



UNICEPLAC
CENTRO UNIVERSITÁRIO

Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos - UNICEPLAC
Curso de Medicina
Trabalho de Conclusão de Curso

Potencial dos biomarcadores para clínica da Síndrome Hepatorrenal

Gama-DF
2022

ALEXANDER NARCISO DOS SANTOS VIEIRA

Potencial dos biomarcadores para clínica da Síndrome Hepatorrenal

Artigo apresentado como requisito para conclusão do curso de Bacharelado em Medicina pelo Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos – Uniceplac.

Orientador: Prof. Dr. Joel Paulo Russomano Veiga

Gama-DF
2022

ALEXANDER NARCISO DOS SANTOS VIEIRA

Potencial dos biomarcadores para clínica da Síndrome Hepatorrenal

Artigo apresentado como requisito para conclusão do curso de Bacharelado em Medicina pelo Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos – Uniceplac.

Gama-DF, 27 de outubro de 2022.

Banca Examinadora

Prof. Dr. Joel Paulo Russomano Veiga
Orientador

Prof. Me. Alessandro Ricardo Caruso da Cunha
Examinador

Prof. Me. Marco Antonio Alves Cunha
Examinador

Potencial dos biomarcadores no cenário clínico da Síndrome Hepatorrenal

Alexander Narciso dos Santos Vieira¹

Resumo:

A Síndrome hepatorrenal (SHR) é reconhecida como uma complicação secundária que ocorre na cirrose (grave ou avançada) e, no contexto de hipertensão portal, como uma das formas de manifestação da lesão renal aguda (LRA). Devido ao seu prognóstico desfavorável para o paciente, têm-se buscado novos mecanismos para diagnosticar precocemente de forma a determinar a eficácia, efetividade, segurança, exequibilidade dessas intervenções. O presente estudo se prontifica a esclarecer quais biomarcadores foram pesquisados, ressaltar a importância e desafios identificados para contribuir no manejo clínico com melhor custo-benefício, por meio de uma revisão da literatura, por dados coletados da PubMed e da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Tradicionalmente é usada a Creatinina sérica, mas outros marcadores podem ser associados para garantir melhor análise de intenção de tratamento. Conclui-se que entre os marcadores, proteína NGAL e Cistatina C apresentam bases de maior avaliação científica, porém apresentam limitações financeiras, ou populacionais não quantificadas, que demandam mais estudos para serem testadas em situações de uso clínico atualmente.

Palavras-chave: biomarcadores; Síndrome Hepatorrenal; testes diagnósticos.

Abstract:

Hepatorenal syndrome (HRS) is recognized as a secondary complication that occurs in cirrhosis (severe or advanced) and, in the context of portal hypertension, as one of the manifestations of acute kidney injury (AKI). Due to its unfavorable prognosis for the patient, new mechanisms have been sought for early diagnosis in order to determine the efficacy, effectiveness, safety, feasibility of these interventions. The present study is ready to clarify which biomarkers were researched, highlight the importance and challenges identified to contribute to the clinical management with better cost-effectiveness, through a literature review, through data collected from PubMed and the Virtual Health Library (VHL). Traditionally, serum creatinine is used, but other markers can be associated to ensure a better intention-to-treat analysis. It is concluded that among the markers, NGAL protein and Cystatin C present bases of greater scientific evaluation, but present financial limitations, or unquantified population, which demand more studies to be tested in situations of clinical use today.

Keywords: Biomarkers; Hepatorenal Syndrome; diagnostic Tests

¹ Graduando do Curso de Medicina, do Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos – Uniceplac.
E-mail: alexander-nv@hotmail.com .

1. INTRODUÇÃO

A Síndrome hepatorenal (SHR) é reconhecida como uma complicação secundária que ocorre na cirrose (grave ou avançada) e, no contexto de hipertensão portal, como uma das formas de manifestação da Injúria renal aguda (IRA). É classificada por tipo I, renomeada para SHR-AKI, de maior prevalência, e por tipo 2, SHR-CKD, em 25% dos casos. É uma evolução grave que representa uma mortalidade superior à 50% em pacientes hospitalizados com diagnóstico prévio de cirrose e IRA (HASAN, *et al.*, 2021; FRANCOZ *et al.*, 2019).

