



Capítulo 7

CIRROSE HEPÁTICA: UMA REVISÃO DE LITERATURA SOBRE A FISIOPATOLOGIA DA DOENÇA E ASPECTOS CLÍNICO-DIAGNÓSTICOS

IGOR MACIEL SILVA¹
FELIPE BERNARDO DA SILVA¹
ADRIANA CALIXTO DE MORAES¹
ANA LARA DOS SANTOS COLARES¹
JUAN BRINGEL GONÇALVES LOBO¹
MAÍSA SANTOS DA SILVA¹
JOSÉ PÉRICLES MAGALHÃES VASCONCELOS²
PATRÍCIA ROSANE LEITE DE FIGUEIREDO²

1. *Discente – Medicina da Universidade Federal do Cariri – UFCA, Barbalha, Ceará, Brasil.*
2. *Docente – Universidade Federal do Cariri – UFCA, Barbalha, Ceará, Brasil.*

Palavras Chave: Cirrose; Doença; Fígado.

DOI: 10.59290/978-65-6029-134-8.7

INTRODUÇÃO

O fígado é um órgão de função glandular localizado na região infradiafragmática, segmentado em lóbulos, disposto em torno da veia hepática e com a tríade portal localizada perifericamente a ele (Costa *et al.*, 2021). Além disso, por ser um órgão de importante atuação no organismo humano, ele está suscetível a diversas patologias, por exemplo, a cirrose hepática.

O processo de lesão crônica do tecido hepático culmina na formação de fibrose e de nódulos, alterando os seus aspectos lobulares naturais. As várias injúrias celulares, como lesões por infecções, toxinas ou processos autoimunes, podem prejudicar o fígado, desencadeando a síntese de tecido cicatricial, o qual não inibe a função hepática inicialmente, mas que cronicamente leva à perda do seu desempenho e ao desenvolvimento de Cirrose Hepática, uma vez que uma abundante parte do tecido figadal torna-se fibrótico (SHARMA & JOHN, 2022).

Com a progressão da cirrose, as funções hepáticas são cada vez mais prejudicadas, dentre elas a formação de proteínas, a desintoxicação e os processos metabólicos, e também aumenta-se o risco de Câncer Hepático. As causas predominantes são o abuso do álcool, Hepatites Virais, sobretudo, a Hepatite B e C, a Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA) e doenças autoimunes (WANG *et al.*, 2024).

Tendo em vista as etiologias recém-apresentadas, é importante enfatizar que o uso abusivo de bebidas alcoólicas atua como fator de risco em cerca de 50% dos casos de cirrose, sendo uma das causas mais frequentes de doença hepática crônica no mundo (Singal *et al.*, 2018). Além disso, com o avanço da doença, aproximadamente 4% a 12% dos pacientes cirróticos apresentam pelo menos um evento de descompensação, sendo os mais comuns: a ascite,

as hemorragia varicosa e a encefalopatia hepática (MOON *et al.*, 2019).

Ainda sobre a epidemiologia, os dados sobre a prevalência da cirrose ainda são inexplorados mundialmente, entretanto nos Estados Unidos conjectura-se entre 0,15% e 0,27%. (Sharma & John, 2022). Ademais, outro fator importante de mencionar é a subnotificação dos casos de cirrose como causa de óbitos, o qual influencia na escassez de dados específicos de mortalidade da doença (SEPANLOU *et al.*, 2020).

O tratamento, para os doentes cirróticos, é realizado de acordo com a etiologia desta enfermidade e suas complicações. Intervenções para a prevenção ou redução das complicações buscam melhorar a sobrevida do paciente, o qual tem pouca qualidade de vida, principalmente, por causa dos sintomas mais frequentes, como disfunção sexual, câibras musculares, prurido e má qualidade de sono (TAPPER & PARIKH, 2023).

Portanto, o presente estudo tem por objetivo apresentar uma revisão detalhada acerca das particularidades da Cirrose Hepática, perpassando pela etiopatogenia, epidemiologia, manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento da patologia.

MÉTODO

Foi realizada uma revisão de literatura com base em publicações científicas disponíveis nos bancos de dados Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), *Public Medline* (PubMed), Portal de Periódicos CAPES e *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), sem restrição de período temporal. Além disso, para melhor contextualização do tema principal, foram consultados os sites oficiais do Ministério da Saúde e literatura cinzenta.

Para a pesquisa nos bancos de dados, foram utilizadas as seguintes palavras-chave: “*Cirr-*

hosis”, “Disease”, “Liver”, “Etiology”, “Epidemiology”, “Clinical”, “Manifestations”, “Diagnosis” e “Treatment”, empregando-se operadores booleanos “AND” e “OR” para combinar os termos. Os critérios de inclusão foram: (a) artigos publicados em inglês, espanhol e português; (b) artigos completos e disponíveis gratuitamente na íntegra; e (c) artigos que abordassem o tema central da pesquisa. Os critérios de exclusão incluíram: comentários, cartas ao editor, artigos de revisão e aqueles que não abordavam o objeto de estudo da pesquisa.

