SÍNDROME HEPATORRENAL NA CIRROSE: TERLIPRESSINA, ALBUMINA E ESTRATÉGIAS ATUAIS PARA REVERSÃO DA DISFUNÇÃO RENAL

HEPATORENAL SYNDROME IN CIRRHOSIS: TERLIPRESSIN, ALBUMIN, AND CURRENT STRATEGIES FOR REVERSAL OF RENAL DYSFUNCTION

SÍNDROME HEPATORRENAL EN LA CIRROSIS: TERLIPRESINA, ALBÚMINA Y ESTRATEGIAS ACTUALES PARA LA REVERSIÓN DE LA DISFUNCIÓN RENAL

10.56238/IIMedCientifica-088

Augusto João Manuel
Mestrado em Saúde Pública
Instituição: Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo (USP)
E-mail: augustomanuelaj@gmail.com

Ana Carolina Falbota
Médica
Instituição: Universidade de Rio Verde (UniRV)
E-mail: falbota@outlook.com.br

Lígia Rodrigues Vicentin
Médica Residente
Instituição: Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL) – Pedra Branca
E-mail: ligiavicentin81@gmail.com

Adriel Dias Marinho da Silva
Cirurgia Geral
Instituição: Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ)
E-mail: adrielmedic@gmail.com

Letícia Zanatta
Médica
Instituição: Universidade do Planalto Catarinense (UNIPLAC)
E-mail: letti.zanatta@gmail.com

Bruna Tifani Bitzcof
Médica
Instituição: ATITUS Educação – Campus Passo Fundo/RS
E-mail: brunabitzcof@gmail.com

Carlos Eduardo Guimarães Araújo
Médico
Instituição: Centro Universitário UNIFACID
E-mail: caduarag@hotmail.com

Fernando Miranda Ribeiro de Moraes
Graduando em Medicina
Instituição: Universidade Municipal de São Caetano do Sul (USCS) – Campus São Paulo
E-mail: fernandomiranda0104@gmail.com

Larissa da Fonseca Magri
Médica
Instituição: Instituto Universitario de Ciencias de la Salud Fundación H. A. Barceló – Argentina
E-mail: larissadfmagri@gmail.com

Maria Vodopivic Jurdi
Médica
Instituição: Universidade Santo Amaro
E-mail: Mariavjurdi@hotmail.com

Luan Machado Borges
Medicina
Instituição: Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)
E-mail: luanmborges@proton.me

Julia Vieira Nandi
Médica
Instituição: Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL) – Tubarão
E-mail: julianandi1@hotmail.com

Thamira Espíndola
Medicina
Instituição: Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL) – Palhoça
E-mail: thamiraespindola@gmail.com

Yuri José Morgan
Médico
Instituição: Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL)
E-mail: yurijmorgan@gmail.com

Amanda Pieniz Vieira
Médica
Instituição: Centro Universitário de Brusque
E-mail: Amanda.pieniz@gmail.com

Giovanna Niggemann Ozorio
Medicina
Instituição: Universidade Nove de Julho (UNINOVE)
E-mail: Gioniggemann@gmail.com

Clarice de Abreu Pereira
Medicina
Instituição: Universidade Católica de Brasília
E-mail: clariceabreup@gmail.com

Davi Marangoni Rocha
Médico
Instituição: Centro Universitário de Jaguariúna (UniFAJ)
E-mail: dmr08001@gmail.com

Leonardo de Barros Lange Filho
Superior completo – Medicina
Instituição: Centro Universitário de Jaguariúna (UniFAJ) – Jaguariúna
E-mail: lblf123@gmail.com

Alexandre Alves Neves Pereira
Médico
Instituição: Centro Universitário Serra dos Órgãos (UNIFESO)
E-mail: alexandrealvesn92@gmail.com

RESUMO

A síndrome hepatorrenal associada à lesão renal aguda (HRS-AKI) representa uma das complicações de maior gravidade da cirrose descompensada e resulta da interação entre vasodilatação esplâncnica, redução do volume arterial efetivo, ativação neuro-humoral, inflamação sistêmica e intensa vasoconstrição renal. A atualização conceitual promovida pelo consenso conjunto ADQI/ICA de 2024 reforçou a necessidade de reconhecer precocemente a deterioração da função renal e abandonou a exigência de expansão sistemática com albumina por 48 horas antes do diagnóstico, quando o estado volêmico já está adequadamente avaliado. O objetivo desta revisão foi analisar as evidências contemporâneas sobre terlipressina, albumina e estratégias atuais para reversão da disfunção renal em pacientes com cirrose e HRS-AKI. Realizou-se revisão integrativa da literatura, com buscas nas bases PubMed/MEDLINE, Embase, Scopus e Web of Science, abrangendo publicações entre janeiro de 2015 e setembro de 2026. A seleção foi conduzida em duas etapas por dois revisores independentes, com auxílio do Rayyan. Foram identificados 894 registros; após remoção de duplicatas e triagem, 28 artigos foram avaliados na íntegra e 13 estudos primários compuseram a síntese final. A terlipressina associada à albumina apresentou a evidência mais consistente para reversão da HRS-AKI, com benefício demonstrado no ensaio CONFIRM e em análises subsequentes, embora sem comprovação de ganho uniforme de sobrevida e com risco relevante de insuficiência respiratória, sobrecarga volêmica e eventos isquêmicos. A albumina permanece componente central do tratamento, porém deve ser individualizada conforme o estado volêmico, evitando administração indiscriminada. Norepinefrina constitui alternativa efetiva quando a terlipressina não pode ser utilizada, enquanto midodrina associada à octreotida apresenta menor eficácia. O transplante hepático permanece a terapia definitiva,

e a terapia renal substitutiva deve ser empregada de forma seletiva, principalmente como ponte para transplante. Conclui-se que a abordagem atual deve priorizar diagnóstico precoce, início oportuno de vasoconstrição, titulação individualizada da albumina e seleção rigorosa de pacientes para maximizar a reversibilidade renal e reduzir eventos adversos.

Palavras-chave: Síndrome Hepatorrenal. Cirrose. Terlipressina. Albumina. Lesão Renal Aguda. Transplante Hepático.

ABSTRACT

Hepatorenal syndrome–acute kidney injury (HRS-AKI) is one of the most severe complications of decompensated cirrhosis and results from the interaction of splanchnic vasodilation, reduced effective arterial blood volume, neurohumoral activation, systemic inflammation, and marked renal vasoconstriction. The 2024 joint ADQI/ICA consensus updated the diagnostic framework, emphasizing early recognition of kidney dysfunction and no longer requiring a systematic 48-hour albumin challenge before diagnosis when volume status has been adequately assessed. An integrative literature review was conducted using PubMed/MEDLINE, Embase, Scopus, and Web of Science, covering publications from January 2015 through September 2026. Study selection was performed independently by two reviewers in two stages using Rayyan. A total of 894 records were identified; after duplicate removal and screening, 28 full-text articles were assessed for eligibility, and 13 primary studies were included in the final synthesis. Terlipressin combined with albumin has the most consistent evidence for HRS-AKI reversal, including the CONFIRM trial and subsequent analyses, although a uniform survival benefit has not been established and clinically relevant risks include respiratory failure, fluid overload, and ischemic events. Albumin remains a central component of therapy but should be individualized according to volume status rather than administered indiscriminately. Norepinephrine is an effective alternative when terlipressin cannot be used, whereas midodrine plus octreotide is less effective. Liver transplantation remains the definitive therapy, and renal replacement therapy should be used selectively, particularly as a bridge to transplantation. Current management should therefore prioritize early diagnosis, timely vasoconstrictor therapy, individualized albumin dosing, and careful patient selection to maximize renal reversibility while limiting treatment-related harm.