Devido ao seu prognóstico desfavorável para o paciente, têm-se buscado novos mecanismos para diagnosticar precocemente, favorecendo a recuperação eficaz e a terapêutica adequada. Tradicionalmente é usada a Creatinina sérica para determinar o tipo de tratamento a ser aplicado, porém sua especificidade é prejudicada por estar associada a outras variáveis que não se relacionam diretamente com a lesão renal ou hepática, bem como a idade, musculatura, raça, entre outros. Novas pesquisas têm destacado biomarcadores que apresentam valores independentes das variáveis já citadas em comparação com a creatinina. Além de auxiliar no diagnóstico e antecipar a montagem de estratégias, também viabiliza um acompanhamento prognóstico do paciente. (OJEDA *et al.*, 2021; SOLÉ *et al.*, 2021)

Assim, o presente estudo se prontifica a esclarecer quais biomarcadores foram pesquisados e ressaltar a importância de identificá-los para contribuir no manejo dessa patologia. E, contribuir para facilitar a abordagem dos médicos frente a uma grave complicação tanto por participação renal, quanto hepática que estão representados.

2. PROCEDIMENTO METODOLÓGICO

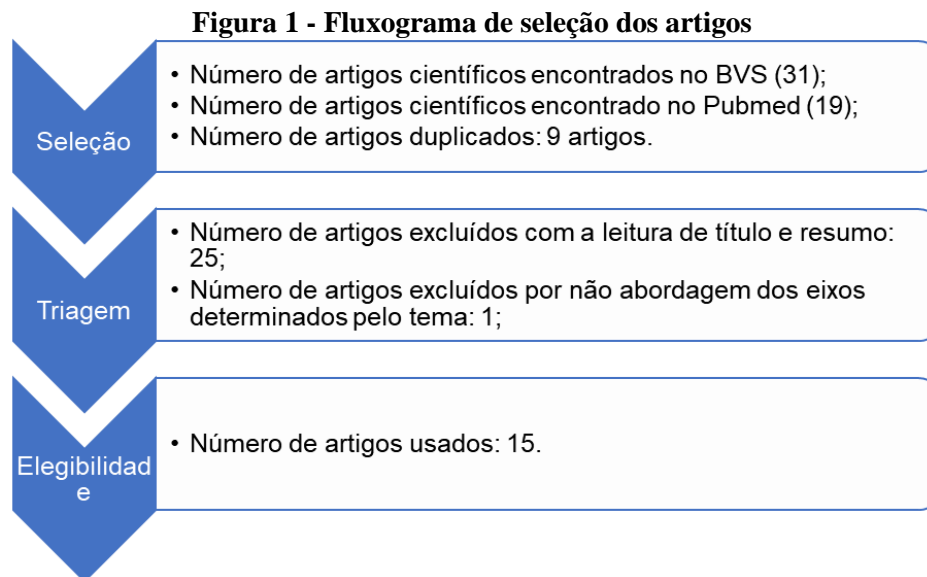
Para a construção desta revisão de literatura, foram seguidas 6 etapas: 1. Determinar a pergunta-guia e os objetivos para a criação deste trabalho; 2. Coletar o material usado para basear este trabalho; 3. Selecionar quais destes resultados encontrados estão de acordo com a pergunta-

guia; 4. Análise dos dados adquiridos das pesquisas; 5. Discussão dos resultados; 6. Apresentação da revisão de literatura.

A pergunta que orientou o desenvolvimento deste estudo foi: “Quais potenciais biomarcadores disponíveis para a abordagem da Síndrome hepatorenal?”. Objetivo geral: analisar as ferramentas disponíveis, bem como suas limitações, a serem compensadas com inclusão de novos marcadores para pacientes com síndrome hepatorenal no período de 2017 a 2022; objetivos específicos: Reconhecer, sistematizar criticar, avaliar novos biomarcadores para o diagnóstico e auxílio à abordagem da Síndrome Hepatorrenal.

Os materiais foram coletados de plataformas como PubMed e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Foram usados os softwares gerenciadores de citações: “*Mendeley*” e “*Zotero*”. Os critérios de inclusão foram: artigos completos disponíveis eletronicamente, nos idiomas: português e inglês; e, que estivesse relacionado à Síndrome Hepatorrenal, entre 2017 a 2022, considerando revisões sistemáticas, estudos prognósticos, estudos diagnósticos, triagem clínica, estudos etiológicos; bem como um livro de 2011. Os critérios de exclusão foram aqueles que não abordavam o tema de biomarcadores e SHR. As palavras-chave usadas foram: “*Hepatorenal syndrome*” AND “*Biomarker*”, “*Hepatorenal Syndrome/diagnosis*” [MeSH] AND “*diagnostic Tests, Routine/methods*” [MAJOR].