A pesquisa envolveu a aplicação de filtros nos campos de título, resumo e assunto. Cada artigo foi completamente examinado e suas informações foram organizadas em uma planilha contendo o ano de publicação, autores, base de dados e o periódico em que foi publicado. A compilação dos dados foi feita no *software Microsoft Office Word*, e as informações foram submetidas a uma análise que correlacionou os parâmetros estudados. O processo de síntese dos dados foi realizado por meio de uma análise descritiva e quantitativa dos estudos selecionados, e os resultados dessa análise foram apresentados de forma dissertativa.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

Etiopatogenia:

A unidade funcional do fígado é chamada de lóbulo, massa de tecido parenquimatoso em forma de hexágono organizada ao redor de uma veia central para onde todo o sangue que banha o lóbulo é drenado. Os vértices do hexágono possuem estruturas chamadas de tríades portais compostas por artéria hepática, veia porta e ducto biliar. As células endoteliais do fígado não possuem junções aderentes, o que facilita a interconexão entre o sangue que flui pelos capilares e os hepatócitos (TREFTS; GANNON; WASSERMAN, 2017).

O sítio de acometimento do fígado pode mudar em decorrência da origem dos danos, a cirrose - provocada por abuso de álcool - se caracteriza por ser pericentral inicialmente e a provocada por acometimento viral tem características periportal, ambas podem evoluir para um dano difuso por todo o órgão (WILLIAMS & IREDALE, 1998).

A Cirrose Hepática se caracteriza pela degeneração de hepatócitos e transformação do tecido funcional do fígado em tecido fibroso e nodular, o que provoca a perda de função desse órgão. Nesse sentido, diversas podem ser as causas dessa condição, tais como alcoolismo, infecção crônica pelo vírus da Hepatite C e B, hemocromatose e Doença de Wilson (ZHOU, 2014).

O controle da ativação das células de Ito em miofibroblastos, produtores de colágeno, ocorre por um balanço entre mecanismos de ativação e inativação, porém, em condições deletérias que promovem cronicidade de lesão hepática, ocorre um descontrole capaz de manter ativo mecanismos pró-fibrogênicos desencadeantes de proliferação, contratilidade e migração de miofibroblastos e excesso de produção de matriz (ROEHLEN; CROUCHET; BAUMERT, 2020).

A morte ou lesão de hepatócitos se caracteriza por ser um evento inicial impactante na ocorrência de problemas hepáticos. A liberação de componentes celulares tais como ácidos nucleicos, proteínas intracelulares, ATP e ácido nucleico mitocondrial promovem a ativação de células de Kupffer e de Ito adjacentes, além de desencadarem um processo inflamatório com relação direta com a fibrose hepática (ROEHLEN; CROUCHET; BAUMERT, 2020).

As células que compõem o fígado possuem diferentes atuações diante do quadro de cirrose hepática:

Células de Ito:

Localizadas no espaço de Disse, estabelecem contato com substâncias provenientes dos hepatócitos e dos capilares sanguíneos, além de estabelecer comunicação parácrina entre células vizinhas. Quando sofrem processo de diferenciação, adquirem características de miofibroblastos, com capacidade contrátil e de secreção de constituintes da matriz extracelular, que se altera em tecido de cicatrização com acúmulo de colágeno tipo I e III, majoritariamente, condição esta que provoca perda das fenestras existentes entre as células endoteliais. Em sua conformação quiescente, essas células armazenam vitamina A (HIGASHI; FRIEDMAN; HOSHIDA, 2017).

Células Endoteliais:

Formam a parede dos capilares do fígado e são constituídos por fenestras que permitem a circulação de moléculas. Diante de cenários destrutivos que provoquem a diminuição ou total obstrução dessas aberturas, essas células produzem citocinas que promovem a ativação das células de Ito. Também são capazes de inativar tais células quando da restituição da conformação normal do tecido funcional (ZHOU, 2014).

O controle do tamanho das fenestras ocorre por meio da atuação do citoesqueleto destas células, composto por actina, fibronectina, miosina e calmodulina, são afetados também por controle autócrino e parácrino proveniente dos hepatócitos e células de Ito. Na Cirrose Hepática, a partir do momento de diminuição dessas aberturas, ocorre a formação de um vaso com uma membrana basal verdadeira, essas células perdem a capacidade de degradar a matriz extracelular e começam a liberar citocinas pró inflamatórias, além de ocorrer menor expressão da enzima eNOS e menor produção de NO, fato que acentua a resistência vascular ao fluxo sanguíneo portal (Ni *et al.*, 2017).

Células de Kupffer:

São macrófagos especializados que se localizam nos sinusóides do fígado, próximos à veia porta. Estão adaptadas às necessidades deste órgão, uma vez que conseguem absorver produtos estranhos provenientes do intestino e células que sofreram apoptose sem desencadear um processo inflamatório excessivo. São originárias da medula óssea embrionária, derivadas de monócitos, recrutadas em momentos de necessidade, se mantêm em constante multiplicação e estão em maior quantidade no fígado dos indivíduos adultos. Essas células podem intensificar a produção de colágeno pelas células de Ito, além de possuírem a capacidade de diferenciação em fibroblastos para auxiliar na alteração da matriz extracelular. Durante a lesão dos hepatócitos, a habilidade de fagocitose delas fica debilitada, o que pode facilitar infecções bacterianas. Além disso, conseguem provocar vasoconstrição, o que resulta em uma maior pressão venosa portal, fato este que pode reduzir a perfusão sanguínea no órgão (LI; CHANG; Li, 2022).

