

SÍNDROME HEPATORRENAL: UMA REVISÃO NARRATIVA DE LITERATURA

HEPATORENAL SYNDROME: A NARRATIVE LITERATURE REVIEW

SÍNDROME HEPATORENAL: UNA REVISIÓN NARRATIVA DE LA LITERATURA

Antonio de Jesus Lima¹
Thaís Guimarães Pacheco²
Isabelle Oliveira Neves Azevedo³
César Augusto Costa de Castro Ferreira⁴

RESUMO: Este artigo revisou os avanços recentes no diagnóstico e nas abordagens terapêuticas da Síndrome Hepatorrenal (SHR), uma das complicações mais graves da insuficiência hepática, caracterizada por alta mortalidade. A revisão narrativa incluiu estudos publicados nos últimos cinco anos, disponíveis na base de dados PubMed, com foco em aspectos como fisiopatologia, novos biomarcadores e intervenções terapêuticas. Biomarcadores, como a cistatina C, têm se mostrado promissores no diagnóstico precoce, proporcionando uma alternativa mais sensível que a creatinina sérica, especialmente em pacientes com cirrose avançada. Além disso, o uso de terlipressina, combinado com albumina, continua sendo uma das principais estratégias terapêuticas para reverter a SHR aguda. No entanto, o transplante hepático permanece como o único tratamento curativo definitivo, capaz de restaurar a função renal quando realizado antes de danos irreversíveis. A revisão também ressaltou a necessidade de padronização nos critérios diagnósticos, especialmente em populações pediátricas, além de destacar a importância de intervenções precoces para melhorar os desfechos clínicos. Estudos futuros devem explorar combinações de terapias anti-inflamatórias e hemodinâmicas para otimizar o manejo da SHR e proporcionar melhores resultados a longo prazo.

3191

Palavras-chave: Síndrome Hepatorrenal. Diagnóstico. Terapêutica.

ABSTRACT: This article reviewed recent advances in the diagnosis and therapeutic approaches to Hepatorenal Syndrome (HRS), one of the most severe complications of liver failure, characterized by high mortality. The narrative review included studies published in the last five years, available in the PubMed database, focusing on aspects such as pathophysiology, new biomarkers, and therapeutic interventions. Biomarkers like cystatin C have shown promise in early diagnosis, offering a more sensitive alternative to serum creatinine, particularly in patients with advanced cirrhosis. Additionally, the use of terlipressin, combined with albumin, remains one of the main therapeutic strategies to reverse acute HRS. However, liver transplantation remains the only definitive curative treatment, capable of restoring renal function when performed before irreversible damage occurs. The review also highlighted the need for standardization of diagnostic criteria, especially in pediatric populations, and emphasized the importance of early interventions to improve clinical outcomes. Future studies should explore combinations of anti-inflammatory and hemodynamic therapies to optimize the management of HRS and provide better long-term outcomes.

Keywords: Hepatorenal Syndrome. Diagnosis. Therapeutics.

¹Discente de medicina, Faculdade Santa Marcelina (FASM).

²Discente de medicina, Universidade Professor Edson Antônio Velano. UNIFENAS.

³Discente de medicina, Universidade Professor Edson Antônio Velano. UNIFENAS.

⁴Discente de medicina, Faculdade de Minas (FAMINAS).

RESUMEN: Este artículo revisó los avances recientes en el diagnóstico y las aproximaciones terapéuticas del Síndrome Hepatorrenal (SHR), una de las complicaciones más graves de la insuficiencia hepática, caracterizada por una alta mortalidad. La revisión narrativa incluyó estudios publicados en los últimos cinco años, disponibles en la base de datos PubMed, enfocándose en aspectos como la fisiopatología, nuevos biomarcadores e intervenciones terapéuticas. Biomarcadores como la cistatina C han demostrado ser prometedores en el diagnóstico temprano, ofreciendo una alternativa más sensible a la creatinina sérica, particularmente en pacientes con cirrosis avanzada. Además, el uso de terlipresina, combinado con albúmina, sigue siendo una de las principales estrategias terapéuticas para revertir el SHR agudo. Sin embargo, el trasplante hepático sigue siendo el único tratamiento curativo definitivo, capaz de restaurar la función renal cuando se realiza antes de que ocurran daños irreversibles. La revisión también destacó la necesidad de estandarizar los criterios diagnósticos, especialmente en las poblaciones pediátricas, y subrayó la importancia de intervenciones tempranas para mejorar los resultados clínicos. Los estudios futuros deberían explorar combinaciones de terapias antiinflamatorias y hemodinámicas para optimizar el manejo del SHR y proporcionar mejores resultados a largo plazo.