Devido à temática proposta, a seleção dos artigos que orientaram a construção deste trabalho, foram de 50 artigos, dos quais 19 foram do PubMed e 31 foram da BVS. Na triagem, 25 desses foram excluídos por não abordagem do tema de Síndrome Hepatorrenal e os marcadores em seus títulos e resumos; e um (1) não satisfaz o direcionamento para a pergunta-guia, resumido na figura 1.



Fonte: Elaborada pelo autor.

3. RESULTADO

O consenso final desta revisão de literatura foi alcançado pela literatura dos 15 artigos científicos, selecionados por filtros de inclusão e exclusão, anteriormente considerados. O quadro 1 apresenta as especificações de cada artigo.

A partir desse total, verifica-se em 10 artigos, entre eles, em Allegretti (2021) a menção dos biomarcadores na estratégia terapêutica com uso de NGAL ou Cistatina C em contextos clínicos, e sua comparação com o referencial usado de Creatinina sérica e a Taxa de Filtração Glomerular (TFG) no contexto de Síndrome Hepatorrenal associado à Injúria Renal Aguda (HRS-AKI). Em cinco (5) artigos do total, são divulgados em plano secundário como um tópico acerca dos marcadores como potenciais ferramentas viáveis para acelerar o processo de exclusão de outras causas da deterioração da taxa de filtração e prover espaço para executar o protocolo de tratamento. Os principais citados, além do NGAL e da Cistatina C, estão o NAG, IL-18, KIM-1, L-FABP. (GUPTA, 2021)

A Lipocaína associada a gelatinase de neutrófilos (NGAL) é descrita como proteína de baixo peso molecular, com hipóteses vinculada a participação da fisiopatologia Hepatorrenal durante a IRA (Injúria Renal Aguda). Seus valores representam uma possibilidade clínica na

prática. De acordo com a afirmativa de Allegretti *et al.*, (2021, p.1) “NGAL apresentaria qualidade ao prever a taxa possível de sobrevida e indicaria a capacidade de recuperação a um tratamento invasivo, como o transplante.”. Foi identificado também a diferenciação entre classes da etiologia da lesão renal a partir dos valores de NGAL, isto é, pré-renal, de necrose tubular aguda (ATN) e Síndrome Hepatorrenal (HRS), de valor intermediário à Azotemia e à necrose tubular. Nestes nota-se uma aproximação relativa entre o percentual de ATN e HRS, limitando o papel do NGAL para casos mais restritos. É mencionada no estudo de enfoque no NGAL do autor Allegretti, como a substância com maior foco científico devido à vantagem de apresentar concentrações urinárias maiores do que plasmáticas, com uma boa qualidade de mensuração quando comparado ao método de teste do volume recomendado para IRA. Em outra pesquisa, na comparação à Cistatina C por Markwardt, é afirmado não contribuir na suspeita do desenvolvimento de outras causas renais, como a disfunção renal ou em agudização de disfunção hepática crônica (ACLF). (ALLEGRETTI *et al.*, 2021; MARKWARDT *et al.*, 2017).

A Cistatina C (CysC) é uma proteína que compartilha mecanismos usados pela creatinina, como sua filtração glomerular e normalmente é quase totalmente reabsorvida e catabolizada pelos túbulos proximais ao redor. Entretanto, é independente dos fatores que superestimam os valores encontrados nos exames com Creatinina sérica. É demonstrado a capacidade de detectar alterações da filtração glomerular. A partir de um estudo longitudinal, concluiu-se que Cistatina C viria a capacitar a identificação de forma antecipada e ajudaria em prover o manejo clínico preventivamente e a partir da linha de base de sua medição seria indicada auxílio à mensuração da Creatinina sérica. Em estudos de 779 pacientes, foi demonstrado uma qualidade superior ao usar a Cistatina C junto de Creatinina a fim de buscar uma aferição da TFG nos pacientes com Cirrose hepática, em populações atendendo os critérios referente à volume de urina, ou seja, menor que 60 mL/min/1,73m² com e sem ascite (MARKWARDT *et al.*, 2017; LEE; SEO, 2022).