A matriz extracelular se torna alterada durante a progressão da doença, tanto em constituição quanto em quantidade. Entre seus componentes mais expressivos estão a fibronectina, undulina, elastina, laminina, hialurona e proteoglicanos. Os hepatócitos são os principais alvos dos agentes hepatotóxicos, como os vírus das hepatites e os metabólitos do álcool que, por sua vez, quando danificados, liberam mediadores inflamatórios e fibrogênicos (BATALLER & BRENNER, 2005).

Cirrose Causada por Infecção Viral:

Aproximadamente 80% dos infectados por Hepatite C se tornam pacientes crônicos e 20% a 30% chegam ao desenvolvimento de Cirrose Hepática em 25 a 30 anos (Lingala & Ghany, 2015). A infecção crônica pode provocar alterações epigenéticas e transcricionais capazes de

promover a persistência do estágio de fibrose e provocar a Cirrose Hepática (ROEHLEN; CROUCHET; BAUMERT, 2020).

A infecção do vírus aos hepatócitos gera a liberação de DAMPs que ativam diretamente as células de Ito. Além disso, os hepatócitos infectados liberam diversas citocinas pró-fibrogênicas que intensificam o processo inflamatório. Apesar disso, a inflamação crônica devido à resposta autoimune do corpo ao contato com o patógeno ainda parece ser o fator mais importante de ativação de miofibroblastos e alteração da MEC (matriz extracelular). Nesse contexto, as células de Kupffer liberam fatores de crescimento, citocinas inflamatórias e quimiocinas (ROEHLEN; CROUCHET; BAUMERT, 2020).

Ademais, as próprias proteínas virais e não virais da Hepatite C conseguem modular as vias metabólicas e de sinalização que culminam na fibrogênese. Esses elementos conseguem ativar diretamente miofibroblastos, seja por sinalização inflamatória ou por sinalização por contato, reduzir a quantidade de antioxidante glutatona intracelular e mitocondrial em hepatócitos, o que provoca estresse oxidativo, e ainda possuem a capacidade de interagir diretamente com células de Ito e de Kupffer, o que resulta em infiltração inflamatória e aumento do dano parenquimatoso (CHOI & OU, 2006).

A transmissão vertical da Hepatite B predispõe principalmente à cronicidade e pode resultar em Cirrose Hepática (Milich & Liang, 2003). Nesse sentido, a supressão da replicação viral é capaz de diminuir a velocidade da progressão dessa enfermidade (Tang, 2014). Assim como a Hepatite C, essa condição em cronicidade desencadeia a ativação de células de Ito hepáticas por meio da liberação de DAMPs e da resposta imunitária do paciente. No entanto, a ativação dessas células por contato direto com

o vírus dessa patologia ainda é um conceito indefinido (LI *et al.*, 2018).

Cirrose por Doença Hepática Não Alcoólica:

O estresse oxidativo oriundo do acúmulo de ácidos graxos nos hepatócitos, nesse caso, tem grande influência na lesão celular e no início da inflamação hepática. Os DAMPs liberados por essas estruturas são capazes de ativar células de Kupffer, que produzem uma resposta imune fibrogênica ativadora de células de Ito (WONG *et al.*, 2016).

Por outro lado, esse tipo de lesão celular impede a proliferação saudável de hepatócitos maduros e promove o recrutamento de células progenitoras hepáticas, que podem se diferenciar em hepatócitos e colangiócitos. Tal situação também favorece a liberação de citocinas pró-fibrogênicas (Sell, 2001). Estudos já evidenciaram a capacidade de colangiócitos se transformarem em miofibroblastos produtores de colágeno (XIA *et al.*, 2006).

O acúmulo de gordura no fígado resulta de um acúmulo de triglicerídeos nos hepatócitos em presença de resistência insulínica e geralmente ocorre concomitantemente com a obesidade, Diabetes Mellitus tipo 2 e dislipidemia, sinais conhecidos de Síndrome Metabólica (Garcia-Compean *et al.*, 2009). O dano ao fígado é intensificado por adipocinas produzidas pelos adipócitos, como a leptina e o fator de necrose tumoral alfa, que são capazes de ativar células estreladas do fígado e contribuem para o favorecimento da fibrose (BERTOLANI & MARRA, 2008).

Cirrose Hepática Causada por Consumo Excessivo de Álcool:

Os hepatócitos são os responsáveis por desintoxicar o corpo do álcool e eles podem executar tal papel de três formas distintas (OSNA; DONOHUE; KHARBANDA, 2017):

Uso da enzima Álcool Desidrogenase (ADH), localizada no citosol, que utiliza como cofator o NAD⁺ e produz NADH e acetaldeído. É o principal meio de metabolização do álcool. (DONOHUE; TUMA; SORRELL, 1983)

Uso do Citocromo P450 2E1, armazenado no retículo endoplasmático liso. Essa enzima pode ser acumulada nas células, o que provoca a resistência ao álcool em consumidores frequentes (Dilger *et al.*, 1997). O consumo elevado de álcool promove também a aceleração de seu metabolismo pelo acúmulo dessas enzimas, o que acarreta uma maior produção de moléculas oxidativas e estabelece uma condição conhecida como estresse oxidativo. A posterior interação dessas moléculas com lipídios e proteínas pode gerar compostos capazes de gerar respostas imunes (TUMA *et al.*, 1996).

