

UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL
CAMPUS PASSO FUNDO
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA MÉDICA EM GASTROENTEROLOGIA

INJÚRIA RENAL AGUDA EM PACIENTE COM CIRROSE HEPÁTICA
PROTOCOLO ASSISTENCIAL

PASSO FUNDO, RS
2025

JÉSSICA EICKHOFF

INJÚRIA RENAL AGUDA EM PACIENTE COM CIRROSE HEPÁTICA
PROTOCOLO ASSISTENCIAL

Trabalho apresentado à Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), *Campus* Passo Fundo, RS, como requisito parcial para a conclusão do Programa de Residência Médica em Gastroenterologia.

Orientador: Lísia Hoppe

PASSO FUNDO, RS

2025

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas -----	4
Lista de figuras -----	5
Resumo -----	6
Introdução -----	7
Justificativa -----	9
Revisão da literatura -----	10
Protocolo clínico-assistencial -----	24
Fluxograma do protocolo clínico-assistencial -----	26
Perspectivas futuras -----	28
Referências -----	29

LISTA DE ABREVIATURAS

Anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs)

Bloqueador dos receptores da angiotensina (BRA)

Creatinina Sérica (CrS)

Doença renal aguda / Acute kidney disease (AKD)

Doença renal crônica / Chronic kidney disease (CKD)

Inibidores da Enzima conversora de Angiotensina (IECA)

Injúria hepática associada a drogas / Drug-Induced liver injury (DILI)

Injúria renal aguda / Acute kidney injury (AKI)

Inibidor da bomba de próton (IBP)

Lesão renal aguda (LRA)

Lipocalina associada à gelatinase de neutrófilos (NGAL)

Necrose tubular aguda (NTA)

Necrose intersticial aguda (NIA)

Peritonite bacteriana espontânea (PBE)

Síndrome hepatorrenal (SHR)

Síndrome hepatorrenal do tipo injúria renal aguda (SHR-AKI)

Síndrome hepatorrenal do tipo não injúria renal aguda (SHR-NAKI)

Shunt portossistêmico intra-hepático transjugular (TIPS)

Transplante Hepático (TxH)

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Espectros da doença renal aguda (AKD) e crônica (CKD) ----- 13

Figura 2: Fisiopatologia da lesão renal aguda, incluindo a síndrome hepatorenal ----- 17

RESUMO

A lesão renal aguda (LRA) é uma complicação frequente da cirrose hepática, associada a elevada morbimortalidade e risco de doença renal crônica mesmo após transplante hepático. Sua incidência em pacientes hospitalizados varia de 27% a 53%.

A LRA na cirrose apresenta três fenótipos principais: hipoperfusão renal (incluindo hipovolemia e síndrome hepatorenal – SHR), causas intrínsecas (como necrose tubular aguda) e causas pós-renais, sendo esta última a menos frequente. Entre os principais precipitantes destacam-se infecções, depleção volêmica, drogas nefrotóxicas, uso de contraste e SHR. A etiologia influencia o prognóstico, sendo piores os casos relacionados a infecções e SHR, com mortalidade elevada em 90 dias.

A fisiopatologia é multifatorial e envolve desde hipoperfusão renal por disfunção circulatória (através de vasodilatação arterial esplâncnica e ativação de mecanismos compensatórios devido hipertensão portal) até por processos inflamatórios, translocação bacteriana e cardiomiopatia cirrótica.

O tratamento deve ser direcionado à causa da injúria, exigindo avaliação clínica e laboratorial completa. Na SHR, o manejo baseia-se em vasoconstritores, como terlipressina associada à albumina, sendo o transplante hepático o tratamento definitivo.

Palavras-chave: Cirrose hepática; Lesão renal aguda (LRA); Injúria renal aguda (Acute kidney Injury - IKA); Doença renal aguda (Acute kidney disease - AKD); Doença renal crônica (Chronic kidney disease CKD); Síndrome hepatorenal (SHR) ; Hipoperfusão renal, Necrose tubular aguda (NTA) ; Terlipressina ; Transplante hepático

INTRODUÇÃO

A lesão renal aguda é uma complicação comum da cirrose hepática, associada à alta morbidade e mortalidade e aumento da incidência de doença renal crônica (Chronic kidney disease - CKD) após transplante hepático (NADIM, M. K.; GARCIA-TSAO, 2023). Em pacientes hospitalizados, a incidência de lesão renal aguda pode atingir 27 a 53% (AASLD, 2021).

A definição de injúria renal aguda, conforme proposto pelo International Club of Ascites (ICA-AKI), com base nos critérios KDIGO, é caracterizado como um aumento absoluto na CrS de maior ou igual a 0,3 mg/dl em menos de 48 h, ou um aumento percentual na CrS maior ou igual a 50% (1,5 vezes a partir da linha de base) em menos de sete dias. O menor valor de creatinina sérica estável obtido nos últimos 3 meses pode ser utilizado para o diagnóstico e estadiamento da lesão renal aguda. Se não estiverem disponíveis valores nos 3 meses anteriores, pode ser utilizado o valor mais recente até 12 meses antes (Journal of Hepatology, July 2024). Se uma creatinina prévia antes da admissão não estiver disponível, um diagnóstico formal de injúria renal aguda só pode ser feito se a creatinina continuar a aumentar durante a hospitalização (AASLD, 2021)

A lesão renal aguda pode ser subdividida em três subtipos ou fenótipos principais: hipoperfusão renal, intrínseca e pós-renal. Dentre as causas de hipoperfusão renal no paciente com cirrose hepática, destaca-se a hipovolemia, responsável por 50% dos casos. Outra etiologia de LRA associada à hipoperfusão renal em pacientes com cirrose é a síndrome hepatorenal (SHR), que é o resultado da vasoconstrição renal, sendo responsável por 15-20% dos casos. As causas intrínsecas são responsáveis por aproximadamente 30% dos casos, como por exemplo, necrose tubular aguda (NTA), necrose intersticial aguda (NIA), doenças glomerulares. E com menos de 1% das causas de LRA, destaca-se as aos casos atribuíveis à obstrução pós-renal (NADIM, M. K.; GARCIA-TSAO, 2023).

Dentre os principais precipitantes de lesão renal aguda, podemos citar: Infecções; depleção de volume (perda de fluidos por sangramento, diuréticos, perdas gastrointestinais); nefropatia parenquimatosa; necrose tubular aguda, necrose intersticial aguda; nefrotoxicidade por drogas ou contraste; síndrome hepatorenal (SHR); obstrução uretral e ureteral (NADIM, M. K.; GARCIA-TSAO, 2023). Dentre os quadros infecciosos, a peritonite bacteriana espontânea (PBE) e a bacteremia espontânea foram as causas mais frequentes (Brazilian Society of Hepatology, 2018).

Em suma, a etiologia da LRA parece desempenhar papel fundamental na predição do prognóstico dos pacientes cirróticos com LRA, sendo mais grave nos pacientes com SHR e infecção (Brazilian Society of Hepatology, 2018). A mortalidade aos 90 dias em toda a série foi elevada (60%), sendo particularmente maior em pacientes com LRA induzida por infecção e SHR (NADIM, M. K.; GARCIA-TSAO, 2023).

A fisiopatologia da disfunção renal na cirrose é multifatorial e varia conforme o tipo de lesão envolvida. A síndrome hepatorenal, sendo um dos principais alvos abordados neste estudo, tem suas bases apoiadas principalmente na hipoperfusão renal devido à disfunção circulatória, através de vasodilatação arterial esplâncnica e ativação de mecanismos compensatórios devido hipertensão portal, como a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona e sistema nervoso simpático. Porém, novos estudos apontam outros fatores envolvidos para o desenvolvimento da SHR, como a produção de citocinas inflamatórias em contexto de infecções, translocação bacteriana que pode ocorrer na vigência de hipertensão portal, injúria hepática (por exemplo por hepatite alcoólica, flare viral, injúria hepática induzida por drogas - DILI), ou pelo próprio mecanismo da cardiomiopatia do paciente cirrótico (AVERBACH, Marcelo, 2023), (ADEBAYO, D.; WONG, 2024).

O tratamento depende do mecanismo envolvido na injúria renal, seja por hipoperfusão renal, lesão renal intrínseca ou pós renal. É necessário a realização de história clínica detalhada, exame físico e exames complementares para obtenção do diagnóstico correto e tratamento direcionado. Em se tratando de SHR, a base do manejo farmacológico é o uso de vasoconstritores como a terlipressina, combinados com albumina intravenosa (NADIM, M. K.; GARCIA-TSAO, 2023).

