



REVISTA ELETRÔNICA

Acervo MÉDICO

ISSN 2764-0485

Uma análise da síndrome hepatorenal

An analysis of hepatorenal syndrome

Un análisis del síndrome hepatorenal

Alba Arbex Corrêa¹, Arthur Werneck Barros¹, Maria Silvia Abbud Leite¹, Emílio Conceição de Siqueira¹.

RESUMO

Objetivo: Analisar as características da Síndrome Hepatorrenal (SHR). **Revisão bibliográfica:** A SHR é definida como uma deterioração da função renal que ocorre no contexto de doenças hepáticas crônicas graves, como cirrose avançada ou insuficiência hepática aguda. Se caracteriza por diminuição na perfusão renal devido a uma redução severa do volume circulante efetivo e ativação maciça do sistema endógeno vasoativo que causa vasoconstrição renal no contexto de vasodilatação arterial sistêmica e esplâncnica. O comprometimento renal agudo ocorre em cerca de 27% a 53% dos pacientes internados no hospital com cirrose descompensada e ascite. **Considerações finais:** A SHR é uma condição grave e potencialmente fatal em pacientes com cirrose hepática. Seu rápido reconhecimento é fundamental. O manejo inclui remover e tratar os precipitantes a fim de mitigar os danos. Além disso, o uso de albumina é fundamental, podendo-se utilizar, também agentes vasoconstritores como a terlipressina. O tratamento definitivo da condição é o transplante hepático, entretanto este nem sempre está prontamente disponível e nem todos os pacientes atendem às condições necessárias para realizá-lo.

Palavras-chave: Cirrose hepática, Síndrome Hepatorrenal, Fígado.

ABSTRACT

Objective: To analyze the characteristics of Hepatorenal Syndrome (HRS). **Bibliographic review:** HRS is defined as a deterioration in renal function that occurs in the context of severe chronic liver diseases, such as advanced cirrhosis or acute liver failure. It is characterized by a decrease in renal perfusion due to a severe reduction in effective circulating volume and massive activation of the endogenous vasoactive system that causes renal vasoconstriction in the context of systemic and splanchnic arterial vasodilation. Acute renal impairment occurs in approximately 27% to 53% of patients admitted to the hospital with decompensated cirrhosis and ascites. **Final considerations:** HRS is a serious and potentially fatal condition in patients with liver cirrhosis. Its rapid recognition is essential. Management includes removing and treating precipitants in order to mitigate damage. Furthermore, the use of albumin is essential, and vasoconstrictor agents such as terlipressin can also be used. The definitive treatment for the condition is liver transplantation, however this is not always readily available and not all patients meet the necessary conditions to undergo it.

Keywords: Liver cirrhosis, Hepatorenal Syndrome, Liver.

¹ Universidade de Vassouras (UV), Vassouras – RJ.

RESUMEN

Objetivo: Analizar las características del Síndrome Hepatorrenal (SHR). **Revisión bibliográfica:** El SHR se define como un deterioro de la función renal que ocurre en el contexto de enfermedades hepáticas crónicas graves, como cirrosis avanzada o insuficiencia hepática aguda. Se caracteriza por una disminución de la perfusión renal debido a una reducción severa del volumen circulante efectivo y una activación masiva del sistema vasoactivo endógeno que causa vasoconstricción renal en el contexto de vasodilatación arterial sistémica y esplácnica. La insuficiencia renal aguda ocurre en aproximadamente el 27% al 53% de los pacientes ingresados en el hospital con cirrosis descompensada y ascitis. **Consideraciones finales:** El SHR es una afección grave y potencialmente mortal en pacientes con cirrosis hepática. Su rápido reconocimiento es fundamental. El manejo incluye eliminar y tratar los precipitantes para mitigar el daño. Además, el uso de albúmina es fundamental, pudiendo utilizarse también agentes vasoconstrictores como la terlipresina. El tratamiento definitivo para la afección es el trasplante de hígado, sin embargo este no siempre está disponible y no todos los pacientes reúnen las condiciones necesarias para someterse a él.

Palabras clave: Cirrosis hepática, Síndrome hepatorrenal, Hígado.

INTRODUÇÃO

A cirrose avançada é uma condição caracterizada por comprometimento da função hepática, hipertensão portal, aumento do volume sanguíneo esplâncnico, estado hiperdinâmico com aumento do débito cardíaco, vasodilatação sistêmica, estado de diminuição do volume sanguíneo central e resposta inflamatória sistêmica. A Lesão Renal Aguda (LRA) é uma das complicações mais graves da cirrose, ocorrendo em até 50% dos pacientes hospitalizados, e tem sido associada a maior mortalidade, que aumenta com a gravidade da LRA (FRANCOZ C, et al., 2019; JAMIL K, et al., 2022).