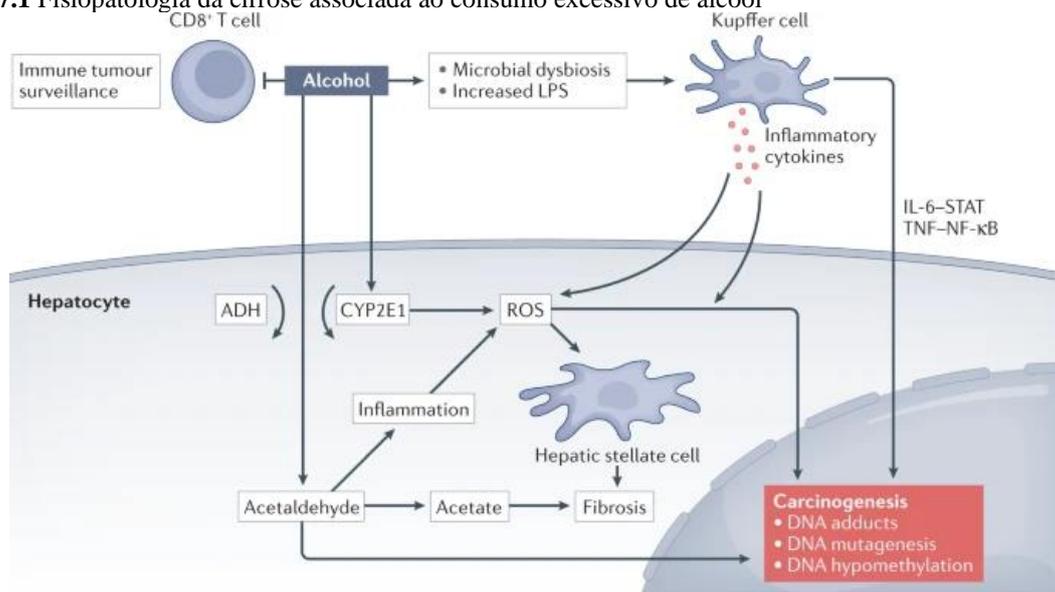
Uso da catalase, enzima presente nos peroxissomos, que utiliza o H₂O₂ para oxidar etanol a acetaldeído. O acetaldeído é muito reativo e tóxico para o corpo humano, capaz de se ligar a proteínas e ácidos nucleicos e alterar suas conformações estruturais. Por isso, a enzima aldeído desidrogenase 2 (ALDH2), presente nas mitocôndrias, converte esta molécula para acetato, que pode ser encaminhado para a excreção. A produção de NADH no metabolismo do álcool provoca uma alteração no potencial redox do fígado, ou seja, um aumento do potencial de re-

dução, o que favorece a formação de ácidos graxos (JR, 2007).

Cerca de 90% das pessoas que consomem mais de 60 gramas de álcool diariamente desenvolvem esteatose hepática, um acúmulo de gordura no fígado, apesar de não serem obesos. Entretanto, somente uma pequena parcela será atingida por doenças mais severas como cirrose e câncer, o que pode sugerir que outros aspectos, além do consumo de álcool, são necessários para o desenvolvimento de quadros mais graves, como características genéticas e fatores ambientais (HUANG *et al.*, 2022).

A formação de compostos oxidativos por meio do metabolismo do álcool ativa células de Ito do fígado, que iniciam a alteração da matriz extracelular. O acetaldeído em excesso desencadeia um processo inflamatório que também culmina na produção de moléculas reativas. Ademais, o álcool promove alteração na simbiose existente na microbiota intestinal e aumenta a permeabilidade do intestino, o que permite o deslocamento de bactérias mais facilmente para o fígado, e ativa células de Kupffer, capazes de liberar citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias. Dessa forma, se estabelece a relação entre consumo excessivo de álcool e a Cirrose Hepática (Huang *et al.*, 2022). Observe a **Figura 7.1** que sintetiza a fisiopatologia da enfermidade por abuso alcoólico.

Figura 7.1 Fisiopatologia da cirrose associada ao consumo excessivo de álcool



Legenda: O álcool interfere nos processos inflamatórios ao ser metabolizado pelo fígado em quantidade excessiva. Essa imagem representa as diversas consequências de seu consumo exagerado para a cirrose e o carcinoma hepático.
Fonte: Huang *et al.*, 2022.

Cirrose Hepática e Hipertensão Portal:

Na Cirrose Hepática, a baixa disponibilidade de óxido nítrico provoca uma disfunção endotelial que provoca uma maior resistência vascular ao fluxo sanguíneo portal. A enzima responsável por produzir NO é chamada eNOS (endotelial óxido nítrico sintetase), processo que utiliza o aminoácido L-arginina como substrato. A alteração na biodisponibilidade desse composto pode ser decorrente de sua baixa produção, em decorrência do dano ocorrido aos tecidos do fígado, ou a sua degradação acentuada provocada por moléculas oxidantes, também liberadas em grande quantidade em situações de estresse (VAIRAPPAN, 2015).

O óxido nítrico possui a capacidade de se ligar a moléculas oxidativas e formar compostos mais fortes, como o peroxinitrito (ONOO-). Essa molécula é capaz de provocar danos oxidativos ao se ligar a proteínas, lipídeos e moléculas de DNA que perdem suas funções, além de tornar disfuncional a enzima eNOS. Esses acontecimentos são associados ao dano endotelial presente na Cirrose Hepática. Ademais,

diversos mediadores inflamatórios existentes nessa condição patológica interferem na funcionalidade da eNOS e na consequente produção de vasodilatadores, tais como a angiotensina 2 e NADPH (VAIRAPPAN, 2015).

