Gastroenterologia e Hepatologia
Edição VIII

Capítulo 14

SÍNDROME HEPATORRENAL

ADRIELY OLIVEIRA QUINTELA[1]
ANA GABRIELA PONTE FARIAS[1]
ARTHUR MENEZES DA SILVA[1]
BRUNA BEATRIZ DE SOUSA VASCONCELOS[1]
CARLOS YURI MONTEIRO DE PAIVA[1]
CAUÃ FERREIRA CÂMARA[1]
DAVI CASTRO FREIRE[1]
ETTORE CARVALHO LOPES CEZAR[1]
GUILHERME ROLIM SANTA CRUZ[1]
IURE JONNES BOTAFOGO DAMASCENO BATISTA SANTOS[1]
JOSÉ NILO DE LIMA FILHO[1]
LEONARDO VICTOR DE SOUZA RIBEIRO[1]
MATHEUS DO SANTOS CARVALHO[1]
LARA BURLAMAQUI VERAS[2]
ANNYA COSTA ARAÚJO DE MACEDO GOES[3]

1. Discente - Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará (UFC).
2. Docente - Departamento de Cirurgia, Serviço de Coloproctologia, Universidade Federal do Ceará (UFC).
3. Docente - Departamento de Cirurgia, Serviço de Cirurgia Digestiva, Universidade Federal do Ceará (UFC).

Palavras-chave:
Síndrome hepatorrenal; Cirrose; Insuficiência renal.

doi 10.59290/978-65-6029-131-7.14

INTRODUÇÃO

A síndrome hepatorrenal (SHR) em pacientes com cirrose hepática representa uma das complicações mais graves, sendo responsável por uma elevada taxa de mortalidade quando não identificada e tratada de forma imediata e apropriada (TARIQ & SINGAL, 2020). Ela se manifesta pelo desenvolvimento de alterações hemodinâmicas, como hipoperfusão renal, devido ao aumento do fluxo sanguíneo esplâncnico, resultando em uma redução no volume central, no fluxo sanguíneo renal e na taxa de filtração glomerular (TFG) (JUNG & CHANG, 2023). Além disso, conforme Adebayo e Wong (2023) há uma cascata inflamatória na SHR, uma vez que a hipertensão portal hepática aumenta a translocação bacteriana e toxinas, acentuando a disfunção da microcirculação renal, formação de microtrombos, estresse oxidativo tubular renal e dano tubular. Essas alterações fisiológicas combinadas com a hipoalbuminemia decorrente da redução da função sintética do fígado levam à retenção de sódio e água, manifestando-se como ascite e edema e configurando o estágio para desenvolvimento de lesão renal aguda (LRA) e SHR (TARIQ & SINGAL, 2020).

O objetivo deste estudo foi analisar os estudos recentes sobre epidemiologia, fisiopatologia, diagnóstico, tratamento e prognóstico da síndrome hepatorrenal, com o intuito de compreender os avanços na pesquisa dessa condição na literatura.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão sistemática realizada no período de março a maio de 2024, por meio de análise de artigos encontrados nas bases eletrônicas de dados: SciELO, ScienceDirect, PubMed e Google Acadêmico. Foram utilizados os descritores “síndrome hepatorrenal”, “cirrose hepática” e “insuficiência renal”. Desta busca, foram encontrados 40 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas inglês, português e espanhol, publicados no período de 2004 a 2024 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo revisão, disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção, restaram 30 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: epidemiologia, etiologia, anatomia, fisiopatologia, classificação, apresentação clínica e fatores precipitantes, diagnóstico, tratamento, complicações, prognóstico e prevenção.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Etiologia e epidemiologia

A SHR representa uma manifestação severa de lesão renal aguda, tipicamente observada em indivíduos com cirrose hepática em estágio avançado. Além disso, é uma complicação comum em casos de insuficiência hepática aguda fulminante e hepatite alcoólica aguda. Dentro do espectro da LRA, a SHR se destaca como um fenótipo que surge em pacientes com cirrose em estágio avançado, marcado por uma diminuição do fluxo sanguíneo renal que não é corrigida pela expansão do volume (FRANCOZ *et al.*, 2019).

