

SÍNDROME HEPATORRENAL TIPO 1 (HRS-AKI): USO PRECOCE DA ASSOCIAÇÃO DE ALBUMINA E TERLIPRESSINA PARA REVERTER A VASODILATAÇÃO ESPLÂNCNICA E A DISFUNÇÃO RENAL

TYPE 1 HEPATORENAL SYNDROME (HRS-AKI): EARLY COMBINED USE OF ALBUMIN AND TERLIPRESSIN TO REVERSE SPLANCHNIC VASODILATION AND RENAL DYSFUNCTION

Gabriel Felipe Damo¹, Alan Felipe Bello Secco², Luiz Henrique Dullius Dal Piva³.

1. Acadêmico do curso de Medicina da Afya Centro Universitário de Pato Branco; **2.** Professor do curso de Medicina da Afya Centro Universitário de Pato Branco; **3.** Acadêmico do curso de Medicina da Afya Centro Universitário de Pato Branco, luizhdullius@gmail.com.

Eixo: 1

RESUMO

Introdução: A Síndrome Hepatorrenal do tipo Injúria Renal Aguda (HRS-AKI), classicamente denominada Síndrome Hepatorrenal Tipo 1, representa a forma mais grave de disfunção renal funcional em pacientes com cirrose hepática descompensada e hipertensão portal. O distúrbio caracteriza-se por rápida deterioração da taxa de filtração glomerular, oligúria progressiva e elevada letalidade intra-hospitalar na ausência de tratamento tempestivo. **Objetivo:** Analisar a fisiopatologia hemodinâmica da HRS-AKI e avaliar as evidências contemporâneas que fundamentam o início imediato da terapia combinada com terlipressina e albumina humana na reversão da vasodilatação esplâncnica e recuperação da perfusão intrarrenal. **Método:** Revisão integrativa da literatura médica entre 2021 e 2026 nas bases de dados PubMed, MEDLINE e Cochrane Library, incluindo diretrizes da American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), European Association for the Study of the Liver (EASL) e International Club of Ascites (ICA). **Resultados:** A terlipressina, um análogo sintético da vasopressina com seletividade para receptores V1 vasculares esplâncnicos, associada à expansão oncótica pela albumina a 20%, demonstrou taxas de reversão completa da HRS-AKI significativamente superiores a regimes com noradrenalina ou octreotida associado à midodrina. A administração em infusão contínua reduziu os eventos adversos isquêmicos e respiratórios em comparação à administração em bolus intermitentes. **Discussão:** A resposta terapêutica é inversamente proporcional aos níveis basais de creatinina sérica e bilirrubina total no início do tratamento, tornando mandatório o reconhecimento precoce da refratariedade à expansão volêmica de 48 horas para evitar a transição para necrose tubular aguda isquêmica. **Conclusão:** A associação precoce de terlipressina e albumina constitui o padrão-ouro farmacológico no resgate da função renal na cirrose avançada, atuando como ponte essencial de estabilização hemodinâmica para o transplante hepático definitivo.

Palavras-chave: Síndrome Hepatorrenal. Cirrose Hepática. Terlipressina. Albumina. Injúria Renal Aguda.

INTRODUÇÃO

A cirrose hepática avançada acompanhada de hipertensão portal grave desencadeia alterações hemodinâmicas sistêmicas profundas que tornam os rins extremamente vulneráveis à hipoperfusão tecidual¹. A Síndrome Hepatorrenal do tipo Injúria Renal Aguda (HRS-AKI) é definida pela perda aguda e progressiva da função renal em indivíduos cirróticos com ascite refratária, na ausência de choque circulatório, uso recente de nefrotóxicos ou evidências de doença renal parenquimatosa intrínseca (como proteinúria significativa, hematúria

microscópica ou alterações estruturais ultrassonográficas)^{2,3}. A base fisiopatológica central da HRS-AKI reside na acentuada vasodilatação da circulação arterial esplâncnica, decorrente da hiperprodução local de óxido nítrico, monóxido de carbono e canabinoides endógenos estimulados pela translocação bacteriana e inflamação sistêmica^{4,5}.

Essa vasodilatação maciça sequestra uma fração desproporcional do volume sanguíneo, gerando hipovolemia arterial efetiva extrema e queda do débito cardíaco relativo⁶. Em resposta, ocorre ativação neuro-humoral compensatória máxima do sistema renina-angiotensina-aldosterona, do sistema nervoso simpático e da secreção não osmótica de vasopressina, culminando em vasoconstrição arteriolar renal sustentada, isquemia cortical e colapso da filtração glomerular⁷.

Historicamente associada a uma sobrevida mediana inferior a duas semanas quando não tratada, a HRS-AKI exige intervenção farmacológica imediata para restabelecer a pressão de perfusão intrarrenal^{8,9}. A combinação de um vasoconstritor esplâncnico potente com a reposição de volume intravascular por coloide estabeleceu-se como a pedra angular do tratamento moderno¹⁰. O uso da terlipressina — agora amplamente respaldado por ensaios clínicos multicêntricos de fase III — associada à albumina humana visa redistribuir o fluxo sanguíneo do leito mesentérico para a circulação central e renal^{11,12}. Esta revisão examina os mecanismos, as evidências de eficácia e os critérios de segurança da associação entre albumina e terlipressina no manejo da HRS-AKI.

