EFICÁCIA E SEGURANÇA DA TERLIPRESSINA NO TRATAMENTO DA SÍNDROME HEPATORRENAL: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Efficacy and Safety of Terlipressin in the Treatment of Hepatorenal Syndrome: A Systematic Review

Natália Coutinho Nóbrega[1]
Karina Colombera Peres[1,2]
Paulo Matheus Mendes Lopes[1]
Camila de Oliveira Vaz[1,2]

[1] Centro Universitário de Jaguariúna (UniFAJ)
[2] Centro Universitário Max Planck (UniMAX)

Resumo: A síndrome hepatorrenal (SHR) é uma complicação grave e potencialmente fatal da cirrose hepática, caracterizada por lesão renal aguda em pacientes com ascite, após exclusão de outras causas de disfunção renal. Sua fisiopatologia envolve vasodilatação esplâncnica, diminuição da resistência vascular sistêmica e ativação compensatória de sistemas vasoconstritores, como o sistema renina-angiotensina-aldosterona e o sistema nervoso simpático, resultando em vasoconstrição renal acentuada e redução progressiva do fluxo sanguíneo renal. Clinicamente, a SHR está associada a elevada mortalidade em curto prazo e representa um desafio significativo no manejo de pacientes com cirrose descompensada. O tratamento exige abordagem multifatorial, incluindo otimização da volemia, restrição de sal, administração de albumina e o uso de agentes vasoconstritores, com destaque para a terlipressina, que atua seletivamente na vasoconstrição esplâncnica, influenciando a perfusão renal. Persistem, entretanto, incertezas quanto ao regime ideal de administração e ao perfil de segurança do fármaco. Esta revisão sistemática avaliou a eficácia e a segurança da terlipressina no tratamento da SHR, incluindo 28 estudos publicados entre 2014 e 2024. Os desfechos analisados compreenderam reversão da insuficiência renal, mortalidade, necessidade de transplante hepático, tempo de internação e eventos adversos. Os resultados consolidam as evidências disponíveis e podem contribuir para a atualização de protocolos clínicos e diretrizes de manejo da SHR, apoiando a tomada de decisão baseada em evidências.

Palavras-chave: Síndrome Hepatorrenal; Terlipressina; Revisão Sistemática.

Abstract: Hepatorenal syndrome (HRS) is a severe and potentially fatal complication of liver cirrhosis, characterized by acute kidney injury in patients with ascites, after excluding other causes of renal dysfunction. Its pathophysiology involves splanchnic vasodilation, decreased systemic vascular resistance, and compensatory activation of vasoconstrictor systems, such as the renin-angiotensin-aldosterone system and the sympathetic nervous system, resulting in marked renal vasoconstriction and progressive reduction of renal blood flow. Clinically, HRS is associated with high short-term mortality and represents a significant challenge in the management of patients with decompensated cirrhosis. Treatment requires a multifactorial approach, including optimization of volemia, salt restriction, albumin administration, and the use of vasoconstrictor agents, with emphasis on terlipressin, which acts selectively on splanchnic vasoconstriction, influencing renal perfusion.

However, uncertainties remain regarding the optimal administration regimen and the drug's safety profile. This systematic review evaluated the efficacy and safety of terlipressin in the treatment of HRS, including 28 studies published between 2014 and 2024. The outcomes analyzed included reversal of renal failure, mortality, need for liver transplantation, length of hospital stay, and adverse events. The findings consolidate the available evidence and may contribute to updating clinical protocols and management guidelines for HRS, supporting evidence-based decision-making by healthcare professionals.
Key-words: Hepatorenal Syndrome; Terlipressin; Systematic Review.

INTRODUÇÃO

A síndrome hepatorrenal (SHR) é definida como uma disfunção renal funcional que ocorre em pacientes com cirrose hepática e hipertensão portal, após exclusão de outras causas de lesão renal. Tradicionalmente, a SHR foi classificada em dois subtipos: SHR tipo 1 (SHR-1), caracterizada por rápida deterioração da função renal, com elevação significativa da creatinina sérica em curto período; e SHR tipo 2 (SHR-2), de evolução mais lenta, geralmente associada à ascite refratária.

Com o avanço do conhecimento e a adoção dos critérios de lesão renal aguda, essa classificação foi atualizada.

A SHR está presente em aproximadamente 15 a 20% dos pacientes hospitalizados com ascite e pode acometer até 50% dos indivíduos com cirrose avançada, estando fortemente associada à hipertensão portal (BRANDÃO NETO et al., 2023).

A fisiopatologia da SHR envolve vasodilatação esplâncnica, redução da resistência vascular sistêmica e ativação compensatória de sistemas vasoconstritores, incluindo o sistema renina-angiotensina-aldosterona e o sistema nervoso simpático, resultando em vasoconstrição renal acentuada e queda do fluxo sanguíneo renal (JAMIL; PAPPAS; DEVARAKONDA, 2017). Essa resposta compensatória é desencadeada pelos barorreceptores que interpretam a vasodilatação esplâncnica como uma diminuição do volume circulante efetivo, promovendo a redistribuição do fluxo sanguíneo para órgãos vitais em detrimento do rim.

O manejo clínico da SHR inclui a identificação e correção de fatores precipitantes, como uso de diuréticos, anti-inflamatórios não esteroidais e outras drogas nefrotóxicas, além do tratamento de infecções concomitantes, que frequentemente agravam a função renal. A terapia inicial consiste na expansão volêmica com albumina, seguida da introdução de agentes vasoconstritores em

casos de resposta insuficiente. Entre os vasoconstritores estudados, a terlipressina destaca-se especialmente quando associada à albumina. “A terlipressina é um análogo sintético da vasopressina com atividade vasoconstritora na vasculatura esplâncnica e sistêmica” (JAMIL; PAPPAS; DEVARAKONDA, 2017). Esta ação reduz o fluxo sanguíneo portal, melhora a pressão de perfusão renal e contribui para a reversão da insuficiência renal. No entanto, ainda não há consenso sobre o regime ideal de administração, incluindo doses e métodos de infusão, permanecendo divergências sobre a eficácia comparativa entre bolus endovenoso e infusão contínua.

