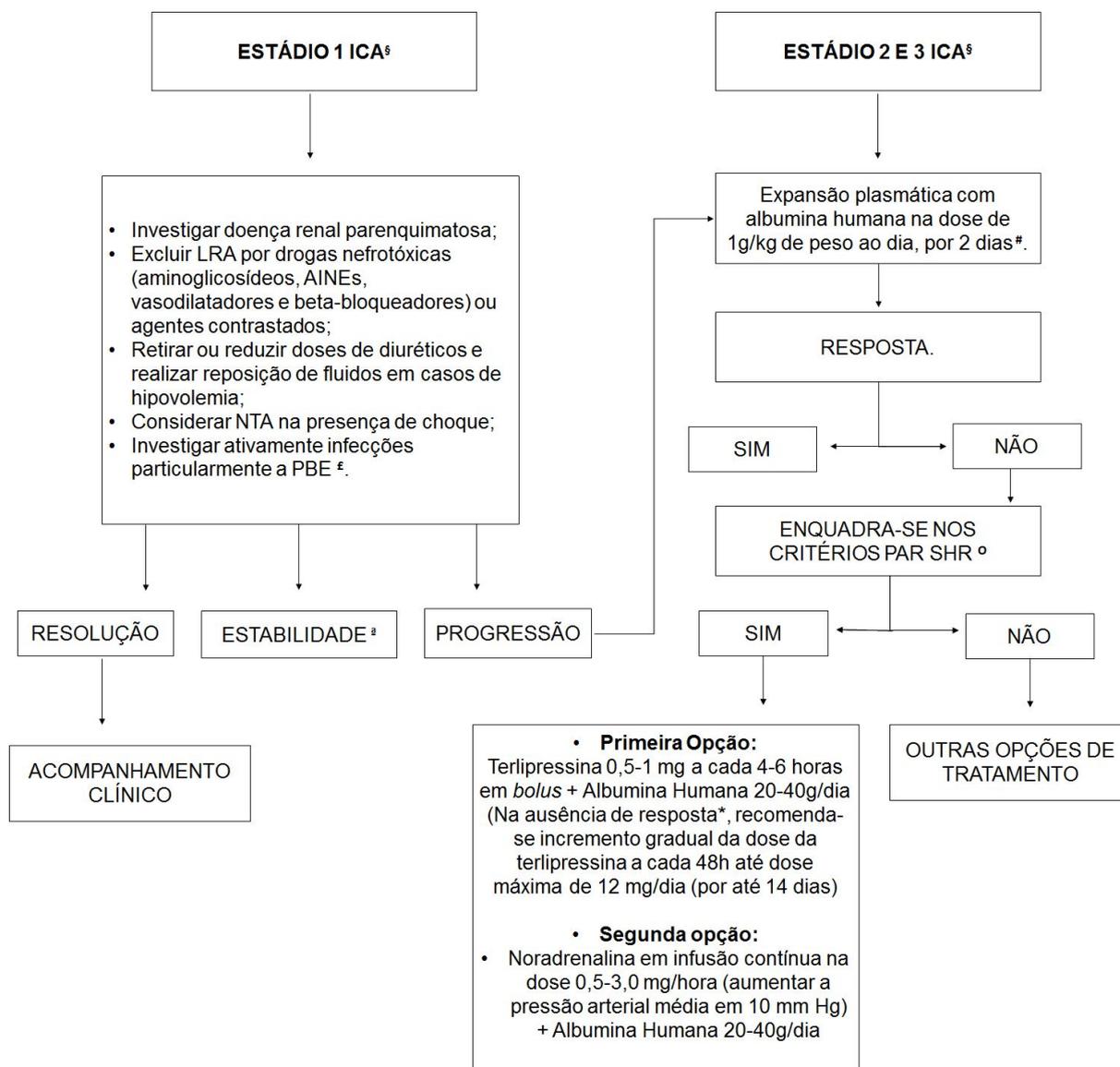
Ausência de choque.

Ausência de tratamento atual ou recente com drogas nefrotóxicas. (aminoglicosídeos, anti-inflamatórios não-esteroidais, entre outros).

FONTE: Sociedade Brasileira de Hepatologia

Notas: LRA, lesão renal aguda; ICA: International Club of Ascites; CrS, creatinina sérica.

