GASTROENTEROLOGIA E HEPATOLOGIA

Edição XV

Capítulo 10

CIRROSE HEPÁTICA: MANEJO ATUAL DAS COMPLICAÇÕES

FELIPE LEMOS MARTINS[1]
GIULLIA FRANCEIRA[1]
LEONARDO DE FELICE WOLFF[1]
LUNA BARRICELLI PINTO[1]
RAFAEL DE SOUZA PINTO VARELLA[1]
SOPHIA FERNANDES MAGALDI[1]
VINICIUS VEIGA PIERRE[1]

1. Discente – Medicina em Faculdade de Ciências Médicas de Santos (Unilus).

Palavras-chave: *Cirrose Hepática; Hipertensão Portal; Complicações da Cirrose.*

EDITORA PASTEUR

DOI 10.59290/3200942022

INTRODUÇÃO

A cirrose hepática representa o estágio final de diversas doenças hepáticas crônicas e caracteriza-se por fibrose difusa do parênquima hepático associada à formação de nódulos regenerativos, resultando em distorção da arquitetura vascular e comprometimento progressivo da função hepática. Esse processo ocorre como consequência de agressões hepáticas persistentes que levam à ativação de mecanismos inflamatórios e fibrogênicos, promovendo remodelamento estrutural do fígado e desenvolvimento de insuficiência hepatocelular.

As principais etiologias associadas ao desenvolvimento da cirrose incluem o consumo crônico de álcool, as hepatites virais crônicas, especialmente pelos vírus da hepatite B e C, a doença hepática gordurosa associada à disfunção metabólica, além de doenças autoimunes, colestáticas e metabólicas. Independentemente da etiologia, a progressão da doença hepática crônica culmina em alterações estruturais que comprometem o fluxo sanguíneo intra-hepático, levando ao desenvolvimento de hipertensão portal, um dos principais mecanismos responsáveis pelas complicações da cirrose.

A cirrose representa importante problema de saúde pública em todo o mundo, estando associada à elevada morbidade e mortalidade. Estima-se que milhões de pessoas sejam afetadas globalmente, e a doença figura entre as principais causas de morte relacionadas a doenças hepáticas. A evolução clínica da cirrose pode permanecer assintomática por longos períodos; entretanto, com a progressão da doença, surgem complicações decorrentes da hipertensão portal e da insuficiência hepática.

Entre as complicações mais frequentes destacam-se ascite, hemorragia digestiva por varizes esofagogástricas, encefalopatia hepática, peritonite bacteriana espontânea e síndrome hepatorrenal. Essas condições representam eventos clínicos de grande gravidade, frequentemente associados à piora do prognóstico e aumento do risco de mortalidade. O manejo adequado dessas complicações constitui elemento fundamental no cuidado do paciente com cirrose, sendo essencial para reduzir desfechos adversos e melhorar a qualidade de vida dos indivíduos afetados.

Nos últimos anos, avanços significativos ocorreram na compreensão da fisiopatologia da hipertensão portal e no manejo das complicações associadas à cirrose hepática. O desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas, incluindo abordagens farmacológicas, intervenções endoscópicas e radiológicas, tem contribuído para melhorar o manejo clínico desses pacientes. Além disso, o transplante hepático permanece como a principal opção terapêutica curativa para pacientes com doença hepática avançada.

Diante da relevância clínica da cirrose hepática e do impacto de suas complicações na evolução da doença, o objetivo deste estudo foi revisar as principais complicações associadas à cirrose hepática e discutir as estratégias atuais de manejo utilizadas na prática clínica.

MÉTODO

O presente estudo foi desenvolvido por meio de uma revisão de literatura de caráter descritivo, com o objetivo de reunir e analisar evidências científicas relacionadas à cirrose hepática, com ênfase nas principais complicações associadas à doença e nas estratégias atuais de manejo clínico. A revisão buscou integrar informações atualizadas sobre aspectos fisiopatológicos,

manifestações clínicas e abordagens terapêuticas utilizadas no tratamento das complicações da cirrose.