A LRA é uma das complicações mais graves da cirrose, ocorrendo em até 50% dos pa-

cientes hospitalizados, e tem sido associada a maior mortalidade, a qual aumenta com a gravidade da LRA (FRANCOZ *et al.,* 2019). Ademais, a LRA também é uma das complicações mais comuns da cirrose descompensada, com uma frequência de 20 a 50% em pacientes cirróticos internados no hospital, por complicações da doença, e 50% dos pacientes cirróticos que morrem a desenvolvem. Aproximadamente 20% dos pacientes com cirrose avançada desenvolverão SHR após o primeiro ano de diagnóstico e 40% desenvolverão durante os próximos 5 anos. A LRA associada à cirrose representa 15 a 30% de todos os casos de injúria renal aguda (IRA), sendo, inclusive, o tipo de IRA caracterizado pelo pior prognóstico (OJEDA-YUREN *et al.,* 2021). A LRA devido à SHR representa de 11 a 20% de todos os casos de LRA. Essa condição está ligada a um risco elevado de mortalidade, visto que entre 2 e 31% dos pacientes com cirrose hospitalizados com LRA não conseguem sobreviver à internação. As taxas de mortalidade aos 1 e 12 meses nestes pacientes são relatadas como sendo de 58% e 63%, respectivamente (AMIN *et al.,* 2019).

Anatomia e fisiopatologia

O sistema venoso portal compreende um conjunto de veias responsáveis por drenar o sangue proveniente da região do trato gastrointestinal, baço, pâncreas e vesícula biliar. A veia porta surge da confluência das veias esplênica e mesentérica superior. Ao atingir o hilo hepático, a veia porta bifurca-se em dois ramos: um direito, irrigando o lobo hepático direito, e outro esquerdo, fornecendo sangue aos lobos esquerdo, caudado e quadrado do fígado. As veias esplênicas têm sua origem no hilo esplênico e se unem às veias gástricas curtas, formando a veia esplênica principal. A veia mesentérica inferior drena o cólon esquerdo e o reto, geralmente se unindo ao terço médio da veia esplênica. A veia gástrica esquerda, em geral, desemboca na veia porta em sua origem, embora também possa se conectar à veia esplênica. Por sua vez, a veia mesentérica superior é formada por tributárias que drenam o lado direito do cólon, intestino delgado e cabeça do pâncreas. O sangue portal é transportado pelos ramos terminais da veia porta até os sinusoides hepáticos e, a partir destes, para as veias centrolobulares, que, por fim, desembocam nas veias hepáticas. Estas, por sua vez, conectam-se à veia cava inferior. A pressão portal normal situa-se entre 5 e 10 mmHg, sendo considerada hipertensão portal quando há um aumento persistente da pressão acima desses níveis (MARTINELLI, 2004).

Conforme Iwakiri e Trebicka (2021), a cirrose hepática é um processo de cicatrização patológica, irreversível em seus estágios avançados, e que cursa com complicações críticas, como a hipertensão portal, que ocorre por consequência do aumento da resistência vascular intra-hepática devido à desregulação das células endoteliais sinusoidais e células estreladas hepáticas, frequentemente decorrentes de doenças hepáticas crônicas, culminando em alterações hemodinâmicas do sistema de drenagem da veia porta e consequentes distúrbios da circulação sistêmica.

Nesse contexto, a SHR é uma condição que surge como complicação da cirrose hepática avançada, manifestada por um aumento do fluxo sanguíneo na região esplâncnica, um estado de hiperdinamismo circulatório, hipovolemia central, ativação de sistemas vasoconstritores e consequente vasoconstrição renal intensa, resultando em redução da taxa de filtração glomerular (FRANCOZ *et al.,* 2019). A cirrose hepática induz um aumento na resistência vascular intra-hepática, entretanto, promove vasodilatação na circulação esplâncnica

devido à elevada produção de agentes vasodilatadores, como óxido nítrico, monóxido de carbono, prostaciclinas e endocanabinóides. Esta vasodilatação sistêmica resulta na diminuição da eficácia do volume sanguíneo arterial (EABV) e pressão arterial sistêmica. À medida que a doença hepática avança, a redução no débito cardíaco frequentemente precede o desenvolvimento da SHR, enquanto a resistência vascular periférica permanece estável. Tais descobertas sugerem a contribuição da cardiomiopatia cirrótica na patogênese da síndrome hepatorrenal (SIMONETTO *et al.*, 2020).

Vias vasoconstritoras sistêmicas, como o sistema renina-angiotensina-aldosterona, sistema nervoso simpático e vasopressina, são ativadas para compensar o EABV reduzido. Isso resulta em retenção de sódio, diminuição da excreção de água livre e solutos, e vasoconstrição, levando à redução do fluxo sanguíneo renal. Em estágios iniciais, os rins conseguem manter uma taxa de filtração glomerular normal devido ao efeito vasodilatador das prostaglandinas renais (prostaglandina I2 e prostaglandina E2) nas arteríolas renais aferentes. No entanto, à medida que a doença hepática progride, e devido a medicamentos como anti-inflamatórios não esteroidais que inibem a síntese de prostaglandinas, a fração de filtração é reduzida, predispondo à LRA (SIMONETTO *et al.*, 2020). Ademais, a elevada concentração de amônia na cirrose perturba o metabolismo de arginina, um aminoácido essencial para a síntese de óxido nítrico. A diminuição da disponibilidade de óxido nítrico na microcirculação renal favorece o comprometimento do fluxo sanguíneo renal, resultando em lesão renal isquêmica (SIMONETTO *et al.*, 2020).