Keywords: Hepatorenal Syndrome. Cirrhosis. Terlipressin. Albumin. Acute Kidney Injury. Liver Transplantation.

RESUMEN

El síndrome hepatorrenal asociado a lesión renal aguda (HRS-AKI) representa una de las complicaciones más graves de la cirrosis descompensada y resulta de la interacción entre vasodilatación esplácnica, reducción del volumen arterial efectivo, activación neurohumoral, inflamación sistémica e intensa vasoconstricción renal. La actualización conceptual promovida por el consenso conjunto ADQI/ICA de 2024 reforzó la necesidad de reconocer precozmente el deterioro de la función renal y abandonó la exigencia de expansión sistemática con albúmina durante 48 horas antes del diagnóstico, cuando el estado volémico ya está adecuadamente evaluado. El objetivo de esta revisión fue analizar las evidencias contemporáneas sobre terlipresina, albúmina y estrategias actuales para la reversión de la disfunción renal en pacientes con cirrosis y HRS-AKI. Se realizó una revisión integrativa de la literatura, con búsquedas en las bases PubMed/MEDLINE, Embase, Scopus y Web of Science, abarcando publicaciones entre enero de 2015 y septiembre de 2026. La selección fue

conducida en dos etapas por dos revisores independientes, con ayuda de Rayyan. Se identificaron 894 registros; después de la eliminación de duplicados y cribado, 28 artículos fueron evaluados íntegramente y 13 estudios primarios compusieron la síntesis final. La terlipresina asociada a albúmina presentó la evidencia más consistente para reversión de HRS-AKI, con beneficio demostrado en el ensayo CONFIRM y en análisis posteriores, aunque sin comprobación de ganancia uniforme de supervivencia y con riesgo relevante de insuficiencia respiratoria, sobrecarga de volumen e eventos isquémicos. La albúmina permanece como componente central del tratamiento, pero debe ser individualizada conforme al estado volémico, evitando administración indiscriminada. La norepinefrina constituye una alternativa efectiva cuando la terlipresina no puede ser utilizada, mientras que midodrina asociada a octreótida presenta menor eficacia. El trasplante hepático permanece como la terapia definitiva, y la terapia renal sustitutiva debe ser empleada de forma selectiva, principalmente como puente para trasplante. Se concluye que el abordaje actual debe priorizar el diagnóstico precoz, inicio oportuno de vasoconstricción, titulación individualizada de albúmina y selección rigurosa de pacientes para maximizar la reversibilidad renal y reducir eventos adversos.

Palabras clave: Síndrome Hepatorrenal. Cirrosis. Terlipresina. Albúmina. Lesión Renal Aguda. Trasplante Hepático.

1 INTRODUÇÃO

A síndrome hepatorrenal (SHR) constitui uma complicação funcional da insuficiência hepática avançada, observada predominantemente em pacientes com cirrose e ascite, na qual a queda da filtração glomerular ocorre em um contexto de alterações hemodinâmicas sistêmicas complexas e sem uma lesão renal estrutural primária que explique integralmente a disfunção. Na prática contemporânea, o fenótipo de evolução rápida passou a ser denominado síndrome hepatorrenal associada à lesão renal aguda (HRS-AKI), substituindo progressivamente a nomenclatura histórica de SHR tipo 1. Essa mudança não é apenas semântica: ela procura reconhecer incrementos menores e mais precoces da creatinina, em uma fase potencialmente mais responsiva ao tratamento vasoconstritor (Biggins *et al.*, 2021; Nadim *et al.*, 2024).

A fisiopatologia da HRS-AKI decorre de uma sequência de eventos iniciada pela hipertensão portal e pela vasodilatação esplâncnica, mediada por óxido nítrico e outros vasodilatadores. A redução do volume arterial efetivo ativa o sistema renina-angiotensina-aldosterona, o sistema nervoso simpático e a secreção não osmótica de vasopressina. Em fases avançadas da cirrose, esses mecanismos adaptativos tornam-se insuficientes e coexistem com inflamação sistêmica, disfunção endotelial e, em alguns pacientes, cardiomiopatia cirrótica. O resultado é intensa vasoconstrição renal, queda da perfusão e redução da taxa de filtração glomerular, frequentemente precipitada por infecção, hemorragia, excesso de diuréticos, perdas gastrointestinais ou descompensação circulatória (Biggins *et al.*, 2021; Nadim *et al.*, 2024).

A distinção entre HRS-AKI e outras causas de lesão renal aguda é essencial, porque pacientes com cirrose podem apresentar simultaneamente hipovolemia, necrose tubular aguda, nefrotoxicidade, glomerulopatias, obstrução urinária e formas mistas de lesão renal. No consórcio HRS-HARMONY, que avaliou 2.063 hospitalizações por cirrose com lesão renal aguda, a etiologia pré-renal/hipovolêmica foi a mais frequente, seguida por necrose tubular aguda, enquanto HRS-AKI correspondeu a uma parcela menor, porém associada a prognóstico desfavorável. Esses dados reforçam que a HRS é um diagnóstico sindrômico e exige investigação ativa de causas concorrentes, especialmente infecção e dano tubular (Patidar *et al.*, 2023).

Historicamente, a abordagem diagnóstica incluía suspensão de diuréticos e expansão com albumina durante 48 horas antes que o diagnóstico de HRS-AKI fosse estabelecido. O consenso ADQI/ICA de 2024 modificou esse paradigma ao recomendar avaliação rápida do estado volêmico e da resposta à ressuscitação quando clinicamente indicada, sem exigir albumina por 48 horas de forma

sistemática. Essa mudança procura evitar atraso no tratamento vasoconstritor e reduzir o risco de sobrecarga de volume em pacientes que já apresentam congestão ou insuficiência respiratória (Nadim *et al.*, 2024).

Do ponto de vista terapêutico, a lógica central consiste em corrigir o desequilíbrio circulatório. A albumina aumenta o volume plasmático efetivo e exerce efeitos não exclusivamente oncóticos, enquanto os vasoconstritores reduzem a vasodilatação esplâncnica, elevam a pressão arterial média e melhoram a pressão de perfusão renal. Entre os vasoconstritores, a terlipressina acumulou a base de evidências mais robusta e tornou-se a opção preferencial em recomendações internacionais. A aprovação da terlipressina nos Estados Unidos em 2022, após o estudo CONFIRM, ampliou o interesse pela seleção de pacientes e pela prevenção de eventos respiratórios e isquêmicos (Wong *et al.*, 2021; U.S. Food and Drug Administration, 2022).

Apesar da possibilidade de reversão da disfunção renal, a HRS-AKI continua sendo marcador de doença hepática avançada e elevada mortalidade. A melhora da creatinina não corrige a insuficiência hepática subjacente e, portanto, deve ser compreendida principalmente como estabilização clínica, redução potencial da necessidade de terapia renal substitutiva e ponte para transplante hepático. O presente estudo teve como objetivo revisar criticamente as evidências sobre terlipressina, albumina e estratégias atuais para reversão da disfunção renal na cirrose, com ênfase em diagnóstico precoce, eficácia, segurança, alternativas vasoconstritoras, terapia renal substitutiva e transplante.

