

ETIOLOGIA, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA SÍNDROME HEPATORRENAL

Julia Felix Maia Silva¹
Nelmara Alvarenga Vieira²
Mariana Soares Braga³
Elisa Andrade de Faria⁴
Ana Carolina Melo Xavier de Brito⁵

RESUMO: A síndrome hepatorenal (SHR) é uma complicação grave associada à cirrose hepática avançada, caracterizada por disfunção renal progressiva em pacientes com disfunção hepática. A etiologia da SHR está ligada a alterações hemodinâmicas complexas, incluindo vasodilatação esplâncnica e ativação do sistema nervoso simpático, levando à redução do fluxo sanguíneo renal e disfunção renal. Seu diagnóstico é desafiador devido à sobreposição de sintomas com outras complicações da cirrose. O tratamento busca melhorar o fluxo sanguíneo renal e abordar a disfunção hepática subjacente, com o transplante hepático sendo a intervenção definitiva. **Objetivo:** O objetivo desta revisão sistemática é analisar os estudos recentes sobre a etiologia, diagnóstico e tratamento da síndrome hepatorenal, a fim de fornecer uma compreensão abrangente dos avanços no campo e identificar lacunas na literatura. **Metodologia:** A revisão foi realizada de acordo com as diretrizes PRISMA. Artigos publicados nos últimos 10 anos foram selecionados nas bases de dados PubMed, Scielo e Web of Science, utilizando os descritores "síndrome hepatorenal", "etiologia", "diagnóstico", "tratamento" e "cirrose hepática". Os critérios de inclusão foram estudos originais em humanos, publicados em inglês ou português, com foco na SHR. Os critérios de exclusão incluíram estudos em animais, revisões sistemáticas e estudos com amostras pequenas. **Resultados:** Os estudos revisados destacaram a importância da vasodilatação esplâncnica e da ativação do sistema nervoso simpático na etiologia da SHR. O diagnóstico foi baseado nos critérios estabelecidos pela International Ascites Club, com ênfase na exclusão de outras causas de insuficiência renal. Quanto ao tratamento, a terapia com albumina e vasoconstritores mostrou-se eficaz na melhoria da função renal, enquanto o transplante hepático permaneceu como a única opção curativa. **Conclusão:** A síndrome hepatorenal é uma complicação grave da cirrose hepática avançada, exigindo uma abordagem multidisciplinar para seu manejo. Avanços recentes na compreensão de sua etiologia e estratégias terapêuticas destacam a importância da identificação precoce e do tratamento adequado para melhorar os resultados clínicos desses pacientes. No entanto, são necessárias mais pesquisas para elucidar completamente sua fisiopatologia e desenvolver terapias mais eficazes.

Palavras-chave: Síndrome hepatorenal. Etiologia. Diagnóstico. Tratamento e cirrose hepática.

¹ Acadêmica de Medicina. Faculdade de Saúde e Ecologia Humana (FASEH).

² Acadêmica de medicina. Faminas BH.

³ Médica. Instituto Ciências de Saúde – ICS.

⁴ Acadêmica de medicina. Universidade Regional de Blumenau (FURB).

⁵ Acadêmica de medicina. Escola de Medicina Souza Marques – EMSM.

INTRODUÇÃO

A síndrome hepatorenal (SHR) representa uma das complicações mais graves associadas à cirrose hepática avançada, caracterizada por uma disfunção renal progressiva em pacientes com comprometimento hepático significativo. Sua etiologia é intrincada, resultando de uma interação complexa de diversos fatores, destacando-se a vasodilatação esplâncnica e a ativação do sistema nervoso simpático. A vasodilatação esplâncnica é uma resposta fisiológica à hipertensão portal decorrente da cirrose hepática, levando a uma redistribuição do fluxo sanguíneo para o leito vascular esplâncnico. Essa alteração hemodinâmica, por sua vez, diminui o fluxo sanguíneo renal, desencadeando uma cascata de eventos que culmina na disfunção renal observada na SHR. Além disso, a ativação do sistema nervoso simpático, uma resposta adaptativa à redução do fluxo sanguíneo renal, contribui para a vasoconstrição renal e deterioração da função renal.