Segundo Csak e Bernstein (2022), a cirrose hepática está associada a uma condição inflamatória sistêmica, com crescentes evidências indicando o papel da inflamação na patogênese da SHR. A presença de inflamação sistêmica está intimamente relacionada à gravidade da cirrose e à disfunção orgânica, incluindo insuficiência renal. Sabe-se que a descompensação aguda e o desenvolvimento da SHR são frequentemente desencadeados por infecções bacterianas, como a peritonite bacteriana espontânea (PBE) ou infecções do trato urinário (ITU). No entanto, a insuficiência renal pode persistir ou progredir mesmo após a resolução da infecção e pode ocorrer sem infecção ativa. A inflamação pode ser desencadeada por padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs), incluindo produtos bacterianos na presença ou ausência de infecção ativa, ou por padrões moleculares associados a danos (DAMPs) liberados durante danos teciduais. Na cirrose, o crescimento bacteriano excessivo, comprometimento do peristaltismo intestinal, disbiose e aumento da permeabilidade intestinal contribuem para a translocação bacteriana e o aumento dos níveis séricos de endotoxinas. Tanto os PAMPs quanto os DAMPs são reconhecidos por receptores de reconhecimento de padrões (PRRs), como os receptores *toll-like* (TLRs) ligados à membrana, os receptores de lectina do tipo C (CLRs) ou os receptores citoplasmáticos do tipo domínio de oligomerização de ligação a nucleotídeos (NLRs) e os receptores do tipo I do gene induzível pelo ácido retinóico (RIG-I). A ativação desses PRRs resulta na produção de diversas moléculas inflamatórias, incluindo várias citocinas e quimiocinas que causam tanto dano tecidual quanto disfunção circulatória.

Classificação

Na investigação diagnóstica, é necessário descartar choque, uso recente de drogas nefrotóxicas, assim como averiguar a presença de doenças que indiquem comprometimento renal

prévio. O número de casos de pacientes cirróticos por esteatose hepática não alcoólica tem crescido bastante, dessa forma, é cada vez mais comum a presença de doença renal do diabetes ou doença renal hipertensiva de forma concomitante. Outras etiologias também acometem simultaneamente rim e fígado, por exemplo, hepatite B e C, doença renal policística, amiloidose e esquistossomose.

Constata-se a ausência de lesão renal estrutural na ausência de proteinúria (> 500 mg) e de microhematúria (> 50 hemácias/campo), além da presença de ultrassom de rins e vias urinárias normais. Para o diagnóstico da SHR, é necessário que não haja resposta por 2 dias após a suspensão dos diuréticos e o início da reposição volêmica com albumina a 25% (1 g/kg/dia, máximo de 100 g/dia).

A SHR pode ser classificada em dois tipos:

1. Síndrome hepatorrenal tipo 1: atualmente definida como uma forma de injúria renal aguda, geralmente na presença de um fator precipitante (NADIM & GARCIA-TSAO, 2023). Acomete cerca de 25% dos pacientes hospitalizados com IRA pré-renal.

A injúria renal aguda é caracterizada pelo aumento da creatinina em 0,3 mg/dL em 48 horas ou aumento maior que 1.5 vezes o valor da creatinina basal em 7 dias ou débito urinário menor que 0,5 mL/kg/hora a partir de 6 horas (KHWAJA, 2012). É importante ressaltar que, nos pacientes cirróticos críticos, a alteração débito urinário é um critério bastante sensível e precoce (NADIM & GARCIA-TSAO, 2023).

Sugere-se também o uso do valor da fração de excreção de sódio na urina menor que 0,2%, sendo FeNa < 0,1% altamente preditivo (ANGELI *et al.*, 2019). O uso desse marcador laboratorial é útil, uma vez que pode ser feita uma distinção com causas túbulo-intersticiais, como necrose tubular aguda.

2. Síndrome hepatorrenal tipo 2: é uma forma de doença renal crônica nos pacientes cirróticos, com ascite refratária e hipertensão portal. Portanto, pode ser definida como uma taxa de filtração glomerular menor que 60 ml/min/1.73 m^2 por pelo menos 3 meses, na ausência de outra causa estrutural (STEVENS *et al.*, 2024). Em pacientes com disfunção renal há mais de uma semana, porém menos de 3 meses, além da estimativa da filtração glomerular, também pode ser utilizado o aumento da creatinina sérica em mais de 1,5 vezes o valor basal.

Apresentação clínica

A SHR pode se manifestar clinicamente de diversas formas, dependendo da gravidade da disfunção renal e das complicações associadas à cirrose hepática. Por exemplo, a principal característica clínica da SHR tipo 1 é a insuficiência renal aguda, enquanto a principal característica da SHR tipo 2 é a ascite refratária (CORRÊA *et al.*, 2023).