Cirrose Hepática e Encefalopatia:

A encefalopatia hepática se relaciona a diversos distúrbios cognitivos, psicomotores e psiquiátricos decorrentes de condições hepáticas graves agudas ou crônicas. Essa condição é um prenúncio, no que diz respeito à cirrose, a um mau prognóstico, na prioridade de um transplante hepático e na sobrevivência do paciente. Alterações em células das linhagens astrogliar e neuronal são associadas a essa condição (BUTTERWORTH, 2019).

A deposição de manganês nos gânglios da base do cérebro é uma condição relacionada ao parkinsonismo decorrente da cirrose, possui prevalência de até 21% e se caracteriza por déficits neurônicos dopaminérgicos (Burkhard *et al.*, 2003).

Com o desenvolvimento da cirrose e perda do tecido parenquimatoso hepático, a remoção

do excesso de amônia por meio do ciclo da ureia fica prejudicado e muito desse composto pode se acumular no sangue, o que resulta em hiperamonemia. A concentração fora dos padrões normais de amônia no cérebro tem efeito direto na neurotransmissão inibitória ou excitatória. Além disso, ela interfere nos níveis de oxidação da glicose e promove a produção de lactato em valores anormais, que acarretam problemas na manutenção das necessidades energéticas cerebrais comuns (BUTTERWORTH, 2019).

Cirrose Hepática e Ascite:

Essa condição tem interferência da hipertensão portal. Assim sendo, a interrupção do fluxo portal provoca diminuição do retorno cardíaco e do volume sanguíneo central, o que gera um aumento da atuação da renina plasmática, capaz de aumentar a ligação túbulo-renal pelo sódio, promover expansão do volume periférico e vasoconstrição renal. Dessa forma, os pacientes ficam propensos ao desenvolvimento de ascite (TAPPER & PARIKH, 2023).

Ademais, o aumento da pressão portal provoca ascite dos sinusóides hepáticos, o que pode acarretar um aumento da produção de linfa acima da capacidade de drenagem linfática, o que resulta em extravasamento para o peritônio. Essa condição tem a capacidade de transportar toxinas, amônia e bactérias para a cavidade peritoneal e provocar encefalopatia hepática (TAPPER & PARIKH, 2023).

Epidemiologia:

A Cirrose Hepática é uma condição crônica e progressiva do fígado, onde o tecido hepático saudável é substituído por tecido cicatricial, resultando em comprometimento da função hepática. A incidência e a prevalência da cirrose variam significativamente em diferentes partes do mundo e dentro do Brasil, sendo influenciadas por fatores como consumo de álcool, infecções

virais e outras doenças hepáticas crônicas (AS-RANI *et al.*, 2019).

Epidemiologia da Cirrose Hepática no Mundo:

Globalmente, a Cirrose Hepática é uma das principais causas de mortalidade, responsável por cerca de 1,3 milhões de mortes anuais (World Health Organization, 2019). As causas mais comuns de cirrose variam entre as regiões do mundo. Em países desenvolvidos, os principais fatores de risco são o consumo de álcool e a Hepatite C, enquanto em países em desenvolvimento, a Hepatite B é predominante.

A prevalência da doença é particularmente alta em regiões da África Subsaariana e do Sudeste Asiático, onde a Hepatite B ainda é endêmica (Schuppan & Afdhal, 2008). Na Europa e na América do Norte, o aumento do consumo de álcool e a obesidade, que levam à esteatohepatite não alcoólica (NASH), são importantes fatores de risco. Na Europa, a mortalidade por doenças hepáticas é elevada, com altas taxas de cirrose relacionada ao consumo de álcool (Blachier *et al.*, 2013). Nos Estados Unidos, a cirrose associada à Hepatite C e ao consumo de álcool é uma das principais causas de transplantes hepáticos (SEPANLOU *et al.*, 2020).

Epidemiologia da Cirrose Hepática no Brasil:

No Brasil, a Cirrose Hepática é uma causa importante de morbidade e mortalidade. A doença está entre as principais causas de morte por doenças do fígado no país, com maior prevalência observada nos estados de São Paulo, Rio de Janeiro e Rio Grande do Sul, refletindo tanto a densidade populacional quanto os fatores de risco específicos de cada região (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

A prevalência da patologia é maior entre os homens, que representam aproximadamente 65 % dos casos diagnosticados. Esse fato está as-

sociado a uma maior prevalência de fatores de risco, como o consumo excessivo de álcool e a infecção por Hepatite C entre a população masculina (Castro *et al.*, 2019). A mortalidade por Cirrose Hepática tem apresentado um aumento constante no Brasil, com 41.280 mortes registradas em 2017 devido a doenças hepáticas crônicas e cirrose, um aumento significativo em comparação com anos anteriores (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

Regionalmente, a incidência de cirrose é mais elevada no Sudeste do Brasil, seguido pelo Sul. No Nordeste, embora a incidência seja menor, há um aumento preocupante nos casos de hepatite C, um fator de risco significativo para o desenvolvimento de cirrose (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

Comparação por Gênero:

A patologia em questão afeta mais os homens do que as mulheres globalmente, com uma proporção de aproximadamente 2:1. Esta diferença é parcialmente atribuída aos comportamentos de risco como o consumo de álcool e à maior prevalência de Hepatite C entre os homens (SEPANLOU *et al.*, 2020).