Apesar dos avanços no entendimento fisiopatológico da síndrome hepatorrenal e da incorporação da terlipressina como terapia de primeira linha em diversos protocolos, persistem lacunas relevantes na literatura quanto à padronização do seu uso clínico. Estudos apresentam heterogeneidade significativa em relação às doses, formas de administração, duração do tratamento e critérios de resposta, além de resultados divergentes quanto aos desfechos de mortalidade e segurança. Nesse contexto, justifica-se a realização de uma revisão sistemática que reúna e analise criticamente as evidências disponíveis, permitindo uma avaliação mais robusta da eficácia e do perfil de segurança da terlipressina no manejo da SHR.

DESENVOLVIMENTO

Metodologia

Este estudo foi conduzido como uma revisão sistemática, seguindo rigorosamente o protocolo PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). Foram incluídos estudos clínicos randomizados e estudos observacionais comparativos que investigaram o uso da terlipressina no tratamento da síndrome hepatorrenal (SHR) em pacientes com cirrose avançada.

A busca sistemática de estudos foi realizada nas bases de dados PubMed/MEDLINE, Embase, Cochrane e LILACS, considerando artigos publicados em inglês ou português entre 2014 – 2024. Foram utilizados descritores específicos relacionados à SHR, cirrose hepática e terlipressina, incluindo: ("hepatorenal syndrome" OR "hepato-renal syndrome" OR "hepato renal syndrome" OR "acute kidney injury" OR AKI) AND ("liver cirrhosis" OR "liver fibrosis" OR cirrhosis OR "hepatic cirrhosis" OR "refractory ascites") AND (terlipressin OR glipressin OR glycylpressine OR "triglycyl lysine vasopressin" OR tgl1p OR remety OR

"triglycyl-(8-lysine)vasopressin"). As estratégias de busca foram adaptadas conforme a especificidade de cada base de dados para garantir abrangência e precisão.

Para garantir a qualidade e relevância dos estudos incluídos, foram definidos critérios de inclusão e exclusão, apresentados no Quadro 1.

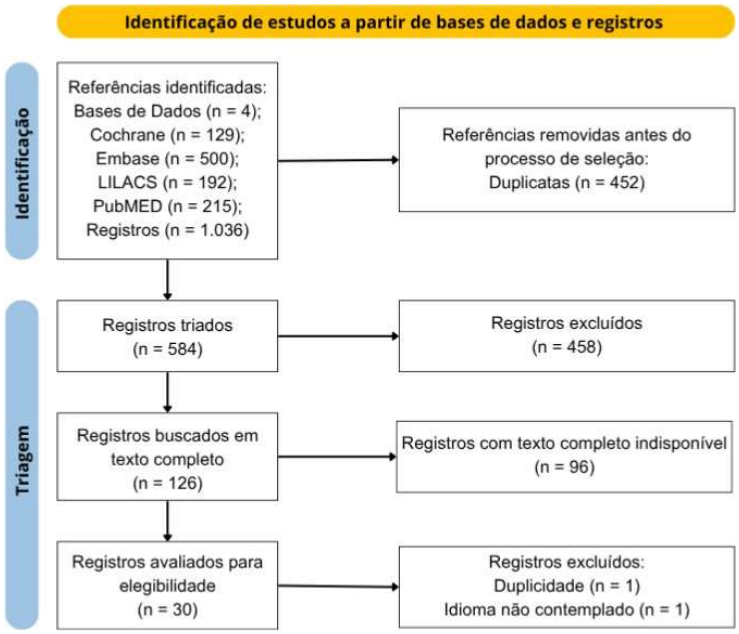
Quadro 1. Critérios de Inclusão e Exclusão para Seleção de Estudos.

Critérios de inclusão	• Estudos clínicos randomizados e estudos observacionais comparativos (coortes prospectivas/retrospectivas, estudos de controle histórico) que avaliem o uso da terlipressina no tratamento da Síndrome Hepatorrenal (SHR) em pacientes com cirrose avançada. • Estudos publicados nos últimos 10 anos (período de 2014 a 2024). • Artigos publicados em português ou inglês. • Estudos que avaliem a eficácia da terlipressina isolada ou em combinação com albumina. • Estudos que relatem desfechos clínicos relevantes, como reversão da SHR, mortalidade, necessidade de transplante hepático, tempo de internação e eventos adversos. • Estudos que comparam diferentes esquemas de administração da terlipressina (infusão contínua versus bolus endovenoso).
Critérios de exclusão	• Editoriais, cartas ao editor, revisões sistemáticas, meta-análises, estudos de caso e séries de casos. • Estudos pré-clínicos, experimentais em animais ou in vitro. • Estudos que não apresentem dados claros sobre eficácia ou segurança da terlipressina. • Artigos duplicados ou com dados incompletos. • Estudos focados em outras indicações clínicas da terlipressina que não a SHR.

A busca, realizada em 17 de junho de 2025, identificou 1.036 registros, que foram importados para a plataforma Rayyan. Após a exclusão de 452 duplicatas, 584 artigos permaneceram para triagem por título e resumo. A triagem foi conduzida de forma independente por dois revisores, sendo as divergências resolvidas por consenso, resultando na seleção de 126 estudos para avaliação do texto completo. Dos estudos selecionados, apenas 30 estavam disponíveis para análise integral; destes, um foi excluído por não estar na língua adequada e outro por se tratar de publicação duplicada. A Figura 1 esquematiza as etapas de seleção dos estudos, indicando o número final de artigos elegíveis para a revisão, bem como o número de estudos excluídos e os respectivos motivos.