A SHR é caracterizada principalmente pela deterioração na função renal, havendo um aumento progressivo da creatinina sérica, que pode aumentar até 0,1 mg/dL (9 micromol/L) por dia. Na SHR tipo 1, por exemplo, pode haver um aumento de duas vezes, para um nível superior a 2,5 mg/dL, em um período menos que duas semanas, refletindo uma insuficiência renal grave nesses pacientes (RUNYON, 2024).

Vale destacar que a maioria dos pacientes apresenta sinais de doença hepática avançada, como icterícia, coagulopatia, encefalopatia hepática, desnutrição e edema. Ainda, um dos principais sinais, principalmente da SHR tipo 2, como já mencionado anteriormente, é a ascite refratária, devido a um conjunto de fatores como a baixa de excreção de sódio, a diminuição da taxa de filtração glomerular e os níveis

altos de aldosterona e norepinefrina (GUINÊS & SOLÀ, 2012).

Os pacientes com SHR também podem apresentar, dependendo da gravidade e duração, sintomas como oliguria, hiponatremia hipervolêmica e mínima proteinúria. Ainda, segundo Guinês e Solà (2012), aqueles com SHR tipo 1, além de insuficiência renal grave, apresentam sinais de intensa disfunção circulatória, refletida por hipotensão arterial e resistência vascular sistêmica baixa.

Fatores precipitantes

A SHR pode aparecer espontaneamente, mas pode surgir após um fator precipitante. Os fatores precipitantes são condições que podem iniciar ou agravar a disfunção renal em pacientes com cirrose hepática avançada.

As infecções bacterianas e, principalmente, a peritonite bacteriana espontânea são as principais causas de SHR (GUINÊS & SOLÀ, 2012). Outros precipitantes comuns na SHR são hepatite alcoólica, realização da paracentese de grande volume sem administração de albumina, drogas nefrotóxicas, perda de sangue gastrointestinal ou outras fontes de perda de líquidos, como diarreia excessiva (CORRÊA *et al.*, 2023).

Embora a diurese excessivamente rápida tenha sido muito mencionada como precipitante da SHR, os diuréticos não causam diretamente a SHR (RUNYON, 2024).

Diagnóstico e avaliação

Para realizar o diagnóstico da síndrome hepatorrenal, é necessário que o paciente cirrótico e com ascite apresente critérios para IRA, como aumento da creatinina em 0.3 mg/dl em 48h ou aumento de 50% da creatinina em relação a basal do paciente em uma semana, sem a presença de outras explicações para a IRA, como hipovolemia, choque, uso de drogas nefrotóxicas, alterações estruturais, obstruções no trato urinário, entre outros. Também é necessário que a proteinúria seja menor que 500 mg/24h, existência de menos de 50 hemácias por campo de grande aumento e que não tenha resposta à retirada de diuréticos, com aumento da volemia em conjunto com infusão de albumina 1 g/kg por dia, durante dois dias consecutivos. A síndrome hepatorrenal é, portanto, um diagnóstico de exclusão e está presente em 15 a 43% dos hepatopatas que apresentam IRA, enquanto a hipovolemia está presente em 27 a 50% e a necrose tubular aguda de 14 a 35%, dentro desse mesmo grupo de pacientes (BIGGINS *et al.*, 2021).

É importante ressaltar que a peritonite bacteriana espontânea e a doença renal crônica podem estar presentes previamente a um quadro de síndrome hepatorrenal, não impossibilitando esse diagnóstico. Nessas situações, o tratamento da SHR é feito concomitantemente ao da infecção (RUNYON, 2024).

Uma das etiologias de IRA que pode dificultar o diagnóstico da síndrome hepatorrenal é a necrose tubular aguda (NTA), em vista da semelhança em sua apresentação, entretanto, o aumento da creatinina na NTA tende a ser mais abrupto do que na SHR (RUNYON, 2024). Além disso, alguns estudos mostram que a fração de excreção de ureia pode auxiliar na diferenciação da origem da IRA, visto que a ureia se apresenta menor quando a causa é síndrome hepatorrenal (abaixo de 21%) e maior nos casos de necrose tubular aguda (maior que 33%) (GHALY *et al.*, 2021). Ademais, a fração de excreção de sódio também é útil nessa situação, com uma área sob a curva de 74,5% para diferenciar a IRA por síndrome hepatorrenal da IRA por outras causas (GOWDA *et al.*, 2022).

Outros marcadores urinários também são pesquisados para auxiliar no diagnóstico, sem

ainda serem realmente utilizados no cotidiano da prática clínica, como IL-8, o KIM-1 e NGAL, sendo este último o mais promissor em diferenciar a NTA. Ademais, segundo Allegretti (2023), o NGAL também é útil para prever a resposta do paciente ao tratamento com terlipressina.