Na cirrose avançada, a hipertensão portal reduz o fluxo sanguíneo portal, o que resulta na liberação de vasodilatadores e acúmulo de sangue na circulação esplâncnica. Isso causa a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona e do sistema nervoso simpático. A intensa vasoconstricção renal com vasodilatação arterial periférica predominante (principalmente na circulação esplâncnica) que se segue é considerada a característica marcante da síndrome hepatorrenal (SHR). Esta é uma condição multiorgânica que afeta os rins e o fígado, sendo uma complicação fatal da cirrose avançada com ascite e insuficiência hepática, com quase 50% dos pacientes morrendo dentro de 2 semanas após o início. A SHR é agora reconhecida como uma forma de insuficiência renal que ocorre como consequência da interação entre várias alterações hemodinâmicas em pacientes com cirrose avançada (HASAN I, et al., 2021; JUNG CY e CHANG JW, 2023; FLAMM SL, et al., 2021).

Aproximadamente 20% dos pacientes hospitalizados com cirrose apresentam SHR-LRA. Estudos anteriores descobriram que 18% dos pacientes com cirrose avançada desenvolvem LRA-SHR após 1 ano de acompanhamento, e essa proporção mais que dobra para 39% após 5 anos. A SHR é caracterizada como disfunção renal secundária à redução do fluxo sanguíneo renal (FSR) que ocorre no contexto de cirrose subjacente e hipertensão portal. A insuficiência renal aguda na cirrose foi originalmente descrita pelo Clube Internacional de Ascite (ICA) em 1990 como um aumento na creatinina sérica de pelo menos 50% do valor basal para $\geq 1,5$ mg/dl (MINDIKOGLU AL e PAPPAS SC, 2018; JUNG CY e CHANG JW, 2023).

Em 2007, o ICA atualizou a definição e classificou o SHR em dois subtipos diferentes: SHR Tipo 1 e SHR tipo 2. A SHR tipo 1 é caracterizada pela deterioração abrupta da função renal pela duplicação da creatinina sérica para uma concentração de pelo menos 2,5 mg/dl ou uma redução de 50% na depuração inicial de creatinina em 24 horas para menos de 20 ml/minuto em menos de duas semanas. A SHR tipo 2 é um comprometimento mais gradual da função renal, menos grave que a SHR tipo 1 e apresenta ascite refratária, resistente aos diuréticos. A SHR é uma complicação frequentemente fatal da cirrose. O diagnóstico transmite um mau prognóstico; a sobrevida média para SHR tipo 1 e 2 é de aproximadamente 1 e 6,7 meses, respectivamente (MINDIKOGLU AL e PAPPAS SC, 2018; SUBEDI A, et al., 2021).

Nesse contexto, em decorrência de seu prognóstico sombrio é essencial o estudo e conhecimento acerca da Síndrome Hepatorrenal a fim de possibilitar imediata identificação e adequado manejo. O objetivo do estudo foi analisar as características da Síndrome Hepatorrenal.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Cirrose hepática

A cirrose é um processo difuso de lesão hepática considerado irreversível em estágios avançados. Nos Estados Unidos, pelo menos 633 mil adultos sofrem de cirrose, o que representa 0,3% da população. Em 2016, mais de 40.000 americanos morreram devido a complicações relacionadas à cirrose, tornando-a a 12ª principal causa de morte nos Estados Unidos. A cirrose hepática é classificada em dois estágios: cirrose hepática compensada e descompensada. A cirrose descompensada é caracterizada pela presença de ascite, sangramento por varizes e encefalopatia hepática, com uma diferença de 2 anos de sobrevida versus 12 anos de doença compensada (SMITH A, et al., 2019; OJEDA-YUREN AS, et al., 2021; FLAMM SL, et al., 2021).

A principal causa da transição de um estágio compensado para um descompensado é a hipertensão portal. A ocorrência de descompensação adicional (ou seja, ascite refratária, peritonite bacteriana espontânea, síndrome hepatorrenal (SHR) e recorrência de encefalopatia hepática e sangramento por varizes) encurta a sobrevida. A síndrome hepatorrenal é aquela caracterizada por um prognóstico muito ruim, portanto é necessário identificá-la precocemente e compreender a síndrome para que outras causas de insuficiência renal possam ser excluídas e o tratamento médico ou transplante possa ser iniciado o mais rápido possível (OJEDA-YUREN AS, et al., 2021; WANG H, et al., 2018).