JUSTIFICATIVA

O hospital São Vicente de Paulo de Passo Fundo, sendo referência de serviço de Gastroenterologia e Hepatologia e, por este motivo, atendendo dezenas de pacientes com o tema em questão (injúria renal aguda em paciente com cirrose hepática), tem a missão de garantir à população atendida, um diagnóstico concreto, baseado em evidências atuais, facilitado através de protocolo assistencial.

O objetivo deste documento é organizar e uniformizar o atendimento do médico na emergência, enfermaria e UTI que receberá e acompanhará o paciente com cirrose hepática e injúria renal, com intuito de reduzir a morbimortalidade. No momento em que a rotinização da implementação de um protocolo seja estabelecida por meio de um fluxograma claro de condutas, minimiza-se a chance de erros diagnósticos e, por consequência, terapêuticas equivocadas no atendimento aos pacientes.

Além de benefício ao paciente, também acreditamos em redução de custos ao sistema público e hospitalar. O paciente com doença hepática crônica avançada já onera o sistema devido internações e consultas ambulatoriais recorrentes, assim como procedimentos e uso de medicamentos (por exemplo a albumina, utilizada no manejo de SHR). Não identificar a causa exata da injúria renal poderá acarretar mais custos desnecessários.

Portanto, é imprescindível que usemos ferramentas disponíveis para facilitar e uniformizar a conduta do médico perante um paciente com cirrose e disfunção renal em contexto de um Hospital referência na área de Gastroenterologia.

REVISÃO DA LITERATURA

A cirrose é o resultado de uma lesão hepática crônica e persistente, no indivíduo geneticamente suscetível, culminando em fibrose e formação nodular difusa, com consequente desorganização da arquitetura lobular e vascular do órgão. Dentre as etiologias, podemos classificá-las de causa metabólica, virais, alcoólica, induzida por fármacos, autoimune, biliares, obstrução do fluxo venoso hepático e criptogênica (AVERBACH, Marcelo, 2023), (ADEBAYO, D.; WONG, 2024).

A hipertensão portal é a maior consequência da cirrose, sendo responsável pelas principais complicações como ascite, sangramento por varizes esofagogástricas, e encefalopatia hepática, fenômenos que determinam a fase descompensada da doença (BAVENO VII, 2022). A ascite geralmente é o primeiro evento definidor de descompensação, com 5% a 10% dos pacientes com cirrose compensada desenvolvendo ascite por ano. O desenvolvimento de ascite está associado a uma redução na sobrevida em 5 anos de 80% para 30%, o que se deve em parte ao fato de pacientes com ascite serem propensos a complicações adicionais, como infecções bacterianas, anormalidades eletrolíticas, síndrome hepatorrenal e desequilíbrios nutricionais e, consequentemente, declínio clínico adicional (AASLD, 2021).

A lesão renal aguda (LRA) é uma complicação comum em pacientes com cirrose e ascite, com prevalência em pacientes hospitalizados que varia entre 27% e 53% (NADIM, M. K.; GARCIA-TSAO, 2023), (AASLD, 2021). O desenvolvimento de LRA acarreta um prognóstico desfavorável em pacientes com cirrose, com mortalidade em 30 dias variando de 29% a 44%. Além disso, a LRA é um preditor negativo independente de sobrevida livre de transplante e resultados pós transplante hepático (AASLD, 2021).

A definição de injúria renal aguda, conforme proposto pelo International Club of Ascites (ICA-AKI), com base nos critérios KDIGO, é caracterizado como um aumento absoluto na CrS de mais ou igual a 0,3 mg/dl em menos de 48 h, ou um aumento percentual na CrS maior ou igual a 50% (1,5 vezes a partir da linha de base) em menos de sete dias. O menor valor de creatinina sérica estável obtido nos últimos 3 meses pode ser utilizado para o diagnóstico e estadiamento da lesão renal aguda (LRA). Se não estiverem disponíveis valores nos 3 meses anteriores, pode ser utilizado o valor mais recente até 12 meses antes (Journal of Hepatology, July 2024). Se uma creatinina prévia antes da admissão não estiver disponível, um diagnóstico formal de injúria renal aguda

só pode ser feito se a creatinina continuar a aumentar durante a hospitalização (AASLD, 2021). O parâmetro débito urinário pode ser considerado impreciso em cirróticos (Brazilian Society of Hepatology, 2018). Porém, embora o menor débito urinário possa resultar da retenção ávida de sódio e água associada à cirrose, a redução no débito urinário para valores menores ou iguais a 0,5 mL/kg por mais ou igual a 6 horas está associada a maior mortalidade quando comparada com pacientes que atendem apenas aos critérios de creatinina da LRA (FLAMM, S. L, 2022). A creatinina sérica (CrS), um biomarcador endógeno, é tradicionalmente o parâmetro mais utilizado como marcador de função renal. Entretanto, o nível de creatinina sérica (CrS) é dependente de muitos fatores tais como o metabolismo da creatina muscular (precursora da CrS), a idade, o gênero, o aumento da secreção tubular de creatinina, frequentemente vista em pacientes com cirrose, e que superestima a taxa de filtração glomerular. Em pacientes com cirrose a CrS pode permanecer em valores normais a despeito de importante redução da função renal em virtude da frequente desnutrição proteico-calórica com consequente sarcopenia (Brazilian Society of Hepatology, 2018). Por esse motivo, as definições atuais eliminaram o valor limite para o nível de creatinina sérica de 1,5 mg por decilitro, permitindo o diagnóstico e tratamento mais precoces em pacientes com níveis normais de creatinina sérica, mas função renal reduzida (NADIM, M. K.; GARCIA-TSAO, 2023).

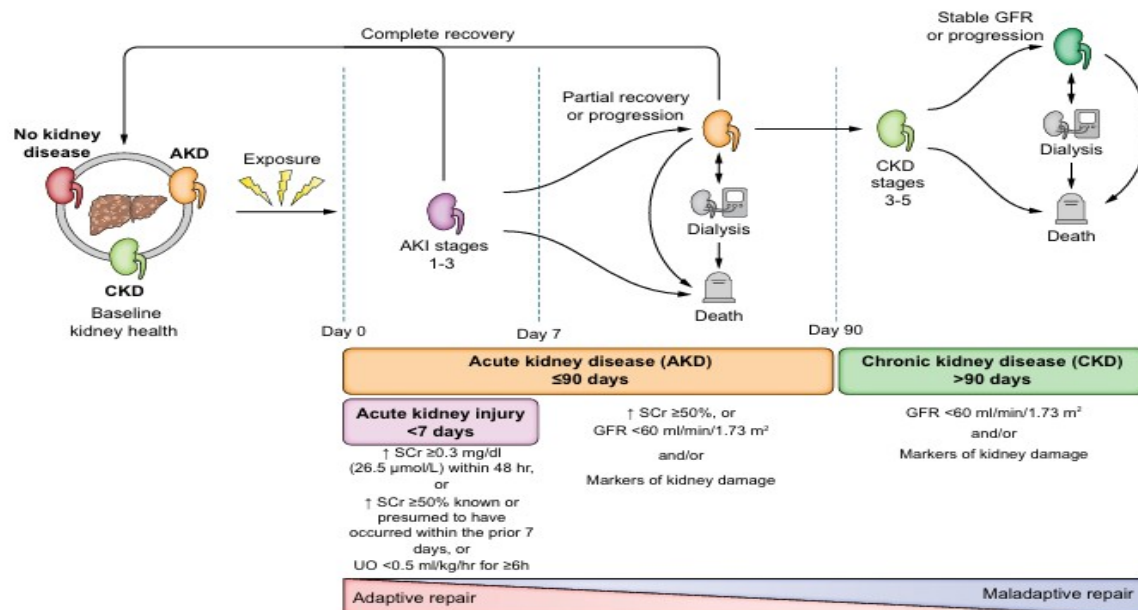
A injúria renal aguda por SHR é um fenótipo de lesão renal aguda que é específico para pacientes com cirrose avançada. Sendo os seguintes critérios da AASLD em 2021: Cirrose com ascite; Ausência de resposta após 2 dias consecutivos de retirada de diuréticos e expansão volêmica com albumina (1 g/kg de peso corporal por dia); Ausência de choque; Sem uso atual ou recente de drogas nefrotóxicas (AINEs, aminoglicosídeos ou contraste iodado); Sem sinais de lesão renal estrutural, evidenciada por: proteinúria maior que 500 mg/dia; microhematúria (maior que 50 hemácias por campo de grande aumento); ultrassonografia renal anormal. Porém, atualmente há novas perspectivas em desaconselhar a administração sistemática de albumina por 48 horas como um requisito para o diagnóstico de síndrome hepatorenal tipo injúria renal aguda (SHR-AKI), assim como permitir a coexistência de SHR com lesão tubular, proteinúria e/ou DRC pré-existente (Journal of Hepatology, July 2024).