A busca bibliográfica foi realizada em bases de dados científicas amplamente reconhecidas na área da saúde, incluindo PubMed, SciELO e *Google Scholar*. Também foram consultadas diretrizes clínicas internacionais e revisões relevantes publicadas na literatura médica. Para a estratégia de busca foram utilizados descritores em português e inglês, como "cirrose hepática", "*liver cirrhosis*", "*portal hypertension*", "*ascites*", "*hepatic encephalopathy*", "*variceal bleeding*" e "*management of cirrhosis*", combinados por meio de operadores booleanos.

Foram incluídos artigos científicos publicados preferencialmente nos últimos dez anos, revisões sistemáticas, diretrizes clínicas e estudos observacionais que abordassem a fisiopatologia, as complicações e o manejo clínico da cirrose hepática. Também foram considerados estudos clássicos relevantes para a compreensão da evolução da doença e de suas complicações. Foram excluídos estudos duplicados, publicações sem acesso ao texto completo e trabalhos que não apresentassem relação direta com o tema proposto.

Após a seleção dos estudos, realizou-se análise qualitativa do material obtido. As informações foram organizadas em tópicos temáticos que contemplam as principais complicações associadas à cirrose hepática, incluindo ascite, hemorragia digestiva por varizes esofagogástricas, encefalopatia hepática, peritonite bacteriana espontânea e síndrome hepatorrenal, além das estratégias terapêuticas atualmente utilizadas no manejo dessas condições.

Dessa forma, buscou-se apresentar uma visão abrangente e atualizada sobre o manejo das complicações da cirrose hepática na prática clínica.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Fisiopatologia da cirrose hepática e hipertensão portal

A cirrose hepática representa o estágio final de diversas doenças hepáticas crônicas e caracteriza-se por fibrose difusa do parênquima hepático associada à formação de nódulos regenerativos e distorção da arquitetura vascular do fígado. Esse processo ocorre como consequência de agressões crônicas ao tecido hepático, como infecção viral persistente, consumo excessivo de álcool, doença hepática gordurosa associada à disfunção metabólica, doenças autoimunes e distúrbios metabólicos hereditários (SCHUPPAN & AFDHAL, 2008).

A progressão da doença hepática crônica envolve ativação de mecanismos inflamatórios e fibrogênicos que resultam na deposição excessiva de matriz extracelular no fígado. Nesse contexto, as células estreladas hepáticas desempenham papel fundamental, sendo ativadas por citocinas inflamatórias e mediadores profibróticos, como fator de crescimento transformador beta (TGF-β). Uma vez ativadas, essas células passam a produzir colágeno e outros componentes da matriz extracelular, contribuindo para o desenvolvimento de fibrose hepática progressiva (TSOCHATZIS *et al.*, 2014).

Com a progressão da fibrose e a formação de nódulos regenerativos, ocorre distorção significativa da arquitetura vascular do fígado. Essa alteração estrutural aumenta a resistência ao fluxo sanguíneo intra-hepático e leva ao desenvolvimento de hipertensão portal. A hipertensão portal é definida pelo aumento da pressão no sistema venoso portal e representa o principal mecanismo fisiopatológico responsável pelo surgimento de grande parte das complicações da cirrose hepática (GARCIA-TSAO *et al.*, 2017).

Além da obstrução estrutural ao fluxo portal, mecanismos vasculares dinâmicos também contribuem para o aumento da resistência intra-hepática. A disfunção endotelial observada na cirrose está associada à redução da produção de substâncias vasodilatadoras intra-hepáticas, como o óxido nítrico, e ao aumento da liberação de substâncias vasoconstritoras. Esse desequilíbrio promove vasoconstrição sinusoidal e contribui para o agravamento da hipertensão portal (SCHUPPAN & AFDHAL, 2008).