Definição, epidemiologia e classificação da Síndrome Hepatorrenal

A SHR é definida como uma deterioração da função renal que ocorre no contexto de doenças hepáticas crônicas graves, como cirrose avançada ou insuficiência hepática aguda. Esta é descrita por uma diminuição na perfusão renal devido a uma redução severa do volume circulante efetivo e ativação maciça do sistema endógeno vasoativo que causa vasoconstrição renal no contexto de vasodilatação arterial sistêmica e esplâncnica. O comprometimento renal agudo ocorre em cerca de 27% a 53% dos pacientes internados no hospital com cirrose descompensada e ascite (OJEDA-YUREN AS, et al., 2021).

A SHR é comum entre pacientes com cirrose e sua ocorrência aumenta com sua gravidade e duração. Por exemplo, num estudo prospectivo, a incidência de SHR foi de 18% em 1 ano e 39% em 5 anos de acompanhamento. Outro estudo descreveu a prevalência de SHR em cerca de 48% dos pacientes listados para transplante hepático. Para além do impacto negativo na sobrevivência e nos resultados dos pacientes, a SHR está associada a altos custos de saúde e a um fardo socioeconômico significativo. Em um estudo com 2.542 pacientes hospitalizados com SHR, o tempo médio de internação hospitalar por paciente foi de 30,5 dias, com US\$ 91.504 por admissão (TARIQ R e SINGAL AK, 2020).

A SHR é um diagnóstico de exclusão e acredita-se que seja uma patologia funcional devido à sua reversibilidade após o transplante de fígado, embora ainda existam algumas controvérsias a esse respeito. Tradicionalmente, foram descritos dois tipos de SHR. A SHR tipo 1 é caracterizada por uma rápida deterioração da função renal com duplicação da creatinina sérica (sCr) para valores acima de 2,5 mg/dl em 2 semanas, enquanto a SHR tipo 2 é caracterizada por um aumento mais lento da sCr para valores acima de 1,5. mg/dl.

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. O diagnóstico de SHR exigiu a exclusão de outras causas de lesão renal (por exemplo, sem melhora após retirada de diurético e expansão do volume plasmático com 1 g/kg de albumina por 2 dias; ausência de choque e/ou tratamento com drogas nefrotóxicas; sem proteinúria >500 mg/24 h; sem hematúria >50 eritrócitos por campo de grande aumento na urina; ultrassonografia renal normal) (OJEDA-YUREN AS, et al., 2021).

Diagnóstico diferencial da SHR

Como o tratamento da LRA em pacientes com cirrose depende do tipo de LRA, determinar a etiologia é essencial. Embora o diagnóstico diferencial de LRA em pacientes com cirrose seja amplamente semelhante ao de outras populações de pacientes, o diagnóstico diferencial muitas vezes não é tão simples. Além da SHR, outros tipos de LRA que podem ocorrer incluem LRA pré-renal responsiva ao volume devido a infecção, hipovolemia, vasodilatadores, LRA pós-renal obstrutiva e LRA intra-renal que pode ser causada por toxina ou isquemia tubular aguda induzida, necrose tubular aguda (NTA) ou glomerulonefrite. Considerando que pacientes com NTA e SHR apresentam pior sobrevida entre aqueles com LRA e cirrose, o diagnóstico diferencial preciso da etiologia é importante (KHAN S e LINGANNA M, 2023; JUNG CY e CHANG JW, 2023).

A SHR continua a ser um diagnóstico de exclusão. Um componente chave no diagnóstico da SHR é a exclusão de danos estruturais nos rins, que depende da microscopia de urina e da excreção urinária de sódio. Outros requisitos incluem ausência de choque, proteinúria (>500 mg/dia) e hematúria microscópica (>50 glóbulos vermelhos por campo de grande aumento), juntamente com morfologia renal normal na ultrassonografia. No entanto, possivelmente devido à inflamação sistêmica que também pode causar NTA, a diferenciação entre NTA e SHR é muitas vezes muito difícil. Embora o sódio urinário (>40 mEq/L), a excreção fracionada de sódio (FeNa >2%) e a baixa osmolalidade urinária (<400 mOsm/L) sejam sugestivos de NTA, outras condições, como o uso de diuréticos que são comumente usado em pacientes com ascite de grande volume, pode confundir a interpretação do FeNa. Além disso, FeNa baixo também foi encontrado em NTA comprovada por biópsia e, portanto, o sódio urinário e o FeNa não fazem mais parte dos critérios diagnósticos mais recentes de SHR (JUNG CY e CHANG JW, 2023; WILDE B, et al., 2023).