Os estudos mostram que os homens têm uma maior predisposição ao desenvolvimento de cirrose devido a fatores comportamentais e biológicos, além de uma resposta inflamatória e fibrogênica mais acentuada ao álcool e às infecções virais do fígado (BLACHIER *et al.*, 2013).

Manifestações Clínicas

Segundo Cammarota *et al.* (2021), a Cirrose Hepática é distinguida entre estágios compensado e descompensado, com diferentes características, prognósticos e preditores de morta-

lidade. A história natural é caracterizada por uma fase inicial assintomática, denominada cirrose compensada. Os pacientes com a forma anterior frequentemente permanecem assintomáticos. Entretanto, quando os sintomas se manifestam, esses incluem fadiga, astenia, anorexia, desconforto no quadrante superior direito e perda de peso inexplicada (SMITH; BAUMGARTNER; BOSITIS, 2019).

A progressão para uma fase descompensada é marcada pela primeira ocorrência de sintomas indicativos de função hepática comprometida, como hipertensão portal, síndrome hepatorenal, ascite, edema periférico, sangramento de varizes esofágicas, peritonite bacteriana espontânea, icterícia e encefalopatia hepática, caracterizada por confusão mental e distúrbios do sono (SMITH; BAUMGARTNER; BOSITIS, 2019; CAMMAROTA *et al.*, 2021).

A transição de um estágio compensado para um descompensado ocorre a uma taxa de 5% a 7% ao ano. Uma vez que a descompensação se desenvolve, os dias de internação hospitalar e a taxa de mortalidade aumentam dramaticamente. De fato, sem o manejo adequado das complicações e o subsequente transplante de fígado, menos de 50% dos pacientes com cirrose descompensada sobrevivem por 5 anos (CAMMAROTA *et al.*, 2021).

A **Tabela 7.1**, adaptada de Smith, Baumgartner e Bositis (2019), apresenta as manifestações clínicas que podem estar presentes em pacientes com Cirrose Hepática. Esses achados abrangem várias partes do corpo e sistemas, incluindo o geral, Sistema Nervoso Central (SNC), cabeça, tórax, abdômen, mãos e unhas, Sistema Geniturinário Masculino e extremidades inferiores.

Tabela 7.1 Manifestações clínicas que podem estar presentes em pacientes com Cirrose Hepática

Parte do corpo/sistema	Manifestação clínica
Geral	Atrofia muscular
Sistema Nervoso Central (SNC)	Encefalopatia hepática Asterixe (tremor da mão com extensão do punho) Sonolência, confusão
Cabeça	<i>Fetor hepaticus</i> : odor doce do hálito atribuível a concentrações aumentadas de sulfeto de dimetila Icterícia: pode-se observar amarelamento das membranas mucosas Aumento da parótida Icterícia escleral Nevos aranha
Tórax	Ginecomastia Angiomas de aranha Afinamento dos pelos axilares
Abdômen	Ascite <i>Caput medusae</i> (veias epigástricas superficiais ingurgitadas irradiando do umbigo) Fígado contraído ou aumentado Hemorroidas Esplenomegalia
Mãos e unhas	Baqueteamento digital Contratura de Dupuytren (fibrose progressiva da fáscia palmar, resultando em extensão limitada dos dedos) Eritema palmar Unhas de Terry (brancura da metade proximal da placa ungueal)
Sistema Genitourinário Masculino	Atrofia testicular
Extremidades inferiores	Eritema distal Edema Petéquias

Fonte: adaptada de Smith; Baumgartner; Bositis (2019).

A perda de massa muscular é uma manifestação de alta prevalência em pacientes com cirrose descompensada, atingindo entre 40% a 70% dos indivíduos. Está associada à morbidade, mortalidade, piora da qualidade de vida e resultados pós-transplante de fígado menos favoráveis para os pacientes cirróticos. Estudos que envolvem marcadores biológicos, sinalização molecular e atividade das organelas demonstram uma redução na síntese de proteínas musculares e um aumento da proteólise autofágica nos pacientes com Cirrose Hepática. Nesse

sentido, sabe-se que alguns dos mecanismos fisiopatológicos relacionados à perda de massa muscular são a necrose hepatocelular com a liberação de citocinas e biomoléculas diversas, inclusive associadas a patógenos, e as consequências vasculares da cirrose com desvio portossistêmico, resultando em hiperamonemia e endotoxemia, as quais são alterações que, por contribuir para a resistência ao anabolismo muscular, favorecem o desequilíbrio entre a síntese de proteínas e a proteólise, gerando a sarcopenia (TANDON *et al.*, 2021).

No contexto do Sistema Nervoso Central (SNC), a encefalopatia hepática (EH) atinge cerca de 30% a 40% dos pacientes com cirrose em algum momento durante sua evolução clínica. Nos pacientes com a doença, a EH parece ser resultado do comprometimento do *clearance* hepático, resultando no acúmulo de produtos tóxicos, como a amônia, que atravessam a barreira hematoencefálica, aumentam sua concentração e prejudicam a função cerebral. É uma condição que pode se manifestar através de alterações na memória, na atenção, na velocidade psicomotora, no ciclo sono-vigília, ocasionando sonolência diurna excessiva, estado de confusão aguda, letargia, podendo chegar ao coma, além do asterixis (ou *flapping*), o qual é uma mioclonia negativa, caracterizado por tremor postural das mãos ao realizar movimentos como a dorsiflexão das mãos com os dedos separados (NETO, 2017).