Paralelamente às alterações intra-hepáticas, ocorrem importantes modificações hemodinâmicas sistêmicas. A vasodilatação arterial esplâncnica, mediada principalmente pelo aumento da produção de óxido nítrico, leva ao aumento do fluxo sanguíneo portal e ao desenvolvimento de circulação hiperdinâmica. Esse fenômeno resulta em redução do volume arterial efetivo, ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona e aumento da liberação de vasopressina, promovendo retenção renal de sódio e água (GINÈS *et al.*, 2021).

Essas alterações hemodinâmicas desempenham papel central no desenvolvimento de diversas complicações da cirrose, incluindo ascite, síndrome hepatorrenal e formação de circulação colateral portossistêmica. A circulação colateral ocorre como mecanismo compensatório para reduzir a pressão portal, resultando na formação de varizes esofagogástricas que podem se romper e causar hemorragia digestiva potencialmente fatal (GARCIA-TSAO *et al.*, 2017).

Além disso, a disfunção hepatocelular progressiva compromete diversas funções metabólicas e detoxificantes do fígado. A incapacidade de metabolizar substâncias neurotóxicas, especialmente a amônia, contribui para o desenvolvimento de encefalopatia hepática. Simultaneamente, a disfunção imunológica associada à cirrose aumenta a susceptibilidade a infecções bacterianas, como a peritonite bacteriana espontânea (VILSTRUP *et al.*, 2014).

Dessa forma, a cirrose hepática deve ser compreendida como uma condição sistêmica complexa que envolve alterações estruturais hepáticas, disfunção hemodinâmica e comprometimento metabólico progressivo. A compreensão desses mecanismos fisiopatológicos é fundamental para o manejo adequado das complicações associadas à doença e para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas direcionadas.

Ascite

A ascite é a complicação mais frequente da cirrose hepática e representa um marco importante na evolução da doença, indicando descompensação da função hepática. Estima-se que aproximadamente 50% dos pacientes com cirrose desenvolvam ascite ao longo de dez anos de evolução da doença. O surgimento de ascite está associado à piora significativa do prognóstico, com redução da sobrevida quando comparado aos pacientes com cirrose compensada (GINÈS *et al.*, 2021).

O desenvolvimento da ascite resulta da combinação de hipertensão portal e alterações hemodinâmicas sistêmicas características da cirrose. O aumento da pressão no sistema portal promove extravasamento de líquido para a cavidade peritoneal, enquanto a vasodilatação arterial esplâncnica reduz o volume arterial efetivo. Essa redução ativa mecanismos neuro-hormonais compensatórios, incluindo o sistema renina-angiotensina-aldosterona, o sistema nervoso simpático e a secreção de vasopressina, levando à retenção renal de sódio e água e contribuindo para o acúmulo progressivo de líquido na cavidade abdominal, além de predispor ao

desenvolvimento de lesão renal aguda em pacientes com cirrose (SCHRIER *et al.*, 2010; ANGELI *et al.*, 2015).

Clinicamente, os pacientes podem apresentar aumento do volume abdominal, desconforto abdominal, ganho de peso e, em casos mais avançados, dispneia devido à elevação do diafragma.

O diagnóstico geralmente é clínico, sendo confirmado por exames de imagem, como ultrassonografia abdominal. A paracentese diagnóstica é recomendada em todos os pacientes com ascite de início recente para análise do líquido ascítico e exclusão de infecção associada (EASL, 2018).

A análise do líquido ascítico inclui avaliação do gradiente de albumina soro-ascite (GASA), importante para determinar a etiologia da ascite. Valores de GASA superiores a 1,1 g/dL são sugestivos de hipertensão portal como causa do acúmulo de líquido, o que ocorre na maioria dos pacientes com cirrose hepática (RUNYON, 2013).