O N-acetil-B-D-glucosaminidase (NAG) é um lisossomo encontrado no túbulo proximal, não é filtrado, portanto seus valores altos são vinculados à lesões extra renais, e é um marcador urinário sensível para lesões em torno da integridade de lisossomos das células adjacentes à unidade do néfron. Entretanto apresenta limitação de dependência da diurese para ser detectado (LEE; SEO 2022).

O IL-18 é uma citocina pró-inflamatória intensamente expressa no túbulo proximal em atividade imune e presente como moduladora para coordenar a resposta como um todo. Abensur afirma que pacientes com ATN apresentaram níveis mais altos comparados a controles e outras etiologias renais. Referiu que níveis urinários maiores que 100 pg/ml foram associados a risco maior que 6 vezes para evoluir vinculado ao IRA. Por meio de revisão, foi afirmado a capacidade de antecipar o desenvolvimento de IRA e outros desfechos, bem como, a chance de contribuir na diferenciação do fenótipo da lesão renal importante para a prática clínica em situações de emergência (ABENSUR, 2017; LEE; SEO, 2022).

A KIM-1, marcador de injúria renal 1, é definida por uma proteína transmembrana com expressão também pelo túbulo proximal, com expressão positiva em resposta a lesões isquêmicas contra o rim. Referido como de baixa influência com fatores externos que poderiam dificultar a determinação no organismo, assim, teria função como ferramenta para diferenciar a necrose tubular aguda de lesão renal não mediada por túbulos. Dados refletem a expressão alta em células de origem epitelial do túbulo proximal em rins de humanos ou de roedores posterior à situações de lesão isquêmica ou tóxica (LEE; SEO, 2022; ABENSUR, 2017).

O L-FABP, caracterizado como transportador de lipídeos apresenta expressão elevada em túbulo proximal. Foi descrito sobre estudos de categoria experimental uma regulação positiva com detecção na urina, que sugere o dano intersticial de estruturas renais. Em humanos, é usada para pressupor a chance de IRA ou complicações. Em outro estudo, afirma-se a utilidade para diferenciar de causas renais, junto de marcadores como NGAL, IL-18 e KIM-1 (LEE; SEO, 2022; ALLEGRETTI *et al.*, 2020).

Quadro 1 - Artigos selecionados para a revisão de literatura de biomarcadores em HRS

Título do artigo	Autores	Periódico (vol., nº, pág., ano)	Objetivos
A Review for the Practicing Clinician: Hepatorenal Syndrome, a Form of Acute Kidney Injury, in Patients with Cirrhosis	Chaney, Amanda	Clinical and Experimental Gastroenterology (14, 385-396, 2021)	Reconhecer o mecanismo da Síndrome hepatorenal e sua abordagem clínica e terapêutica.

Título do artigo	Autores	Periódico (vol., nº, pág., ano)	Objetivos
Acute kidney injury and hepatorenal syndrome in cirrhosis.	Gupta <i>et al.</i>	World journal of gastroenterology (27, 3984-4003, 2021)	Revisão dos tópicos incluindo diagnóstico, atuais definições, patologia, novos biomarcadores, tratamento, farmacológico ou não, e outros tópicos mais aprofundados.
An Integrated Review of the Hepatorenal Syndrome	Ojeda-Yuren <i>et al.</i>	Annals of Hepatology, v. 22, p. 100236, 2021.	Sintetizar os achados influentes para a decisão terapêutica em situações de Lesão Renal Aguda associado à cirrose, bem como avaliar os estilos terapêuticos disponíveis e em desenvolvimento.
Biomarcadores na Nefrologia	Abensur, Hugo	Sociedade Brasileira de Nefrologia. São Paulo.2011.	Expor os biomarcadores potenciais com intuito de substituir ou somar critérios que facilitem o diagnóstico mais precoce e sólido.
Clinical Application of Kidney Biomarkers in Cirrhosis	Allegretti <i>et al.</i>	American Journal of Kidney Diseases, v. 76, p. 710–719, 2020.	Exame dos desafios clínicos da Lesão Renal Aguda (AKI) na cirrose e pesquisas promissoras ao redor de novos biomarcadores na cirrose. Apresenta-se com foco em biomarcador de injúria tubular (NGAL), além de discorrer acerca da incorporação do NGAL com guias clínicos de HRS.
Current knowledge about biomarkers of acute kidney injury in liver cirrhosis	Lee e Seo	Clinical and Molecular Hepatology, v. 28, n. 1, p. 31–46, 2022.	Avaliação acerca dos exames em estudos anteriores que investigaram a capacidade de biomarcadores recentes para Lesão Renal Aguda (AKI) em cirrose sob a perspectiva de diagnóstico precoce e preciso, classificação do fenótipo AKI e previsão de desfechos clínicos
Global strategy for the diagnosis and management of acute kidney injury in patients with liver	Sanchez e Francoz	United European gastroenterology journal, v. 9, n. 2, p. 220–228, 2021.	Generalizar as estratégias disponíveis para tratamento em pacientes com histórico de cirrose hepática em Injúria Renal aguda