Figura 1. Fluxograma PRISMA

Fonte: Elaborada pelos autores, 2025.



Os estudos incluídos nesta revisão apresentam heterogeneidade metodológica significativa, abrangendo desde ensaios clínicos randomizados de fase III, duplo-cegos e controlados por placebo, até estudos observacionais prospectivos e retrospectivos do mundo real. Entre os 28 artigos avaliados, aproximadamente um terço corresponde a ensaios clínicos randomizados (ECRs), enquanto os demais consistem predominantemente em coortes observacionais, muitas vezes unicêntricas. Essa heterogeneidade metodológica foi considerada na interpretação dos resultados, com ponderação do nível de evidência conforme o desenho de cada estudo.

Os ECRs multicêntricos de fase III (como CONFIRM, REVERSE e seus subestudos) representam o mais alto nível de evidência, com randomização adequada, cegamento rigoroso, critérios de inclusão bem definidos e desfechos clínicos objetivos, como reversão da HRS-AKI, necessidade de terapia renal substitutiva e mortalidade. Entretanto, parte relevante dessas publicações corresponde a análises pós-hoc, que, apesar de estatisticamente robustas, devem ser interpretadas como exploratórias, uma vez que os desfechos analisados não foram necessariamente pré-especificados nos protocolos originais.

Os ensaios clínicos randomizados abertos, em geral unicêntricos e com amostras reduzidas, apresentam limitações importantes relacionadas à ausência de cegamento, potencial viés de desempenho e menor poder estatístico,

aumentando o risco de erro tipo II. Ainda assim, esses estudos contribuíram com informações relevantes sobre esquemas terapêuticos alternativos, comparações entre vasopressores e estratégias de administração da terlipressina.

A maioria dos estudos observacionais apresentou adequada definição da população, critérios diagnósticos consistentes (frequentemente baseados nas recomendações do International Club of Ascites) e desfechos clínicos objetivos. Contudo, a ausência de randomização e de grupo controle, aliada ao caráter retrospectivo de muitos deles, limita a inferência causal e aumenta o risco de viés de seleção e confundimento residual. Apesar disso, esses estudos forneceram dados importantes de efetividade em contexto real, segurança, preditores de resposta e desfechos pós-transplante hepático.

Em relação à análise estatística, a maioria dos estudos utilizou métodos apropriados ao desenho proposto, incluindo análises de intenção de tratar nos ECRs, modelos de regressão multivariada, análise de sobrevida (Kaplan–Meier e modelos de Cox) e, em estudos observacionais mais recentes, modelos de riscos competitivos. Ainda assim, em subanálises e estudos exploratórios, nem sempre houve ajuste para múltiplas comparações, o que pode aumentar o risco de achados espúrios.

Quanto à segurança, os estudos com desenho prospectivo e os ensaios de fase III apresentaram monitoramento sistemático de eventos adversos, com especial atenção a complicações cardiovasculares e respiratórias. Em contrapartida, estudos retrospectivos frequentemente apresentaram relato limitado ou incompleto de eventos adversos, o que pode subestimar riscos associados à terlipressina.

Por fim, observou-se frequente financiamento pela indústria farmacêutica, especialmente nos ensaios de fase III e em diversas análises pós-hoc. Embora a maioria desses estudos apresenta metodologia rigorosa e transparência na declaração de conflitos de interesse, esse aspecto deve ser considerado na interpretação dos resultados, especialmente em desfechos exploratórios.

Resultados

Os estudos incluídos nesta revisão abordam predominantemente pacientes com cirrose hepática descompensada e ascite, sendo a maior parte SHR tipo 1 ou HRS-AKI (Hepatorenal Syndrome – Acute Kidney Injury, ou Síndrome

Hepatorrenal com Lesão Renal Aguda). O tamanho das amostras variou de 28 a 608 pacientes, com idade média entre 45 e 65 anos, e predominância do sexo masculino entre 60% e 76% das coortes (Moore et al., 2020; Rey et al., 2020; Wong et al., 2022).

As principais características metodológicas e os achados de eficácia e segurança dos estudos incluídos estão sintetizados no Quadro 2.

A taxa de reversão completa da SHR apresentou ampla variação, refletindo diferenças na gravidade da doença e nos critérios diagnósticos utilizados. Moore et al. (2020), em estudo observacional multicêntrico com 203 pacientes tratados com terlipressina, relataram resposta completa em 50% dos casos, sendo mais elevada em pacientes com HRS-AKI leve (79%). Rey et al. (2020) observaram resolução completa em 36% da amostra, com HRS1 respondendo em 18,7% e HRS2 em 66,6%. Salf et al. (2018), em ensaio clínico randomizado, identificaram reversão de HRS tipo 1 em 57% dos pacientes tratados com terlipressina, valor comparável aos 53% observados com noradrenalina. Subanálises, como a de Mujtaba et al. (2023) em pacientes ≥65 anos, evidenciaram reversão em 31,5% dos casos, enquanto Wong et al. (2022), em análise post-hoc do estudo CONFIRM, relataram reversão de 36,2% em HRS1, significativamente superior ao grupo placebo (16,8%). Agrawal et al. (2024) demonstraram taxa global de resposta de 61%, com 59% de resposta completa e 3% parcial. Estudos menores, como Krishna et al. (2020), mostraram redução média da creatinina de 2,54 para 1,32 mg/dL em HRS tipo 1, evidenciando heterogeneidade nos desfechos.