Após estabelecido o diagnóstico de injúria renal aguda, o paciente também deve ser classificado quanto a seu grau, conforme o International Club of Ascites (ICA-AKI). No estágio 1, há aumento da creatinina sérica maior ou igual a 0,3 mg/dl ou aumento

em 1,5 vezes a 2 vezes o valor da creatinina basal. O estágio 2, ocorre quando há aumento da creatinina superior a 2 a 3 vezes ao valor da creatinina basal. O estágio 3, ocorre quando há um aumento da creatinina em mais de 3 vezes o valor basal ou CrS maior ou igual a 4.0mg/dl, com um aumento agudo maior ou igual a 0,3mg/dl ou necessidade de terapia de substituição renal (EASL 2018). Alguns estudos sugerem que pacientes com LRA leve (estágio 1) com pico de CrS inferior a 1,5 mg/dL apresentam evolução mais favorável, sendo classificados como estágio 1A. Nas situações em que o pico de CrS for superior a 1,5 mg/dL, seriam classificados como 1B (EASL 2018), (Brazilian Society of Hepatology, 2018).

Outra aplicação da monitorização longitudinal da CrS se relaciona com a avaliação da resposta às intervenções terapêuticas, tendo sido propostos três padrões de resposta pelo ICA: Ausência de resposta no qual não há regressão da injúria renal aguda (ausência de redução da CrS para valores menores que 0,3mg/dL acima da CrS basal, a despeito das medidas terapêuticas.) Resposta parcial no qual há regressão de pelo menos um estágio, mas o nível mínimo de CrS persiste acima do nível basal em 0,3 mg/dL ou mais. Resposta completa, no qual há redução da CrS para nível próximo ao valor basal (até 0,2 mg/dL acima deste) (Brazilian Society of Hepatology, 2018).

Já a doença renal crônica (Chronic kidney disease – CKD) é definida como taxa de filtração glomerular (TFG) persistente menor que 60ml/min/1,73m² e/ou marcadores de lesão renal por mais de 3 meses. Alguns indivíduos podem apresentar anormalidades significativas da estrutura e/ou função (TFG menor que 60ml/min/1,73m² ou aumento da CrS em mais de 50%) dentro de uma duração menor ou igual a 3 meses que não preenchem as definições de injúria renal aguda ou doença renal crônica; esse período é descrito como doença renal aguda (Acute kidney disease - AKD). Porém, podemos observar que a injúria renal aguda (Acute kidney injury - AKI), a doença renal aguda (AKD) e a doença renal crônica (CKD) formam o continuum em que a lesão renal inicial pode levar à recuperação (reparo adaptativo), lesão renal persistente e/ou, eventualmente, doença renal crônica (reparo desadaptativo). Podem ocorrer vários episódios de injúria renal aguda ao longo do curso de uma doença dentro de um indivíduo. Após a resolução da lesão renal aguda, os doentes podem ainda apresentar anomalias na função e/ou estrutura dos rins que preenchem os critérios para a doença renal aguda (AKD). A injúria renal aguda é um subconjunto da doença renal aguda (AKD), pois todos os doentes com injúria renal aguda são considerados como tendo doença renal aguda (Journal of Hepatology, July 2024).



Fonte: NADIM, M. K. et al, 2024.

Figura 1: Espectros da doença renal aguda (AKD) e crônica (CKD)

Dentro desta classificação exposta anteriormente, os pacientes que atendem os critérios de síndrome hepatorenal (SHR) têm síndrome hepatorenal tipo injúria renal aguda (SHR-AKI), síndrome hepatorenal tipo doença renal aguda (SHR-AKD) ou síndrome hepatorenal tipo doença renal crônica (SHR-CKD) com base no momento e na duração da disfunção renal. Os pacientes com SHR-AKD que atendem aos critérios de injúria renal aguda são classificados como SHR-AKI. A síndrome hepatorenal por menos de 90 dias que não atendem os critérios de injúria renal aguda seriam classificados como SHR-AKD, enquanto SHR persistentes por mais de 90 dias seriam classificados como SHR-CKD. Em contraste, um paciente com doença renal crônica pré-existente (por exemplo, nefropatia diabética) que desenvolve SHR-AKI seria classificado como tendo SHR-AKI em doença renal crônica (CKD). (Journal of Hepatology, July 2024). Atualmente o termo SHR tipo 2 foi substituído pelo termo síndrome hepatorenal tipo não injúria renal aguda (SHR-NAKI), sendo a SHR-AKD e SHR-CKD. Determinados por uma TFG menor que 60ml/min/1,73m², estimada por fórmulas baseadas em sCr, com ou sem sinais de lesão do parênquima renal (urina proteica/hematuria/anormalidades ultrassonográficas) por pelo menos três meses, na ausência de outras causas potenciais de lesão renal (EASL 2018), (FLAMM, S. L, 2022). Já o termo SHR tipo 1 foi substituído pelo termo SHR-AKI.

Quanto ao fenótipo da injúria renal aguda no paciente cirrótico, os três principais

são: **1. Hipoperfusão renal**, que na maioria dos casos é devido à hipovolemia. Outra causa é a SHR, que é o resultado da vasoconstrição renal. **2. Lesão renal intrínseca e estrutural**. **3. Lesão pós-renal** por obstrução urinária. A hipoperfusão por hipovolemia é responsável por aproximadamente metade dos casos de LRA em pacientes com cirrose, seja por desidratação, diarreia, sangramento ou uso de diuréticos. Causas intrínsecas são responsáveis por aproximadamente 30% dos casos, entre elas a necrose tubular aguda (sepse, por uso de drogas nefrotóxicas, uso de contraste); necrose intersticial aguda (AINEs, inibidor da bomba de prótons, antibióticos); e doenças glomerulares (crioglobulinemia, IgA, GESF). A SHR é responsável por aproximadamente 15 a 20%, e obstrução pós-renal com menos de 1% dos casos (NADIM, M. K.; GARCIA-TSAO, 2023).

A patogênese da vasoconstrição renal e diminuição do fluxo sanguíneo renal nos pacientes com cirrose hepática (fisiopatologia da SHR) representa um continuum dos mecanismos que inicialmente levam à ascite (hipertensão portal). Assim, pacientes com cirrose que apresentam ascite, particularmente aqueles com ascite refratária, apresentam maior risco não apenas para o desenvolvimento de LRA, mas também para sua forma clínica mais grave, a LRA-SHR. Embora a LRA-SHR possa ocorrer na ausência de um fator precipitante, ela é mais comumente precipitada por fatores que causam uma diminuição no volume sanguíneo arterial efetivo. Esses fatores incluem perda rápida de líquidos (por exemplo, diurese excessiva ou sangramento gastrointestinal), piora da vasodilatação induzida por drogas (por exemplo, inibidores da enzima conversora de angiotensina) e uma resposta inflamatória sistêmica (por exemplo, infecção). Nem todos os casos de LRA em pacientes com cirrose resultam de hipoperfusão renal, alguns casos podem resultar de lesão renal estrutural. No entanto, a hipoperfusão renal pode levar à lesão renal estrutural quando prolongada ou quando associada a um "segundo golpe", como a exposição a medicamentos nefrotóxicos, resultando em um atraso na recuperação renal (ADEBAYO, D.; WONG, 2024)