Clinicamente, pode-se observar também a pele, a esclerótica e as mucosas amareladas, configurando a icterícia. Nos pacientes cirróticos, o fluxo sanguíneo portal é desviado, acompanhado por uma diminuição da depuração hepática de bilirrubina. Esta substância, quando concentrada no sangue, passa para a pele e outras regiões do corpo, que irão manifestar uma coloração amarelada. A icterícia (analise a **Figura 7.5**) é evidente quando a bilirrubina no sangue está numa concentração acima de 2,5-3 mg/dL. Além disso, a hipertrofia das glândulas parótidas também é uma das manifestações descritas na cirrose, sobretudo na cirrose alcoólica, podendo ocorrer infiltração gordurosa, fibrose e edema. Do ponto de vista histológico, há na glândula parótida hipertrofiada de um paciente cirrótico um infiltrado inflamatório linfocítico (NETO, 2014).

Além disso, a Cirrose Hepática causa alterações na estrutura e na função do sistema capilar cutâneo, podendo apresentar ou não angio-

mas de aranha (confira a **Figura 7.2**), embora este seja um sinal comum em cirróticos. É considerado uma lesão vascular vermelho-brilhante debilmente pulsante e tem esse nome devido a sua aparência, com uma arteríola central vermelha e vasos irradiantes de paredes finas que lembram o corpo e as pernas de uma aranha. Essa manifestação cutânea ocorre com mais frequência na região do tórax e abdome e está relacionada a distúrbios nos hormônios sexuais, a exemplo do hipoandrogenismo e hiperestrogenismo, aumento da angiogênese, vasodilatação e estado de circulação hiperdinâmica (LI *et al.*, 2019).

O hipogonadismo também se manifesta com frequência considerável em indivíduos com cirrose, sendo a fisiopatogênese das disfunções hormonais complexa e envolvendo vários níveis do eixo hipotálamo-hipófise-gônada. Os homens com cirrose hipogonádica podem apresentar, dentre outros sinais, ginecomastia, caracterizada pelo aumento do tecido mamário masculino, atrofia testicular e rarefação dos pelos sexuais. Estes pacientes apresentam feminização devido à aromatização da testosterona e subsequente redução desse hormônio e aumento dos níveis séricos de estradiol. Destaca-se, ainda, que o fígado comprometido não consegue decompor os estrogênios normalmente. Dessa forma, há uma modificação no balanço entre testosterona e estrogênios, culminando nos sinais citados. Há poucos estudos sobre hipogonadismo em mulheres cirróticas, mas o sexo feminino também pode ser afetado, sendo a amenorreia um sinal relacionado (OLIVEIRA *et al.*, 2003).

Na região abdominal, a hipertensão portal, resultado do aumento da resistência vascular e vasoconstrição intra-hepáticas decorrente de alterações estruturais maciças associadas à fibrose, é decisivamente responsável por manifestações como a ascite, a qual é caracterizada pelo

acúmulo de líquidos com proteínas na cavidade abdominal, o qual pode deixar o abdome globoso e tenso, a cicatriz umbilical protusa, causar dor abdominal, além de ser um dos sinais mais recorrentes no paciente cirrótico descompensado, sendo cirrose a causa de cerca de 85% dos casos de ascite. Vale destacar ainda, como consequências da hipertensão portal, a circulação colateral, a *caput medusae* (veja a **Figura 7.4**) e a esplenomegalia. Nesse contexto, a hipertensão portal, a qual influencia também os leitos vasculares extra-hepáticos esplâncnicos e sistêmicos, favorece a formação de vasos colaterais, a partir de vasos pré-existentes ou angiogênese, bem como a vasodilatação arterial, propiciando a ocorrência da circulação colateral e da *caput medusae*, a qual designa uma circulação colateral constituída por veias dilatadas, tortuosas e proeminentes, normalmente periumbilicais, que podem se manifestar na superfície abdominal dos pacientes com cirrose (IWAKIRI, 2014; ARROYO, 2002).

Dentre as manifestações que ocorrem nas mãos e nas unhas, pode-se citar o baqueteamento digital (observe a **Figura 7.3**), ou hipocratismo digital, caracterizado por edema intersticial linfo-plasmocitário, vasodilatação e numerosas anastomoses arteriovenosas, responsáveis pelo

aumento do fluxo sanguíneo periférico e pelo espessamento das paredes vasculares por tecido conjuntivo, de forma que as falanges distais se tornam visualmente mais espessas e as unhas mais alargadas, com um ângulo de Lovibond superior a 180° (Sousa *et al.*, 2016). Outro sinal, conhecido como contratura de Dupuytren, é uma condição fibroproliferativa, que tem sido associada ao uso abusivo de álcool, e se manifesta com progressivo espessamento e encurtamento da fáscia palmar e flexão dos dedos, podendo comprometer a função da mão afetada (PEIXOTO, 2014).