Tratamento

Inicialmente, a etiologia da LRA deve ser identificada, a fim de excluir outras possíveis causas que não sejam a SHR (NADIM & GARCIA-TSAO, 2023). Feito isso, deve-se iniciar o tratamento o quanto antes, visto que a deterioração da função renal está associada a um maior índice de mortalidade. Recomenda-se também a retirada de diuréticos e fatores precipitantes de lesão renal, tratamento de infecções e expansão volêmica com albumina a depender do grau de LRA e das condições clínicas (SIMBRUNNER *et al.*, 2021; FRANCOZ *et al.*, 2019). Além disso, deve-se interromper a prescrição de betabloqueadores, principalmente para pacientes com pressão arterial média menor que 82 mmHg, para os quais o uso dessa droga está associado a maior mortalidade (RUNYON, 2024).

O tratamento farmacológico é baseado no uso de vasoconstritores combinados com albumina intravenosa, e tem o objetivo imediato de reverter a LRA e aumentar a pressão arterial média em aproximadamente 10 a 15 mmHg até um nível maior que 82 mmHg (RUNYON, 2024). Vale destacar que os níveis de creatinina sérica basal possuem relação inversa com as mudanças da pressão arterial induzida por esses fármacos (NADIM & GARCIA-TSAO, 2023).

A terlipressina é um análogo de vasopressina e é o vasoconstritor mais utilizado no mundo para o tratamento de SHR. Seu uso em combinação com albumina é a terapêutica de primeira escolha e tem uma taxa de resposta de 25 a 75% (FRANCOZ *et al.*, 2019). Esta droga pode ser administrada por bolus venoso ou infusão contínua, com eficácia semelhante. Efeitos adversos dessa substância incluem insuficiência respiratória por edema de pulmão, portanto, é essencial interromper a terlipressina e a albumina em caso de evidências clínicas de sobrecarga de volume intravascular, como anasarca, distensão jugular, hipoxemia, congestão pulmonar no raio-x de tórax ou elevação da pressão sistólica ventricular em ecocardiografia (NADIM & GARCIA-TSAO, 2023). A terapia deve ser mantida até uma resposta completa ou por até 14 dias em caso de nenhuma resposta ou resposta parcial ao tratamento, considerada como a diminuição menor que 25% da creatinina sérica (FRANCOZ *et al.*, 2019).

Segundo Arora *et al. (*2020), a norepinefrina intravenosa na dose de 0,5 a 3 mg/h é uma terapêutica alternativa que se mostrou efetiva em aumentar a pressão arterial e reverter a lesão renal em pacientes com SHR, entretanto, ainda apresenta resultados inferiores à terlipressina quanto a reversão do quadro, redução da necessidade de transplante renal e prognóstico. Além disso, de acordo com Nadim e Garcia-Tsao (2023), a terapia com noradrenalina necessita de condições de infusão em unidade de terapia intensiva. Uma outra opção, a combinação entre midodrina e octreotida, apresenta fraco efeito vasoconstritor, e estudos randomizados controlados têm mostrado menor eficácia desta combinação em comparação à primeira escolha no tratamento da SHR (NADIM & GARCIA-TSAO, 2023). Se o paciente estiver internado em UTI, o tratamento sugerido é com norepinefrina em combinação com albumina (RUNYON, 2024).

Conforme Runyon (2024), muitos pacientes que respondem ao tratamento farmacológi-

co continuam tendo hipotensão e ascite refratária. Nesses casos, a midodrina pode ser utilizada de forma contínua a fim de manter a pressão arterial média mais elevada, ou até o transplante hepático ou a resolução da lesão hepática. Por outro lado, em pacientes que não melhoraram a função renal em até 14 dias de tratamento farmacológico, a terapia com midodrina não tem efeito significativo.

Pacientes refratários ao tratamento farmacológico podem se beneficiar de procedimentos cirúrgicos, como o *shunt* porto-sistêmico intra-hepático (TIPS) e o transplante hepático. Estudos indicam que o TIPS pode ser capaz de melhorar a função renal de alguns pacientes a curto prazo por meio da distribuição da volemia e diminuição da pressão portal. Por outro lado, estudos têm demonstrado efeitos adversos associados a esse procedimento, como encefalopatia hepática, maior deterioração em pacientes com doença hepática avançada e risco de lesão renal associada ao contraste intravenoso, que frequentemente é necessário (FRANCOZ *et al.*, 2019; RUNYON, 2024). Portanto, são necessários mais estudos para consolidar a eficácia do TIPS no manejo de pacientes com SHR. Já o transplante de fígado é o tratamento de escolha para pacientes com a doença, e transplante simultâneo de fígado e rim pode ser uma opção para aqueles pacientes que apresentam uma disfunção renal prolongada, uma vez que a recuperação da função renal é menos provável nesses indivíduos. A terapia de substituição renal tem sido vista como uma ponte para o transplante hepático, mas esse tratamento para pacientes sem indicação de transplante de fígado é controverso e causa alta mortalidade (NADIM & GARCIA-TSAO, 2023).