O manejo da ascite baseia-se inicialmente em medidas não farmacológicas, principalmente restrição moderada de sódio na dieta. A terapia farmacológica inclui o uso de diuréticos, sendo a espironolactona o medicamento de primeira linha devido ao seu efeito antagonista da aldosterona. Em muitos casos, a espironolactona é associada à furosemida para otimizar o balanço diurético e reduzir o risco de distúrbios eletrolíticos (GINÈS *et al.*, 2021).

Em pacientes com ascite volumosa ou sintomática, pode ser necessário realizar paracentese terapêutica para remoção do líquido ascítico. Quando grandes volumes de líquido são removidos, recomenda-se administração intravenosa de albumina para prevenir disfunção circulatória pós-paracentese, complicação caracterizada por deterioração da função renal e ativação neuro-hormonal (RUNYON, 2013).

A ascite refratária, definida como aquela que não responde adequadamente ao tratamento diurético ou que recorre rapidamente após paracentese, representa forma avançada da doença e está associada a prognóstico reservado. Nesses casos, pode ser considerada a realização de *shunt* portossistêmico intra-hepático transjugular (TIPS), procedimento que reduz a pressão portal ao criar comunicação entre a circulação portal e sistêmica (EASL, 2018).

Dessa forma, o manejo adequado da ascite envolve abordagem multidisciplinar e monitoramento clínico contínuo, sendo fundamental para reduzir complicações e melhorar a qualidade de vida dos pacientes com cirrose hepática.

Hemorragia digestiva por varizes esofagogástricas

A hemorragia digestiva por ruptura de varizes esofagogástricas constitui uma das complicações mais graves da cirrose hepática e está diretamente relacionada ao desenvolvimento de hipertensão portal. O aumento da pressão no sistema venoso portal leva à formação de circulação colateral portossistêmica, resultando no aparecimento de varizes no esôfago e no estômago. Essas estruturas vasculares dilatadas apresentam paredes finas e elevada pressão intraluminal, tornando-se suscetíveis à ruptura e ao sangramento (GARCIA-TSAO *et al.*, 2017).

Estima-se que aproximadamente metade dos pacientes com cirrose desenvolvam varizes esofágicas ao longo da evolução da doença. O risco de sangramento depende de diversos fatores, incluindo o tamanho das varizes, a presença de sinais endoscópicos de alto risco, como mar-

cas vermelhas na mucosa, e a gravidade da doença hepática. Episódios de hemorragia varicosa estão associados à elevada morbidade e mortalidade, representando uma das principais causas de descompensação clínica em pacientes cirróticos (BOSCH *et al.*, 2008).

Diante desse risco significativo, a prevenção do primeiro episódio de sangramento é considerada etapa fundamental no manejo da hipertensão portal. A profilaxia primária pode ser realizada por meio do uso de betabloqueadores não seletivos, como propranolol, nadolol ou carvedilol, que atuam reduzindo o fluxo sanguíneo portal por meio da diminuição do débito cardíaco e da vasoconstrição esplâncnica. Outra estratégia preventiva consiste na ligadura elástica endoscópica das varizes esofágicas, procedimento que promove a obliteração mecânica das varizes e reduz o risco de ruptura (GARCIA-TSAO *et al.*, 2017).

Quando ocorre hemorragia digestiva aguda, o manejo deve ser realizado de forma imediata e envolve abordagem multidisciplinar. Inicialmente, é fundamental estabilizar o paciente por meio de reposição volêmica, transfusão sanguínea quando necessário e monitorização hemodinâmica. Simultaneamente, recomenda-se iniciar terapia farmacológica com drogas vasoativas, como terlipressina, octreotídeo ou somatostatina, que reduzem o fluxo portal e auxiliam no controle do sangramento (EASL, 2018).

A endoscopia digestiva alta deve ser realizada o mais precocemente possível, preferencialmente nas primeiras 12 horas após a admissão hospitalar. Durante o exame, pode ser realizada ligadura elástica das varizes esofágicas, considerada o tratamento endoscópico de escolha para controle do sangramento ativo (GARCIA-TSAO *et al.*, 2017).