Título do artigo	Autores	Periódico (vol., nº, pág., ano)	Objetivos
cirrhosis.			
Hepatorenal syndrome: pathophysiology and evidence-based management update.	Hasan <i>et al.</i>	Romanian journal of internal medicine = Revue roumaine de medecine interne, v. 59, n. 3, p. 227–261, 2021.	Atualização relacionada aos principais conceitos da Síndrome Hepatorrenal
Hepatorenal Syndrome.	Simonetto <i>et al.</i>	BMJ (Clinical research ed.), v. 370, p. m2687, 2020.	Contextualização de características sobre a síndrome hepatorrenal
Hepatorenal syndrome: pathophysiology, diagnosis, and management.	Francoz <i>et al.</i>	Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN, v. 14, n. 5, p. 774–781, 2019.	Resumo dos mecanismos que cercam a síndrome hepatorrenal bem como suas condutas disponíveis e praticáveis
Management and outcomes of hepatorenal syndrome at an urban academic medical center: a retrospective study.	Bashir <i>et al.</i>	European journal of gastroenterology & hepatology, v. 31, n. 12, p. 1545–1549, 2019.	Classificar os tipos de desfechos em ambiente acadêmico. Análise dos manejos adotados por estudo retrospectivo.
New Developments in Hepatorenal Syndrome	Mindikoglu e Pappas	Clinical Gastroenterology and Hepatology, v. 16, n. 2, p. 162-177.e1, 2018.	Atualização sobre a síndrome hepatorrenal, em amplo espectro.
Plasma cystatin C is a predictor of renal dysfunction, acute-on-chronic liver failure, and mortality in patients with acutely decompensated liver cirrhosis.	Markwardt <i>et al.</i>	Hepatology (Baltimore, Md.), v. 66, n. 4, p. 1232–1241, 2017.	Definir a Cistatina C em critério preventivo para disfunção renal em pacientes com cirrose hepática descompensada aguda
Sequential changes in urinary biomarker levels in patients with cirrhosis and severe hepatorenal syndrome.	Solé <i>et al.</i>	Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver, v. 41, n. 11, p. 2729–2732, 2021.	Comparar a variação de marcadores em contexto de cirrose e síndrome hepatorrenal grave. Bem como buscar uma relação entre os fatores e o estado geral do paciente.
Urinary NGAL as a	Allegretti <i>et</i>	A Prospective Study.	Avaliar a capacidade do NGAL

Título do artigo	Autores	Periódico (vol., nº, pág., ano)	Objetivos
Diagnostic and Prognostic Marker for Acute Kidney Injury in Cirrhosis: A Prospective Study.	<i>al.</i>	Clinical and translational gastroenterology, v. 12, n. 5, p. e00359, 2021.	em contexto clínico de Injúria Renal Aguda, como marcador diagnóstico e prognóstico

Fonte: Elaborada pelo autor.

4. DISCUSSÃO

A abordagem à Síndrome Hepatorrenal, parte de um diagnóstico de exclusão para ser definido. Além disso, são estabelecidos critérios para afirmação da suspeita diagnóstica, para evitar equívocos e assim evitar piora clínica do paciente. Entre os critérios, estão envolvidos a elevação da Creatinina Sérica (CrS) em 0,3 mg/dL em 48 horas ou um aumento equivalente a 50% da linha de base em um período de sete (7) dias, de acordo com o KDIGO. Entretanto considerando os fatores independentes como perda muscular, idade, raça, usar apenas um marcador, sabendo de suas limitações, retardaria as decisões de intervenção reduzindo a sobrevida de curto prazo e atrasaria a condução para protocolos de maior complexidade, aproximando o desfecho de morte de forma mais precoce. (SANCHEZ; FRANCOZ, 2020)