Complicações

As complicações da SHR englobam:

1. Disfunção macrovascular: a hipertensão portal e a vasodilatação esplâncnica levam a uma diminuição do volume sanguíneo circulatório efetivo, desencadeando respostas compensatórias como ativação do sistema nervoso simpático e do sistema renina-angiotensina-aldosterona. Isso resulta em retenção de sódio e água, contribuindo para o desenvolvimento de ascite, edema e hiponatremia dilucional.
2. Inflamação sistêmica: fatores como infecções, sangramento gastrointestinal e translocação bacteriana contribuem para a inflamação sistêmica. Citocinas pró-inflamatórias, como fator de necrose tumoral alfa (TNF-α) e interleucinas, são liberadas, estimulando a produção de óxido nítrico e outros vasodilatadores, o que pode agravar a disfunção renal.
3. Disfunção microvascular: é importante ressaltar que a regulação positiva do receptor tipo 4 de Toll (TLR4) nos túbulos renais, indicando um papel da inflamação no dano tubular renal e na apoptose. Isso, associado à vasoconstrição renal, contribui para a disfunção renal aguda em pacientes com SHR.

Essas complicações ilustram a complexidade da fisiopatologia do SHR, que envolve não apenas disfunção macrovascular e microvascular, mas também inflamação sistêmica, culminando na progressão da disfunção renal em pacientes com cirrose hepática e hipertensão portal (AMADOR *et al.*, 2022).

Prognóstico

O prognóstico da SHR frequentemente permanece obscuro, caracterizado por uma gama de variáveis que podem influenciar de forma negativa ou positiva o desfecho do paciente. Estes fatores incluem a etiologia da insuficiência renal, modalidades terapêuticas empregadas, resposta fisiológica ao tratamento e a tipologia específica da SHR. Destaca-se que uma intervenção precoce e precisa no diagnós-

tico e no tratamento tende a favorecer um desfecho prognóstico mais favorável (LIMA *et al.*, 2019).

A disfunção renal associada à SHR pode ocasionar hiponatremia, uma condição caracterizada pela diminuição dos níveis séricos de sódio, com potencial agravamento do prognóstico. Este cenário clínico pode ser acentuado mediante a adoção de estratégias terapêuticas que incluem a administração de albumina, cuja eficácia reside na melhora da perfusão renal, desempenhando papel crucial na otimização do desfecho da SHR. Adicionalmente, a encefalopatia hepática pode ser manifestada em pacientes com SHR avançada, aumentando significativamente o risco de morbimortalidade (SILVA *et al.*, 2024). Outro aspecto crucial a ser considerado é a classificação da SHR, na qual pacientes classificados como Tipo I apresentam um prognóstico menos favorável em comparação aos do Tipo II, devido à natureza da doença. Pacientes do Tipo I caracterizam-se por uma rápida e progressiva deterioração da função renal, acompanhada de hiponatremia e distúrbios circulatórios, como hipotensão arterial (PAM < 70mmHg) e baixa resistência sistêmica, que, às vezes, pode ser erroneamente interpretada como choque séptico grave. Além disso, pacientes com SHR Tipo II podem progredir para o Tipo I ao longo do tempo (OCAMPO *et al.*, 2021).

A evidência de melhora prognóstica é destacada em pacientes submetidos a transplante hepático, onde até 70% dos indivíduos demonstram reversão do quadro de SHR. Esta reversão é acompanhada por uma significativa redução na progressão da disfunção renal, viabilizando a melhora da função renal mediante resolução da insuficiência hepática subjacente. O transplante hepático emerge como a intervenção primordial para a SHR quando outras modalidades terapêuticas falham em mitigar a disfunção renal associada. Além da resolução da SHR, o transplante hepático também se mostra eficaz na redução das complicações associadas à cirrose hepática descompensada, contribuindo para aprimorar a qualidade de vida do paciente (CORRÊA *et al.*, 2023).

Prevenção

A prevenção diligente de afecções hepáticas crônicas graves ou a implementação de medidas terapêuticas adequadas dessas afecções podem evitar que originem a síndrome hepatorrenal.

É necessário, então, prevenir a diminuição na perfusão renal, ocasionada por uma redução severa do volume circulante efetivo e ativação maciça do sistema endógeno vasoativo, culminando na vasoconstrição renal no contexto de vasodilatação arterial sistêmica e esplâncnica. Por conseguinte, é importante administrar fármacos que aumentem a expansão do volume plasmático, através da administração de albumina, de modo que previna a hipovolemia que acarreta a progressão do quadro clínico da SHR.