Palabras clave: Síndrome Hepatorrenal. Diagnóstico. Terapéutica.

INTRODUÇÃO

A síndrome hepatorrenal (SHR) é uma complicação renal funcional grave que ocorre em pacientes com cirrose hepática avançada ou insuficiência hepática aguda, sendo considerada uma manifestação de insuficiência renal secundária à descompensação hepática. Esta condição é caracterizada por vasoconstrição renal severa e vasodilatação sistêmica, culminando em uma rápida deterioração da função renal. Historicamente, a SHR tem sido dividida em dois tipos: a forma rapidamente progressiva, agora chamada de SHR tipo AKI (injúria renal aguda), e a forma mais lentamente progressiva, conhecida como SHR não-AKI (Hasan et al., 2021). A reclassificação, adotada em 2015, focou na detecção precoce e no tratamento rápido, permitindo um diagnóstico mais ágil e uma intervenção mais efetiva, o que potencialmente melhora os resultados clínicos (Chaney, 2021).

3192

Estima-se que a SHR-AKI se desenvolva em 27% a 53% dos pacientes com cirrose hospitalizados, com taxas de mortalidade hospitalar altamente associadas à gravidade da insuficiência renal e da lesão hepática concomitante (Chaney, 2021). A taxa de mortalidade associada à SHR continua elevada, atingindo até 90% em três meses sem tratamento adequado (Hasan et al., 2021), reforçando a urgência de um diagnóstico rápido e um manejo eficaz. Apesar de ser funcional e potencialmente reversível, a SHR-AKI ainda apresenta desafios significativos devido à sua fisiopatologia complexa e à variabilidade das respostas terapêuticas.

O entendimento dos mecanismos fisiopatológicos da SHR tem evoluído nas últimas décadas, com destaque para a redução do fluxo sanguíneo renal, que ocorre como consequência de uma vasodilatação esplâncnica excessiva associada à hipertensão portal, e a subsequente ativação de sistemas neuro-hormonais, como o sistema renina-angiotensina-aldosterona

(RAAS) e o sistema nervoso simpático (SNS) (Jung e Chang, 2023). Esses mecanismos são exacerbados pela inflamação sistêmica, frequentemente desencadeada pela translocação bacteriana no trato gastrointestinal, que aumenta a produção de citocinas pró-inflamatórias como o fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α) e interleucinas (IL-6 e IL-1 β) (Wilde et al., 2023). Esses processos levam a uma vasoconstrição renal extrema, redução do fluxo sanguíneo e, eventualmente, à injúria renal aguda.

Embora as opções terapêuticas atuais sejam limitadas, o uso de vasoconstritores, como a terlipressina, em combinação com albumina, tem se mostrado eficaz em reverter a vasodilatação sistêmica e melhorar o fluxo sanguíneo renal em alguns pacientes (Duong et al., 2023). No entanto, a mortalidade a longo prazo permanece elevada, especialmente em pacientes com insuficiência hepática aguda sobre crônica, mesmo após a reversão inicial da SHR-AKI (Duong et al., 2023). Além disso, novos biomarcadores, como a cistatina C, têm sido investigados para melhorar o diagnóstico e o prognóstico, permitindo uma avaliação mais precisa da função renal (Badura et al., 2023).

Estudos recentes também destacam as características únicas da SHR em populações pediátricas. Embora a incidência de SHR seja menor em crianças, os mecanismos subjacentes, como a vasodilatação esplâncnica e a vasoconstrição renal, são semelhantes aos observados em adultos. Contudo, a falta de critérios diagnósticos específicos para essa população pode levar ao subdiagnóstico e a uma piora do prognóstico em pacientes pediátricos (Liu et al., 2021). Além disso, Chaney (2021) ressalta a importância de intervenções precoces e direcionadas para pacientes com cirrose e ascite, destacando que o transplante hepático continua sendo a única cura definitiva para a SHR, embora tratamentos farmacológicos possam estabilizar temporariamente os pacientes enquanto aguardam o transplante.