Um marcador mais útil na diferenciação entre NTA e SHR pode ser a excreção fracionada de uréia, porque, diferentemente do sódio, a reabsorção de uréia ocorre principalmente nos túbulos proximais do rim e, portanto, não é afetada por diuréticos comumente usados, como como diuréticos de alça e espironolactona, que atuam na alça de Henle e nos túbulos contorcidos distais, respectivamente. O desenvolvimento de biomarcadores de lesão renal pode ajudar. Por exemplo, um nível de 220 a 244 µg de lipocalina associada à gelatinase neutrofílica por grama de creatinina é capaz de diferenciar necrose tubular aguda de insuficiência renal funcional em 86% dos casos (JUNG CY e CHANG JW, 2023; TIWARI N e WONG F, 2023). A LRA ocorre frequentemente como parte de um cenário de falência de múltiplos órgãos na síndrome conhecida como insuficiência hepática aguda sobre crônica (ACLF), que é caracterizada por uma ou mais falências de órgãos extra-hepáticos e está associada a alta mortalidade em curto prazo (BERA C e WONG F, 2022).

Fatores de risco para SHR

Os fatores de risco mais comuns para SHR são aqueles relacionados à inflamação sistêmica e alterações hemodinâmicas agudas. Portanto, os precipitantes mais comumente conhecidos da SHR são peritonite bacteriana espontânea (PBE), outras infecções sistêmicas e paracentese de grande volume sem administração de albumina. A SHR se desenvolve em até 30% dos pacientes com PBE e está associada a resultados significativamente piores. A SHR associada à infecção pode ser prevenida pela administração de albumina intravenosa (IV), além do tratamento com antibióticos no contexto da PBE e também pode reduzir a mortalidade geral. No contexto da paracentese, a albumina IV pode ser administrada 1,5 g/kg no dia 1, seguida de 1 g/kg no dia 3. Em pacientes submetidos a paracentese de grande volume (>5 L), a administração de albumina demonstrou diminuir a incidência do SHR (JUNG CY e CHANG JW, 2023; KHAN S e LINGANNA M, 2023).

Fisiopatologia da LRA na cirrose hepática

A vasodilatação arterial esplâncnica e sistêmica são as características da cirrose avançada. A superprodução de várias substâncias vasodilatadoras como óxido nítrico, monóxido de carbono e endocanabinóides são responsáveis pela vasodilatação arterial esplâncnica e sistêmica na cirrose. A

translocação bacteriana devido ao aumento da permeabilidade intestinal relacionada à hipertensão portal transfere quantidades aumentadas de bactérias e produtos bacterianos do lúmen intestinal para a circulação esplâncnica. Alguns desses padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs) possuem propriedades vasodilatadoras e podem contribuir para a vasodilatação arterial esplâncnica e sistêmica. Isso se manifesta clinicamente como hipotensão sistêmica. A resposta fisiológica é um aumento do débito cardíaco e ativação de vários sistemas vasoconstritores, como o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), sistema nervoso simpático e aumento não osmoticamente relacionado na liberação de vasopressina, a fim de manter a estabilidade hemodinâmica. A circulação renal é muito sensível aos efeitos vasoconstritores desses vasoconstritores e o resultado final é a vasoconstrição renal. Há também retenção renal de sódio e água para compensar a redução relativa do volume intravascular. O excesso de vasoconstrição renal predispõe o paciente ao desenvolvimento de LRA, enquanto o excesso de retenção de água em relação ao excesso de retenção de sódio leva à hiponatremia (KIANI C e ZORI AG, 2023).

Mais recentemente, está se tornando cada vez mais evidente que outro contribuinte para a patogênese da LRA na cirrose é a inflamação sistêmica. Observou-se que pelo menos um terço dos pacientes com LRA-SHR apresentam evidência de inflamação sem qualquer infecção documentada. A inflamação pode ser decorrente de processo inflamatório estéril, como hepatite alcoólica e lesão hepática induzida por drogas, ou decorrente de processo infeccioso, como infecção bacteriana. Esses eventos inflamatórios incitantes com produção excessiva de PAMPs por infecção ou padrões moleculares associados a danos (DAMPs) de lesão de hepatócitos estéreis podem aumentar a produção de quimiocinas e citocinas por meio da ativação do sistema imunológico. Muitas dessas moléculas podem danificar diretamente os túbulos renais, formando microtrombos na microcirculação renal por meio de mecanismos imunológicos e ativação de leucócitos/plaquetas, contribuindo assim para a disfunção renal (BERA C e WONG F, 2022; KHAN S e LINGANNA M, 2023).