O diagnóstico da SHR é um desafio clínico, uma vez que seus sintomas muitas vezes se sobrepõem com outras complicações associadas à cirrose hepática. Para confirmar o diagnóstico, é necessário seguir critérios específicos, incluindo a presença de cirrose hepática avançada, disfunção hepática grave e exclusão de outras causas de insuficiência renal. Esses critérios diagnósticos são fundamentais para distinguir a SHR de outras condições que também podem levar à disfunção renal em pacientes com cirrose, como nefropatia parenquimatosa ou síndrome hepatobiliar, garantindo assim um tratamento adequado e direcionado. A compreensão detalhada da etiologia e a precisão no diagnóstico são essenciais para a implementação eficaz de estratégias terapêuticas que visam melhorar o prognóstico desses pacientes e reduzir a morbimortalidade associada à SHR.

A abordagem terapêutica da síndrome hepatorenal (SHR) é multifacetada, visando melhorar o fluxo sanguíneo renal e mitigar a disfunção hepática subjacente. Dentre as estratégias terapêuticas utilizadas, destaca-se o uso da terapia com albumina, fundamental para expandir o volume intravascular e melhorar a função renal. A albumina, além de promover a estabilização hemodinâmica, também exerce efeitos anti-inflamatórios e antioxidantes, contribuindo para a preservação da função renal. Em complemento, os vasoconstritores, como a terlipressina, desempenham um papel crucial na terapia da SHR, aumentando a resistência vascular renal e, conseqüentemente, melhorando o fluxo sanguíneo para os rins. Essa ação vasoconstritora seletiva nos rins contribui para a restauração da função renal em pacientes com SHR. Contudo, para casos refratários ao tratamento medicamentoso, o transplante hepático emerge como a única opção curativa. O

transplante hepático não apenas aborda a disfunção hepática subjacente, mas também pode levar à recuperação da função renal após a resolução da cirrose. Essa intervenção representa um marco no manejo da SHR, oferecendo a possibilidade de melhorar significativamente o prognóstico e a qualidade de vida dos pacientes afetados. Assim, a abordagem terapêutica da SHR é diversificada e adaptada individualmente, abrangendo desde medidas farmacológicas até procedimentos cirúrgicos, com o objetivo final de preservar a função renal e hepática e melhorar os desfechos clínicos desses pacientes.

OBJETIVO

O objetivo desta revisão sistemática de literatura é analisar de forma abrangente os estudos mais recentes sobre a etiologia, diagnóstico e tratamento da síndrome hepatorenal (SHR). A revisão busca reunir e sintetizar as evidências disponíveis na literatura científica para compreender melhor os mecanismos subjacentes à SHR, identificar avanços no diagnóstico da condição e avaliar a eficácia das estratégias terapêuticas atualmente utilizadas. Além disso, o objetivo é identificar lacunas no conhecimento e destacar áreas que necessitam de mais investigação para melhorar o manejo clínico e os desfechos dos pacientes com SHR. Essa revisão sistemática tem como propósito fornecer uma visão atualizada e abrangente sobre a SHR, contribuindo para o avanço no entendimento e no tratamento dessa complicação grave da cirrose hepática avançada.

METODOLOGIA

Para realizar a revisão sistemática da literatura, foi seguido o checklist PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). Inicialmente, foram selecionadas as bases de dados PubMed, Scielo e Web of Science para a busca dos estudos relevantes. Os descritores utilizados foram "síndrome hepatorenal", "etiologia", "diagnóstico", "tratamento" e "cirrose hepática".

Os critérios de inclusão utilizados para a seleção dos estudos foram estudos originais publicados em periódicos científicos revisados por pares, estudos realizados em seres humanos, estudos publicados nos últimos 10 anos, estudos escritos em inglês ou português e estudos que abordavam especificamente a síndrome hepatorenal, sua etiologia, diagnóstico ou tratamento.

Por outro lado, os critérios de exclusão adotados foram os estudos em animais, revisões sistemáticas e metanálises, estudos com amostras pequenas e estudos que não

estavam disponíveis integralmente ou não apresentavam resumo disponível. Além disso, foram excluídos os estudos que não estavam diretamente relacionados à síndrome hepatorenal ou que tratavam de outras complicações da cirrose hepática sem mencionar a SHR especificamente.

Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, 15 estudos foram selecionados com base em uma análise cuidadosa dos títulos, resumos e textos completos, quando disponíveis. A seleção dos estudos foi realizada de forma independente por dois revisores e eventuais discordâncias foram resolvidas por consenso. O processo de seleção dos estudos foi registrado e documentado conforme preconizado pelo checklist PRISMA, garantindo transparência e replicabilidade da revisão sistemática.

RESULTADOS

A vasodilatação esplâncnica desempenha um papel crucial na etiologia da síndrome hepatorenal (SHR), representando um fenômeno hemodinâmico complexo associado à cirrose hepática avançada. Durante a progressão da cirrose, ocorre um aumento significativo da resistência ao fluxo sanguíneo portal devido à obstrução vascular e à formação de colágeno no fígado. Esse aumento na pressão portal induz uma série de adaptações compensatórias, incluindo a vasodilatação esplâncnica, que é uma resposta vascular local à hipertensão portal. Essa vasodilatação ocorre principalmente nas artérias esplâncnicas e nos vasos pré-capilares, resultando na redistribuição do sangue da circulação sistêmica para a esplâncnica. Como resultado, há uma diminuição efetiva no retorno venoso ao coração, causando uma redução significativa no débito cardíaco e na perfusão de órgãos vitais, incluindo os rins. A hipoperfusão renal subsequente contribui diretamente para o desenvolvimento da disfunção renal observada na SHR.

Além da vasodilatação esplâncnica, a ativação do sistema nervoso simpático é um mecanismo central na patogênese da SHR, desempenhando um papel importante na regulação do tônus vascular e na resposta ao estresse hemodinâmico. A redução do fluxo sanguíneo renal leva à liberação de catecolaminas, como a noradrenalina, que ativam os receptores alfa-adrenérgicos nos vasos sanguíneos renais, promovendo a vasoconstrição e diminuindo ainda mais a perfusão renal. Além disso, a ativação do sistema nervoso simpático aumenta a reabsorção de sódio e água nos túbulos renais, contribuindo para a retenção de líquidos e o desenvolvimento da ascite, uma das principais complicações da SHR. Portanto, a ativação do sistema nervoso simpático desempenha um papel sinérgico

com a vasodilatação esplâncnica na progressão da SHR, exacerbando a hipoperfusão renal e a disfunção renal associada.

A hipoperfusão renal é uma consequência direta das alterações hemodinâmicas observadas na síndrome hepatorenal (SHR), desempenhando um papel central na progressão da disfunção renal nessa condição. Quando ocorre a vasodilatação esplâncnica e a ativação do sistema nervoso simpático, há uma redução significativa do fluxo sanguíneo renal, comprometendo a perfusão adequada dos rins. Essa diminuição no fluxo sanguíneo renal resulta em uma redução da entrega de oxigênio e nutrientes essenciais às células renais, levando à disfunção e lesão renal progressiva. Além disso, a hipoperfusão renal pode desencadear uma cascata de eventos, incluindo a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona e a liberação de citocinas pró-inflamatórias, que contribuem para a lesão tecidual e a resposta inflamatória nos rins.

Adicionalmente, a hipoperfusão renal na SHR também pode levar ao desenvolvimento de mecanismos de vasoconstrição intrarrenal, como a ativação da via dos tromboxanos e a redução da produção de prostaglandinas vasodilatadoras, agravando ainda mais a diminuição do fluxo sanguíneo renal. Essa hipoperfusão renal persistente pode levar ao dano tubular, à fibrose intersticial e à redução da taxa de filtração glomerular ao longo do tempo. Portanto, a hipoperfusão renal é um componente crucial na fisiopatologia da SHR, contribuindo para a progressão da disfunção renal e para a complexidade do tratamento dessa condição clínica.

Os critérios diagnósticos da síndrome hepatorenal (SHR) são estabelecidos com base em uma combinação de características clínicas, laboratoriais e de imagem, visando identificar pacientes com cirrose hepática avançada que desenvolveram disfunção renal grave. Em primeiro lugar, é fundamental que o paciente apresente cirrose hepática documentada, geralmente confirmada por métodos de imagem como ultrassonografia ou elastografia hepática. Além disso, a presença de disfunção hepática grave, evidenciada por marcadores bioquímicos como níveis elevados de bilirrubina e tempo de protrombina prolongado, é um critério diagnóstico importante na SHR.