Diante da complexidade da fisiopatologia e da alta mortalidade associada à SHR, esta revisão visa explorar os avanços mais recentes no entendimento dessa condição e discutir as melhores estratégias terapêuticas disponíveis, considerando as lacunas ainda presentes no manejo clínico. O objetivo é não apenas fornecer uma visão geral atualizada da fisiopatologia e dos tratamentos, mas também destacar áreas que requerem mais estudos para melhorar a detecção precoce, o manejo e os desfechos dos pacientes.

MÉTODOS

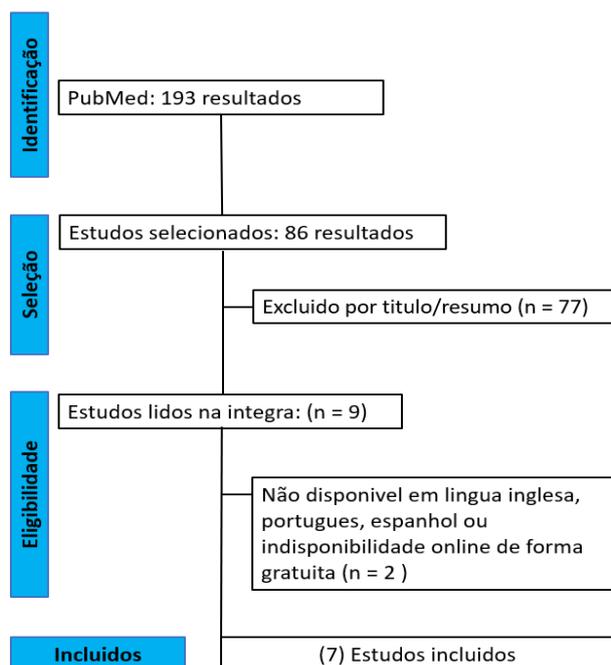
Esta revisão narrativa de literatura foi conduzida visando investigar o diagnóstico e as abordagens terapêuticas da Síndrome Hepatorrenal (SHR). Foram utilizados critérios de

inclusão que exigiam artigos publicados integralmente, disponíveis gratuitamente na base de dados U.S. National Library of Medicine (PubMed) e redigidos nas línguas inglesa, portuguesa ou espanhola. Os critérios de exclusão foram: estudos que envolvessem animais, pacientes com outras comorbidades, artigos não gratuitos e aqueles que não apresentavam relação direta com o tema.

Os descritores utilizados na busca foram “Hepatorenal Syndrome”, “Diagnosis” e “Therapeutics”, baseados nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS). A pesquisa foi limitada a artigos publicados nos últimos 5 anos para garantir uma revisão atualizada e relevante sobre a SHR.

Nos meses de agosto e setembro de 2024, a busca foi realizada no PubMed, resultando inicialmente em 193 artigos. Desses, 107 artigos foram excluídos por não estarem disponível gratuitamente. Após a leitura dos títulos e resumos, 77 artigos foram excluídos por não abordarem diretamente o tema proposto. Foram selecionados 9 artigos para leitura completa. No entanto, dois artigos foram excluídos: um devido à indisponibilidade online e outro por estar disponível apenas em línguas fora do escopo selecionado (português, inglês ou espanhol). Com isso, 7 estudos foram incluídos nesta revisão. Por fim, esta pesquisa dispensou a submissão ao **Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)**, visto que não envolveu seres humanos ou animais, e seguiu as normas vigentes de direitos autorais, conforme a legislação brasileira (BRASIL, 2013).

Figura 1: Artigos encontrados no PubMed



Fonte: Lima, AJ, et al.,2024

RESULTADOS

A síndrome hepatorenal (SHR) é uma complicação funcional e grave da insuficiência hepática, comumente observada em pacientes com cirrose avançada e ascite refratária. Caracteriza-se por uma disfunção renal aguda que ocorre sem anomalias estruturais evidentes nos rins, e este fenômeno, associado a uma série de desregulações hemodinâmicas e inflamatórias, reflete a falência sistêmica do corpo em manter a homeostase renal em meio à insuficiência hepática severa (Hasan et al., 2021).