A fisiopatologia básica da SHR é caracterizada pela redução da resistência vascular sistêmica devido à vasodilatação arterial esplâncnica, que ocorre secundariamente à hipertensão portal, uma característica fundamental da cirrose avançada. No entanto, estudos recentes têm sugerido que um estado inflamatório sistêmico também pode levar a um aumento na liberação de mediadores inflamatórios e, portanto, pode desempenhar um papel na disfunção circulatória e renal observada na SHR (ADEBAYO, D.; WONG, 2024). A doença hepática terminal que resulta em

cirrose leva ao aumento da resistência vascular intra-hepática, que subsequentemente causa vasodilatação esplâncnica desencadeada pelo aumento da produção de vasodilatadores, incluindo óxido nítrico, prostaciclina, monóxido de carbono e endocanabinoides. A vasodilatação esplâncnica subsequentemente leva à diminuição da resistência vascular e à redução do volume sanguíneo arterial efetivo (EABV). Embora o coração seja capaz de compensar essa diminuição da EABV nos estágios iniciais da cirrose aumentando o débito cardíaco, o desenvolvimento subsequente de cardiomiopatia cirrótica, o agravamento da hipertensão portal e a vasodilatação esplâncnica resultam em hipovolemia arterial e hipotensão arterial efetivas. Essa diminuição no EABV subsequentemente ativa vários fatores de vasoconstrição que incluem o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), o sistema nervoso simpático (SNS) e a secreção de vasopressina. Embora esses fatores de vasoconstrição ajudem a manter a pressão arterial perto dos limites normais, sua ativação tem efeitos prejudiciais na função renal, resultando em vasoconstrição renal, excreção de água livre de soluto prejudicada e subsequente declínio da função renal. No entanto, considerando que tanto o SRAA quanto o SNS são dois sistemas vasoconstritores que atuam no aumento da pressão arterial e neutralizam a vasodilatação esplâncnica, os estudos não conseguiram avaliar se o bloqueio desses SRAA e SNS leva a melhores resultados em pacientes com cirrose. Além dos sistemas vasoconstritores acima mencionados, outros fatores com um papel potencial na vasoconstrição renal na SHR incluem endotelina, cisteinil leucotrienos e prostaglandinas (Clinical and Molecular Hepatology, 2023).

Os rins também são capazes de compensar essas alterações durante os estágios iniciais, devido aos efeitos vasodilatadores das prostaglandinas renais (prostaglandinas E2 e I2) nas arteríolas renais aferentes. Isso mantém a pressão glomerular apesar da redução do fluxo sanguíneo renal (RBF). A progressão da doença hepática e o uso concomitante de anti-inflamatórios não esteroides que inibem a síntese de prostaglandinas perturbam esse equilíbrio e, portanto, causam LRA. Ou seja, na doença avançada, a vasoconstrição renal não é controlada pela liberação de substâncias vasodilatadoras (por exemplo, prostaglandinas) devido a uma diminuição em sua produção e liberação local de vasoconstritores, como a endotelina (Clinical and Molecular Hepatology, 2023). Portanto, a vasoconstrição da circulação renal pode ser provavelmente devido a vários fatores e pode envolver alterações na hemodinâmica sistêmica, ativação de múltiplos fatores vasoconstritores e supressão de fatores vasodilatadores que atuam na circulação renal.

A inflamação sistêmica também desempenha um papel na fisiopatologia da SHR. A síndrome da resposta inflamatória sistêmica foi observada em quase metade dos pacientes com SHR-AKI, independentemente da presença de infecção real. Os níveis plasmáticos de citocinas pró-inflamatórias (interleucina-6 [IL-6] e fator de necrose tumoral- α [TNF- α]) e os níveis urinários de proteína quimioatraente de monócitos-1 estão aumentados em pacientes com SHR-AKI comparativamente aqueles com cirrose descompensada sem LRA e naqueles com LRA secundária à azotemia pré-renal (Clinical and Molecular Hepatology, 2023).

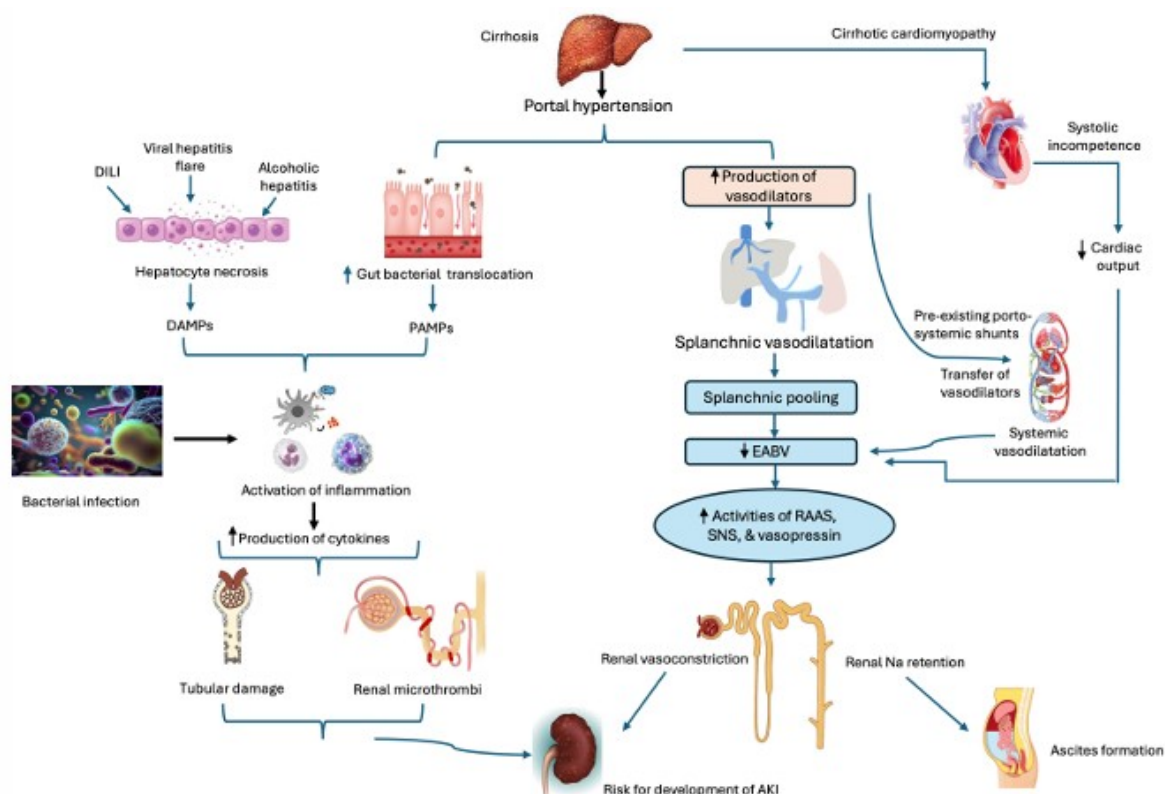
O principal mecanismo pelo qual o estado inflamatório sistêmico contribui principalmente para a patogênese da SHR é a translocação de bactérias intestinais para os linfonodos mesentéricos devido à permeabilidade intestinal alterada. São diversos mecanismos envolvidos, como dano às junções intercelulares devido inflamação e estresse oxidativo que alteram a expressão de proteínas das tight junctions (Ex: claudinas) permitindo maior passagem de moléculas e microorganismos; atrofia da mucosa intestinal devido redução do fluxo sanguíneo esplâncnico.

A disbiose intestinal que ocorre frequentemente em pacientes com cirrose, com predomínio de bactérias patogênicas, a própria hipertensão portal, inflamação sistêmica e estresse oxidativo, assim como a produção reduzida de fatores protetores pelo fígado (IgA secretora, proteínas de fase aguda), entre outros. Portanto, essa translocação bacteriana não apenas induz níveis aumentados de citocinas pró-inflamatórias, em particular IL-6 e TNF- α , mas também níveis aumentados de vários fatores vasodilatadores, como NO, que contribuem para a diminuição do EABV, bem como a expressão de um amplo espectro de moléculas (padrões moleculares) que são responsáveis por induzir respostas inflamatórias por meio de ativação de receptores de reconhecimento de padrões, como receptores toll-like (TLRs). Os PAMPs (padrões moleculares associados a patógenos) são produtos de bactérias que incluem lipopolissacarídeo, flagelina e nigericina, enquanto os DAMPS (padrões moleculares associados a danos) são componentes intracelulares liberados de hepatócitos lesados que incluem proteína B1 do grupo de alta mobilidade, proteínas de choque térmico e ácido hialurônico, que podem ser ativados após um insulto hepático como hepatite alcoólica ou DILI.