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, conduzida com o objetivo de sintetizar criticamente as evidências contemporâneas acerca das estratégias terapêuticas empregadas na síndrome hepatorrenal associada à lesão renal aguda (HRS-AKI) em adultos com cirrose. A questão norteadora foi estruturada segundo os componentes PICO, considerando-se como população (P) adultos com cirrose e HRS-AKI ou síndrome hepatorrenal tipo 1, conforme a nomenclatura vigente à época de cada estudo; como intervenção (I), terlipressina associada à albumina e demais estratégias terapêuticas empregadas para reversão da disfunção renal; como comparadores (C), placebo, albumina isoladamente, norepinefrina, midodrina associada à octreotida ou tratamento padrão; e como desfechos (O), reversão da síndrome hepatorrenal, redução da creatinina sérica, resposta renal completa ou parcial, necessidade de terapia renal substitutiva, mortalidade e eventos adversos relacionados ao tratamento.

A busca bibliográfica foi realizada em 22 de setembro de 2026 nas bases PubMed/MEDLINE, Embase, Scopus e Web of Science, contemplando publicações entre janeiro de 2015 e setembro de 2026. Adicionalmente, realizou-se busca manual nas listas de referências dos estudos elegíveis e consulta a documentos de sociedades científicas e organismos regulatórios, incluindo a American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), American Gastroenterological Association (AGA), o consenso conjunto Acute Disease Quality Initiative/International Club of Ascites (ADQI/ICA) e a U.S. Food and Drug Administration (FDA). Diretrizes, consensos e documentos regulatórios foram empregados para contextualização das recomendações contemporâneas, não sendo contabilizados como estudos primários da síntese.

A estratégia de busca combinou termos livres relacionados a “hepatorenal syndrome”, “HRS-AKI”, “type 1 hepatorenal syndrome”, “cirrhosis”, “terlipressin”, “albumin”, “norepinephrine”, “noradrenaline”, “midodrine”, “octreotide”, “renal replacement therapy”, “dialysis” e “liver transplantation”, combinados pelos operadores booleanos AND e OR. As estratégias foram adaptadas às particularidades de indexação e sintaxe de cada base de dados, conforme apresentado no Quadro 1. O período de publicação foi restringido a janeiro de 2015 a setembro de 2026.

Quadro 1. Estratégias de busca utilizadas nas bases de dados

Base de dados	Estratégia de busca
PubMed/MEDLINE	("hepatorenal syndrome" OR "HRS-AKI" OR "type 1 hepatorenal syndrome") AND (cirrhosis OR cirrhotic) AND (terlipressin OR albumin OR norepinephrine OR noradrenaline OR midodrine OR octreotide OR "renal replacement therapy" OR dialysis OR "liver transplantation")
Embase	('hepatorenal syndrome':ti,ab,kw OR 'HRS-AKI':ti,ab,kw OR 'type 1 hepatorenal syndrome':ti,ab,kw) AND (cirrhosis:ti,ab,kw OR cirrhotic:ti,ab,kw) AND (terlipressin:ti,ab,kw OR albumin:ti,ab,kw OR norepinephrine:ti,ab,kw OR noradrenaline:ti,ab,kw OR midodrine:ti,ab,kw OR octreotide:ti,ab,kw OR 'renal replacement therapy':ti,ab,kw OR dialysis:ti,ab,kw OR 'liver transplantation':ti,ab,kw)
Scopus	TITLE-ABS-KEY(("hepatorenal syndrome" OR "HRS-AKI" OR "type 1 hepatorenal syndrome") AND (cirrhosis OR cirrhotic) AND (terlipressin OR albumin OR norepinephrine OR noradrenaline OR midodrine OR octreotide OR "renal replacement therapy" OR dialysis OR "liver transplantation"))
Web of Science	TS=(("hepatorenal syndrome" OR "HRS-AKI" OR "type 1 hepatorenal syndrome") AND (cirrhosis OR cirrhotic) AND (terlipressin OR albumin OR norepinephrine OR noradrenaline OR midodrine OR octreotide OR "renal replacement therapy" OR dialysis OR "liver transplantation"))

Fonte: Elaborado pelos autores, 2026

Foram elegíveis estudos primários realizados em adultos com cirrose e diagnóstico de HRS-AKI ou síndrome hepatorrenal tipo 1, de acordo com os critérios diagnósticos vigentes à época da investigação. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados, estudos prospectivos, estudos comparativos não randomizados e coortes observacionais que apresentassem dados individualizáveis

referentes à HRS. Foram considerados os seguintes desfechos: reversão da HRS, redução da creatinina sérica, resposta renal completa ou parcial, necessidade de terapia renal substitutiva, mortalidade, eventos respiratórios, sobrecarga volêmica, eventos isquêmicos e resultados relacionados ao transplante hepático.

Foram excluídos estudos experimentais ou pré-clínicos, relatos de caso, séries de casos, estudos pediátricos, protocolos sem resultados publicados, artigos sem dados clínicos suficientes e estudos nos quais os resultados dos pacientes com HRS não pudessem ser individualizados. Revisões narrativas, revisões sistemáticas, metanálises, diretrizes, consensos e documentos regulatórios foram utilizados exclusivamente como fontes secundárias para contextualização e interpretação dos achados, não compondo a amostra de estudos primários.

Estudos primários que não atenderam aos critérios de inclusão da síntese principal, mas apresentaram relevância específica para contextualização de segurança da albumina, epidemiologia da lesão renal aguda, terapia renal substitutiva ou análises secundárias de ensaios já representados na amostra, puderam ser utilizados exclusivamente na discussão contextual, sem serem contabilizados entre os estudos primários incluídos. Análises secundárias ou post hoc de ensaios já incluídos e comparações indiretas baseadas em coortes provenientes de fontes distintas não foram contabilizadas como populações primárias independentes.

Os registros recuperados nas bases de dados foram exportados para o software Rayyan, no qual foi realizada a identificação e remoção de duplicatas. A seleção ocorreu em duas etapas e foi conduzida independentemente por dois revisores. Inicialmente, foram avaliados títulos e resumos segundo os critérios de elegibilidade previamente estabelecidos. Na segunda etapa, os artigos potencialmente elegíveis foram examinados em texto completo. Divergências entre os revisores foram solucionadas por consenso, e os motivos para exclusão na etapa de leitura integral foram registrados individualmente. O processo de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão dos estudos foi representado em fluxograma adaptado das recomendações PRISMA (Page *et al.*, 2021).

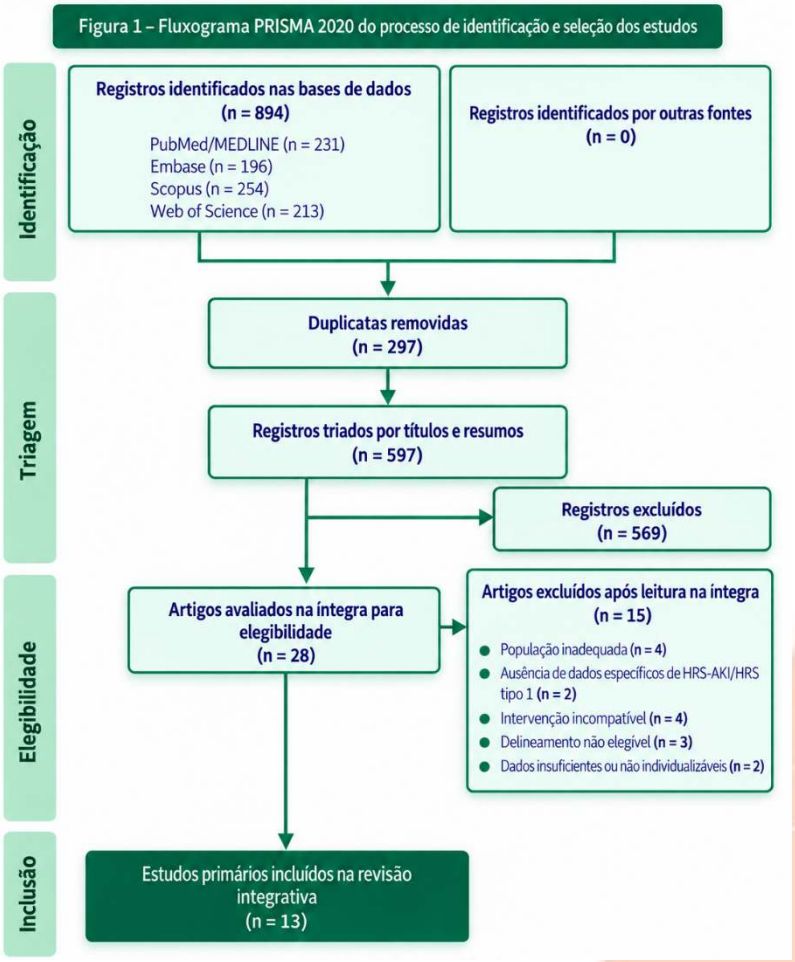
Para cada estudo elegível foram extraídos, em formulário padronizado, os seguintes dados: autoria, ano de publicação, país, delineamento, tamanho amostral, características da população, critérios diagnósticos de HRS, intervenção e comparador, esquema terapêutico, desfechos renais, necessidade de terapia renal substitutiva, mortalidade e principais eventos adversos. Considerando a heterogeneidade clínica e metodológica dos estudos quanto às definições diagnósticas, intervenções, comparadores e desfechos, optou-se pela síntese narrativa dos resultados, sem realização de