Quanto à sobrevida, Moore et al. (2020) reportaram sobrevida de 85% aos três meses, enquanto Rey et al. (2020) observaram mortalidade de 89,4% para HRS1 e 22% para HRS2 aos 90 dias. Salf et al. (2018) verificaram que, entre os respondedores, a sobrevida aos 90 dias foi de 35% no grupo terlipressina versus 6% no grupo noradrenalina. Pacientes graves, especialmente internados em UTI, mostraram benefícios relacionados à redução do tempo de internação e tendência à menor necessidade de terapia renal substitutiva, embora algumas diferenças não tenham atingido significância estatística (Karvellas et al., 2023).

Os eventos adversos associados à terlipressina foram frequentes, mas geralmente manejáveis. Moore et al. (2020) relataram 25% de eventos adversos, incluindo sobrecarga pulmonar (16%), falência multiorgânica (9%), isquemia mesentérica (2%) e infarto do miocárdio (1%). Wong et al. (2022) observaram maior

incidência de insuficiência respiratória em pacientes com ACLF grau 3 tratados com terlipressina (30% vs 0% placebo). Em pacientes idosos, Mujtaba et al. (2023) registraram descontinuação do tratamento por eventos adversos em 18,2%, incluindo complicações respiratórias, hipotensão e pneumonia, enquanto estudos menores, como Heidemann et al. (2015) e Kalambokis et al. (2018), não relataram eventos graves diretamente atribuíveis à droga.

A análise comparativa da terlipressina com outros vasopressores e placebo mostrou resultados consistentes. Estudos como Salf et al. (2018) e Rey et al. (2020) demonstraram taxas de reversão da SHR tipo 1 de 57% e 53% para terlipressina e noradrenalina, respectivamente, com maior sobrevida aos 90 dias no grupo terlipressina (35% vs 6%). Estudos com grupo placebo, como Karvellas et al. (2023) e Wong et al. (2022), evidenciaram que a terlipressina associada à albumina aumentou significativamente a taxa de reversão da SHR (36–50%) em comparação a placebo (16–17%), além de melhora nos parâmetros renais, como taxa de filtração glomerular e creatinina sérica.

Diversos fatores preditores de resposta foram identificados. Agrawal et al. (2024) relataram que creatinina basal, variação da creatinina nos primeiros quatro dias e escore Child-Pugh foram preditores independentes. Piano et al. (2018) observaram que a taxa de resposta diminuiu com o aumento do grau de ACLF, variando de 60% no ACLF-1, 48% no ACLF-2 e 29% no ACLF-3.

De forma geral, a maioria dos estudos era observacional, unicêntrica ou com pequenas amostras, apresentando limitações quanto à heterogeneidade na definição de HRS, critérios de inclusão, ausência de randomização ou cegamento, e possíveis vieses de seleção. Ensaios multicêntricos, incluindo CONFIRM e OT-0401, forneceram dados mais robustos sobre eficácia e segurança, embora também apresentassem restrições, como análises post-hoc e inclusão de pacientes críticos (Karvellas et al., 2023; Mujtaba et al., 2023; Wong et al., 2022).

Quadro 2. Características dos estudos incluídos e principais achados.

Autor (Ano)	Tipo de estudo	Amostra	Intervenção vs Comparador	Principais achados (eficácia e segurança)
Abdel-Razik A. et al. (2020)	Observacional prospectivo	42	Terlipressina IV + albumina	Resposta 48%; 19% apresentaram EA, todos resolvidos com ajuste da terapia
Agrawal J. et al. (2024)	Observacional prospectivo	114	Terlipressina IV contínua/bolus + albumina	Resposta global 61% (59% completa e 3% parcial). EA maior apenas em não-respondedores; ↑ risco doses >6 mg/dia ou duração >7 dias

Arora V. et al. (2020)	RCT aberto	120	Terlipressina contínua + albumina vs Noradrenalina	Reversão 40% com terli vs 16,7% com nora; EA com terli 23,3% vs 8,3% com nora.;
Cavallin M. et al. (2015)	RCT multicêntrico	49	Terlipressina + albumina vs Midodrina/Octreotida	Resposta completa TERLI 55,5% vs 4,8% MID/OCT; EA graves: 1 AVC TERLI, 1 bradicardia MID/OCT
Cavallin M. et al. (2016)	RCT multicêntrico	78	Terlipressina infusão contínua + albumina vs bolus endovenoso	Resposta total TERLI-INF 76,5%, TERLI-BOL 64,9%; EA TERLI-INF 35% (graves 20,6%), TERLI-BOL 62% (graves 43%)
Cullaro G. et al. (2025)	Pós-hoc ECR Fase 3 (CONFIRM e REVERSE)	487	Terlipressina + albumina vs Placebo	↑ PAM 6 mmHg; PAM mediou 33% da reversão HRS-AKI. 205 EAs reportados; ↑ eventos respiratórios; ↑ PAM protetor contra EAs cardíacos
Gambino C. et al. (2023)	Observacional retrospectivo	162	Terlipressina + albumina	Resposta 59%. EA graves não descritos
Heidemann J. et al. (2015)	Observacional retrospectivo	119	Terlipressina + albumina	Resposta 55%; ↑ sobrevida em respondedores; duração >18 dias protetora. Nenhum EA grave diretamente atribuído
Horvatits T. et al. (2021)	Observacional retrospectivo	226	Terlipressina ± albumina pré-LT	Melhora função renal pré-LT 28%; 18% pioraram. Maior tempo UTI; diálise pré 18%, pós 44%; nenhum EA direto reportado
Jindal A. et al. (2016)	Observacional retrospectivo	241	Terlipressina + albumina	Resposta 35%; ↑ sobrevida vs não-respondentes. EA graves: isquemia periférica, diarreia grave, isquemia miocárdica
Jamil K. et al. (2019)	ECR multicêntrico Fase III	300	Terlipressina IV	↑ reversão de HRS qualitativa
Kalambokis GN. et al. (2018)	Observacional prospectivo	78	Terlipressina IV	ΔRVS e ΔDC preditores de menor risco SHR e ↑ sobrevida 2 anos. Nenhum EA grave reportado
Karvellas CJ. et al. (2023)	Pós-hoc CONFIRM ICU	45	Terlipressina + albumina vs Placebo	Melhora função renal terli vs placebo. EA graves: insuficiência respiratória ↑ (52% vs 14%); ↓ tempo de internação; ↓ TRS
Krishna R. et al. (2020)	Coorte prospectiva	50	Terlipressina + albumina	HRS1: SCr ↓ 2,54→1,32; HRS2: SCr ↑ 2,05→3,60; 31/50 revertido. 84 EA: diarreia e hiponatremia; nenhum grave
Ma AT. et al. (2024)	Coorte prospectiva	139	Algoritmo EASL + Terlipressina + albumina	Resposta global 80%; TRS 8%; sobrevida 90 dias 59%. EA 52%
Moore K. et al. (2020)	Observacional retrospectivo multicêntrico	225 (203 terli e 22 outro vaso)	Terlipressina ≥2 dias ± albumina	Resposta global 73% (50% completa, 23% parcial); melhor em AKI leve. EA 25%; sobrecarga líquida/pulmonar 16%; falência multiorgânica (9%), isquemia mesentérica (2%), infarto do miocárdio (1%); mortalidade 3 meses 15%
Mujtaba MA. et al. (2023)	Pós-análise 3 RCTs Fase III	90 (≥65 anos)	Terlipressina + albumina	Reversão terli 31,5% vs placebo 16,7%; ↓ TRS 25% vs 70,6%; ↓ tempo internação; descontinuação por EA 18,2% vs 0%
Nguyen M.	Observacional	106	Terlipressina IV +	Resposta geral 47%; HRS tipo 2:

et al. (2019)	prospectivo		albumina	recaída 50%. Nenhum EA grave detalhado
Piano S. et al. (2018)	Coorte multicêntrica	298	Terlipressina + albumina	Resolução HRS 53%; taxa ↓ com ↑ grau ACLF; 46% EA possivelmente relacionados
Piano S. et al. (2021)	Observacional coorte	82	Terlipressina + albumina	Resposta 52%; ↓ necessidade de TRS; MELD ↓. Nenhum EA grave inesperado
Rey RM. et al. (2020)	Observacional retrospectivo	28	Terlipressina + albumina	Resolução 36%; HRS1 18,7%; HRS2 66,6%. Mortalidade 90 dias HRS1 89,4%, HRS2 22%. Nenhum EA individual detalhado
Salf RU. et al. (2018)	RCT aberto	60	Terlipressina + albumina vs Noradrenalina	Reversão terli 57% vs nora 53%; PAM e função renal ↑. Sobrevida 90 dias: terli 35% vs nora 6%; Nenhum EA grave
Srivastava S. et al. (2015)	RCT aberto	80	Albumina + dopamina + furosemida	Melhora diurese/natriurese; sobrevida similar. EA leves: taquicardia 5–10%; nenhum grave
Velez JCQ. et al. (2023)	Pós-hoc 3 RCT Fase III	608	Terlipressina + albumina vs Placebo	Reversão terli 33,2% vs placebo 16,4%; ↑ sobrevida livre de TRS; ↑ transplante. EA não detalhados
Wong F. et al. (2017)	Pós-hoc REVERSE	196	Terlipressina + albumina vs Placebo	Reversão SHR-1 terli 42,9% vs placebo 6,7%. EA graves: insuficiência multiorgânica, infecção, respiratórios, hipotensão
Wong F. et al. (2020)	Pós-hoc combinado OT-0401/REVERSE/CONFIRM	184	Terlipressina + albumina vs Placebo	Redução ↑ grupo terli vs grupo placebo. HRS-1 reversão 50% vs 36%; ↓ TRS 15% vs 52%. EA: 91,5% vs 97,8%
Wong F. et al. (2021)	RCT duplo-cego Fase 3	300	Terlipressina + albumina vs Placebo	Reversão terli 32% vs placebo 17%;r sobrevida 51% vs 45%. EA comuns: dor abdominal, náusea, diarreia, encefalopatia, dispneia
Wong F. et al. (2022)	RCT duplo-cego pós-hoc CONFIRM	300	Terlipressina + albumina vs Placebo	Reversão terli 36,2% vs placebo 16,8%; benefício em ACLF 1–2. ↑ insuficiência respiratória em ACLF 3 (30% vs 0%)

Siglas e abreviações utilizadas na tabela: ECR: Ensaio clínico randomizado; EA: Evento adverso; HRS-AKI / HRS-1 / HRS-2: Síndrome hepatorrenal tipo 1 ou tipo 2 / associada a lesão renal aguda; PAM: Pressão arterial média; SCr: Creatinina sérica; TRS: Terapia renal substitutiva; ACLF: Insuficiência hepática aguda sobre crônica (Acute-on-Chronic Liver Failure); RC / RP / RN: Reversão completa / parcial / não reversão; uNGAL: Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin urinário (marcador renal); ΔRVS / ΔDC: Alteração na resistência vascular sistêmica / débito cardíaco); MELD: Model for End-Stage Liver Disease (pontuação de gravidade da doença hepática) e LT: Transplante de fígado (Liver Transplant).

Discussão

Os achados desta revisão sistemática indicam que a terlipressina, especialmente quando associada à albumina, apresenta eficácia consistente na reversão da síndrome hepatorrenal associada à lesão renal aguda (HRS-AKI), consolidando seu papel como terapia de primeira linha no manejo dessa condição. Apesar da heterogeneidade metodológica entre os estudos incluídos, observa-se

convergência dos resultados no sentido de benefício clínico relevante, particularmente em pacientes com HRS-AKI em estágios iniciais ou com menor comprometimento da função hepática.