Nos casos em que o sangramento não é controlado com as medidas iniciais, podem ser necessárias terapias de resgate, como tamponamento com balão ou realização de *shunt* portossistêmico intra-hepático transjugular (TIPS). O TIPS reduz significativamente a pressão portal e pode ser eficaz no controle da hemorragia refratária, embora esteja associado a maior risco de encefalopatia hepática (BOSCH *et al.*, 2008).

Após o controle do episódio agudo, é fundamental instituir profilaxia secundária para prevenir novos episódios de sangramento. Essa estratégia geralmente envolve a combinação de betabloqueadores não seletivos e sessões periódicas de ligadura elástica endoscópica até erradicação das varizes (GARCIA-TSAO *et al.*, 2017).

Dessa forma, a hemorragia digestiva por varizes esofagogástricas representa complicação potencialmente fatal da cirrose hepática, exigindo diagnóstico precoce, tratamento imediato e estratégias eficazes de prevenção para reduzir a mortalidade associada.

Encefalopatia hepática

A encefalopatia hepática é uma complicação neuropsiquiátrica frequente em pacientes com cirrose avançada e resulta da incapacidade do fígado em metabolizar substâncias potencialmente neurotóxicas provenientes do trato gastrointestinal. Essas substâncias alcançam a circulação sistêmica devido à disfunção hepatocelular e à presença de *shunts* portossistêmicos, promovendo alterações na função cerebral (VILSTRUP *et al.*, 2014).

Entre os principais mediadores envolvidos na fisiopatologia da encefalopatia hepática destaca-se a amônia, produzida principalmente a partir do metabolismo de proteínas pelas bacté-

rias intestinais. Em condições normais, a amônia é metabolizada pelo fígado e convertida em ureia, sendo posteriormente eliminada pelos rins. Entretanto, na cirrose hepática ocorre redução da capacidade de detoxificação hepática, levando ao acúmulo dessa substância na circulação sistêmica e sua posterior passagem para o sistema nervoso central (BUTTERWORTH, 2013).

No cérebro, a amônia promove alterações metabólicas nos astrócitos, levando à formação de glutamina e ao desenvolvimento de edema celular. Esse processo interfere na neurotransmissão e na regulação do metabolismo cerebral, contribuindo para o surgimento das manifestações clínicas da encefalopatia hepática. Além da amônia, outros fatores como inflamação sistêmica, alterações na microbiota intestinal e distúrbios eletrolíticos também podem contribuir para o desenvolvimento da doença (VILSTRUP *et al.*, 2014).

As manifestações clínicas da encefalopatia hepática variam desde alterações cognitivas leves até coma profundo. Nos estágios iniciais, os pacientes podem apresentar dificuldade de concentração, alterações do sono, irritabilidade e redução da capacidade de raciocínio. Com a progressão da doença, podem surgir sinais neurológicos mais evidentes, como desorientação, confusão mental, fala arrastada e asterixis, caracterizado por tremor *flapping* das mãos (BUTTERWORTH, 2013).

Diversos fatores podem precipitar episódios de encefalopatia hepática em pacientes com cirrose. Entre os principais fatores precipitantes destacam-se infecções, hemorragia digestiva, constipação intestinal, uso excessivo de sedativos, desidratação e distúrbios eletrolíticos, especialmente hipocalemia (VILSTRUP *et al.*, 2014).

O tratamento da encefalopatia hepática baseia-se inicialmente na identificação e correção dos fatores precipitantes. A terapia farmacológica inclui o uso de lactulose, considerada o tratamento de primeira linha. A lactulose atua reduzindo a produção e absorção intestinal de amônia por meio da acidificação do conteúdo colônico e do aumento do trânsito intestinal. Em pacientes com episódios recorrentes, pode ser utilizada rifaximina, antibiótico não absorvível que reduz a produção de amônia pelas bactérias intestinais (VILSTRUP *et al.*, 2014).