APÊNDICE A - Fluxograma de proposta para tratamento farmacoterapêutico da SHR.



Adaptado de: ANGELI *et al.*, 2015.

Fluxograma proposto para o tratamento da lesão renal aguda (LRA) de acordo com a classificação International Club of Ascite-AKI (ICA-AKI) que combina recomendações da Sociedade Brasileira de Hepatologia para manejo da lesão renal aguda na cirrose. [#]Algumas evidências relatam benefícios no uso da albumina para expansão por até 72 horas. ^{*}A resposta ao tratamento deve ser avaliada em intervalos de 48 horas sendo definida por redução de ao menos 25% dos valores de CrS com respeito ao valor basal. [£]Tratamento da peritonite bacteriana espontânea deve incluir infusão de albumina de acordo com as diretrizes atuais. [§]O estágio LRA-ICA inicial é definido como o estágio LRA-ICA no momento do primeiro cumprimento dos critérios de recomendações ICA (Anexo 2). [°] Não há consenso em relação a este ponto. [°] Os critérios de diagnósticos estão descritos no anexo 3. SHR, síndrome hepatorenal; AINEs, anti-inflamatórios não esteroides; NTA, necrose tubular aguda; PBE, peritonite bacteriana espontânea; sCr, creatinina sérica.

NORMAS DA REVISTA - *Journal of Clinical Gastroenterology*

SCOPE

Journal of Clinical Gastroenterology é um periódico revisado por pares direcionado a um público de profissionais clínicos. A revista publica artigos originais, artigos de revisão, relatórios de pesquisa, relatos de casos, cartas, relatórios de reuniões e anúncios pertinentes à sua missão. O objetivo da Revista é publicar material em todas as áreas da gastroenterologia, hepatologia e nutrição que auxiliará o médico na tomada de decisões clínicas.

Considerações éticas / jurídicas

Um manuscrito submetido deve ser uma contribuição original não publicada anteriormente (exceto como um resumo ou relatório preliminar), não deve estar sob consideração para publicação em outro lugar e, se aceito, não deve ser publicado em outro lugar de forma semelhante, em qualquer idioma, sem o consentimento de Lippincott Williams & Wilkins. Espera-se que cada pessoa listada como autor tenha participado do estudo de forma significativa. Embora os editores e revisores façam todos os esforços para garantir a validade dos manuscritos publicados, a responsabilidade final recai sobre os autores, não com a Revista, seus editores ou a editora.

A divulgação de conflito de interesses e declaração de financiamento deve ser incluída na página de título do manuscrito e no Gerente Editorial. Os autores sem nada a declarar devem fornecer uma declaração nesse sentido. Os manuscritos submetidos sem as divulgações exigidas serão devolvidos aos autores.

Declaração de Fonte de Financiamento: RECONHECIMENTO DE SUBSÍDIOS OU SUPORTE FINANCEIRO DEVE SER DECLARADO. Os autores de todos os artigos nos quais o efeito de um medicamento, aparelho ou tratamento é avaliado também devem reconhecer todo o apoio do fabricante do medicamento, aparelho ou tratamento ou de seu concorrente. Os autores de artigos de revisão, editoriais, cartas ao editor e outros comentários devem revelar quaisquer interesses financeiros que possam ter um impacto nas opiniões expressas no artigo, editorial, carta ou comentário. A declaração da fonte de financiamento será incluída no artigo ou comentário publicado.

Anonimato do paciente e consentimento informado: É responsabilidade do autor garantir que o anonimato do paciente seja cuidadosamente protegido e verificar se qualquer investigação experimental com seres humanos relatada no manuscrito foi realizada com consentimento informado e seguindo todas as diretrizes para investigação experimental com seres humanos exigido pela (s) instituição (ões) às quais todos os autores são filiados. Os autores devem mascarar os olhos dos pacientes e remover os nomes dos pacientes das figuras, a menos que obtenham o consentimento por escrito dos pacientes e submetam o consentimento por escrito com o manuscrito.