As variações observadas nas taxas de resposta entre os estudos parecem estar fortemente relacionadas a diferenças nos critérios diagnósticos adotados, nos esquemas terapêuticos utilizados e, sobretudo, na gravidade da doença hepática subjacente. Pacientes com disfunção hepática menos avançada tendem a apresentar maior probabilidade de reversão da insuficiência renal, enquanto aqueles com ACLF avançado demonstram resposta mais limitada, o que reforça o impacto da reserva funcional hepática sobre a eficácia do tratamento. Esses achados sugerem que a terlipressina atua de forma mais efetiva quando administrada precocemente no curso da disfunção renal.

Em relação aos desfechos de sobrevida, a literatura analisada aponta que a resposta renal ao tratamento constitui um importante marcador prognóstico, estando associada a melhor evolução clínica. Ainda assim, a mortalidade global permanece elevada, refletindo a gravidade sistêmica da cirrose descompensada e suas complicações. Esse cenário reforça que, embora a terlipressina seja eficaz na reversão da disfunção renal funcional, ela não modifica isoladamente o curso da doença hepática avançada, devendo ser compreendida como parte de uma estratégia terapêutica integrada, que inclui avaliação precoce para transplante hepático.

O perfil de segurança da terlipressina foi considerado globalmente aceitável, com eventos adversos previsíveis e compatíveis com seu mecanismo de ação vasoconstritor. No entanto, complicações graves, especialmente respiratórias e isquêmicas, foram mais frequentes em subgrupos específicos, como pacientes idosos e aqueles com ACLF avançado. Esses achados reforçam a necessidade de seleção criteriosa dos pacientes, monitorização clínica rigorosa e individualização da dose, particularmente em contextos de maior risco.

Diversos estudos identificaram preditores clínicos e laboratoriais de resposta, incluindo creatinina basal, variação precoce da creatinina, escore Child-Pugh e parâmetros hemodinâmicos iniciais. A identificação desses fatores é clinicamente relevante, pois permite reconhecer precocemente pacientes com maior probabilidade de benefício, além de auxiliar na tomada de decisão em relação à intensificação terapêutica ou encaminhamento para transplante hepático nos não

respondedores.

Quando comparada a outros vasopressores, como a noradrenalina, a terlipressina demonstrou eficácia semelhante na reversão da HRS-AKI, com vantagens potenciais em termos de estabilidade hemodinâmica e sobrevida em alguns estudos. Já em comparação ao placebo, os ensaios clínicos randomizados demonstraram benefício inequívoco da associação de terlipressina e albumina, consolidando sua superioridade em relação ao tratamento padrão isolado. Esses dados sustentam sua incorporação em diretrizes internacionais, embora diferenças nos desenhos dos estudos limitem comparações diretas entre os agentes.

Apesar da robustez de parte das evidências disponíveis, esta revisão identificou limitações importantes na literatura, incluindo tamanhos amostrais reduzidos, heterogeneidade nos critérios diagnósticos, variações nos protocolos de uso da albumina e escassez de ensaios clínicos multicêntricos randomizados em subgrupos específicos, como idosos e pacientes com ACLF avançado. Além disso, a presença frequente de análises pós-hoc e estudos observacionais limita a inferência causal em determinados contextos.

Em síntese, os resultados desta revisão reforçam que a terlipressina é uma opção terapêutica eficaz e relativamente segura no tratamento da HRS-AKI, sobretudo quando utilizada precocemente e em associação à albumina. A resposta ao tratamento emerge como um importante determinante prognóstico, destacando a importância da seleção adequada dos pacientes e da padronização dos esquemas terapêuticos. Estudos prospectivos e randomizados adicionais são necessários para definir regimes ideais de dosagem e infusão, bem como para esclarecer sua eficácia comparativa em diferentes cenários clínicos da síndrome hepatorrenal.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente revisão sistemática evidencia que a terlipressina, isoladamente ou em associação com albumina, apresenta eficácia consistente na reversão da síndrome hepatorrenal, especialmente em pacientes com HRS-AKI leve a moderada. A resposta terapêutica se associa a melhora significativa na sobrevida, reforçando seu papel como primeira linha de tratamento. O perfil de segurança é geralmente aceitável, embora a ocorrência de eventos adversos graves seja mais frequente em pacientes idosos ou com ACLF avançado, destacando a necessidade

de monitorização rigorosa e individualização do esquema terapêutico.

Apesar da robustez dos achados, observa-se heterogeneidade nos critérios diagnósticos, protocolos de tratamento e amostras analisadas, o que limita a generalização dos resultados. Estudos futuros, preferencialmente multicêntricos e randomizados, são essenciais para consolidar diretrizes sobre a dose, via de administração e comparações com outros vasopressores, visando otimizar a terapêutica da SHR.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABDEL-RAZIK, A.; MOUSA, N.; ABDELSALAM, M.; ABDELWAHAB, A.; TAWFIK, M.; TAWFIK, A. M.; HASAN, A. S.; ELHELALY, R.; EL-WAKEEL, N.; ELDARS, W. Endothelin-1/Nitric Oxide Ratio as a Predictive Factor of Response to Therapy With Terlipressin and Albumin in Patients With Type-1 Hepatorenal Syndrome. Frontiers in Pharmacology, v. 11, p. 9, 31 jan. 2020. DOI: 10.3389/fphar.2020.00009.

AGRAWAL, J.; KUMAR, A.; SHARMA, P.; BANSAL, N.; SINGLA, V.; SHARMA, S.; ARORA, 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, jan./fev. 2024. DOI: 10.1016/j.jceh.2023.08.002.