O ambiente pró-inflamatório promove mais fibrose no fígado e trombose na circulação esplâncnica, podendo piorar a hipertensão portal. Nos rins, a presença de inflamação induz estresse oxidativo, levando a danos tubulares renais e morte de células

tubulares. Microtrombos renais também ocorrem. Essas alterações renais sutis, quando combinadas com alterações hemodinâmicas significativas, predispõe esses pacientes ao desenvolvimento de LRA (ADEBAYO, D.; WONG, 2024), (Clinical and Molecular Hepatology, 2023).

Todos esses achados sugerem que a fisiopatologia da LRA, e em particular da LRA-SHR, em pacientes com cirrose descompensada parece mais complexa do que se hipotetizava anteriormente, apoiando o conceito de que a LRA-SHR não é de natureza puramente funcional (AVERBACH, Marcelo, 2023).



Fonte: ADEBAYO, D.; WONG, 2024

Figura 2: Fisiopatologia da lesão renal aguda, incluindo a síndrome hepatorenal.

Portanto, uma vez reconhecidos os mecanismos possíveis de injúria renal no paciente cirrótico e estabelecido o seu diagnóstico, é fundamental classificar o tipo de injúria em pré -renal, intrínseca e pós-renal. Dessa forma, a realização de uma anamnese e exame físico detalhados assim como a realização de exames complementares tornam-se fundamentais. Na anamnese deve-se incluir o questionamento sobre uso de medicamentos nefrotóxicos (exemplo: aminoglicosídeos), vasodilatadores (exemplo:

IECA, BRA), anti-inflamatórios não esteroidais, betabloqueador não seletivo, diuréticos, contraste radiográfico, uso de laxativos como lactulose, uso excessivo de álcool, presença de infecções, sintomas como vômitos, diarreia, hematêmese e melena. O exame é voltado para detectar infecção, avaliar o status volêmico (hipovolemia, normovolemia, hipervolemia) e monitorar a insuficiência hepática e extra-hepática (FLAMM, S. L, 2022). A infecção deve ser descartada por exame físico cuidadoso e por investigações incluindo radiografia torácica, EQU, urocultura, hemocultura e paracentese diagnóstica para exclusão de peritonite bacteriana espontânea, a causa mais comum de LRA-SHR. Para avaliação do status volêmico, além da avaliação clínica que pode sugerir sobrecarga volêmica (anasarca, distensão venosa jugular, estertores crepitantes) também são necessários exames complementares como radiografia torácica, ecocardiograma e US a beira leito (POCUS), que evidenciam congestão pulmonar ou pressão sistólica venosa direita elevada. Na suspeita de obstrução urinária, proceder a exame ultrassonográfico de rins e vias urinárias.

A diferenciação entre LRA-SHR e LRA decorrentes de lesão renal intrínseca ou parenquimatosa pode ser difícil, portanto, a realização de testes urinários podem ser úteis para o diagnóstico, tendo em vista que a SHR é um diagnóstico de exclusão. Além de excluir presença de choque, é necessário a exclusão de danos renais estruturais, que dependem da microscopia urinária e da excreção de sódio urinário. Os achados sugestivos de lesão renal estrutural são proteinúria (maior que 500 mg por dia), microhematúria (mais que 50 eritrócitos por campo de grande aumento) e/ou ultrassonografia renal anormal (rins ecogênicos e pequenos), sódio urinário (maior que 40 mmol/L (40 mmol/L), excreção fracionada de sódio (FeNa maior que 2%), baixa osmolalidade urinária (menor que 400 mOsm/L). Porém, como o sódio urinário e a excreção fracionada de sódio sofrem interferência pelo uso de diuréticos, não são recomendados para critério diagnóstico de NTA (Clinical and Molecular Hepatology, 2023), (AASLD, 2021), (Brazilian Society of Hepatology, 2018), (FLAMM, S. L, 2022).

Os achados sugestivos de LRA-SHR incluem: sedimento urinário normal, excreção fracionada de sódio (FeNa) inferior a 0,1% e excreção fracionada de ureia (FeUreia) inferior a 21% (NADIM, M. K.; GARCIA-TSAO, 2023). A excreção de sódio na urina em pacientes com SHR é geralmente de menor que 10 mmol/L, mas pode ser maior em pacientes que receberam diuréticos recentemente. A FeNa é usada na avaliação de pacientes com baixo débito urinário: FENa baixa geralmente indica

depleção de volume, enquanto FeNa alta sugere perda renal de sódio, como ocorre na NTA. Um ponto de corte da FeNa que 1% sugere causas pré-renais, incluindo SHR, e a FeNa maior que 1% é sugestiva de causas estruturais de LRA, como NTA. No entanto, um estudo recente avaliando pacientes em lista de espera para transplante de fígado não relatou correlação entre a FeNa e a etiologia da LRA na biópsia renal. De fato, na cirrose, uma FeNa menor que 1% teve uma sensibilidade de 100%, mas uma especificidade de apenas 14% no diagnóstico de causas pré-renais de LRA. A excreção fracionada de ureia (FeUreia) pode discriminar melhor a SHR da azotemia pré-renal ou NTA, porque, ao contrário do sódio, a reabsorção de ureia ocorre principalmente nos túbulos proximais do rim e, portanto, não é afetada por diuréticos comumente usados, como diuréticos de alça e espironolactona, que atuam na alça dos túbulos contorcidos de Henle e distais, respectivamente. Em um pequeno estudo retrospectivo, a FeUreia menor que 28,16% teve sensibilidade de 75% e especificidade de 83% na separação da SHR da não SHR. Portanto, a FeUreia pode ser usada no diagnóstico diferencial da LRA-SHR (FLAMM, S. L, 2022).

Outro exame pouco disponível, é a medição do nível urinário da lipocalina associada à gelatinase de neutrófilos (NGAL), que superior a 220 a 244 µg por grama de creatinina é sugestivo de NTA (NADIM, M. K.; GARCIA-TSAO, 2023).

A SHR-AKI é frequentemente desencadeada por eventos potencialmente evitáveis. Portanto, é imperativo reconhecer e gerenciar eventos que podem resultar em LRA, particularmente em pacientes com ascite. A depleção de volume deve ser evitada por meio do uso cuidadoso de diuréticos (com uma meta de perda de peso corporal menor que 0,45 kg por dia), com monitoramento da função renal. Uso cuidadoso de lactulose (com ajuste de dose para produzir dois ou três movimentos intestinais formados por dia) evitando episódios de diarreia e desidratação. Evitar uso de drogas nefrotóxicas e uso de contraste. Prevenção de hemorragia varicosa, administração de antibióticos em episódios de sangramento gastrointestinal, realização de paracentese quando indicado. O aumento da pressão intra-abdominal associado a ascite pode levar à LRA, aumentando a pressão venosa renal. Infusões intravenosas de albumina na dose de 4 a 6 g por litro de ascite removida demonstraram melhorar a disfunção circulatória e prevenir LRA após paracentes de grande volume (remoção de quantidades maiores que 5 litros). As infusões de albumina também demonstraram reduzir a incidência de LRA e diminuir a mortalidade entre pacientes com peritonite bacteriana espontânea, sendo recomendado administração de albumina 1,5g/kg no primeiro dia e 1g/kg no terceiro

dia. Manter profilaxia primária e secundária para peritonite bacteriana espontânea conforme indicação (NADIM, M. K.; GARCIA-TSAO, 2023)

O manejo inicial da injúria renal aguda é voltado para a reversão dos fatores de risco/precipitantes. Em pacientes com LRA estágio 1 (aumento da creatinina sérica em mais que 0,3 mg/dL, mas com menos de 2 vezes o valor de base), recomenda-se revisar história e exame físico para identificar fatores que possam sugerir a causa da LRA (por exemplo, choque recente, febre, início recente de diuréticos, diarreia, exposição a contraste). Revisar detalhadamente lista de medicamentos, interrompendo o uso de drogas nefrotóxicas, AINEs, IECA ou BRA, betabloqueador não seletivo. Retirar ou reduzir doses de diuréticos, realizar reposição de fluidos cristaloides se sinais de hipovolemia. Realizar paracentese diagnóstica para descartar PBE, assim como investigar e tratar outros sítios de infecção (NADIM, M. K.; GARCIA-TSAO, 2023), (FLAMM, S. L, 2022).