Fisiopatologia da SHR: Um Ciclo Vicioso de Desregulação Hemodinâmica e Inflamação Sistêmica

Os mecanismos fisiopatológicos subjacentes à SHR são multifatoriais e intrincados. A principal causa identificada é a desregulação hemodinâmica que ocorre devido à vasodilatação esplâncnica em resposta à hipertensão portal, uma consequência direta da cirrose hepática. Essa vasodilatação resulta em uma ativação compensatória de sistemas neuro-hormonais, particularmente o sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) e o sistema nervoso simpático (SNS). O resultado dessa ativação é uma vasoconstrição seletiva das arteríolas renais, o que leva à redução do fluxo sanguíneo renal e, conseqüentemente, à queda na taxa de filtração glomerular (TFG) (Jung e Chang, 2023).

3195

A ativação excessiva do RAAS não só contribui para a diminuição da perfusão renal, mas também promove a retenção de sódio e água, exacerbando a ascite, um dos principais marcadores da cirrose descompensada (Jung e Chang, 2023). O aumento dos níveis de angiotensina II e aldosterona está intimamente ligado à redução da excreção de sódio urinário, criando um ciclo vicioso de retenção hídrica que agrava tanto a cirrose quanto a função renal (Jung e Chang, 2023). O desequilíbrio hemodinâmico se torna mais pronunciado com a desregulação do óxido nítrico (NO), produzido em excesso nas células endoteliais da circulação esplâncnica. Embora o NO seja um vasodilatador eficaz, sua produção descontrolada contribui para a vasodilatação sistêmica, o que, paradoxalmente, piora a perfusão renal por intensificar a vasoconstrição das arteríolas renais (Jung e Chang, 2023).

A resposta inflamatória exacerbada, muitas vezes desencadeada pela translocação bacteriana do intestino para a circulação sistêmica, também é um elemento chave na progressão da SHR. A translocação bacteriana ocorre em cerca de 30% a 50% dos pacientes com cirrose avançada, desencadeando a liberação de citocinas pró-inflamatórias como o fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α), interleucina-6 (IL-6) e interleucina-1 β (IL-1 β) (Wilde et al., 2023). Essas

moléculas não apenas contribuem para a vasoconstrição renal ao aumentar a produção de vasoconstritores como a endotelina-1, mas também causam lesões diretas às células endoteliais dos rins, exacerbando a injúria renal (Wilde et al., 2023). A inflamação crônica e a translocação bacteriana são, portanto, fatores que aceleram a deterioração da função renal, transformando a SHR em uma condição progressivamente mais difícil de tratar (Wilde et al., 2023).

A Fisiopatologia da SHR em Populações Pediátricas

Embora a SHR seja mais comum em adultos com cirrose, especialmente naqueles com cirrose alcoólica ou causada por hepatite viral, sua manifestação em crianças também tem sido observada, embora menos documentada. Em crianças, a SHR segue padrões fisiopatológicos semelhantes, mas as manifestações clínicas podem ser mais sutis, tornando o diagnóstico mais difícil. Uma das principais dificuldades na identificação da SHR pediátrica é a falta de critérios diagnósticos adaptados a essa população, o que pode resultar em um subdiagnóstico ou em um diagnóstico tardio (Liu et al., 2021). A progressão lenta da disfunção renal em crianças, ao contrário da evolução rápida observada em adultos, pode mascarar a gravidade da condição até que a função renal já esteja significativamente comprometida (Liu et al., 2021).

3196

Comparação entre Estudos

Estudos revisados apresentam consenso sobre a fisiopatologia subjacente à SHR, mas abordam de maneiras distintas os tratamentos potenciais. Enquanto Jung e Chang (2023) focam nos desequilíbrios hemodinâmicos e no papel do RAAS e SNS, Wilde et al. (2023) adicionam à discussão a relevância da resposta inflamatória como elemento central na progressão da SHR. Essas perspectivas destacam a necessidade de abordagens combinadas que tratem não apenas a disfunção hemodinâmica, mas também a inflamação sistêmica, sugerindo um potencial terapêutico maior em intervenções futuras que integrem modulação inflamatória e correção hemodinâmica. A convergência dessas abordagens, focando tanto na modulação inflamatória quanto no controle hemodinâmico, pode ser fundamental para um manejo mais eficaz da SHR.