metanálise. Não foi realizada avaliação formal da qualidade metodológica ou do risco de viés dos estudos incluídos, considerando o caráter integrativo e predominantemente descritivo da presente revisão. Essa decisão foi considerada na interpretação dos resultados e constitui uma limitação do estudo.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

As buscas realizadas nas quatro bases eletrônicas identificaram 894 registros, sendo 231 no PubMed/MEDLINE, 196 na Embase, 254 na Scopus e 213 na Web of Science. Após a remoção de 297 registros duplicados, 597 publicações permaneceram para avaliação por título e resumo. Nessa etapa, 569 registros foram excluídos por não atenderem aos critérios de elegibilidade, resultando em 28 artigos submetidos à leitura na íntegra. Após a avaliação dos textos completos, 15 estudos foram excluídos mediante justificativa, e 13 estudos constituíram a síntese final desta revisão. O processo de seleção está apresentado na Figura 1.

Figura 1. Fluxograma PRISMA 2020 do processo de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão dos estudos



Fonte: Elaborado pelos autores, 2026

A literatura contemporânea demonstra que o manejo da HRS-AKI evoluiu de uma estratégia centrada em confirmação tardia do diagnóstico para uma abordagem de reconhecimento precoce, diferenciação rápida dos fenótipos de lesão renal e início oportuno de vasoconstrição associada à albumina. A Tabela 1 apresenta as características dos 13 estudos primários incluídos na síntese principal, abrangendo ensaios e estudos observacionais sobre terlipressina, estratégias de administração, comparações com outros vasoconstritores, preditores de resposta e resultados relacionados à terapia renal e ao transplante.

Tabela 1. Características e principais resultados dos estudos incluídos

Autor/ano	Delineamento/amostra	Intervenção/foco	Principais resultados
Cavallin et al. (2016)	ECR multicêntrico; n=78, HRS tipo 1	Terlipressina em infusão contínua vs. bolus, ambas com albumina	Resposta global semelhante entre infusão e bolus (76,5% vs. 64,9%), porém a infusão contínua apresentou menos eventos adversos (35,3% vs. 62,2%) e menor dose diária efetiva de terlipressina.
Boyer et al. (2016)	ECR fase 3 (REVERSE); n=196, HRS tipo 1	Terlipressina + albumina vs. placebo + albumina	Reversão confirmada ocorreu em 19,6% vs. 13,1%, sem significância estatística no desfecho primário; a redução da creatinina foi significativamente maior com terlipressina.
Goyal et al. (2016)	ECR prospectivo; n=41, HRS tipo 1	Norepinefrina + albumina vs. terlipressina + albumina	Reversão em 47,6% vs. 45,0% (p=1,00), sem diferença significativa; ambos os tratamentos reduziram creatinina e elevaram a pressão arterial média.
Saif et al. (2018)	ECR; n=60, HRS tipo 1	Norepinefrina + albumina vs. terlipressina + albumina	Reversão em 53% com norepinefrina e 57% com terlipressina, sem diferença significativa entre os grupos.
Arora et al. (2020)	ECR aberto; n=120, ACLF com HRS-AKI	Terlipressina + albumina vs. norepinefrina + albumina	Terlipressina apresentou maior reversão da HRS (40,0% vs. 16,7%), menor necessidade de TRS (56,6% vs. 80,0%) e maior sobrevida em 28 dias (48,3% vs. 20,0%), embora com mais eventos adversos limitantes.
Wong et al. (2021)	ECR multicêntrico fase 3 (CONFIRM); n=300, HRS tipo 1	Terlipressina + albumina vs. placebo + albumina	Reversão verificada em 32% vs. 17% (p=0,006) e reversão em qualquer momento em 39% vs. 18%; não houve benefício demonstrado de mortalidade e houve maior ocorrência de insuficiência respiratória no grupo terlipressina.
El-Desoki Mahmoud et al. (2021)	ECR; 60 randomizados com HRS-AKI	Norepinefrina + albumina vs. midodrina + octreotida + albumina	Resposta completa foi maior com norepinefrina (57,6% vs. 20,0%; p=0,006), apoiando-a como alternativa mais efetiva que midodrina/octreotida.
Piano et al. (2021)	Coorte de pacientes candidatos a transplante; n=82 com AKI-HRS tratados	Resposta à terlipressina + albumina e resultados relacionados ao transplante	Resposta ocorreu em 52%. Respondedores apresentaram maior sobrevida livre de transplante em 30 dias e, entre transplantados, menor necessidade de TRS e menor ocorrência de doença renal crônica em um ano.
Kulkarni et al. (2022)	Coorte prospectiva; n=116, ACLF com HRS-AKI	Infusão de terlipressina e albumina; eficácia, segurança e preditores	Cerca de 65% responderam ao tratamento; 21% apresentaram eventos adversos e aproximadamente 22% tiveram recorrência de HRS. A não resposta foi forte preditor de mortalidade em 90 dias.
Jindal et al. (2024)	ECR eTerli; n=70, ACLF com HRS-AKI	Início precoce de terlipressina + albumina vs. início convencional	Resposta renal completa no dia 7 foi maior com tratamento precoce (68,6% vs. 31,4%); também houve menor mortalidade em 28 dias (40,0% vs. 65,7%).

Autor/ano	Delineamento/amostra	Intervenção/foco	Principais resultados
Agrawal et al. (2024)	Estudo prospectivo; n=114, HRS-AKI	Terlipressina + albumina e preditores de resposta	Houve resposta em 61% dos pacientes. Creatinina basal, escore Child-Turcotte-Pugh e alteração precoce da creatinina foram preditores independentes de resposta; respondedores apresentaram maior sobrevida em 90 dias.
Narayanan et al. (2024)	Coorte; n=84, HRS-AKI	Terlipressina + albumina e preditores precoces de resposta	Resposta completa em 54,8% e parcial em 14,3%; creatinina basal, aumento da pressão arterial média e redução precoce do índice resistivo renal estiveram relacionados à resposta.
Reddy et al. (2024)	Coorte comparativa; 50 tratados + 50 controles históricos	Infusão contínua de terlipressina em candidatos a transplante vs. midodrina/octreotida ou norepinefrina	Resposta completa foi maior com terlipressina (64% vs. 16%; p<0,001). Sobrevida em 30 e 90 dias foi numericamente maior, mas sem diferença estatisticamente significativa.