A LRA frequentemente melhora após correção do fator precipitante, principalmente nos estágios iniciais. Quando há progressão da lesão renal mesmo após a abordagem terapêutica inicial após 48h, ou quando o quadro já se inicia com alterações maiores (LRA estágio 1b ou estágio 2 ou 3), orienta-se a expansão plasmática com albumina humana na dose de 1g/kg de peso ao dia, por 48hs. Esta expansão deve ser feita com cuidado, sempre atentando ao risco de congestão pulmonar. A não resposta após expansão com albumina por 48hs deve remeter ao diagnóstico de SHR ou NTA, sendo necessário revisar as causas da LRA intrínseca, repetindo os testes urinários. Caso o diagnóstico de NTA seja estabelecido, avaliar a possibilidade de terapia renal substitutiva em pacientes selecionados, administrar diuréticos se houver evidência de sobrecarga de volume. Caso o diagnóstico de SHR seja estabelecido, iniciar tratamento específico com vasoconstritor mais albumina (NADIM, M. K.; GARCIA-TSAO, 2023), (FLAMM, S. L, 2022).

Uma vez feito o diagnóstico de LRA-SHR, os pacientes devem receber drogas vasoconstritoras, em associação com albumina. A justificativa para o uso de vasoconstritores é neutralizar a vasodilatação arterial esplâncnica, melhorando a perfusão renal. A terlipressina, um análogo da vasopressina, é a mais comumente usada. A eficácia da terlipressina mais albumina no tratamento da SHR foi comprovada em muitos estudos. Nos estudos mais recentes, as taxas de resposta (resposta completa ou parcial) a esse tratamento variam de 64 a 76%, com uma resposta completa, de 46 a 56%. A terlipressina foi inicialmente proposta para ser administrada por bolus

intravenosos em uma dose inicial de 1 mg a cada 4 a 6 h, progressivamente aumentada para um máximo de 2 mg a cada 4 a 6 h em caso de redução da CrS basal menor que 25% no 3º dia de tratamento. A adição de albumina à terlipressina é mais eficaz do que a terlipressina isolada. Uma possível explicação é que o aumento da volemia pode neutralizar a diminuição do débito cardíaco associado à SHR. Além disso, propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias da albumina podem ter um efeito benéfico. A dose de albumina no tratamento da SHR não foi bem estabelecida. Estudos sugeriram adaptar a dose de acordo com o nível de pressão venosa central (PVC), mas há evidências de que a PVC é imprecisa para controlar a expansão do volume e avaliar o débito cardíaco em pacientes com cirrose. Em contraste, a PVC pode ser útil para prevenir a sobrecarga circulatória. A albumina tem sido usada por via intravenosa na dose média de 20 a 40 g/dia. O tratamento deve ser mantido até uma resposta completa (valor de Crs até 0,3 mg/dL acima do basal) ou por um máximo de 14 dias, seja em caso de resposta parcial (redução da Crs mas ainda com valores maiores que 0,3 mg/dL do basal) ou em caso de não resposta (NADIM, M. K.; GARCIA-TSAO, 2023), (EASL 2018). O tratamento deve ser descontinuado nas seguintes condições: reversão SHR, CrS no valor de base (ou até 0,3 a mais); ausência de melhora da CrS após 48/72h de tratamento com doses máximas de terlipressina; reação adversa; início de TSR; transplante hepático (TxH); tempo máximo de tratamento (14 dias).

Mais recentemente, foi proposta a infusão intravenosa contínua de terlipressina, demonstrando uma taxa de resposta semelhante, mas com efeitos adversos menores do que a administração do medicamento por bolus intravenosos. De fato, a terlipressina, quando administrada por infusão intravenosa contínua, tem um efeito de redução mais estável da pressão portal, mesmo quando usada em doses mais baixas do que as fornecidas por bolus intravenosos. Os efeitos colaterais mais comuns da terlipressina são diarreia, dor abdominal, sobrecarga circulatória e complicações cardiovasculares isquêmicas que foram relatadas em até 45-46% dos pacientes quando o medicamento foi administrado por bolus intravenosos. A taxa de descontinuação devido a efeitos colaterais, principalmente cardiovasculares, é de cerca de 20%. Assim, recomenda-se uma triagem clínica cuidadosa, incluindo eletrocardiograma, em todos os pacientes antes de iniciar o tratamento. Os pacientes podem ser tratados em uma enfermaria regular.

Recidiva do quadro de SHR, após o término do tratamento, foram relatados em até 20% dos casos. O retratamento é geralmente eficaz, no entanto, em alguns casos,

ocorre uma recorrência contínua, pelo que é necessário um tratamento a longo prazo com terlipressina e albumina e uma hospitalização a longo prazo. Foi recentemente proposta a possibilidade de tratar alguns destes doentes fora do hospital, mas, mesmo que promissora, são necessários mais estudos.

Outras drogas vasoconstritoras incluem noradrenalina intravenosa e midodrina oral mais octreotida subcutânea ou intravenosa, ambas em combinação com albumina. A noradrenalina deve ser usada como uma infusão intravenosa contínua na dose inicial de 0,5 mg/h e a dose aumentada a cada 4 horas em 0,5 mg/h até um máximo de 3 mg/h com o objetivo de aumentar a pressão arterial média em 10 mm Hg e / ou o débito urinário para mais de 50 mL/h por pelo menos 4 horas. Tem sido tão eficaz quanto a terlipressina no que diz respeito ao aumento da pressão arterial média, à reversibilidade do comprometimento renal e à sobrevida de um mês. No entanto, o número de pacientes tratados com noradrenalina permanece muito pequeno para confirmar definitivamente sua eficácia. Além disso, a norepinefrina requer infusão contínua em UTI (FLAMM, S. L, 2022).

A combinação de octreotida e midodrina oral tem atividade vasoconstritora fraca, sendo inferior à terlipressina na reversão da LRA-SHR. Portanto, octreotida e midodrina devem ser usadas apenas temporariamente, por 24 a 48 horas, e somente se a terlipressina não estiver disponível ou for contra indicada.

Uma importante opção terapêutica em pacientes com hipertensão portal é a colocação de um shunt portossistêmico intra-hepático transjugular (TIPS) que pode melhorar a função renal, redistribuindo o volume sanguíneo e reduzindo a pressão portal. Uma metanálise de nove pequenos estudos sugeriu que o tratamento com TIPS levou a uma melhora significativa na função renal, com uma resposta combinada de 93% entre pacientes com LRA-SHR. No entanto, a aplicabilidade do TIPS neste cenário clínico é geralmente muito limitada porque, na maioria dos pacientes, o TIPS é contraindicado devido ao grau grave de insuficiência hepática (EASL 2018).

A terapia de substituição renal tem sido vista como uma ponte para o transplante hepático (TxH), mas a terapia de substituição renal para pacientes com LRA-SHR que não são candidatos ao TxH tem sido controversa devido à alta mortalidade. No entanto, como a mortalidade associada à terapia renal substitutiva tem se mostrado semelhante entre pacientes com LRA-SHR e aqueles com cirrose e NTA, a tentativa de terapia renal substitutiva em pacientes selecionados com LRA-SHR poderia ser considerada. Não há consenso sobre quando a terapia renal substitutiva deve ser iniciada em pacientes com

cirrose e LRA. Portanto, em pacientes com cirrose, a decisão sobre quando iniciar a terapia renal substitutiva deve ser individualizada com base em indicações de risco de vida que são refratárias ao tratamento médico (exemplo: hipercalemia, acidose ou sobrecarga hídrica), complicações urêmicas, trajetória da função renal ou prognóstico geral (EASL 2018)

A melhor opção terapêutica em pacientes com SHR é o TxH. No entanto, vários estudos mostraram que a CrS após o TxH é maior em pacientes transplantados com SHR, em comparação com aqueles sem SHR no momento do TxH. Além disso, a presença de SHR no momento do TxH tem um impacto negativo na sobrevida após o TxH. O tratamento da SHR tipo 2 (SHR-NAKI) antes do TxH deu resultados conflitantes sobre o desfecho clínico após o TxH e, portanto, requer mais investigação. O transplante hepático-renal simultâneo (SLK) pode ser indicado em pacientes com cirrose e CKD nas seguintes condições: a) TFG estimada (usando a equação MDRD) menor que 40 ml/min ou TFG medida usando depuração de iothalamate menor ou igual a 30 ml/min, b) proteinúria maior ou igual a 2 g por dia, c) biópsia renal mostrando mais de 30% de glomeruloesclerose global ou mais de 30% de fibrose intersticial, ou d) doença metabólica hereditária. O SLK também é indicado em pacientes com cirrose e LRA sustentada, independentemente de seu tipo, incluindo SHR-AKI quando refratária à terapia medicamentosa, nas seguintes condições: a) LRA em TRS por tempo maior ou igual a 4 semanas ou b) TFG estimada menor que 35 ml/min ou TFG medida menor ou igual a 25ml/min tempo maior que 4 semanas. Além dessas duas condições, em um candidato com alta prioridade para TxH devido a um alto escore MELD, a opção de SLK pode ser considerada na presença de fatores de risco para doença renal crônica subjacente não diagnosticada (diabetes, hipertensão, imagem renal anormal e proteinúria maior que 2 g/dia). O desenvolvimento de novos biomarcadores de fibrose renal, uma característica comum e irreversível da doença renal crônica, também é promissor nesse contexto (EASL 2018).