Biomarcadores para o Diagnóstico Precoce: Superando as Limitações da Creatinina Sérica

O diagnóstico precoce da SHR é fundamental para a implementação de intervenções terapêuticas eficazes. Tradicionalmente, o aumento da creatinina sérica tem sido utilizado como um marcador da função renal em pacientes com cirrose, mas essa abordagem apresenta limitações significativas. A creatinina sérica é um marcador tardio de disfunção renal e pode

subestimar a gravidade da injúria renal em pacientes cirróticos, que muitas vezes sofrem de sarcopenia. A redução da massa muscular nesses pacientes leva a níveis mais baixos de creatinina basal, mascarando a progressão da lesão renal até estágios avançados (Badura et al., 2023).

Para superar essas limitações, a cistatina C tem surgido como um biomarcador alternativo promissor. A cistatina C é um inibidor de protease produzido de forma constante por todas as células nucleadas e tem uma meia-vida curta, o que a torna um marcador mais sensível e precoce da taxa de filtração glomerular (TFG) (Badura et al., 2023). Estudos mostram que a cistatina C é capaz de detectar disfunção renal em estágios iniciais, oferecendo uma janela de oportunidade mais ampla para a intervenção terapêutica (Badura et al., 2023). Além disso, a cistatina C não é afetada pela massa muscular, o que a torna particularmente útil em pacientes cirróticos. Estudos adicionais são necessários para validar a cistatina C como um marcador de escolha em pacientes com SHR, mas os achados iniciais são promissores (Badura et al., 2023).

Avanços na Terapia com Vasoconstritores: A Eficácia da Terlipressina

O manejo terapêutico da SHR tem se concentrado principalmente na reversão da vasodilatação esplâncnica e na restauração da perfusão renal. A terlipressina, um análogo sintético da vasopressina, é amplamente considerada a terapia de escolha para pacientes com SHR-AKI. A terlipressina, quando administrada em combinação com albumina, resulta em uma melhora significativa da perfusão renal e na reversão da disfunção renal em aproximadamente 40% dos casos de SHR-AKI (Duong et al., 2023). A albumina, por sua vez, atua como expansor de volume plasmático, ajudando a restabelecer o equilíbrio hemodinâmico e a melhorar a perfusão renal, aumentando a eficácia da terlipressina (Duong et al., 2023).

No entanto, a administração de terlipressina não está isenta de complicações. A terlipressina pode causar efeitos adversos significativos, como isquemia mesentérica e cardiovascular, especialmente em pacientes com insuficiência cardíaca ou perfusão visceral comprometida (Duong et al., 2023). Além disso, a mortalidade a longo prazo em pacientes tratados com terlipressina permanece elevada, particularmente naqueles com insuficiência hepática grave ou aguda sobre crônica. Esses dados sugerem que, embora a terlipressina possa melhorar temporariamente a função renal, ela não altera significativamente o curso da falência hepática subjacente, ressaltando a necessidade de transplante hepático como o único tratamento curativo definitivo (Duong et al., 2023).

Transplante Hepático: O Tratamento Curativo Definitivo

O transplante hepático continua sendo o tratamento curativo definitivo para a SHR, uma vez que a disfunção renal é secundária à falência hepática subjacente (Chaney, 2021). O transplante hepático pode reverter completamente a disfunção renal em muitos pacientes, desde que a injúria renal não tenha progredido a ponto de causar danos irreversíveis (Chaney, 2021). Pacientes que são submetidos ao transplante em estágios precoces da SHR, antes que a disfunção renal atinja um ponto crítico, apresentam melhores prognósticos e uma recuperação mais rápida da função renal pós-transplante (Chaney, 2021).

No entanto, o transplante hepático está limitado pela disponibilidade de órgãos, e muitos pacientes morrem enquanto aguardam um doador compatível. Isso torna o manejo da SHR antes do transplante um desafio significativo (Chaney, 2021). A implementação de terapias que estabilizem a função renal até que o transplante seja possível é uma prioridade na prática clínica. A introdução de terapias anti-inflamatórias, combinadas com o uso de vasoconstritores, pode representar uma abordagem promissora para prolongar a sobrevivência de pacientes que aguardam transplante (Wilde et al., 2023).