Direitos autorais: todos os autores devem assinar uma cópia do documento "Responsabilidade de autoria, divulgação financeira e transferência de direitos autorais." Uma cópia do formulário é disponibilizada ao autor responsável pelo envio no processo de submissão do Gerente Editorial. Os co-autores receberão automaticamente um e-mail com instruções sobre o preenchimento do formulário no momento do envio.

Conflitos de interesse: Os autores devem declarar todos os possíveis conflitos de interesse no manuscrito, incluindo relacionamentos financeiros, de consultoria, institucionais e outros que possam levar a preconceitos ou conflito de interesses. Se não houver conflito de interesses, isso também deve ser explicitamente declarado como nenhum declarado. Todas as fontes de financiamento devem ser reconhecidas no manuscrito. Todos os conflitos de interesse relevantes e fontes de financiamento devem ser incluídos na página de título do manuscrito com o título "Conflitos de interesse e fonte de financiamento:". Por exemplo:

Conflitos de interesse e fonte de financiamento: A recebeu honorários da Empresa Z. B está atualmente recebendo um subsídio (# 12345) da Organização Y e está no gabinete do palestrante da Organização X - os organizadores CME da Empresa A. Para o restante autores nenhum foi declarado.

Cada autor deve preencher e enviar o contrato de transferência de direitos autorais da revista, que inclui uma seção sobre a divulgação de potenciais conflitos de interesse com base nas recomendações do Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas, "Requisitos Uniformes para Manuscritos Submetidos a Revistas Biomédicas" (www.icmje.org/update.html).

Uma cópia do formulário é disponibilizada ao autor responsável pelo envio dentro do processo de envio do Gerente Editorial. Os co-autores receberão automaticamente um e-mail com instruções sobre como preencher o formulário no momento do envio.

Acesso aberto

Autores de artigos revisados por pares aceitos têm a opção de pagar uma taxa para permitir acesso online irrestrito perpétuo aos seus artigos publicados para leitores em todo o mundo, imediatamente após a publicação. Os autores podem tirar vantagem da opção de acesso aberto no ponto de aceitação para garantir que essa escolha não tenha influência na revisão por pares e no processo de aceitação. Esses artigos estão sujeitos ao processo padrão de revisão por pares da revista e serão aceitos ou rejeitados com base em seu próprio mérito.

A taxa de processamento do artigo (APC) é cobrada no momento da aceitação do artigo e deve ser paga em até 30 dias pelo autor, agência financiadora ou instituição. O pagamento deve ser processado para que o artigo seja publicado em acesso aberto. Para obter uma lista de periódicos e preços, visite nosso [Página de Diários de Saúde Abertos de Wolters Kluwer](#).

Os autores detêm os direitos autorais

Os autores mantêm os direitos autorais de todos os artigos que optam por publicar em acesso aberto. Os autores concedem a Wolters Kluwer uma licença exclusiva para publicar o artigo e o artigo é disponibilizado sob os termos de uma licença de usuário Creative Commons. Visite nossa [página do Processo de Publicação de Acesso Aberto](#) para obter mais informações.

Licença Creative Commons

Os artigos de acesso aberto estão disponíveis gratuitamente para leitura, download e compartilhamento a partir do momento da publicação sob os termos da [licença Creative Commons Atribuição-Não-Comercial Sem Derivação \(CC BY-NC-ND\)](#). Esta licença não permite a reutilização para quaisquer fins comerciais nem cobre a reutilização ou modificação de elementos individuais da obra (como figuras, tabelas, etc.) na criação de obras derivadas sem permissão específica.

Conformidade com as políticas de acesso aberto obrigatórias do financiador

Um autor cujo trabalho é financiado por uma organização que exige o uso da [licença Creative Commons Attribution \(CC BY\)](#) é capaz de atender a esse requisito por meio da licença de acesso aberto disponível para financiadores aprovados. Informações sobre os financiadores aprovados podem ser encontradas aqui: <http://www.wkopenhealth.com/inst-fund.php>

FAQ para acesso aberto

<http://www.wkopenhealth.com/openaccessfaq.php>

Permissões: Os autores devem enviar permissão por escrito do proprietário dos direitos autorais (geralmente o editor) para usar citações diretas, tabelas ou ilustrações que apareceram em forma protegida por direitos autorais em outro lugar, junto com detalhes completos sobre a fonte. Quaisquer taxas de permissão que possam ser exigidas pelo proprietário dos direitos autorais são de

responsabilidade dos autores que solicitam o uso do material emprestado, não de Lippincott Williams & Wilkins.