PROTOCOLO CLÍNICO-ASSISTENCIAL

PRIMEIRO PASSO: AVALIAR SE PACIENTE COM CIRROSE HEPÁTICA PREENCHE CRITÉRIOS DE INJÚRIA RENAL AGUDA;

SEGUNDO PASSO: DEFINIR FENÓTIPO DE LESÃO (PRÉ-RENAL X RENAL X PÓS-RENAL) CONFORME AVALIAÇÃO CLÍNICA E EXAMES COMPLEMENTARES:

- Anamnese: medicamentos nefrotóxicos (exemplo: aminoglicosídeos), vasodilatadores (exemplo: IECA, BRA), anti-inflamatórios não esteroidais, betabloqueador não seletivo, diuréticos, contraste radiográfico, lactulose, uso excessivo de álcool, infecção e sintomas de vômitos, diarreia, hematêmese e melena.

- Exame físico: rastreio infeccioso: avaliação pulmonar (pneumonia?), abdominal (PBE?), pele (celulite?), status volêmico: hipovolemia x hipervolemia (anasarca, distensão venosa jugular, ausculta pulmonar com crepitações, intolerância ao decúbito), bexigoma (obstrução urinária).

- Exames complementares:

Infecção: laboratorial, culturais, EQU, radiografia tórax

Status volêmico: POCUS, medida PVC, ecocardiograma, radiografia tórax

Urinário:

- NTA: proteinúria (maior que 500 mg por dia), microhematúria (mais que 50 eritrócitos por campo de grande aumento) e/ou ultrassonografia renal anormal (rins ecogênicos e pequenos), lipocalina associada à gelatinase de neutrófilos (NGAL) maior que 220 a 244 µg por grama de creatinina, e a baixa osmolalidade urinária (menor que 400 mOsm/L), sódio urinário (maior que 40 mmol/L (40 mmol/L), a excreção fracionada de sódio (FeNa menor que 2%). Sendo os 2 últimos com influência do uso de diuréticos.

- SHR: : sedimento urinário normal, excreção fracionada de sódio (FeNa) inferior a 0,1% e excreção fracionada de ureia (FeUreia) inferior a 21% | 28%. Esta última menos influenciada pelo uso prévio de diuréticos.

DEFINIDA CAUSA PÓS RENAL: Avaliação urológica.

DEFINIDA CAUSA RENAL: Avaliação nefrologia. Descontinuar drogas nefrotóxicas, tratamento do choque/seps, avaliar terapia de substituição renal

DEFINIDA CAUSA HIPOPERFUSÃO RENAL:

-HIPOVOLEMIA (Intravascular depletado): Reposição com cristalóide

-STATUS VOLÊMICO DUVIDOSO: Expansão com albumina 20% 1g/kg/dia por 24/48h. Se ausência de resposta → provável SHR. Se resposta → hipovolemia.

TERCEIRO PASSO: AVALIAR TRATAMENTO COM VASOCONSTRITOR + ALBUMINA PARA SÍNDROME HEPATORRENAL:

Ausência de resposta após expansão com albumina por 24/48hs após descartadas outras causas de injúria renal, sugere o diagnóstico de síndrome hepatorenal

Iniciar terlipressina 1mg a cada 4 a 6 horas em bolus + albumina 20-40g/dia. Avaliar creatinina sérica no terceiro dia.

Em caso de aumento da creatinina sérica, suspender albumina e avaliar TSR.

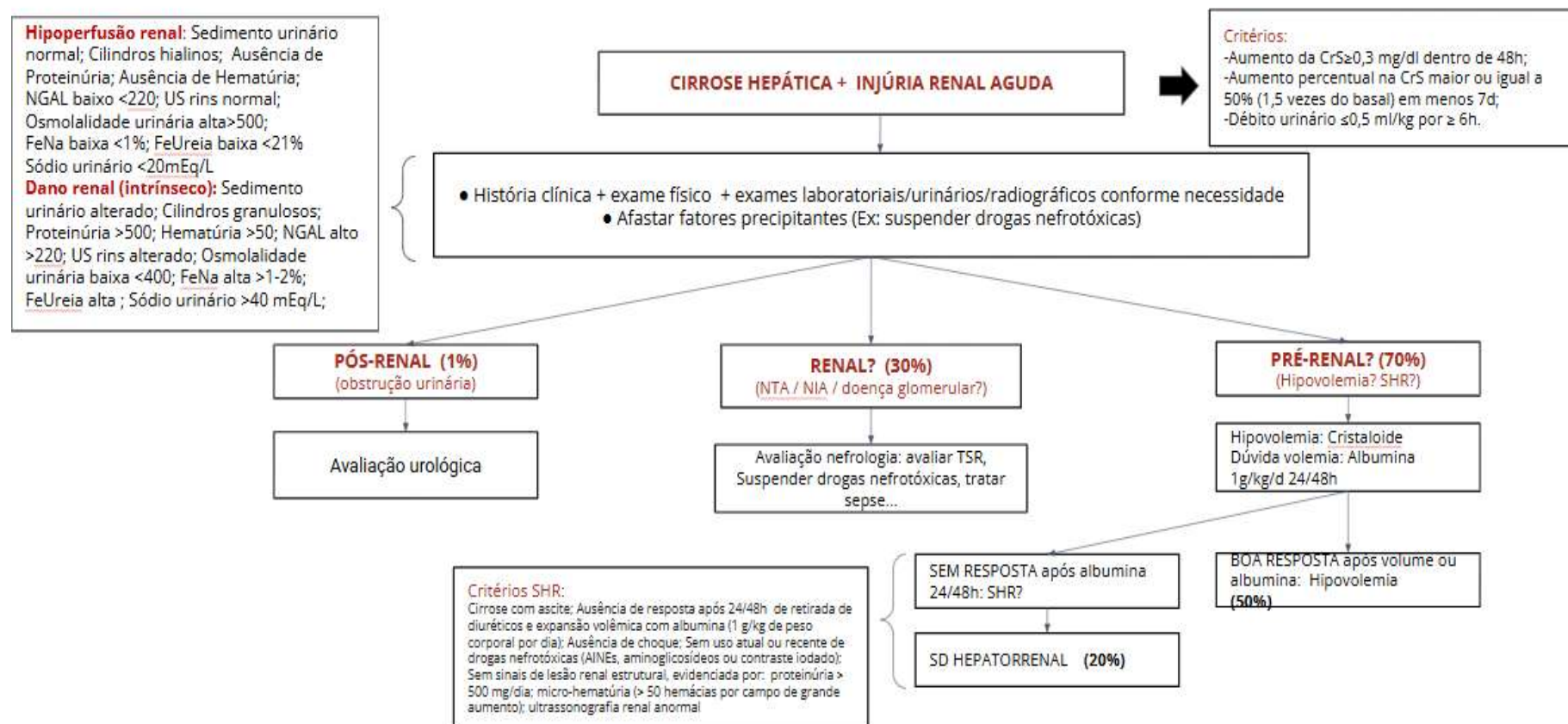
Em caso de redução da creatinina sérica menor que 25%, aumentar terlipressina gradualmente para atingir dose máxima de 12mg/dia

Critério reversão SHR: retorno da creatinina basal (até 0,3 mg/dL a mais), mantida por 48hs, com estabilidade clínica e hemodinâmica