ARORA, V.; MAIWALL, R.; RAJAN, V.; JINDAL, A.; MURALIKRISHNA SHASTHRY, S.; KUMAR, G.; JAIN, P.; SARIN, S. K. 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, fev. 2020. DOI: 10.1002/hep.30208.

BRANDÃO NETO, R. A. et al. Medicina de emergência: abordagem prática. 17. ed. rev., atual. e ampl. Santana de Parnaíba, SP: Manole, 2023.

CAVALLIN, M.; KAMATH, P. S.; MERLI, M.; FASOLATO, S.; TONIUTTO, P.; SALERNO, F.; BERNARDI, M.; ROMANELLI, R. G.; COLLETTA, C.; SALINAS, F. Terlipressin plus albumin versus midodrine and octreotide plus albumin in the treatment of hepatorenal syndrome: a randomized trial. Hepatology (Baltimore, Md.), v. 62, n. 2, p. 567–57, 2015. DOI: 10.1002/hep.27709.

CAVALLIN, M.; PIANO, S.; ROMANO, A.; FASOLATO, S.; FRIGO, A. C.; BENETTI, G.; GOLA, E.; MORANDO, F.; STANCO, M.; ROSI, S. et al. Terlipressin given by continuous intravenous infusion versus intravenous boluses in the treatment of hepatorenal syndrome: a randomized controlled study. Hepatology (Baltimore, Md.), v. 63, n. 3, p. 983–992, 2016. DOI: 10.1002/hep.28396.

CULLARO, G.; ALLEGRETTI, A. S.; PATIDAR, K. R.; JAMIL, K.; VELEZ, J. C. Q. The relationship between mean arterial pressure and terlipressin in hepatorenal syndrome-acute kidney injury reversal: a post hoc analysis. Hepatology, 2025. DOI: 10.1097/HEP.0000000000001295.

GAMBINO, C.; PIANO, S.; STENICO, M.; TONON, M.; BROCCA, A.;

CALVINO, V.; INCICCO, S.; ZENI, N.; GAGLIARDI, R.; COSMA, C. et al. Diagnostic and prognostic performance of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin in patients with cirrhosis and acute kidney injury. Hepatology, v. 77, n. 5, p. 1630–1638, 2023. DOI: 10.1002/hep.32799.

HEIDEMANN, J.; BARTELS, C.; BERSSENBRÜGGE, C.; SCHMIDT, H.; MEISTER, T. Hepatorenal Syndrome: Outcome of Response to Therapy and Predictors of Survival. Gastroenterology Research and Practice, 2015. DOI: 10.1155/2015/457613.

HORVATITS, T.; HÜBENER, P.; TOUMA, M.; HORVATITS, K.; FISCHER, L.; LOHSE, A. W.; STERNECK, M. Improvement of renal function prior to liver transplantation is not associated with better long-term renal outcome or survival. Annals of Hepatology, v. 26, 2021. DOI: 10.1016/j.aohep.2021.100559.

JAMIL, K.; PAPPAS, S. C.; DEVARAKONDA, K. R. In vitro binding and receptor-mediated activity of terlipressin at vasopressin receptors V1 and V2. Journal of Experimental Pharmacology, v. 10, p. 1–7, 2017. DOI: 10.2147/JEP.S146034.

JAMIL, K.; PAPPAS, S. C.; WONG, F.; SANYAL, A. J. Verified hepatorenal syndrome reversal as a robust multi-component primary end point: the CONFIRM study trial design. Open Access Journal of Clinical Trials, v. 11, p. 67–73, 2019. DOI: 10.2147/OAJCT.S224974.

JINDAL, A.; BHADORIA, A. S.; MAIWALL, R.; SARIN, S. K. Evaluation of acute kidney injury and its response to terlipressin in patients with acute-on-chronic liver failure. Liver International, v. 36, n. 1, p. 59–67, 2016. DOI: 10.1111/liv.12895.

KALAMBOKIS, G. N.; TSIAKAS, I.; CHRISTAKI, M.; KOUSTOUSI, C.; CHRISTOU, L.; BALTAYIANNIS, G.; CHRISTODOULOU, D. Systemic hemodynamic response to terlipressin predicts development of hepatorenal syndrome and survival in advanced cirrhosis. European Journal of Gastroenterology & Hepatology, v. 30, n. 6, p. 659–667, 2018. DOI: 10.1097/MEG.0000000000001088.

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, p. e0890, 2023. DOI: 10.1097/CCE.0000000000000890.

KRISHNA, R.; RAJ, J.; DEV, D.; PRASAD, S. C.; REGHU, R.; V, S. O. A study on clinical outcomes of combination of terlipressin and albumin in Hepatorenal Syndrome. Scandinavian Journal of Gastroenterology, v. 55, n. 7, p. 860–864, 2020. DOI: 10.1080/00365521.2020.1786851.

LOSCALEZO, J. et al. Medicina interna de Harrison: [recurso eletrônico]. 21. ed. Tradução de André Garcia Islabão et al.; revisão técnica de Antônio de Barros Lopes et al. Porto Alegre: AMGH, 2024.

MA, A. T.; SOLÉ, C.; JUANOLA, A.; ESCUDÉ, L.; NAPOLEONE, L.; AVITABILE, E.; PÉREZ-GUASCH, M.; CAROL, M.; POMPILI, E.; GRATACÓS-GINÉS, J. et al. Prospective validation of the EASL management algorithm for acute kidney injury in

cirrhosis. Journal of Hepatology, v. 81, n. 3, p. 441–450, set. 2024. DOI: 10.1016/j.jhep.2024.03.006.