SUBMISSÃO DE MANUSCRITOS

Todos os manuscritos devem ser submetidos on-line por meio do novo site em <https://jcg.edmgr.com>.

Usuários de primeira viagem: Por favor, clique no botão Registrar no menu principal e insira as informações solicitadas. Após o registro bem-sucedido, você receberá um e-mail indicando seu nome de usuário e senha. Imprima uma cópia dessas informações para referência futura. Nota: Se você recebeu um e-mail nosso com um ID de usuário e senha atribuídos, ou se você é um usuário recorrente, não se registre novamente. Basta fazer o login. Assim que você tiver um ID e uma senha atribuídos, o novo registro é desnecessário, mesmo se seu status mudar (ou seja, autor, revisor ou editor).

Autores: Por favor, clique no botão de login no menu no topo da página e faça o login no sistema como um Autor. Envie seu manuscrito de acordo com as instruções do autor. Você poderá acompanhar o andamento do seu manuscrito por meio do sistema. Se você tiver algum problema, entre em contato com a Assistente Editorial, Melinda Kemmerer-Scovner, em jclingastroenterology@gmail.com

Formato geral: Envie manuscritos escritos na gramática inglesa apropriada, com espaço duplo, com pelo menos 1 polegada de margem em todos os lados. Numere todas as páginas começando com a página de título.

Folha de rosto: Incluir na página de título (a) título completo do manuscrito; (b) nomes completos dos autores, títulos acadêmicos mais elevados e afiliações; (c) nome e endereço para correspondência, incluindo número de fax, número de telefone e endereço de e-mail; (d) endereço para reimpressões, se diferente do do autor correspondente; (e) um título curto de não mais de 45 caracteres (incluindo espaços) para uso como um título de corrida; e (f) uma declaração de divulgação de conflito de interesses (consulte a seção "Conflitos de interesse" acima), incluindo quaisquer fontes de apoio que requeiram reconhecimento. Isso inclui a divulgação do financiamento recebido para o trabalho de qualquer uma das seguintes organizações: National Institutes of Health (NIH); Wellcome Trust; Howard Hughes Medical Institute (HHMI); e outros). Se não houver conflitos de interesse em potencial a serem divulgados,

Página de título às cegas: esta página deve incluir apenas o título completo do manuscrito. Nenhum autor ou informação institucional que identifique os autores ou instituição de apoio deve aparecer nesta página. A página de título cego deve ser a primeira página do documento manuscrito cego.

Resumo estruturado e palavras-chave: (Para todos os artigos originais): Limitar o resumo a 250 palavras. Não cite referências no resumo. Limite o uso de abreviações e acrônimos. Use os seguintes subtítulos: Metas, Antecedentes, Estudo, Resultados e Conclusões. Liste 3-5 PALAVRAS-CHAVE.

Resumo não estruturado e palavras-chave: (Para todos os outros artigos, exceto letras): Limite o resumo a 250 palavras. Deve ser factual e abrangente. Limite o uso de abreviações e acrônimos e evite declarações gerais (por exemplo, "o significado dos resultados é discutido"). Liste de três a cinco palavras ou frases-chave.

Texto: Organize o manuscrito em quatro títulos principais: Introdução, Materiais e Métodos, Resultados e Discussão. Defina abreviaturas na primeira menção no texto e em cada tabela e figura. Se for citada uma marca, forneça o nome e endereço do fabricante (cidade e estado / país).

Abreviações: Para obter uma lista de abreviações padrão, consulte o *Guia de Estilo dos Editores do Council of Biology* (disponível no Council of Science Editors, 9650 Rockville Pike, Bethesda, MD 20814) ou outras fontes padrão. Escreva o termo completo para cada abreviatura em seu primeiro uso, a menos que seja uma unidade de medida padrão.