Fonte: Elaborado pelos autores, 2026

3.1 DA SÍNDROME HEPATORRENAL TIPO 1 À HRS-AKI: DIAGNÓSTICO PRECOCE E FENOTIPAGEM

A classificação moderna procura integrar a HRS ao conceito de lesão renal aguda e reduzir a dependência de valores absolutos elevados de creatinina. O consenso ADQI/ICA de 2024 propõe que o diagnóstico de HRS-AKI seja considerado em pacientes com cirrose e ascite que apresentem aumento da creatinina sérica de pelo menos 0,3 mg/dL em 48 horas ou elevação de pelo menos 50% em relação ao basal em até sete dias, e/ou oligúria persistente, desde que não haja melhora após correção apropriada do déficit intravascular quando ele estiver presente e não exista causa alternativa forte que explique primariamente a lesão renal. Essa abordagem favorece a intervenção antes que a creatinina atinja valores muito elevados, momento em que a resposta à vasoconstrição tende a ser menor (Nadim *et al.*, 2024).

A principal mudança prática é o abandono da obrigatoriedade de administrar albumina por 48 horas a todos os pacientes como etapa diagnóstica. Em indivíduos claramente hipovolêmicos, a ressuscitação deve ser feita e a resposta reavaliada rapidamente; entretanto, em pacientes euvolêmicos ou com sinais de congestão, infusões indiscriminadas podem aumentar edema pulmonar e retardar o início do vasoconstritor. Quando o estado de volume permanece incerto, o consenso sugere um desafio de volume de curta duração e reavaliação em até 24 horas, em vez de um protocolo fixo prolongado (Nadim *et al.*, 2024).

O diagnóstico diferencial permanece determinante. A urina deve ser examinada quanto a sedimento, proteinúria e hematúria, e a história clínica deve buscar exposição a nefrotóxicos, hipotensão, hemorragia, sepse e perdas de volume. Ultrassonografia renal e biomarcadores de dano tubular, quando disponíveis, podem contribuir para identificar lesão estrutural. O estudo HRS-HARMONY mostrou que, entre 2.063 pacientes com cirrose e LRA, a HRS-AKI correspondeu a 12,1%, enquanto causas pré-renais e necrose tubular aguda foram mais comuns. Portanto, assumir HRS diante de qualquer elevação da creatinina em cirrose pode levar ao uso inadequado de vasoconstritores e albumina (Patidar *et al.*, 2023).

A avaliação também deve considerar que fenótipos mistos são frequentes. Infecção bacteriana, inflamação sistêmica e HRS podem coexistir com dano tubular, especialmente em ACLF. A resposta clínica à expansão apropriada, à antibioticoterapia, à elevação da pressão arterial média e ao vasoconstritor pode ajudar a reclassificar o fenótipo ao longo do tempo. Assim, a HRS-AKI é mais adequadamente compreendida como um diagnóstico dinâmico dentro do espectro de LRA na cirrose, e não como uma condição estática confirmada por exclusão tardia (Nadim *et al.*, 2024).

3.2 TERLIPRESSINA E ALBUMINA: EFICÁCIA NA REVERSÃO DA DISFUNÇÃO RENAL

A terlipressina é um análogo da vasopressina com predominância de ação em receptores V1 vasculares. Ao aumentar a resistência vascular esplâncnica, promove redistribuição do volume sanguíneo para a circulação sistêmica, elevação da pressão arterial média e redução da intensa ativação vasoconstritora renal secundária ao subpreenchimento arterial. A albumina atua de maneira complementar ao expandir o compartimento plasmático efetivo e modular alterações inflamatórias e endoteliais. Essa base fisiopatológica explica por que a combinação entre vasoconstritor e albumina se tornou o eixo farmacológico do tratamento da HRS-AKI (Biggins *et al.*, 2021; Nadim *et al.*, 2024).

O estudo REVERSE, publicado por Boyer *et al.* em 2016, comparou terlipressina com placebo em 196 pacientes, ambos os grupos recebendo albumina. Embora o desfecho primário de reversão confirmada não tenha alcançado diferença estatisticamente significativa, a redução de creatinina foi maior com terlipressina. O estudo contribuiu para demonstrar que a resposta renal não é uniforme e depende fortemente do estágio em que o tratamento é iniciado, além de ter chamado atenção para eventos isquêmicos associados à vasoconstrição (Boyer *et al.*, 2016).

A evidência decisiva veio do ensaio CONFIRM, que randomizou 300 pacientes em proporção 2:1 para terlipressina ou placebo, com albumina concomitante recomendada. Na publicação do estudo,

a reversão verificada da HRS ocorreu em 32% dos pacientes tratados com terlipressina e em 17% dos controles, e a reversão em qualquer momento durante o tratamento ocorreu em 39% e 18%, respectivamente. A análise regulatória norte-americana utilizou uma definição operacional ligeiramente diferente para o desfecho primário e reportou 29,1% versus 15,8%, mas ambas as análises demonstram superioridade da terlipressina para recuperação renal (Wong *et al.*, 2021; U.S. Food and Drug Administration, 2022).

A recuperação da função renal tem implicações além do valor da creatinina. Em análise agrupada dos estudos OT-0401, REVERSE e CONFIRM, envolvendo 608 pacientes, o uso de terlipressina foi associado a menor necessidade de terapia renal substitutiva aos dias 30 e 60. A probabilidade de evitar TRS foi maior entre aqueles com creatinina menos elevada no início do tratamento, reforçando o conceito de que a intervenção precoce tende a oferecer maior reversibilidade (Velez *et al.*, 2023).

Os dados mais recentes de prática clínica também favorecem a terlipressina sobre esquemas historicamente utilizados em ambientes sem acesso ao fármaco. Em comparação indireta publicada em 2026, dados de pacientes do Reino Unido tratados predominantemente com terlipressina foram balanceados com uma coorte norte-americana tratada predominantemente com midodrina e octreotida. Após ajuste, a reversão da HRS foi estimada em 53,2% com terlipressina e 16,9% com midodrina/octreotida, com redução significativamente maior da creatinina no grupo terlipressina. Por se tratar de comparação entre coortes de países, períodos e práticas distintas, o resultado deve ser interpretado como evidência de efetividade e não como substituto de um ensaio randomizado direto (Gonzalez *et al.*, 2026).

3.3 SEGURANÇA DA TERLIPRESSINA: INSUFICIÊNCIA RESPIRATÓRIA, ISQUEMIA E SELEÇÃO DE PACIENTES

O benefício renal da terlipressina deve ser ponderado contra um perfil de segurança particularmente relevante em pacientes com doença hepática muito avançada. No CONFIRM, insuficiência respiratória foi mais frequente no grupo terlipressina, e mortes por distúrbios respiratórios até 90 dias também ocorreram em maior proporção. A interpretação atual associa parte desse risco à combinação de vasoconstrição, aumento da pós-carga e excesso de expansão intravascular por albumina em pacientes suscetíveis, especialmente aqueles com sobrecarga de volume ou ACLF avançada (Wong *et al.*, 2021).

A bula norte-americana da terlipressina contém alerta de insuficiência respiratória grave ou fatal. Recomenda avaliação da oxigenação antes da primeira dose, monitorização contínua por oximetria e não início do fármaco em presença de hipoxemia, exemplificada por saturação periférica abaixo de 90%, até que a oxigenação melhore. Também são contraindicações eventos isquêmicos coronarianos, periféricos ou mesentéricos em atividade. Pacientes com creatinina sérica superior a 5 mg/dL apresentam baixa probabilidade de benefício e constituem um grupo no qual a relação risco-benefício é desfavorável (U.S. Food and Drug Administration, 2022).