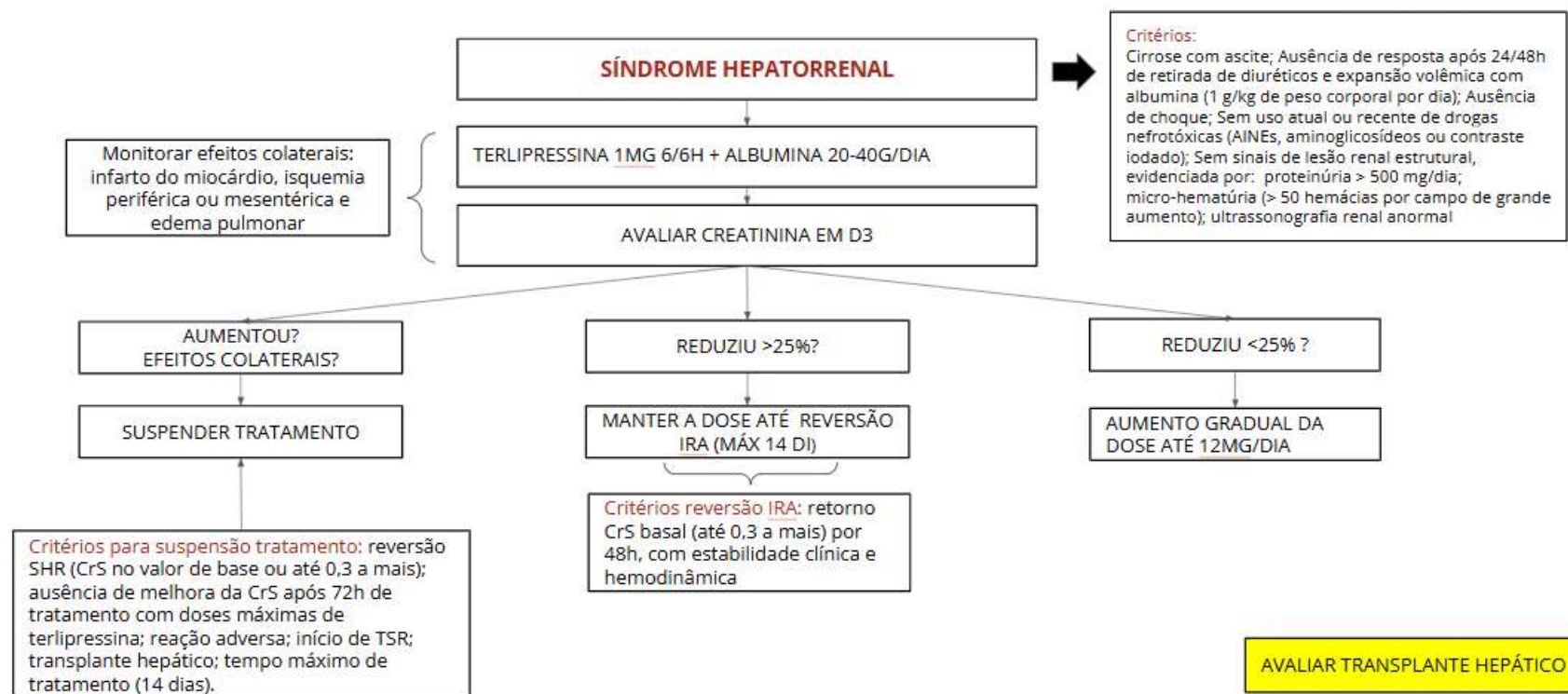
Suspensão da terlipressina: reversão SHR, CrS no valor de base (ou até 0,3 a mais); ausência de melhora da CrS após 48/72h de tratamento com doses máximas de terlipressina; reação adversa; início de TSR; transplante hepático; tempo máximo de tratamento (14 dias).

FLUXOGRAMAS DO MANEJO DA INJÚRIA RENAL AGUDA NO PACIENTE COM CIRROSE HEPÁTICA:

FLUXOGRAMA DO MANEJO DA INJÚRIA RENAL AGUDA:



FLUXOGRAMA DO MANEJO DA SÍNDROME HEPATORRENAL:



PERSPECTIVAS FUTURAS

O Protocolo Clínico Assistencial desenvolvido neste trabalho foi estruturado desde sua concepção com vistas à aplicabilidade prática e à possibilidade de incorporação formal à rotina assistencial institucional. Sua elaboração seguiu princípios de padronização de condutas, segurança do paciente e alinhamento com diretrizes nacionais e internacionais vigentes, visando contribuir para a qualificação do cuidado e a redução da variabilidade clínica.

Para fins de formalização institucional, o protocolo será submetido à coordenação do serviço responsável, que realizará a análise inicial quanto à pertinência clínica, exequibilidade operacional e adequação à realidade assistencial da instituição. Na sequência, o documento deverá ser encaminhado às instâncias institucionais competentes, conforme o fluxo interno estabelecido, incluindo Comissão de Protocolos Assistenciais, Núcleo de Segurança do Paciente e Direção Técnica, quando aplicável.

O processo de avaliação contempla a revisão técnica multiprofissional, com possibilidade de pareceres complementares da enfermagem, farmácia clínica e setores de gestão da qualidade, assegurando conformidade com normas institucionais, protocolos de segurança e disponibilidade de recursos. Após aprovação e homologação pela Direção Técnica, o protocolo poderá ser instituído como documento normativo assistencial, com definição de data de vigência, versão e periodicidade de revisão.

A implantação do protocolo prevê divulgação formal às equipes envolvidas, capacitação orientada ao fluxograma proposto e acompanhamento por meio de indicadores de adesão e desfechos clínicos, permitindo monitoramento contínuo e atualização periódica conforme novas evidências científicas e necessidades institucionais.

REFERÊNCIAS

1. NADIM, M. K.; GARCIA-TSAO, G. Acute kidney injury in patients with cirrhosis. *The New England Journal of Medicine*, v. 388, n. 8, p. 733-745, 2023. DOI: 10.1056/NEJMra2215289. Feb. 23, 2023. Disponível em: <https://www.nejm.org>.

2. BIGGINS, S. W.; ANGELI, P.; GARCIA-TSAO, G.; GINÈS, P.; LING, S. C.; NADIM, M. K.; WONG, F.; KIM, W. R.; 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 (AASLD). *Hepatology*, v. 74, n. 2, p. 1014-1048, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1002/hep.31884>

3. ADEBAYO, D.; WONG, F. Recent advances in ascites and acute kidney injury management in cirrhosis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics (Wiley)*, v. 59, n. 7, p. 789-805, 2024. First published: 25 March 2024. DOI: <https://doi.org/10.1111/apt.17972>

4. TERRA, C.; MATTOS, Â. Z. de; PEREIRA, G.; et al. Recommendations of the Brazilian Society of Hepatology for the management of acute kidney injury in patients with cirrhosis. *Arquivos de Gastroenterologia*, v. 55, n. 2, p. 105-116, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0004-2803.201800000-71>

5. EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER. EASL clinical practice guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *Journal of Hepatology*, v. 69, n. 2, p. 406-460, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.024>

6. GARZON, F.; BAVENO VII CONSENSUS WORKSHOP. Renewing consensus in portal hypertension. *Journal of Hepatology*, v. 76, p. 959-974, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.11.003>

7. FLAMM, S. L.; WONG, F.; AHN, J.; KAMATH, P. S. AGA clinical practice update on the evaluation and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: expert review. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, v. 20, n. 12, p. 2707-2716, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2022.08.033>
8. JUNG, C.-Y.; CHANG, J. W. Hepatorenal syndrome: current concepts and future perspectives. *Clinical and Molecular Hepatology*, Seoul, v. 29, n. 4, p. 891–908, 2023. DOI: <https://doi.org/10.3350/cmh.2023.0024>
9. NADIM, M. K. et al. Acute kidney injury in patients with cirrhosis: Acute Disease Quality Initiative (ADQI) and International Club of Ascites (ICA) joint multidisciplinary consensus meeting. *Journal of Hepatology*, v. 81, n. 1, p. 163-183, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2024.03.031>
10. AVERBACH, Marcelo; ZATERKA, Schlioma; MARINHO, James Ramalho; DEGUTI, Marta Mitiko; RODRIGUEZ, Tomás Navarro (Org.). *Tratado de gastroenterologia: da graduação à pós-graduação*. 3. ed. São Paulo: Atheneu, 2023. 1732 p. 1.293-1.307 (Síndrome hepatorenal).