Prevenção e manejo da condição

Em pacientes com cirrose e ascite que ainda não apresentam LRA-SHR, o tratamento médico para prevenir LRA-SHR concentra-se em evitar toxinas renais e outros fatores que são conhecidos por aumentar o risco de LRA. Isto inclui evitar o uso excessivo de diuréticos, evitar medicamentos nefrotóxicos (como anti-inflamatórios não esteróides, inibidores da enzima conversora de angiotensina e certos antibióticos como, por exemplo, fluoroquinolonas, cefalosporinas) e prevenir episódios de desidratação ou hipovolemia. Além disso, os profissionais devem monitorar de perto os pacientes após a paracentese de grande volume e fornecer doses apropriadas de albumina para reposição de volume. As infecções devem ser identificadas precocemente e tratadas prontamente. Os agentes de radiocontraste devem ser usados criteriosamente. Além disso, a identificação e o tratamento precoces da LRA previnem a progressão e melhoram os resultados dos pacientes. O limiar deve ser baixo no uso de albumina intravenosa para expansão do volume de líquidos, especialmente em pacientes hospitalizados com LRA e peritonite bacteriana espontânea (TARIQ R e SINGAL AK, 2020; CHANEY A, 2021).

O primeiro passo no tratamento da SHR-LRA é remover e tratar o(s) precipitante(s) para prevenir maior deterioração da função renal. Os precipitantes comuns incluem infecções, paracentese de grande volume sem administração de albumina, hepatite alcoólica, drogas nefrotóxicas, uso excessivo de diuréticos, perda de sangue gastrointestinal ou outras fontes de perda de líquidos, como diarreia excessiva devido ao uso excessivo de lactulose (SIMBRUNNER B, et al., 2021).

Para pacientes com cirrose e ascite com LRA em estágio 1, a expansão do volume plasmático pela administração de albumina pode atrasar ou prevenir a progressão da doença. A terapia recomendada é albumina na dose de 1 g/kg de peso corporal por dia (até 100 g por dia), administrada por 2 dias e depois reavaliada. A administração de albumina destina-se a ajudar a manter ou restaurar o tônus vascular para neutralizar a disfunção macrovascular associada à progressão da doença. Contudo, a albumina possui outras funções benéficas, como atividade antioxidante, desintoxicação, manutenção da integridade endotelial e propriedades anti-inflamatórias. Além de prevenir a SHR, a administração de albumina tem sido associada à

melhora da sobrevida em pacientes com cirrose e peritonite bacteriana espontânea. Observe que nenhuma resposta à albumina após 2 dias é um critério sugerido para o diagnóstico de LRA-SHR, e se confirmada, a administração de albumina geralmente continua em combinação com agentes vasoconstritores (CHANEY A, 2021).

O uso de terapia medicamentosa vasoconstritora é a principal abordagem farmacológica para o tratamento de pacientes com LRA-SHR. Foi demonstrado que o tratamento com vasoconstritores sistêmicos melhora o fluxo sanguíneo renal, provavelmente através do aumento do volume intravascular efetivo e da pressão arterial média, particularmente na vasculatura esplâncica, e da redução da atividade da renina-angiotensina-aldosterona e do sistema nervoso simpático. A terapia vasoconstritora coadministrada com albumina (1 g / kg por dia) tem sido associada à redução da mortalidade em comparação com nenhum tratamento ou apenas albumina em pacientes com SHR. Os vasoconstritores sistêmicos incluem terlipressina, norepinefrina, uma combinação de midodrina e octreotida e dopamina com furosemida (MOHAMED MMG, et al., 2021).

Após a identificação de um paciente com LRA-SHR, a terlipressina deve ser considerada imediata. Os especialistas sugerem que a resposta à terlipressina deve ser avaliada no dia 4, com Continuação, se a creatinina estiver inferior à linha de base, até que a creatinina seja $\leq 1,5$ mg/dL por 48 horas ou por um total de 14 dias. Em pacientes que não respondem à terlipressina, deve-se considerar imediatamente o transplante de fígado (FERREIRA LM, et al., 2022).