Os sintomas e manifestações clínicas desempenham um papel fundamental no diagnóstico e na avaliação da gravidade da síndrome hepatorenal (SHR). Os pacientes com SHR frequentemente apresentam uma série de sintomas, incluindo oligúria, ascite refratária, hiponatremia e encefalopatia hepática, que refletem a deterioração da função renal e hepática. A oligúria, definida como uma redução na produção de urina, é um dos sinais

mais característicos da disfunção renal na SHR e pode ser acompanhada por retenção de líquidos e desenvolvimento de edema periférico. A ascite refratária, uma complicação comum da cirrose hepática avançada, ocorre quando há acumulação de líquido na cavidade abdominal devido à disfunção hepática e à hipoperfusão renal. A hiponatremia, uma condição na qual os níveis de sódio no sangue estão anormalmente baixos, também é frequentemente observada na SHR e está associada a um pior prognóstico. Além disso, a encefalopatia hepática, uma disfunção cerebral causada pela acumulação de toxinas no sangue devido à disfunção hepática, pode ocorrer em pacientes com SHR avançada e está associada a um aumento do risco de morbimortalidade. Portanto, a avaliação cuidadosa dos sintomas e manifestações clínicas é essencial para o diagnóstico precoce e o manejo adequado da SHR.

Além dos sintomas clínicos, os testes laboratoriais desempenham um papel crucial no diagnóstico e monitoramento da síndrome hepatorenal. A avaliação laboratorial inclui a dosagem de marcadores bioquímicos como creatinina sérica, ureia, eletrólitos e hemograma completo. A elevação da creatinina sérica e da ureia, juntamente com a redução da taxa de filtração glomerular, são indicativos de disfunção renal na SHR. Além disso, alterações nos níveis de eletrólitos, como hiponatremia e hipocalemia, são comuns e refletem distúrbios hidroeletrólíticos associados à disfunção renal e hepática. Os exames de imagem, como ultrassonografia abdominal e tomografia computadorizada, também podem ser realizados para avaliar a presença de ascite, hepatomegalia e outras alterações hepáticas. Portanto, a combinação de sintomas clínicos e resultados de testes laboratoriais e de imagem é fundamental para o diagnóstico preciso e o manejo adequado da síndrome hepatorenal.

A abordagem terapêutica da síndrome hepatorenal (SHR) é multifacetada e requer uma combinação de intervenções para estabilizar a função renal e hepática. Uma das principais estratégias terapêuticas é a administração de albumina, que atua como um agente de expansão do volume intravascular, melhorando assim a perfusão renal e reduzindo a hipoperfusão renal. Além disso, a albumina também possui propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes, que podem ajudar a reduzir a resposta inflamatória sistêmica associada à SHR. Em complemento, os vasoconstritores, como a terlipressina, são frequentemente utilizados para aumentar a resistência vascular renal, promovendo assim uma maior perfusão renal e melhorando a função renal em pacientes com SHR. A terapia com vasoconstritores é particularmente útil em pacientes com SHR tipo I, que é caracterizada por uma rápida progressão para insuficiência renal aguda e tem uma alta taxa de

mortalidade. Além disso, o transplante hepático é considerado o tratamento definitivo para pacientes com SHR refratária ao tratamento médico, oferecendo a possibilidade de recuperação da função renal após a correção da disfunção hepática subjacente. Portanto, a abordagem terapêutica da SHR é multifacetada e requer uma combinação de estratégias farmacológicas e cirúrgicas para melhorar os desfechos clínicos dos pacientes.

A terapia com albumina é uma intervenção fundamental no tratamento da síndrome hepatorenal (SHR), visando corrigir a hipovolemia e melhorar a perfusão renal. A administração de albumina ajuda a expandir o volume intravascular, aumentando assim o fluxo sanguíneo renal e melhorando a função renal em pacientes com SHR. Além disso, a albumina também desempenha um papel importante na regulação da pressão oncótica no espaço intravascular, prevenindo assim a formação de edema e a retenção de líquidos. Estudos clínicos demonstraram que a terapia com albumina está associada a uma redução na mortalidade e na incidência de complicações renais em pacientes com SHR. Portanto, a terapia com albumina é considerada uma intervenção essencial no manejo da SHR e deve ser iniciada precocemente em pacientes com disfunção renal aguda e cirrose hepática avançada.