Dessa forma, o manejo adequado da encefalopatia hepática envolve abordagem multifatorial, incluindo tratamento dos fatores desencadeantes, uso de terapias farmacológicas direcionadas e acompanhamento clínico rigoroso para prevenir recorrências e melhorar a qualidade de vida dos pacientes com cirrose hepática.

Prognóstico

O prognóstico da cirrose hepática depende de múltiplos fatores, incluindo a etiologia da doença, a presença de complicações associadas e o grau de comprometimento da função hepática. Pacientes com cirrose compensada podem permanecer assintomáticos por longos períodos, apresentando sobrevida relativamente prolongada. Entretanto, o desenvolvimento de complicações como ascite, hemorragia digestiva por varizes, encefalopatia hepática ou síndrome hepatorrenal marca a transição para a fase de cirrose descompensada, associada a pior prognóstico e maior risco de mortalidade (GINÈS *et al.*, 2021).

Diversos sistemas de classificação prognóstica são utilizados na avaliação da gravidade da cirrose hepática. Entre os mais empregados destaca-se a classificação de Child-Pugh, que con-

sidera parâmetros clínicos e laboratoriais, incluindo presença de ascite, encefalopatia hepática, níveis séricos de bilirrubina, albumina e tempo de protrombina. Com base nesses critérios, os pacientes são classificados em três categorias (A, B e C), correspondendo a graus crescentes de gravidade da doença e piora progressiva do prognóstico (PUGH *et al.*, 1973).

Outro sistema amplamente utilizado é o escore MELD (*Model for End-Stage Liver Disease*), baseado em variáveis laboratoriais como creatinina, bilirrubina e razão normalizada internacional (INR). O escore MELD é atualmente empregado para priorização de pacientes em listas de transplante hepático, pois apresenta boa capacidade de prever mortalidade em curto prazo em pacientes com doença hepática avançada (KAMATH *et al.*, 2001).

A presença de complicações da hipertensão portal exerce grande impacto sobre a evolução clínica da cirrose. Episódios de hemorragia varicosa, infecções bacterianas e insuficiência renal associada à síndrome hepatorrenal estão entre os fatores mais fortemente relacionados ao aumento da mortalidade. Além disso, a progressão da disfunção hepatocelular pode levar ao desenvolvimento de insuficiência hepática terminal (GINÈS *et al.*, 2021).

O transplante hepático permanece como a única terapia potencialmente curativa para pacientes com cirrose avançada e insuficiência hepática progressiva. Esse procedimento pode restaurar a função hepática e melhorar significativamente a sobrevida e a qualidade de vida dos pacientes selecionados. Assim, a avaliação precoce para transplante hepático é recomendada em pacientes com cirrose descompensada ou com escores prognósticos elevados (KAMATH *et al.*, 2001).

Dessa forma, o prognóstico da cirrose hepática está diretamente relacionado ao estágio da doença e ao desenvolvimento de complicações. O reconhecimento precoce dessas complicações e a implementação adequada de estratégias terapêuticas são fundamentais para melhorar os desfechos clínicos e reduzir a mortalidade associada à cirrose hepática.

CONCLUSÃO

A cirrose hepática representa o estágio final de diversas doenças hepáticas crônicas e constitui importante problema de saúde pública em nível mundial. A progressão da fibrose hepática e a consequente distorção da arquitetura vascular do fígado levam ao desenvolvimento de hipertensão portal e insuficiência hepatocelular, mecanismos fisiopatológicos centrais responsáveis pelas principais manifestações clínicas da doença. Essas alterações desencadeiam diversas complicações que impactam diretamente a evolução clínica e a sobrevida dos pacientes.