A intervenção mais eficaz e a única cura potencial para LRA-HRS é o transplante de fígado. Dados sugerem que essa abordagem induz reversão da SHR em até 70% dos pacientes com LRA-SHR, mas $\geq 30\%$ dos pacientes não alcançam recuperação renal completa após o transplante. A probabilidade de reversão do SHR após o transplante pode ser reduzida em pacientes mais velhos, com cirrose alcoólica ou que recebem um doador de fígado ineficaz. Além disso, nem todos os pacientes com LRA-SHR são candidatos adequados ao transplante e a oferta de órgãos de doadores é muito limitada (CHANEY A, 2021).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A SHR é uma condição grave e potencialmente fatal em pacientes com cirrose hepática. Seu rápido reconhecimento é fundamental. O manejo inclui remover e tratar os precipitantes a fim de mitigar os danos. Além disso, o uso de albumina é fundamental, podendo-se utilizar, também agentes vasoconstritores como a terlipressina. O tratamento definitivo da condição é o transplante hepático, entretanto este nem sempre está prontamente disponível e nem todos os pacientes atendem às condições necessárias para realizá-lo.

REFERÊNCIAS

1. BERA C e WONG F. Management of hepatorenal syndrome in liver cirrhosis: a recent update. *Therap Adv Gastroenterol*, 2022; 15: 17562848221102679.
2. CHANEY A. A Review for the Practicing Clinician: Hepatorenal Syndrome, a Form of Acute Kidney Injury, in Patients with Cirrhosis. *Clin Exp Gastroenterol*, 2021; 14: 385-396.
3. FERREIRA LM, et al. Cost effectiveness of using terlipressin to treat hepatorenal syndrome. *Arq Gastroenterol*, 2022; 59(2): 268-274.
4. FLAMM SL, et al. The Current Management of Hepatorenal Syndrome-Acute Kidney Injury in the United States and the Potential of Terlipressin. *Liver Transpl*, 2021; 27(8): 1191-1202.
5. FRANCOZ C, et al. Hepatorenal Syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2019; 14(5): 774-781.
6. HASAN I, et al. Hepatorenal syndrome: pathophysiology and evidence-based management update. *Rom J Intern Med*, 2021; 59(3): 227-261.
7. JAMIL K, et al. The Hepatorenal Syndrome Patient Pathway: Retrospective Analysis of Electronic Health Records. *Curr Ther Res Clin Exp*, 2022; 96:100663.
8. JUNG CY e CHANG JW. Hepatorenal Syndrome: Current Concepts and Future Perspectives. *Clin Mol Hepatol*, 2023; 13.

9. KHAN S e LINGANNA M. Diagnosis and management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome. *Cleve Clin J Med*, 2023; 90(4): 209-213.
10. KIANI C e ZORI AG. Recent advances in pathophysiology, diagnosis and management of hepatorenal syndrome: A review. *World J Hepatol*, 2023; 15(6): 741-754.
11. MINDIKOGLU AL e PAPPAS SC. New Developments in Hepatorenal Syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2018; 16(2): 162-177.
12. MOHAMED MMG, et al. Terlipressin effect on hepatorenal syndrome: Updated meta-analysis of randomized controlled trials. *JGH Open*, 2021; 5(8): 896-901.
13. OJEDA-YUREN AS, et al. An Integrated Review of the Hepatorenal Syndrome. *Ann Hepatol*, 2021; 22:100236.
14. SMITH A, et al. Cirrhosis: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician*, 2019; 100(12): 759-770.
15. SIMBRUNNER B, et al. Recent advances in the understanding and management of hepatorenal syndrome. *Fac Rev*, 2021; 10:48.
16. SUBEDI A, et al. A Review of Hepatorenal Syndrome. *Cureus*, 2021; 13(7): 16084.
17. TARIQ R e SINGAL AK. Management of Hepatorenal Syndrome: A Review. *J Clin Transl Hepatol*, 2020; 8(2): 192-199.
18. TIWARI N e WONG F. Hepatorenal syndrome: Updates. *Clin Liver Dis (Hoboken)*, 2023; 22(2): 32-36.
19. WANG H, et al. Terlipressin in the treatment of hepatorenal syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 2018; 97(16): e0431.
20. WILDE B, et al. Clinical and pathophysiological understanding of the hepatorenal syndrome: Still wrong or still not exactly right? *World J Clin Cases*, 2023; 11(6): 1261-1266.