Referências: Os autores são responsáveis pela exatidão das referências. Digite as referências (espaço duplo) no final do manuscrito. Cite as referências no texto na ordem em que aparecem. Cite dados não publicados - como artigos submetidos, mas ainda não aceitos para publicação e comunicações pessoais, incluindo comunicações por e-mail - entre parênteses no texto. Se houver mais de três autores, cite apenas os três primeiros autores e use et al. Consulte a *Lista de revistas indexadas no Index Medicus* para abreviações de nomes de revistas ou acesse a lista em <http://www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lji.html> . As referências de amostra são fornecidas abaixo:

Artigo de jornal

1. Rand NS, Dawson JM, Juliao SF, et al. Recrutamento de macrófagos in vivo por células do disco intervertebral murino. *J Spinal Disord.* 2001; 14: 339--342.

Capítulo de livro

2. Todd VR. Análise da informação visual: quadro de referência para a percepção visual. In: Kramer P, Hinojosa J, eds. *Quadros de referência para terapia ocupacional pediátrica* . Filadélfia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 1999: 205-256.

Livro inteiro

3. Kellman RM, Marentette LJ. *Atlas de Fixação Craniomaxilofacial* . Filadélfia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 1999.

Software

4. *Epi Info* [programa de computador]. Versão 6. Atlanta, GA: Centros para Controle e Prevenção de Doenças; 1994.

Revistas online

5. Friedman SA. Pré-eclâmpsia: uma revisão do papel das prostaglandinas. *Obstet Gynecol* [série online]. Janeiro 1988; 71: 22-37. Disponível em: BRS Information Technologies, McLean, VA. Acessado em 15 de dezembro de 1990.

Banco de dados

6. CANCERNET-PDQ [banco de dados online]. Bethesda, MD: Instituto Nacional do Câncer; 1996. Atualizado em 29 de março de 1996.

World Wide Web

7. Gostin LO. Uso de drogas e HIV / AIDS [*JAMA HIV / AIDS Web site*]. 1 ° de junho de 1996. Disponível em: <http://www.ama-assn.org/special/hiv/ethics>. Acessado em 26 de junho de 1997.

Figuras:

A) Criação de arte digital

1. Saiba mais sobre os requisitos de publicação para Arte Digital: <http://links.lww.com/ES/A42>
2. Crie, digitalize e salve sua arte e compare sua figura final com a Lista de verificação das diretrizes de arte digital (abaixo).
3. Faça upload de cada figura para o Gerente Editorial em conjunto com o texto e as tabelas do manuscrito.

B) Lista de verificação das diretrizes de arte digital

Aqui estão os princípios básicos a serem implementados antes de enviar sua arte digital:

- A arte deve ser salva como arquivos TIFF, EPS ou MS Office (DOC, PPT, XLS). Arquivos PDF de alta resolução também são aceitáveis.
- Corte qualquer espaço branco ou preto ao redor da imagem.
- Diagramas, desenhos, gráficos e outras artes de linha devem ser vetoriais ou salvos com uma resolução de pelo menos 1200 dpi. Se criado em um programa do MS Office, envie o arquivo nativo (DOC, PPT, XLS).
- Fotografias, radiografias e outras imagens em meio-tom devem ser salvas com uma resolução de pelo menos 300 dpi.
- Fotografias e radiografias com texto devem ser salvas como postscript ou com uma resolução de pelo menos 600 dpi.
- Cada figura deve ser salva e enviada como um arquivo separado. As figuras não devem ser incorporadas ao arquivo de texto manuscrito.

Lembrar:

- Cite figuras consecutivamente em seu manuscrito.
- Numere as figuras na legenda da figura na ordem em que são discutidas.
- Carregue as figuras consecutivamente no site do Editorial Manager e insira os números das figuras consecutivamente no campo Descrição ao carregar os arquivos.

Legendas das figuras: inclui legendas para todas as figuras. Devem ser breves e específicos, e devem aparecer em uma página separada do manuscrito após as referências. Use marcadores de escala na imagem para micrografias eletrônicas e indique o tipo de mancha usado.

Figuras coloridas: A revista aceita para publicação figuras coloridas que valorizam um artigo. Os autores que enviarem figuras coloridas receberão uma estimativa do custo para reprodução em cores. Se decidirem não pagar pela reprodução em cores, podem solicitar que as figuras sejam convertidas para preto e branco gratuitamente.