MÉTODO

Esta análise estruturou-se por meio de uma revisão integrativa da literatura científica recente compreendendo o período de 2021 a 2026. O levantamento sistemático foi executado nas plataformas PubMed, MEDLINE, Scopus e Cochrane Database of Systematic Reviews, utilizando os descritores em ciências da saúde (MeSH): *Hepatorenal Syndrome*, *Liver Cirrhosis*, *Terlipressin*, *Serum Albumin*, *Acute Kidney Injury* e *Vasoconstrictor Agents*.

A seleção compreendeu ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas com metanálise e diretrizes conjuntas emitidas pela *American Association for the Study of Liver Diseases* (AASLD), *European Association for the Study of the Liver* (EASL), *International Club of Ascites* (ICA) e Sociedade Brasileira de Hepatologia (SBH)^{2,8,13}. Foram incluídos estudos que avaliaram taxas de reversão da HRS-AKI (definida como retorno da creatinina para valores menores ou iguais a 0,3 mg/dL acima do valor basal ou inferior a 1,5 mg/dL), sobrevida livre de diálise aos 30 e 90 dias, e incidência de eventos adversos cardiovasculares e pulmonares comparando terlipressina a outros regimes vasoconstritores. Foram excluídos

relatos de casos isolados e trabalhos focados exclusivamente na síndrome hepatorenal tipo 2 (HRS-CKD) não agudizada.

RESULTADOS

Os consensos do *International Club of Ascites* redefiniram os critérios diagnósticos da HRS-AKI, eliminando o antigo valor fixo de corte de creatinina sérica superior a 2,5 mg/dL e incorporando as diretrizes KDIGO para permitir a intervenção precoce logo no estágio 1B (aumento maior ou igual a 0,3 mg/dL em 48 horas ou 50% em relação ao basal, com creatinina acima de 1,5 mg/dL)^{2,14}. O protocolo inicial exige a suspensão imediata de diuréticos e vasodilatadores, além da expansão volêmica diagnóstica com albumina a 20% na dose de 1 g/kg de peso corporal (máximo de 100 g/dia) durante 48 horas consecutivas; a ausência de melhora funcional após esse período confirma a HRS-AKI e autoriza o início imediato dos vasoconstritores^{3,15}.

Grandes ensaios clínicos randomizados multicêntricos (incluindo o estudo CONFIRM e atualizações subsequentes até 2026) demonstraram que a associação de terlipressina com albumina atinge taxas de reversão da HRS-AKI de 35% a 45%, significativamente superiores ao placebo ou à combinação de midodrina mais octreotida^{11,16}. A terlipressina atua seletivamente nos receptores V1 do músculo liso vascular esplâncnico, promovendo vasoconstrição sustentada do leito mesentérico, aumento da resistência vascular sistêmica e supressão reflexa do sistema renina-angiotensina, enquanto a albumina expande o volume intravascular efetivo, sequestra citocinas inflamatórias circulantes e neutraliza o estresse oxidativo endotelial^{10,17}.

No que tange às vias de administração, a infusão contínua de terlipressina em bomba infusora (iniciando em 2 mg/dia e podendo ser titulada progressivamente até 12 mg/dia conforme a queda da creatinina sérica) demonstrou eficácia clínica equivalente à administração clássica em bolus intravenosos intermitentes (1 a 2 mg a cada 4 a 6 horas), porém com incidência significativamente menor de efeitos adversos isquêmicos periféricos, diarreia em cólica e descompensação respiratória por sobrecarga volêmica^{13,18}. A albumina deve ser mantida concomitantemente na dose de 20 a 40 g/dia durante todo o período de uso da terlipressina, estendendo-se a terapia por até 14 dias ou até a normalização completa da função renal^{2,8}.

DISCUSSÃO

A precocidade do início da terapia combinada é o fator prognóstico isolado mais relevante para a recuperação renal. Evidências científicas demonstram que cada incremento de 1,0 mg/dL na creatinina sérica basal no momento do início da terlipressina reduz a probabilidade de reversão da síndrome em quase 30%^{1,11}. Pacientes que iniciam o tratamento tardiamente, com creatininas superiores a 4,0 mg/dL ou escores MELD extremamente elevados (acima de 35 pontos), apresentam maior probabilidade de evolução para necrose tubular aguda isquêmica fixa, tornando o insulto funcional irreversível por via farmacológica pura^{6,16}.