A seleção de pacientes é, portanto, tão importante quanto a escolha do medicamento. Saturação, esforço respiratório, sinais de congestão, balanço hídrico, ausculta pulmonar, necessidade de oxigênio, creatinina e pressão arterial devem ser monitorados. A terlipressina deve ser interrompida se a SpO_2 cair abaixo de 90%, diante de hipoxia ou piora dos sintomas respiratórios. Edema pulmonar, dor torácica e isquemia periférica ou abdominal exigem reavaliação imediata. Em pacientes com edema importante ou ganho hídrico, a albumina deve ser reduzida ou suspensa (Nadim *et al.*, 2024; U.S. Food and Drug Administration, 2022).

A forma de administração pode modificar a tolerabilidade. No ensaio de Cavallin *et al.*, a infusão intravenosa contínua apresentou resposta semelhante à administração em bolus, mas menor frequência global de eventos adversos e necessidade de menor dose diária efetiva. Embora nem todos os serviços disponham de protocolos de infusão contínua e os esquemas regulatórios variem entre países, esses dados sustentam a ideia de titulação individualizada e menor exposição cumulativa quando possível (Cavallin *et al.*, 2016).

Na prática norte-americana, a dose aprovada inicia-se em 0,85 mg por via intravenosa a cada seis horas nos primeiros três dias, com reavaliação da creatinina no quarto dia e possibilidade de aumento para 1,7 mg a cada seis horas quando a redução é inferior a 30%, desde que haja perspectiva clínica de benefício. O tratamento é interrompido se a creatinina permanecer no nível basal ou piorar, e pode prosseguir até 24 horas após duas medidas consecutivas de creatinina ≤1,5 mg/dL, separadas por pelo menos duas horas, ou por no máximo 14 dias. O consenso ADQI/ICA também admite esquemas em infusão contínua, com escalonamento conforme resposta e tolerabilidade (Nadim *et al.*, 2024; U.S. Food and Drug Administration, 2022).

3.4 ALBUMINA: EXPANSÃO PLASMÁTICA, INDIVIDUALIZAÇÃO DA DOSE E RISCO DE SOBRECARGA

A albumina tem papel estabelecido em diferentes cenários da cirrose, incluindo paracentese de grande volume, peritonite bacteriana espontânea e tratamento da HRS-AKI em associação a vasoconstritores. Entretanto, sua utilização não deve ser interpretada como uma estratégia universal de correção de hipoalbuminemia. O efeito desejado no HRS-AKI é a otimização do volume arterial efetivo, e esse objetivo pode ser alcançado com doses muito menores do que aquelas necessárias para normalizar a concentração sérica de albumina (Biggins *et al.*, 2021; Nadim *et al.*, 2024).

Diretrizes mais antigas recomendavam albumina em dose de 1 g/kg no primeiro dia e aproximadamente 40 a 50 g/dia durante a terapia vasoconstritora. O consenso ADQI/ICA de 2024 passou a enfatizar maior individualização, sugerindo albumina hipertônica a 20–25% em torno de 20 a 40 g/dia durante o tratamento da HRS-AKI, com ajuste diário conforme estado volêmico e suspensão quando surgem sinais de sobrecarga ou edema pulmonar. A diferença entre essas recomendações reflete mudança de uma abordagem protocolar fixa para um modelo baseado em avaliação hemodinâmica e risco respiratório (Biggins *et al.*, 2021; Nadim *et al.*, 2024).

O ensaio ATTIRE fornece importante alerta contra o uso indiscriminado de albumina em cirrose descompensada. Em 777 pacientes hospitalizados com albumina sérica abaixo de 30 g/L, a estratégia de infusões repetidas de albumina a 20% para atingir concentração sérica ≥30 g/L não reduziu o desfecho composto de infecção, disfunção renal ou morte quando comparada ao cuidado padrão. Eventos adversos graves ou ameaçadores à vida foram mais frequentes no grupo que recebeu albumina dirigida por alvo sérico, reforçando que o simples aumento da albuminemia não é um objetivo terapêutico isolado (China *et al.*, 2021).

Em cenário distinto, o estudo ANSWER mostrou benefício do uso prolongado de albumina em pacientes ambulatoriais com ascite não complicada, com maior sobrevida em 18 meses quando albumina foi adicionada ao tratamento padrão. Esse achado não deve ser extrapolado para a ressuscitação aguda da HRS-AKI, porque população, dose, duração e finalidade do tratamento foram diferentes. O conjunto de evidências indica que a albumina pode ser benéfica quando empregada na indicação e no fenótipo corretos, mas torna-se potencialmente deletéria quando administrada de maneira excessiva em pacientes já congestos (Caraceni *et al.*, 2018; China *et al.*, 2021).

3.5 ALTERNATIVAS VASOCONSTRITORAS: NOREPINEFRINA E MIDODRINA/OCTREOTIDA

Quando a terlipressina é indisponível ou contraindicada, a norepinefrina intravenosa é a principal alternativa. A elevação da pressão arterial média obtida por vasoconstrição sistêmica pode restaurar a perfusão renal de forma semelhante ao princípio fisiológico da terlipressina. O principal inconveniente é a necessidade, em muitos serviços, de acesso venoso central e monitorização em unidade de terapia intensiva. Recomendações contemporâneas a posicionam como segunda escolha preferencial antes do esquema com midodrina por via oral associada à octreotida por via subcutânea (Biggins *et al.*, 2021; Nadim *et al.*, 2024).

Em ensaio randomizado com 120 pacientes com ACLF e HRS-AKI, Arora *et al.* compararam terlipressina e norepinefrina, ambas combinadas à albumina. A reversão da HRS foi maior com terlipressina (40,0% vs. 16,7%), assim como a sobrevida em 28 dias, enquanto a necessidade de terapia renal substitutiva foi menor. O estudo foi conduzido em população com ACLF e alta gravidade, e sua generalização para todos os pacientes com HRS-AKI deve considerar diferenças de perfil clínico e protocolos de dose (Arora *et al.*, 2020).

O esquema com midodrina e octreotida é operacionalmente mais simples e pode ser administrado fora da UTI, mas sua eficácia é menor. A AASLD já reconhecia baixa eficácia dessa associação quando terlipressina e norepinefrina não estivessem disponíveis. A comparação real-world de 2026 reforçou essa diferença, com menor reversão da HRS e menor redução da creatinina em pacientes tratados predominantemente com midodrina/octreotida do que na coorte tratada com terlipressina, ainda que limitações metodológicas impeçam uma comparação causal definitiva (Biggins *et al.*, 2021; Gonzalez *et al.*, 2026).

Assim, a escolha do vasoconstritor depende da disponibilidade, do risco respiratório e isquêmico, do grau de monitorização possível e da gravidade do paciente. A elevação da pressão arterial média durante os primeiros dias é um marcador clínico útil de resposta e pode apoiar a titulação. Ausência de melhora da creatinina após 48 a 72 horas nas doses máximas toleradas, surgimento de eventos adversos graves, necessidade de TRS ou realização do transplante são motivos para interromper ou redirecionar a estratégia (Nadim *et al.*, 2024; Narayanan *et al.*, 2024).