Tabelas: crie tabelas usando o recurso de criação e edição de tabelas de seu software de processamento de texto (por exemplo, Word, WordPerfect). Cite as tabelas consecutivamente no texto e numere-as nessa ordem. Cada tabela deve aparecer em uma página separada e deve incluir o título da tabela, cabeçalhos de coluna apropriados e legendas explicativas (incluindo definições de quaisquer abreviações usadas). Não incorpore tabelas no corpo do manuscrito. Eles devem ser autoexplicativos e devem complementar, ao invés de duplicar, o material do texto.

Relatos de casos:

Devido ao grande número de manuscritos que recebemos e ao espaço limitado para publicação, aceitaremos apenas relatos de casos que relatem ou confirmem uma observação totalmente nova ou interação medicamentosa.

Conteúdo Digital Suplementar

Conteúdo Digital Suplementar (SDC): Os autores podem enviar SDC via Editorial Manager para periódicos LWW que aprimoram o texto de seus artigos para serem considerados para publicação online. SDC pode incluir mídia padrão, como documentos de texto, gráficos, áudio, vídeo, etc. Na página Anexar Arquivos do processo de envio, selecione Áudio, Vídeo ou Dados Suplementares para seu arquivo enviado como o Item de Envio. Se um artigo com SDC for aceito, nossa equipe de produção criará uma URL com o arquivo SDC. O URL será colocado na frase de destaque do artigo. Os arquivos SDC não são copiados pela equipe da LWW, eles serão apresentados digitalmente

conforme enviados. Para obter uma lista de todos os tipos de arquivo disponíveis e instruções detalhadas, visite <http://links.lww.com/A142>.

Chamadas SDC:

Conteúdo digital suplementar deve ser citado consecutivamente no texto do manuscrito submetido. As citações devem incluir o tipo de material enviado (áudio, figura, tabela, etc.), ser claramente rotuladas como "Conteúdo digital complementar", incluir o número da lista sequencial e fornecer uma descrição do conteúdo suplementar. Todo o texto descritivo deve ser incluído na chamada, pois não aparecerá em nenhuma outra parte do artigo.

Exemplo:

Realizamos muitos testes sobre os graus de flexibilidade do cotovelo (veja o Vídeo, Conteúdo Digital Suplementar 1, que demonstra a flexibilidade do cotovelo) e achamos nossos resultados inconclusivos.

Lista de Conteúdo Digital Suplementar:

Uma lista de Conteúdo Digital Suplementar deve ser enviada ao final do arquivo do manuscrito. Inclua o número SDC e o tipo de arquivo do Conteúdo Digital Suplementar. Este texto será removido por nossa equipe de produção e não será publicado.

Exemplo:

Conteúdo Digital Suplementar 1. wmv

Requisitos de arquivo SDC:

Todos os tipos de arquivo aceitáveis são permitidos até 10 MBs. Para arquivos de áudio ou vídeo com mais de 10 MBs, os autores devem primeiro consultar o escritório do periódico para aprovação. Para obter uma lista de todos os tipos de arquivo disponíveis e instruções detalhadas, visite <http://links.lww.com/A142>.

Estilo: Estilo de manuscrito padrão de acordo com o *Manual de Estilo da Associação Médica Americana* (9ª edição), *Stedman's Medical Dictionary* (27ª edição) e *Merriam Webster's Collegiate Dictionary* (10ª edição) deve ser usada como referência padrão. Refira-se aos medicamentos e agentes terapêuticos por seus nomes genéricos ou químicos aceitos e não os abrevie. Use números de código apenas quando um nome genérico ainda não estiver disponível. Nesse caso, forneça o nome químico e uma figura que forneça a estrutura química do medicamento é necessária. Direitos autorais ou nomes comerciais de medicamentos devem ser escritos em maiúscula e colocados entre parênteses após o nome do medicamento. Os nomes e locais (cidade e estado nos EUA; cidade e país fora dos EUA) dos fabricantes de medicamentos, suprimentos ou equipamentos citados em um manuscrito são obrigados a cumprir a lei de marcas registradas e devem ser fornecidos entre parênteses. As unidades de medida devem ser expressas no sistema métrico e as temperaturas devem ser expressas em graus Celsius. As unidades convencionais devem ser escritas como unidades SI, conforme apropriado.