Em indivíduos com cirrose em estágio avançado, o tratamento destinado à prevenção da síndrome hepatorrenal passa por evitar toxinas renais e outros fatores que possam aumentar o risco de lesão renal aguda. Esta abordagem inclui ainda evitar o uso excessivo de diuréticos, evitar medicamentos nefrotóxicos (tais como anti-inflamatórios não esteroidais, inibidores da enzima conversora de angiotensina, e determinados antibióticos como fluoroquinolonas e cefalosporinas), bem como a prevenção de episódios de desidratação e hipovolemia (HASAN *et al.*, 2021).

Os fatores de risco frequentemente associados à SHR são inflamação sistêmica e distúrbios hemodinâmicos agudos, os quais podem ser desencadeados por precipitantes comuns

como, por exemplo, a peritonite bacteriana espontânea, outras infecções sistêmicas, a paracentese de grande volume sem administração de albumina, hepatite alcoólica, perda de sangue gastrointestinal ou outras fontes de depleção hídrica, como diarreia excessiva devido ao uso excessivo de lactulose.

Uma intervenção precoce e eficaz no combate a infecções potenciais associadas à SHR figura como uma das medidas mais indicadas para interromper a progressão da patologia. A Associação Europeia para o Estudo do Fígado (EASL) recomenda a administração de vasoconstritores como forma de evitar que a hipovolemia e as alterações hemodinâmicas produzam um quadro de SHR (SIMONETTO *et al.*, 2020). No contexto da peritonite bacteriana espontânea, a infecção do líquido ascítico deve ser tratada por meio de antibióticos. E em pacientes submetidos à paracentese de grande volume, a administração intravenosa de albumina IV demonstrou diminuição na incidência de síndrome hepatorrenal. Este efeito é atribuído à capacidade da albumina em manter ou restaurar o tônus vascular para neutralizar a disfunção vascular associada à progressão da doença.

CONCLUSÃO

A partir desse estudo, pode-se afirmar que a SHR é uma complicação grave associada à cirrose hepática em estágio avançado e é uma manifestação severa de LRA que afeta significativamente a morbidade e mortalidade dos pacientes cirróticos. O mecanismo subjacente à SHR envolve uma complexa interação de fatores hemodinâmicos, como hipertensão portal, vasodilatação esplâncnica e vasoconstrição renal. Essas alterações levam a uma diminuição do fluxo sanguíneo renal, resultando em insuficiência renal funcional. Além disso, fatores inflamatórios sistêmicos desempenham um papel importante na patogênese da SHR, contribuindo para a disfunção orgânica e agravando a lesão renal.

Em face dessas considerações, espera-se que as informações apresentadas contribuam para a produção de novos estudos que considerem que a SHR apresenta uma ampla variedade de apresentações clínicas, desde insuficiência renal aguda até ascite refratária, refletindo a complexidade e gravidade da condição. Os fatores precipitantes, como infecções bacterianas e perda de sangue gastrointestinal, podem desencadear ou agravar a SHR, destacando a importância do diagnóstico precoce e tratamento adequado.

Além disso, é imprescindível considerar que o prognóstico da SHR é geralmente reservado, com uma alta taxa de mortalidade, especialmente em pacientes com SHR tipo 1. No entanto, intervenções precoces, como transplante hepático e terapia farmacológica com vasoconstritores e albumina, podem melhorar significativamente o desfecho do paciente, ao passo que prevenção, identificação e tratamento precoces de doenças hepáticas crônicas graves são essenciais para evitar o desenvolvimento da SHR.

Logo, medidas para prevenir a hipovolemia e inflamação sistêmica, como administração adequada de albumina e controle de infecções, são fundamentais na redução do risco de SHR. Assim, é essencial realizar estudos futuros que apliquem uma abordagem multidisciplinar para diagnóstico, tratamento e prevenção, visando melhorar o prognóstico e a qualidade de vida dos pacientes cirróticos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADEBAYO, D. & WONG, F. Pathophysiology of hepatorenal syndrome–acute kidney injury. Clinical Gastroenterology and Hepatology, v. 21, S1, 2023. doi: 10.1016/j.cgh.2023.04.034.

ALLEGRETTI, A.S. NGAL in AKI and cirrhosis: ready for prime time? Hepatology, v. 77, p. 1472, 2023. doi: 10.1002/hep.32807.

AMADOR, A.C. *et al.* Síndrome hepatorrenal: revisión de la literatura. Revista Colombiana de Nefrología, v. 9, 2022. doi: 10.22265/acnef.9.1.539.

AMIN, A.A. *et al.* Epidemiology, pathophysiology, and management of hepatorenal syndrome. Seminars in Nephrology, v. 39, p. 17, 2019. doi: 10.1016/j.semnephrol.2018.10.002.