3.6 TERAPIA RENAL SUBSTITUTIVA, TIPS E TRANSPLANTE HEPÁTICO

A terapia renal substitutiva não corrige a fisiopatologia da HRS-AKI e, isoladamente, não modifica a insuficiência hepática. Sua indicação deve seguir critérios clínicos de LRA grave, incluindo hipercalemia refratária, acidose grave, sobrecarga volêmica não controlável e complicações urêmicas, além da necessidade de suporte como ponte para transplante. Em pacientes não candidatos a transplante e com falência multiorgânica avançada, a probabilidade de recuperação sustentada é limitada, e a decisão sobre TRS deve incorporar prognóstico, objetivos terapêuticos e proporcionalidade do suporte (Flamm *et al.*, 2022; Nadim *et al.*, 2024).

Os dados do consórcio HRS-HARMONY ilustram a gravidade desse estágio. Entre 2.063 pacientes com cirrose e LRA, 374 necessitaram terapia renal substitutiva. A mortalidade em 90 dias foi muito elevada e não se limitou aos pacientes classificados como HRS-AKI, evidenciando que a necessidade de diálise identifica um fenótipo de falência orgânica avançada independentemente da etiologia renal específica. Esses achados reforçam a necessidade de avaliar transplante precocemente, antes da progressão para disfunção renal irreversível ou falência multiorgânica (Cama-Olivares *et al.*, 2025).

A terlipressina pode reduzir a necessidade de TRS em parte dos pacientes quando instituída antes de deterioração renal extrema. Na análise agrupada de Velez *et al.*, a frequência de TRS foi menor com terlipressina aos dias 30 e 60, e a creatinina basal mais baixa foi um dos principais fatores associados a evitar diálise. Em subestudo do CONFIRM com pacientes admitidos em UTI, a melhora renal e o menor tempo de permanência entre sobreviventes também sugerem que a reversão da HRS pode reduzir a intensidade de suporte necessária em determinados pacientes (Velez *et al.*, 2023; Karvellas *et al.*, 2023).

O TIPS pode melhorar a hemodinâmica portal e renal em pacientes cuidadosamente selecionados com ascite refratária, mas não é considerado tratamento específico de rotina para HRS-AKI aguda. A gravidade da insuficiência hepática, encefalopatia, função cardíaca e risco procedural frequentemente limitam sua utilização justamente nos pacientes com HRS. Por isso, diretrizes e revisões de prática recomendam individualização e evitam posicioná-lo como substituto da terapia vasoconstritora ou do transplante na fase aguda (Flamm *et al.*, 2022; Nadim *et al.*, 2024).

O transplante hepático permanece a única intervenção capaz de tratar de forma definitiva a causa hemodinâmica e hepatocelular da HRS-AKI. A resposta à terlipressina pode estabilizar o paciente e reduzir exposição à TRS antes e após o transplante, mas não elimina a necessidade de

avaliação transplantadora urgente. Em pacientes com disfunção renal prolongada, doença renal crônica preexistente ou baixa probabilidade de recuperação, deve-se considerar elegibilidade para transplante simultâneo fígado-rim conforme critérios locais (Biggins *et al.*, 2021; Nadim *et al.*, 2024).

3.7 ESTRATÉGIA ATUAL INTEGRADA E FATORES PREDITORES DE RESPOSTA

A estratégia contemporânea pode ser organizada em etapas sucessivas. Diante de aumento da creatinina ou oligúria, devem ser suspensos nefrotóxicos e, quando apropriado, diuréticos; investigar infecção e hemorragia; realizar paracentese diagnóstica em pacientes com ascite hospitalizados quando indicada; avaliar volume intravascular e excluir choque e causas estruturais de LRA. A reposição de volume deve ser direcionada por evidências de hipovolemia, e a ausência de resposta após ressuscitação adequada deve acelerar a consideração de HRS-AKI em vez de prolongar empiricamente a albumina (Biggins *et al.*, 2021; Nadim *et al.*, 2024).

Uma vez estabelecido o diagnóstico, o consenso ADQI/ICA recomenda início imediato de terlipressina associada à albumina a 20–25%, com reavaliação diária do estado volêmico. A dose do vasoconstritor pode ser escalonada quando não houver queda suficiente da creatinina, e a albumina deve ser reduzida ou suspensa diante de sobrecarga. Quando terlipressina é contraindicada ou indisponível, a norepinefrina é alternativa preferencial. Midodrina e octreotida ficam reservadas aos cenários em que as opções anteriores não podem ser utilizadas (Nadim *et al.*, 2024).

Os melhores resultados parecem ocorrer quando o tratamento começa antes de creatinina muito elevada e quando há elevação hemodinâmica efetiva. Narayanan *et al.* observaram resposta completa em 54,8% e parcial em 14,3% de 84 pacientes tratados com terlipressina e albumina. Menor creatinina basal, aumento da pressão arterial média no terceiro dia e redução do índice resistivo renal foram associados à resposta. A presença de resposta também se relacionou a maior sobrevida livre de transplante, indicando que marcadores clínicos precoces podem ajudar a identificar pacientes nos quais a continuidade do tratamento é mais racional (Narayanan *et al.*, 2024).

Em contrapartida, a presença de hipoxemia, congestão significativa, ACLF muito avançada, isquemia ativa e creatinina muito elevada deve aumentar a cautela. O rótulo regulatório norte-americano destaca baixa probabilidade de benefício quando a creatinina é >5 mg/dL e risco aumentado de insuficiência respiratória em pacientes com sobrecarga de volume ou ACLF grau 3. Esses fatores não substituem julgamento clínico, mas demonstram que “mais vasoconstritor e mais albumina” não

representa necessariamente melhor cuidado em doença multiorgânica avançada (U.S. Food and Drug Administration, 2022).

Portanto, a reversão renal deve ser interpretada como um objetivo intermediário dentro de uma estratégia maior. Em pacientes elegíveis, cada episódio de HRS-AKI deve desencadear avaliação ou reavaliação para transplante hepático, enquanto a equipe monitora resposta renal, complicações respiratórias e isquêmicas, necessidade de TRS e evolução da função hepática. A integração entre hepatologia, nefrologia, terapia intensiva e transplante é especialmente relevante em pacientes com ACLF ou deterioração rápida (Biggins *et al.*, 2021; Flamm *et al.*, 2022; Nadim *et al.*, 2024).

4 LIMITAÇÕES

A presente revisão apresenta limitações inerentes ao delineamento integrativo e à heterogeneidade da literatura disponível. Os estudos incluídos utilizaram diferentes definições de síndrome hepatorrenal ao longo do período analisado, abrangendo tanto a nomenclatura histórica de HRS tipo 1 quanto os critérios contemporâneos de HRS-AKI. Também foram observadas diferenças quanto às características das populações, doses de albumina, esquemas de administração dos vasoconstritores, critérios de escalonamento terapêutico e definições de resposta ou reversão renal, dificultando comparações diretas entre os resultados.

Adicionalmente, a síntese reuniu diferentes delineamentos, incluindo ensaios clínicos randomizados, estudos prospectivos e coortes observacionais. Algumas evidências também derivam de análises secundárias ou populações relacionadas a ensaios previamente conduzidos, não representando necessariamente amostras completamente independentes. Comparações provenientes de estudos observacionais e de prática clínica permanecem suscetíveis a confundimento residual e devem ser interpretadas considerando as particularidades de cada desenho.

Não foi realizada avaliação formal da qualidade metodológica ou do risco de viés dos estudos incluídos, o que limita a possibilidade de hierarquizar sistematicamente a robustez das evidências. Também não foi realizada metanálise, em razão da heterogeneidade clínica e metodológica observada entre populações, intervenções, definições diagnósticas e desfechos. Dessa forma, os resultados devem ser interpretados como uma síntese crítica e narrativa das evidências disponíveis, e não como uma estimativa quantitativa agregada de efeito.