MOORE, K.; JAMIL, K.; VERLEGER, K.; LUO, L.; KEBEDE, N.; HEISEN, M.; CORMAN, S.; LEONARDI, R.; BAKKER, R.; MAÏ, C.; SHAMSEDDINE, N.; HUANG, X.; ALLEGRETTI, A. S. Real-world treatment patterns and outcomes using terlipressin in 203 patients with the hepatorenal syndrome. Alimentary Pharmacology & Therapeutics, v. 52, n. 2, p. 351–358, 2020. DOI: 10.1111/apt.15836.

MUJTABA, M. A.; GAMILLA-CRUDO, A. K.; MERWAT, S. N.; HUSSAIN, S. A.; KUEHT, M.; KARIM, A.; KHATTAK, M. W.; ROONEY, P. J.; JAMIL, K. Terlipressin in combination with albumin as a therapy for hepatorenal syndrome in patients aged 65 years or older. Annals of Hepatology, v. 28, n. 5, p. 101126, 2023. DOI: 10.1016/j.aohep.2023.101126.

NGUYEN-TAT, M.; JÄGER, J.; REY, J. W.; NAGEL, M.; LABENZ, C.; WÖRNS, M. A.; GALLE, P. R.; MARQUARDT, J. U. Terlipressin and albumin combination treatment in patients with hepatorenal syndrome type 2. United European Gastroenterology Journal, v. 7, n. 4, p. 529–537, 2019. DOI: 10.1177/2050640619825719.

PIANO, S.; GAMBINO, C.; VETTORE, E.; CALVINO, V.; TONON, M.; BOCCAGNI, P.; GRINGERI, E.; GERMANI, G.; BURRA, P.; CILLO, U.; ANGELI, P. 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.

PIANO, S.; SCHMIDT, H. H.; ARIZA, X.; AMOROS, A.; ROMANO, A.; HÜSING-KABAR, A.; SOLÀ, E.; GERBES, A.; BERNARDI, M.; ALESSANDRIA, C. et al. Association Between Grade of Acute on Chronic Liver Failure and Response to Terlipressin and Albumin in Patients With Hepatorenal Syndrome. Clinical Gastroenterology and Hepatology, v. 16, n. 11, p. 1792–1800.e3, 2018. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.01.035.

REY, R. M.; DELGADO, A. F.; DE ZUBIRIA, A.; PINTO, R.; DE LA HOZ-VALLE, J. A.; PÉREZ-RIVEROS, E. D.; ARDILA, G.; SIERRA-ARANGO, F. Prevalence and short-term outcome of hepatorenal syndrome: A 9-year experience in a high-complexity hospital in Colombia. PLoS One, v. 15, n. 10, p. e0239834, 2020. DOI: 10.1371/journal.pone.0239834.

SAIF, R. U.; DAR, H. A.; SOFI, S. M.; ANDRABI, M. S.; JAVID, G.; ZARGAR, S. A. 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.

SRIVASTAVA, S.; SHALIMAR; VISHNUBHATLA, S.; PRAKASH, S.; SHARMA, H.; THAKUR, ; ACHARYA, S. K. Randomized Controlled Trial Comparing the Efficacy of Terlipressin and Albumin with a Combination of Concurrent Dopamine, Furosemide, and Albumin in Hepatorenal Syndrome. Journal of Clinical and Experimental Hepatology, v. 5, n. 4, p. 276–285, 2015. DOI: 10.1016/j.jceh.2015.08.003.

VÉLEZ, J. C. Q.; WONG, F.; REDDY, K. R.; SANYAL, A. J.; VARGAS, H. E.; CURRY, M. P.; GONZALEZ, S. A.; PAPPAS, S. C.; JAMIL, K. 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.; BOYER, T. D.; SANYAL, A. J.; PAPPAS, S. C.; ESCALANTE, S.; JAMIL, K. Reduction in acute kidney injury stage predicts survival in patients with type-1 hepatorenal syndrome. Nephrology Dialysis Transplantation, v. 35, n. 9, p. 1554–1561, 2020. DOI: 10.1093/ndt/gfz048.

WONG, F.; PAPPAS, S. C.; BOYER, T. D.; SANYAL, A. J.; BAJAJ, J. S.; ESCALANTE, S.; JAMIL, K. Terlipressin Improves Renal Function and Reverses Hepatorenal Syndrome in Patients With Systemic Inflammatory Response Syndrome. Clinical Gastroenterology and Hepatology, v. 15, n. 2, p. 266–272.e1, 2017. DOI: 10.1016/j.cgh.2016.07.016.

WONG, F.; PAPPAS, S. C.; CURRY, M. P.; REDDY, K. R.; RUBIN, R. A.; PORAYKO, M. K.; GONZALEZ, S. A.; MUMTAZ, K.; LIM, N.; SIMONETTO, D. A. et al. Terlipressin plus albumin for the treatment of type 1 hepatorenal syndrome. The New England Journal of Medicine, v. 384.

SOBRE OS AUTORES

Natália Coutinho Nóbrega - Discente do curso de Medicina do Centro Universitário Max Planck (UniMAX). E-MAIL: nacnobrega@hotmail.com

Karina Colombera Peres - Docente do curso de Medicina e Biomedicina do Centro Universitário Max Planck (UniMAX) e Centro Universitário de Jaguariúna (UniFAJ). E-MAIL: karina.peres@prof.unieduk.com.br

Paulo Matheus Mendes Lopes - Discente do curso de Medicina do Centro Universitário Max Planck (UniMAX). E-MAIL: paulomatheus34@gmail.com - ORCID: 0009-0001-2045-4769

Camila de Oliveira Vaz - PharmD, PhD. Pos-doc research fellow at Brigham and women's hospital/ Harvard medical school and associated professor at Centro Universitário Max Planck (UniMAX) e Centro Universitário de Jaguariúna (UniFAJ). E-mail: caholiveira94@gmail.com -+ ORCID: 0000-0002-4860-1054