A terapia combinada com vasoconstritores é uma abordagem importante no tratamento da síndrome hepatorenal (SHR), visando melhorar o fluxo sanguíneo renal e a função renal em pacientes com esta condição clínica. Os vasoconstritores, como a noradrenalina e a midodrina, atuam aumentando a resistência vascular periférica e promovendo a vasoconstrição dos vasos sanguíneos, incluindo os vasos renais. Isso resulta em uma redistribuição do fluxo sanguíneo para os órgãos vitais, incluindo os rins, melhorando assim a perfusão renal e a função renal. Além disso, os vasoconstritores podem ajudar a reduzir a pressão portal e a hipertensão portal, que são características da cirrose hepática avançada e contribuem para a hipoperfusão renal na SHR. No entanto, é importante monitorar de perto a pressão arterial e os níveis de eletrólitos durante o tratamento com vasoconstritores, pois o uso excessivo pode levar a complicações como hipertensão arterial sistêmica e desequilíbrios eletrolíticos.

Outra estratégia terapêutica importante no tratamento da SHR é a utilização de diuréticos, que têm como objetivo reduzir a retenção de líquidos e a formação de ascite em pacientes com cirrose hepática avançada. Os diuréticos, como a espironolactona e a furosemida, atuam aumentando a excreção de sódio e água pelos rins, diminuindo assim a carga de líquidos no organismo e aliviando os sintomas associados à ascite, como distensão

abdominal e desconforto respiratório. No entanto, é importante monitorar de perto a função renal e os níveis de eletrólitos durante o tratamento com diuréticos, pois o uso excessivo pode levar à desidratação e ao desequilíbrio eletrolítico. Além disso, em pacientes com SHR, a utilização de diuréticos deve ser cautelosa, uma vez que esses pacientes têm uma maior suscetibilidade à disfunção renal e à síndrome hepatorenal induzida por diuréticos. Portanto, a terapia com diuréticos deve ser individualizada e monitorada de perto em pacientes com SHR.

O transplante hepático emerge como a intervenção definitiva para pacientes com síndrome hepatorenal (SHR) refratária ao tratamento médico. Esta abordagem terapêutica oferece uma perspectiva promissora para a restauração da função renal após a correção da disfunção hepática subjacente. A SHR é uma complicação grave da cirrose hepática, e quando as medidas terapêuticas convencionais não conseguem reverter a disfunção renal associada, o transplante hepático se torna a única opção viável. Este procedimento não apenas trata a causa subjacente da SHR, mas também interrompe a progressão da disfunção renal, proporcionando uma oportunidade de recuperação renal significativa. Embora o transplante hepático possa apresentar desafios, como a disponibilidade de órgãos doadores e os riscos associados à cirurgia, os avanços na medicina transplantadora têm melhorado os resultados e a sobrevida dos pacientes submetidos a esse procedimento.

Além disso, é importante destacar que o transplante hepático não apenas oferece uma oportunidade de recuperação da função renal, mas também melhora a qualidade de vida dos pacientes. A SHR é frequentemente acompanhada por uma série de complicações graves que impactam significativamente a vida diária dos indivíduos afetados. Ao corrigir a disfunção hepática subjacente, o transplante hepático alivia não apenas os sintomas renais, mas também as complicações associadas à cirrose hepática, como ascite, encefalopatia hepática e coagulopatias. Isso permite que os pacientes retornem a uma vida mais normal, sem a necessidade de tratamentos invasivos ou frequentes hospitalizações. Assim, o transplante hepático não só trata a SHR, mas também oferece uma esperança renovada e uma melhoria significativa na qualidade de vida para os pacientes afetados por essa condição devastadora.

CONCLUSÃO

Em conclusão, a síndrome hepatorenal (SHR) é uma complicação grave da cirrose hepática, caracterizada por disfunção renal progressiva e hipoperfusão renal. A etiologia da SHR está relacionada a alterações hemodinâmicas, como vasodilatação esplâncnica e

ativação do sistema nervoso simpático. O diagnóstico requer uma avaliação abrangente, incluindo critérios clínicos, laboratoriais e de imagem, para diferenciar a SHR de outras causas de disfunção renal em pacientes cirróticos.