5 CONCLUSÃO

A HRS-AKI representa uma emergência clínica da cirrose descompensada na qual o tempo entre o reconhecimento da deterioração renal e o início do tratamento pode influenciar a reversibilidade. O paradigma atual favorece diagnóstico mais precoce, avaliação rápida do estado volêmico e exclusão de causas alternativas, sem exigir administração sistemática de albumina por 48 horas antes de considerar o diagnóstico.

A associação de terlipressina e albumina apresenta a evidência mais consistente para reversão da disfunção renal. O benefício, contudo, não é universal e deve ser equilibrado contra risco de insuficiência respiratória, sobrecarga volêmica e isquemia. Albumina deve ser titulada conforme estado volêmico, e a terlipressina deve ser evitada ou interrompida em cenários de risco elevado ou ausência de resposta. Norepinefrina constitui alternativa válida quando a terlipressina não pode ser utilizada, enquanto midodrina e octreotida apresentam menor eficácia e ocupam posição secundária.

A terapia renal substitutiva deve ser utilizada de maneira seletiva, principalmente como suporte para candidatos a transplante ou diante de indicações clássicas de LRA grave. O transplante hepático permanece a terapia definitiva, razão pela qual a reversão da HRS-AKI deve ser compreendida como ponte e oportunidade de estabilização, não como resolução da doença hepática. A melhor estratégia atual combina reconhecimento precoce, vasoconstrição oportuna, albumina individualizada, monitorização respiratória e hemodinâmica rigorosa e avaliação transplantadora precoce.

REFERÊNCIAS

AGRAWAL, J. *et al.* Delhi Model: a new tool for predicting response to terlipressin in hepatorenal syndrome-acute kidney injury. Journal of Clinical and Experimental Hepatology, v. 14, n. 1, p. 101266, 2024. DOI: 10.1016/j.jceh.2023.08.002.

ARORA, V. *et al.* Terlipressin is superior to noradrenaline in the management of acute kidney injury in acute on chronic liver failure. Hepatology, v. 71, n. 2, p. 600-610, 2020. DOI: 10.1002/hep.30208.

BIGGINS, S. W. *et al.* Diagnosis, evaluation, and management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis and hepatorenal syndrome: 2021 practice guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology, v. 74, n. 2, p. 1014-1048, 2021. DOI: 10.1002/hep.31884.

BOYER, T. D. *et al.* Terlipressin plus albumin is more effective than albumin alone in improving renal function in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome type 1. Gastroenterology, v. 150, n. 7, p. 1579-1589.e2, 2016. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.026.

CAMA-OLIVARES, A. *et al.* Association of hepatorenal syndrome-acute kidney injury with mortality in patients with cirrhosis requiring renal replacement therapy: results from the HRS-HARMONY Consortium. Kidney360, v. 6, n. 2, p. 247-256, 2025. DOI: 10.34067/KID.0000000589.

CARACENI, P. *et al.* Long-term albumin administration in decompensated cirrhosis (ANSWER): an open-label randomised trial. The Lancet, v. 391, n. 10138, p. 2417-2429, 2018. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30840-7.

CAVALLIN, M. *et al.* Terlipressin given by continuous intravenous infusion versus intravenous boluses in the treatment of hepatorenal syndrome: a randomized controlled study. Hepatology, v. 63, n. 3, p. 983-992, 2016. DOI: 10.1002/hep.28396.

CHINA, L. *et al.* A randomized trial of albumin infusions in hospitalized patients with cirrhosis. New England Journal of Medicine, v. 384, n. 9, p. 808-817, 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2022166.

EL-DESOKI MAHMOUD, E. I.; ABDELAZIZ, D. H.; ABD-ELSALAM, S.; MANSOUR, N. O. Norepinephrine is more effective than midodrine/octreotide in patients with hepatorenal syndrome-acute kidney injury: a randomized controlled trial. Frontiers in Pharmacology, v. 12, p. 675948, 2021. DOI: 10.3389/fphar.2021.675948.

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: 10.1016/j.cgh.2022.08.033.

GONZALEZ, S. A. *et al.* Real-world indirect treatment comparison of terlipressin vs midodrine plus octreotide in hepatorenal syndrome-acute kidney injury. Clinical and Translational Gastroenterology, v. 17, n. 2, e00951, 2026. DOI: 10.14309/ctg.0000000000000951.

GOYAL, O.; SIDHU, S. S.; SEHGAL, N.; PURI, S. Noradrenaline is as effective as terlipressin in hepatorenal syndrome type 1: a prospective, randomized trial. Journal of the Association of Physicians of India, v. 64, n. 9, p. 30-35, 2016.

JINDAL, A. *et al.* Early versus standard initiation of terlipressin for acute kidney injury in ACLF: a randomized controlled trial (eTerli Study). Digestive Diseases and Sciences, v. 69, n. 6, p. 2204-2214, 2024. DOI: 10.1007/s10620-024-08423-8.

KARVELLAS, C. J.; SUBRAMANIAN, R.; OLSON, J. C.; JAMIL, K. Role of terlipressin in patients with hepatorenal syndrome-acute kidney injury admitted to the ICU: a substudy of the CONFIRM trial. Critical Care Explorations, v. 5, n. 4, e0890, 2023. DOI: 10.1097/CCE.0000000000000890.

KULKARNI, A. V. *et al.* Safety and efficacy of terlipressin in acute-on-chronic liver failure with hepatorenal syndrome-acute kidney injury (HRS-AKI): a prospective cohort study. Scientific Reports, v. 12, p. 5503, 2022. DOI: 10.1038/s41598-022-09505-1.

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: 10.1016/j.jhep.2024.03.031.

NARAYANAN, V. *et al.* Novel predictors of response to therapy with terlipressin and albumin in hepatorenal syndrome-acute kidney injury. Annals of Gastroenterology, v. 37, n. 1, p. 81-88, 2024. DOI: 10.20524/aog.2023.0853.

PAGE, M. J. *et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ, v. 372, art. n71, 2021. DOI: 10.1136/bmj.n71.

PATIDAR, K. R. *et al.* Incidence and outcomes of acute kidney injury including hepatorenal syndrome in hospitalized patients with cirrhosis in the US. Journal of Hepatology, v. 79, n. 6, p. 1408-1417, 2023. DOI: 10.1016/j.jhep.2023.07.010.

PIANO, S. *et al.* Response to terlipressin and albumin is associated with improved liver transplant outcomes in patients with hepatorenal syndrome. Hepatology, v. 73, n. 5, p. 1909-1919, 2021. DOI: 10.1002/hep.31529.

REDDY, K. R. *et al.* Safety and efficacy of continuous terlipressin infusion in HRS-AKI in a transplant population. Liver Transplantation, v. 30, n. 10, p. 1026-1038, 2024. DOI: 10.1097/LVT.0000000000000399.

SAIF, R. U. *et al.* Noradrenaline versus terlipressin in the management of type 1 hepatorenal syndrome: a randomized controlled study. Indian Journal of Gastroenterology, v. 37, n. 5, p. 424-429, 2018. DOI: 10.1007/s12664-018-0876-3.

U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. TERLIVAZ (terlipressin) for injection: prescribing information. Silver Spring: FDA, 2022. Initial U.S. approval 2022.

VELEZ, J. C. Q. *et al.* The effect of terlipressin on renal replacement therapy in patients with hepatorenal syndrome. Kidney360, v. 4, n. 8, p. 1030-1038, 2023. DOI: 10.34067/KID.0000000000000132.

WONG, F. *et al.* Terlipressin plus albumin for the treatment of type 1 hepatorenal syndrome. New England Journal of Medicine, v. 384, n. 9, p. 818-828, 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2008290.