ANGELI, P. *et al.* News in pathophysiology, definition and classification of hepatorenal syndrome: a step beyond the International Club of Ascites (ICA) consensus document. Journal of Hepatology, v. 71, p. 811, 2019. doi: 10.1016/j.jhep.2019.07.002.

ARORA, V. *et al.* Terlipressin is superior to noradrenaline in the management of acute kidney injury in acute on chronic liver failure. Hepatology, v. 71, p. 600, 2020. doi: 10.1002/hep.30208.

BIGGINS, S.W. *et al.* Diagnosis, evaluation, and management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis and hepatorenal syndrome: 2021 practice guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology, v. 74, p. 1014, 2021. doi: 10.1002/hep.31884.

CORRÊA, A.A. *et al.* Uma análise da síndrome hepatorrenal. Revista Eletrônica Acervo Médico, v. 23, e14623, 2023. doi: 10.25248/reamed.e14623.2023.

CSAK, T. & BERNSTEIN, D. Hepatorenal syndrome: pathophysiology. Clinics in Liver Disease, v. 26, p. 165, 2022. doi: 10.1016/j.cld.2022.01.013.

FRANCOZ, C. *et al.* Hepatorenal syndrome. Clinical Journal of the American Society of Nephrology, v. 14, p. 774, 2019. doi: 10.2215/CJN.12451018.

GHALY, S.M. *et al.* The significance of "fractional excretion of urea" in the differential diagnosis of acute kidney injury in cirrhotic patients. QJM: An International Journal of Medicine, v. 114, hcab100.028, 2021.

GOWDA, Y.H.S *et al.* Fractional excretion of sodium and urea in differentiating acute kidney injury phenotypes in decompensated cirrhosis. Journal of Clinical and Experimental Hepatology, v. 12, p. 899, 2022. doi: 10.1016/j.jceh.2021.09.019.

GUINÊS, P. & SOLÀ, E. Síndrome hepatorrenal. Nefrologia, v. 7, 2012.

HASAN, I. *et al.* Hepatorenal syndrome: pathophysiology and evidence-based management update. Romanian Journal of Internal Medicine, v. 59, p. 227, 2021. doi: 10.2478/rjim-2021-0006.

IWAKIRI, Y. & TREBICKA, J. Portal hypertension in cirrhosis: pathophysiological mechanisms and therapy. JHEP Reports, v. 3, p. 100316, 2021. doi: 10.1016/j.jhepr.2021.100316.

JUNG, C. & CHANG, J.W. Hepatorenal syndrome: current concepts and future perspectives. Clinical and Molecular Hepatology, v. 29, p. 891, 2023. doi: 10.3350/cmh.2023.0024.

KHWAJA, A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. Nephron Clinical Practice, v. 120, 2012.

LIMA, J.M.C. *et al.* Gastroenterologia e hepatologia: sinais, sintomas, diagnóstico e tratamento. 2. ed. Fortaleza: Edições UFC, 2019.

MARTINELLI, A.L.C. Hipertensão portal. Medicina, v. 37, p. 253, 2004. doi: 10.11606/issn.2176-7262.v37i3/4p253-261.

NADIM, M.K. & GARCIA-TSAO, G. Acute kidney injury in patients with cirrhosis. New England Journal of Medicine, v. 388, p. 733, 2023.

OCAMPO, C.C.G. *et al.* Síndrome hepatorrenal en falla hepatica aguda sobre cronica: a proposito de un caso. Revista Colombiana de Nefrología, v. 8, e532, 2021. doi: 10.22265/acnef.8.2.532.

OJEDA-YUREN, A.S. *et al.* An integrated review of the hepatorenal syndrome. Annals of Hepatology, v. 22, 2021. doi: 10.1016/j.aohep.2020.07.008.

RUNYON, B.A. Hepatorenal syndrome. UpToDate, 2024.

SILVA, J.F.M. *et al.* Etiology, diagnosis and treatment of hepatorenal syndrome. Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação, v. 10, p. 56, 2024. doi: 10.51891/rease.v10i4.13445.

SIMBRUNNER, B. *et al.* Recent advances in the understanding and management of hepatorenal syndrome. Faculty Reviews, v. 10, 2021. doi: 10.12703/r/10-48.

SIMONETTO, D.A. *et al*. Hepatorenal syndrome: pathophysiology, diagnosis, and management. BMJ, v. 370, 2020. doi: 10.1136/bmj.m2687.

STEVENS, P.E. *et al.* KDIGO 2024 Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney International, v. 105, S117, 2024. doi: 10.1016/j.kint.2023.10.018.

TARIQ, R. & SINGAL, A.K. Management of hepatorenal syndrome: a review. Journal of Clinical and Translational Hepatology, v. 8, p. 192, 2020. doi: 10.14218/JCTH.2020.00011.