Visto isso, novas pesquisas de outros marcadores são fundamentais para refinar os critérios que seriam característicos da Síndrome Hepatorrenal ou para outras causas de Injúria Renal Aguda (IRA), a partir de características conhecidas ou relacionadas à sua fisiopatologia e sua relação tanto pela filtração glomerular quanto pela concentração sérica. Não necessariamente ocorreria substituição da creatinina, mas uma adição de outros marcadores viáveis como medida da evolução paciente. Os biomarcadores de filtração que incluem: a Creatinina sérica e Cistatina C; marcadores de lesão como: NAG, IL-18, KIM-1, L-FABP, NGAL; e marcadores que paralisam o ciclo celular: TIMP-2, IGFBP-7. (ALLEGRETTI; SOLÀ; GINÈS, 2020)

Entre esses, o NGAL oferece vantagem de medida tanto via urinária quanto sérica, além do potencial de contribuir para o diagnóstico e prognóstico, como aponta em estudo prospectivo, ou seja, apresenta capacidade de diferenciar, entre determinadas causas de lesão renal, a partir da

Necrose Tubular Aguda (ATN). Seu significado na patogênese renal, embora desconhecida, está intimamente vinculada ao processo de lesão dos túbulos. Uma vez que é reconhecida como modelo de baixo peso molecular, capaz de atravessar o glomérulo de Bowman, mensurável para a qualificar o risco de gravidade de pacientes com lesão renal (ALLEGRETTI *et al.*, 2021).

É reforçado a sua utilidade para tomada de decisões entre equipes na situação de emergência, entretanto, são estudos limitados, devido ao alto risco de vida desses pacientes. Na maioria dos estudos avaliados nesta revisão, foram destacados a relevância de magnitudes sobre o prognóstico e avaliação da resposta ao tratamento adotado ao paciente e avaliar o grau de confiança com a situação teórica e na prática. (BASHIR, 2019)

Foram encontradas evidências em torno da comparação de Cistatina C e NGAL, voltadas a capacidade de discernir a qualidade do marcador em pacientes contextualizados na Injúria Renal Aguda, isto é, afirmando a superioridade da Cistatina C como preditor de 90 dias para desfecho de mortalidade, com sensibilidade de 73% e 52,5% de especificidade, considerando a via plasmática. Markwardt *et al.* (2017), afirmam que embora NGAL seja capaz de ser usado no contexto de IRA, sua ação estaria limitada devido à valores também aumentados em situação de infecção urinária, sendo assim, a Cistatina C uma substância independente. Considerando neste estudo, que o marcador NGAL não poderia ser usado como critério de decisão em avaliar o desfecho de mortalidade a curto prazo (MARKWARDT *et al.*, 2017).

Pouco foi pesquisado sobre a participação do IL-18, NAG, KIM-1, L-FABT. Para tanto, é considerado o IL-18, como marcador inflamatório que está presente na lesão renal, mas que não há evidências para sua contribuição na diferenciação da etiologia da injúria. Sua mensuração é independente da presença de infecções urinárias, AKI de causa nefrotóxica e em casos de condição crônica da lesão renal (CKD). Em humanos foi útil na precaução no acompanhamento clínico de IRA, bem como, demais desfechos. Para KIM-1, é afetada por motivos extra renais com potencial no diagnóstico diferencial de ATN com NAKI, necessitando de maiores pesquisas para entender mecanismos de avaliação laboratorial e como seriam úteis no cenário clínico (ABENSUR, 2017; LEE; SEO 2022).

5. CONCLUSÃO

Dessa forma, a partir da avaliação dos 15 artigos selecionados, os principais biomarcadores são o NGAL e a Cistatina C. Justificado pela quantidade de artigos que pesquisaram com maior profundidade propriedades que seriam valorizadas em contexto de IRA e na necessidade de critérios para justificar o transplante hepático, bem como o prognóstico de tratamento com vasoconstritores e pós transplante. Reconhecido a metodologia de identificação de SHR, entende-se que seriam muito utilizadas no diagnóstico diferencial, para delimitar uma margem de segurança para ações no tratamento de contexto de emergência sem piorar o quadro geral, fornecer um acompanhamento e um prognóstico positivo a favor do tratamento de transplante, selecionando quem deveria fazer o renal ou o hepático, para melhor taxa de sobrevida. Dentre as limitações nos estudos, a baixa quantidade de participantes dos estudos e a falta de recursos são componentes que devem ser considerados. Esses desafios implementam mais fatores que precisam ser avaliados bem como a complementação destes trabalhos com a realidade diária.