Entre as complicações mais relevantes da cirrose destacam-se ascite, hemorragia digestiva por varizes esofagogástricas, encefalopatia hepática, peritonite bacteriana espontânea e síndrome hepatorrenal. Essas condições representam importantes causas de descompensação da doença e estão frequentemente associadas ao aumento da morbidade, da mortalidade e da necessidade de hospitalizações recorrentes. O reconhecimento precoce dessas complicações e a implementação de medidas terapêuticas adequadas são fundamentais para reduzir desfechos adversos e melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

Nos últimos anos, avanços significativos ocorreram na compreensão da fisiopatologia da hipertensão portal e das alterações hemodinâmicas associadas à cirrose. Esses avanços contribuíram para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais eficazes, incluindo o uso de

terapias farmacológicas específicas, intervenções endoscópicas, procedimentos radiológicos como o *shunt* portossistêmico intra-hepático transjugular e melhorias nas estratégias de prevenção e tratamento das complicações infecciosas e metabólicas da doença.

Além disso, ferramentas prognósticas como a classificação de *Child-Pugh* e o escore MELD têm papel fundamental na avaliação da gravidade da doença e na estratificação do risco de mortalidade, auxiliando na tomada de decisões terapêuticas e na priorização de pacientes para transplante hepático.

Apesar dos avanços no manejo clínico, o transplante hepático permanece como a única terapia potencialmente curativa para pacientes com cirrose avançada. Dessa forma, o manejo adequado das complicações, aliado ao acompanhamento clínico contínuo e à identificação precoce de candidatos ao transplante, constitui elemento essencial para melhorar o prognóstico desses pacientes.

Portanto, a compreensão abrangente da fisiopatologia da cirrose hepática e de suas principais complicações, bem como das estratégias atuais de manejo clínico, é fundamental para otimizar o cuidado aos pacientes com doença hepática avançada e reduzir o impacto dessa condição na prática clínica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANGELI, P. *et al.* Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations. Journal of Hepatology, v. 62, p. 968, 2015. doi: 10.1136/gutjnl-2014-308874.

BOSCH, J. *et al*. Current management of portal hypertension. Journal of Hepatology, v. 48, 2008. doi: 10.1016/s0168-8278(02)00430-0.

BUTTERWORTH, R.F. Pathogenesis of hepatic encephalopathy: new insights from neuroimaging and molecular studies. Journal of Hepatology, v. 58, p. 199, 2013. doi: 10.1016/s0168-8278(03)00267-8.

EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER - EASL. EASL clinical practice guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. Journal of Hepatology, v. 69, p. 406, 2018.

GARCIA-TSAO, G. *et al*. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: risk stratification, diagnosis and management. Hepatology, v. 65, p. 310, 2017. doi: 10.1002/hep.28906.

GINÈS, P. *et al*. Liver cirrhosis. The Lancet, v. 398, p. 1359, 2021. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01374-X.

GINÈS, P. & SCHRIER, R.W. Renal failure in cirrhosis. The New England Journal of Medicine, v. 361, p. 1269, 2009. doi: 10.1056/NEJMra0809139.

KAMATH, P.S. *et al.* A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. Hepatology, v. 33, p. 464, 2001. doi: 10.1053/jhep.2001.22172.

PUGH, R.N.H. *et al.* Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. British Journal of Surgery, v. 60, p. 646, 1973. doi: 10.1002/bjs.1800600817.

RUNYON, B.A. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update. Hepatology, v. 57, p. 1651, 2013. doi: 10.1002/hep.510270139.

SCHRIER, R.W. *et al*. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. Hepatology, v. 8, p. 1151, 1988. doi: 10.1002/hep.1840080532.

SCHUPPAN, D. & AFDHAL, N.H. Liver cirrhosis. The Lancet, v. 371, p. 838, 2008. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60383-9.

TSOCHATZIS, E.A. *et al*. Liver cirrhosis. The Lancet, v. 383, p. 1749, 2014. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60121-5.

VILSTRUP, H. *et al.* Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: practice guideline. Hepatology, v. 60, p. 715, 2014. doi: 10.1002/hep.27210.