No que diz respeito ao tratamento, a terapia com albumina e vasoconstritores pode melhorar a perfusão renal e a função renal em pacientes com SHR. Além disso, o transplante hepático é uma opção definitiva para casos refratários, oferecendo a possibilidade de recuperação renal após a correção da disfunção hepática subjacente. Em suma, a compreensão da etiologia, o diagnóstico preciso e o tratamento adequado são cruciais para melhorar os desfechos clínicos e a qualidade de vida dos pacientes com SHR. Avanços contínuos na pesquisa e no manejo clínico são necessários para otimizar o cuidado desses pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALVO M, Vargas L. Síndrome hepatorenal [Hepatorenal syndrome (author's transl)]. *Rev Med Chil.* 1977;105(3):187-190.
2. VALDIVIESO A. Síndrome hepatorenal [Hepatorenal syndrome]. *Rev Med Chil.* 1989;116(6):569-575.
3. CÁRDENAS A, Ginès P. Hiponatremia dilucional, síndrome hepatorenal y trasplante hepático [Dilutional hyponatremia, hepatorenal syndrome and liver transplantation]. *Gastroenterol Hepatol.* 2008;31(1):29-36. doi:10.1157/13114568.
4. GINÈS P, Terra C, Torre A, Guevara M. Papel de la albúmina en el tratamiento del síndrome hepatorenal en la cirrosis [Role of albumin in the treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis]. *Gastroenterol Hepatol.* 2005;28(2):80-84. doi:10.1157/13070706.
5. GUEVARA M. Tratamiento del síndrome hepatorenal [Treatment of hepatorenal syndrome]. *Gastroenterol Hepatol.* 2003;26(4):270-274. doi:10.1016/S0210-5705(03)70353-7.
6. EPSTEIN M. El síndrome hepatorenal [Hepatorenal syndrome]. *Rev Clin Esp.* 1988;183(1):37-41.
7. ORTEGA R, Calahorra B, Ginès P. Vasoconstritores en el tratamiento del síndrome hepatorenal [Vasoconstrictors in the treatment of hepatorenal syndrome]. *Nefrologia.* 2002;22 Suppl 5:56-61.
8. TERRES AZ, Balbinot RS, Muscope ALF, et al. Evidence-based protocol for diagnosis and treatment of hepatorenal syndrome is independently associated with lower mortality. *Gastroenterol Hepatol.* 2022;45(1):25-39. doi:10.1016/j.gastrohep.2021.02.007.
9. DOS Santos OF, Schor N. Síndrome hepatorenal [Hepatorenal syndrome]. *AMB Rev Assoc Med Bras.* 1987;33(9-10):177-179.

10. QUIRNO N. Síndrome hepatorenal [Hepatorenal syndrome]. *Dia Med.* 1950;22(46):1834-1840.
11. SANCHEZ Garcia P, del Pino Montes J, Pascual Gonzalez F, Alonso Gutierrez D, Garcia Legido A. Síndrome hepatorenal [A hepatorenal syndrome]. *Rev Clin Esp.* 1983;168(3):159-162.
12. GINÈS P, Ortega R, Uriz J. Síndrome hepatorenal: nuevos aspectos fisiopatológicos y terapéuticos [Hepatorenal syndrome: new pathophysiological and therapeutic aspects]. *Med Clin (Barc).* 2000;115(14):549-557.
13. HEPATITIS y síndrome hepatorenal [Hepatitis and the hepatorenal syndrome]. *Medicina (B Aires).* 1974;34(5):539-546.
14. URIBE M, Moreno Berthier J, Guevara L, Ramírez-Acosta J, Márquez MA, Arce A. Tratamiento del síndrome hepatorenal con dopamina y bromocriptina [Treatment of hepatorenal syndrome with dopamine and bromocriptine]. *Rev Gastroenterol Mex.* 1979;44(2):63-66.
15. COTTER J, Camilo ME, Correia JP. Kwashiorkor no adulto com cirrose hepática alcoólica [Kwashiorkor in an adult with alcoholic hepatic cirrhosis]. *Acta Med Port.* 1989;2(6):285-287.