Desafios e Perspectivas Futuras

3198

Apesar dos avanços no diagnóstico e tratamento da SHR, desafios importantes permanecem. A variabilidade nos critérios diagnósticos entre centros hospitalares dificulta a padronização do manejo da SHR (Liu et al., 2021). Além disso, a falta de estudos clínicos multicêntricos que validem o uso de biomarcadores como a cistatina C limita a sua aplicação generalizada na prática clínica (Badura et al., 2023). Estudos futuros devem focar na padronização de critérios diagnósticos e terapêuticos, especialmente em populações pediátricas, onde a falta de critérios específicos para SHR continua a ser um obstáculo significativo (Liu et al., 2021).

Intervenções que modulam a resposta inflamatória, como o uso de inibidores de citocinas, podem ser a próxima fronteira no tratamento da SHR (Wilde et al., 2023). A inflamação sistêmica é um fator-chave na progressão da disfunção renal, e o controle dessa resposta pode prevenir a deterioração da função renal em muitos pacientes (Wilde et al., 2023). Além disso, o desenvolvimento de novas terapias que combinem a modulação inflamatória com o controle da vasoconstrição renal pode fornecer uma abordagem mais holística e eficaz para o manejo da SHR (Wilde et al., 2023).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Síndrome Hepatorrenal (SHR) permanece uma das complicações mais graves e desafiadoras da insuficiência hepática, com elevada mortalidade e complexidade no manejo clínico. A literatura revisada evidencia avanços significativos no entendimento dos mecanismos fisiopatológicos da SHR, bem como no desenvolvimento de novos biomarcadores, como a cistatina C, que têm potencial para melhorar o diagnóstico precoce e a tomada de decisões terapêuticas. No entanto, os tratamentos atuais, como o uso de terlipressina, embora eficazes em alguns casos, apresentam limitações, principalmente em relação à mortalidade a longo prazo. O transplante hepático continua sendo o único tratamento curativo definitivo, mas sua viabilidade é restringida pela disponibilidade de órgãos.

A necessidade de padronização dos critérios diagnósticos e terapêuticos, especialmente em populações pediátricas, foi um ponto recorrente, destacando a variabilidade entre os centros clínicos. Além disso, a combinação de terapias anti-inflamatórias e hemodinâmicas representa uma abordagem promissora para o manejo da SHR, sugerindo um caminho para intervenções mais eficazes e menos invasivas.

Futuras pesquisas devem se concentrar em ensaios clínicos multicêntricos e randomizados que explorem a eficácia dessas novas combinações terapêuticas e dos biomarcadores emergentes. Somente através do avanço contínuo da pesquisa será possível otimizar o tratamento e melhorar os desfechos dos pacientes, oferecendo melhores prognósticos e qualidade de vida. O refinamento dessas estratégias não apenas reduzirá a mortalidade associada à SHR, mas também promoverá uma abordagem mais personalizada e eficaz no manejo dessa condição debilitante.

3199

REFERÊNCIAS

BADURA K, FRAK W, HAJDYS J, MAJCHROWICZ G, MŁYNARSKA E, RYSZ J, FRANCZYK B. Hepatorenal Syndrome—Novel Insights into Diagnostics and Treatment. *International Journal of Molecular Sciences*, 2023; 24(24): 17469.

CHANEY A. A Review for the Practicing Clinician: Hepatorenal Syndrome, a Form of Acute Kidney Injury, in Patients with Cirrhosis. *Clinical and Experimental Gastroenterology*, 2021; 14: 385-396.

DUONG N, KAKADIYA P, BAJAJ JS. Current Pharmacologic Therapies for Hepatorenal Syndrome-Acute Kidney Injury. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2023; 21(10S): S27-S34.

HASAN I, RASHID T, CHIRILA RM, GHALI P, WADEI HM. Hepatorenal syndrome: pathophysiology and evidence-based management update. *Romanian Journal of Internal Medicine*, 2021; 59(3): 227-261.

JUNG CY, CHANG JW. Hepatorenal syndrome: Current concepts and future perspectives. *Clinical and Molecular Hepatology*, 2023; 29(4): 891-908.

LIU PMF, DE CARVALHO ST, FRADICO PF, CAZUMBÁ MLB, CAMPOS RGB, SIMÕES E SILVA AC. Hepatorenal syndrome in children: a review. *Pediatric Nephrology*, 2021; 36(8): 2203-2215.

WILDE B, CANBAY A, KATSOUNAS A. Clinical and pathophysiological understanding of the hepatorenal syndrome: Still wrong or still not exactly right? *World Journal of Clinical Cases*, 2023; 11(6): 1261-1266.