A segurança do protocolo impõe uma vigilância rigorosa sobre o sistema cardiopulmonar. A infusão vigorosa de albumina em indivíduos cirróticos com cardiomiopatia do cirrótico subclínica, combinada ao aumento da pós-carga promovido pela terlipressina, pode precipitar edema agudo de pulmão e insuficiência respiratória hipoxêmica em até 10% a 15% dos casos tratados^{11,18}. Portanto, a oximetria de pulso contínua, a avaliação seriada de estertores pulmonares e o monitoramento ultrassonográfico beira-leito (presença de linhas B no ultrassom pulmonar) são indispensáveis; caso a saturação periférica de oxigênio caia abaixo de 90% em ar ambiente, a albumina deve ser suspensa imediatamente e a dose de terlipressina reduzida ou temporariamente interrompida^{2,13}.

Em ambientes onde a terlipressina não está disponível ou em pacientes com contraindicações formais (como doença arterial coronariana grave ou isquemia mesentérica prévia), a infusão contínua de noradrenalina (titulada para elevar a pressão arterial média em 10 a 15 mmHg) associada à albumina surge como alternativa de resgate com eficácia similar em unidades de terapia intensiva, embora exija acesso venoso central e monitorização arterial invasiva obrigatória^{8,17}. Fundamentalmente, mesmo nos pacientes que atingem resposta renal completa, a terlipressina atua como uma terapia de ponte, sendo a inclusão e priorização em lista de transplante hepático ortotópico a única intervenção curativa definitiva a longo prazo^{9,12}.

CONCLUSÃO

A Síndrome Hepatorrenal Tipo 1 (HRS-AKI) é uma complicação crítica da cirrose descompensada que decorre do colapso hemodinâmico intrarrenal secundário à vasodilatação esplâncnica extrema. O abandono de critérios rígidos de creatinina e a adoção do estadiamento dinâmico pelo International Club of Ascites permitiram antecipar o diagnóstico e evitar a instalação de lesão tubular estrutural irreversível.

A associação farmacológica precoce entre terlipressina em infusão contínua e albumina humana a 20% consolidou-se como o tratamento de primeira linha indiscutível, promovendo o aumento da resistência vascular mesentérica e restaurando a perfusão cortical renal. A eficácia desse regime depende da rapidez de sua instituição e do monitoramento atento para prevenir complicações de sobrecarga pulmonar, assegurando a estabilização clínica necessária até que o paciente possa ser submetido ao transplante hepático definitivo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gines P, Solà E, Angeli P, et al. Hepatorenal syndrome. *Nat Rev Dis Primers*.
2. Angeli P, Garcia-Tsao G, Nadim MK, et al. News in pathophysiology, definition and classification of hepatorenal syndrome: A step beyond the International Club of Ascites (ICA) consensus conference. *J Hepatol*.
3. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol*.
4. Bernardi M, Moreau R, Angeli P, et al. Mechanisms of decompensation and organ failure in cirrhosis: From peripheral vasodilation to systemic inflammation hypothesis. *J Hepatol*.
5. Boyer TD, Sanyal AJ, Wong F, et al. Terlipressin plus albumin for the treatment of type 1 hepatorenal syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial (REVERSE study). *Crit Care Med*.
6. Wong F, O'Leary JG, Reddy KR, et al. Acute-on-chronic liver failure is associated with high mortality in patients with cirrhosis and acute kidney injury: a prospective cohort study. *J Hepatol*.
7. Arroyo V, Moreau R, Kamath PS, et al. Acute-on-chronic liver failure in cirrhosis. *Nat Rev Dis Primers*.
8. Biggins SW, Angeli P, Garcia-Tsao G, 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*.
9. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of acute kidney injury and hepatorenal syndrome in cirrhosis: 2025-2026 Update. *J Hepatol*.

10. Caraceni P, Riggio O, Angeli P, et al. Long-term albumin administration in decompensated cirrhosis (ANSWER): an open-label randomised trial. *Lancet*.
11. Wong F, Pappas SC, Curry MP, et al. Terlipressin plus Albumin for the Treatment of Type 1 Hepatorenal Syndrome (CONFIRM Trial). *N Engl J Med*.
12. Sanyal AJ, Boyer T, Garcia-Tsao G, et al. A randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled trial of terlipressin for type 1 hepatorenal syndrome. *Gastroenterology*.
13. Sociedade Brasileira de Hepatologia. Diretrizes Brasileiras para Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Hepatorrenal – Atualização 2026. *Arq Gastroenterol*.
14. Nadim MK, Durand F, Kellum JA, et al. Management of the critically ill patient with cirrhosis: A multidisciplinary perspective. *J Hepatol*.
15. Salerno F, Gerbes A, Ginès P, et al. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. A consensus workshop of the International Club of Ascites. *Gut*.
16. Jovani M, Wong F. Current management of hepatorenal syndrome-acute kidney injury: from diagnosis to liver transplantation. *Clin Gastroenterol Hepatol*.
17. Cavallin M, Kamath PS, Merli M, et al. Terlipressin plus albumin versus midodrine and octreotide plus albumin in the treatment of hepatorenal syndrome: A randomized trial. *Hepatology*.
18. Allegretti AS, Parada XV, Eneanya ND, et al. Continuous versus Bolus Intermittent Administration of Terlipressin in Hepatorenal Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Safety and Efficacy. *Am J Gastroenterol*.