REFERÊNCIAS

ABENSUR, H. Biomarcadores na Nefrologia. **Sociedade Brasileira de Nefrologia**. São Paulo. 2011.

ALLEGRETTI, Andrew S; PARADA, Xavier Vela; ENDRES, Paul; *et al.* Urinary NGAL as a Diagnostic and Prognostic Marker for Acute Kidney Injury in Cirrhosis: A Prospective Study. **Clinical and translational gastroenterology**, v. 12, n. 5, p. e00359, 2021.

ALLEGRETTI, Andrew S; SOL, Elsa; GIN, Pere. Clinical Application of Kidney Biomarkers in Cirrhosis. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 76, p. 710–719, 2020.

BASHIR, Muhammad H; IQBAL, Sadat; MILLER, Regina; *et al.* Management and outcomes of hepatorenal syndrome at an urban academic medical center: a retrospective study. **European journal of gastroenterology & hepatology**, v. 31, n. 12, p. 1545–1549, 2019.

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

FRANCOZ, Claire; DURAND, François; KAHN, Jeffrey A; *et al.* Hepatorenal Syndrome. **Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN**, v. 14, n. 5, p. 774–781, 2019.

GUPTA, Kapil; BHURWAL, Abhishek; LAW, Cindy; *et al.* Acute kidney injury and hepatorenal syndrome in cirrhosis. **World journal of gastroenterology**, v. 27, n. 26, p. 3984–4003, 2021.

HASAN, Irtiza; RASHID, Tasnuva; CHIRILA, Razvan M; *et al.* Hepatorenal syndrome: pathophysiology and evidence-based management update. **Romanian journal of internal medicine = Revue roumaine de medecine interne**, v. 59, n. 3, p. 227–261, 2021.

LEE, Han Ah; SEO, Yeon Seok. Current knowledge about biomarkers of acute kidney injury in liver cirrhosis. **Clinical and Molecular Hepatology**, v. 28, n. 1, p. 31–46, 2022.

MARKWARDT, Daniel; HOLDT, Lesca; STEIB, Christian; *et al.* Plasma cystatin C is a predictor of renal dysfunction, acute-on-chronic liver failure, and mortality in patients with acutely decompensated liver cirrhosis. **Hepatology (Baltimore, Md.)**, v. 66, n. 4, p. 1232–1241, 2017.

MINDIKOGLU, Ayse L.; PAPPAS, Stephen C. New Developments in Hepatorenal Syndrome. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 16, n. 2, p. 162-177.e1, 2018.

OJEDA-YUREN, Alicia S.; CERDA-REYES, Eira; HERRERO-MACEDA, Maria R.; *et al.* An Integrated Review of the Hepatorenal Syndrome. **Annals of Hepatology**, v. 22, p. 100236, 2021.

SANCHEZ, Lukas Otero; FRANCOZ, Claire. Global strategy for the diagnosis and management of acute kidney injury in patients with liver cirrhosis. **United European gastroenterology journal**, v. 9, n. 2, p. 220–228, 2021.

SIMONETTO, Douglas A; GINES, Pere; KAMATH, Patrick S. Hepatorenal syndrome: pathophysiology, diagnosis, and management. **BMJ (Clinical research ed.)**, v. 370, p. m2687, 2020.

SOLÉ, Cristina; MA, Ann T; SOLÀ, Elsa; *et al.* Sequential changes in urinary biomarker levels in patients with cirrhosis and severe hepatorenal syndrome. **Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver**, v. 41, n. 11, p. 2729–2732, 2021.

Agradecimentos

Gostaria de agradecer ao apoio da instituição UNICEPLAC por dispor de estrutura e o conhecimento necessário para realização deste Trabalho de Conclusão de Curso. Bem como gostaria de agradecer aos amigos e familiares, além do próprio orientador, Prof. Dr. Joel Paulo

Russomano Veiga, pela paciência e auxílio durante essa jornada, e que continue sendo um bom professor e médico que o senhor representou para mim.