Ressalta-se ainda o eritema palmar, caracterizado por uma dilatação dos vasos sanguíneos da palma da mão, o que resulta em vermelhidão nas palmas das mãos e nos dedos. E nas extremidades inferiores, pode-se verificar eritema distal, edema periférico, pois no quadro de Cirrose Hepática, a drenagem do sangue nessa região pode ficar prejudicada e o fígado pode não produzir albumina em quantidades esperadas, favorecendo acúmulo de líquido nos membros inferiores, e também verifica-se petéquias, que são manchas avermelhadas de tamanho pequeno, causadas por uma pequena hemorragia sob a pele do indivíduo (SMITH *et al.*, 2019).

Figura 7.2 Sinais clínicos da Cirrose Hepática



Legenda: 1. Nevo Aranha; 2. Circulação colateral e ascite; 3. Ginecomastia e ascite; 4. Eritema palmar; 5. Contratura de Dupuytren; 6. Hipertrofia de parótida.

Fonte: MedicinAtual (2024).

Figura 7.3 Baqueteamento digital



Legenda: Baqueteamento digital pode estar presente nos casos de cirrose hepática. Ocorre a hipertrofia das falanges distais devido ao aumento de tecido mole e o alargamento e mudança do ângulo das unhas (ângulo de Lovibond superior a 180°). É um dos sinais clínicos mais antigos descritos na medicina.

Fonte: Farmácia Saúde (2024).

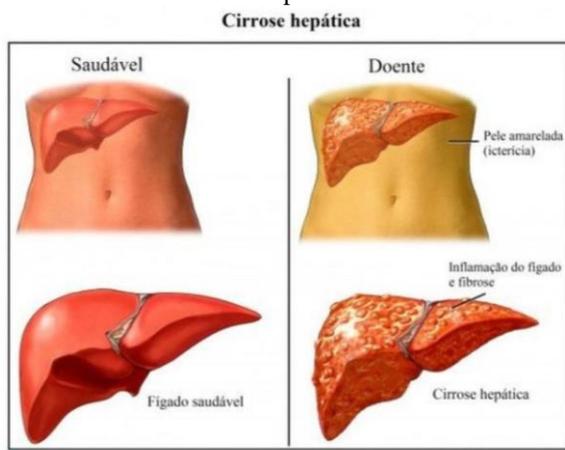
Figura 7.4 *Caput medusae*



Legenda: Observação de circulação colateral com vasos ingurgitados irradiando da cicatriz umbilical. Veias dilatadas, tortuosas e proeminentes, decorrentes de hipertensão portal na cirrose hepática. Condição conhecida como *Caput medusae*.

Fonte: Sanar Cursos (2021).

Figura 7.5 Icterícia na Cirrose Hepática



Legenda: Manifestação de icterícia em indivíduo com fígado inflamado e fibrótico (cirrose hepática), a qual se deve pelo fígado cirrótico ser incapaz de processar a bilirrubina em tempo adequado, ocasionando acúmulo de bilirrubina no sangue e, consequentemente, deixando pele, esclerótica e mucosas amareladas.

Fonte: OPAS (2018).

Diagnóstico:

O diagnóstico clínico da Cirrose Hepática, muitas vezes, se baseia em manifestações características, como a presença de angiomas de aranha, hepatomegalia, ascite, baixa massa muscular, mal-estar geral, redução dos fatores de coagulação e albumina-P (BENDTSEN *et al.*, 2014).

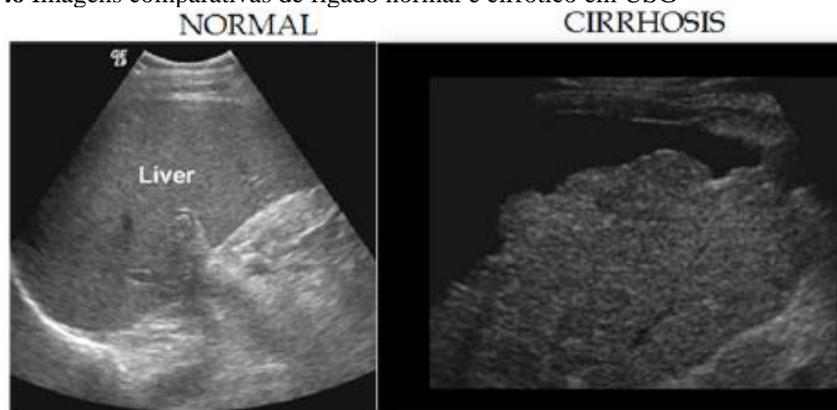
A solicitação da biópsia hepática, atualmente, é considerada o padrão ouro para o estadiamento da fibrose e diagnóstico da patologia. Para realização do procedimento, sob anestesia local, um núcleo do tecido hepático é removido para análise patológica. Existem diversos sistemas utilizados para estadiar o grau de fibrose que as amostras se encontram. Os sistemas mais utilizados para avaliar o grau são o METAVIR e o ISHAK. O METAVIR classifica a fibrose em uma escala de 5 pontos, com F0 representando ausência de fibrose e F4 resultando em cirrose. Em contrapartida, o sistema ISHAK faz o estadiamento da fibrose em uma escala de 7 pontos, com F0 equivalendo a ausência de fibrose, F5 resultando em cirrose pouco definida e F6 representado cirrose bem definida (SHARMA *et al.*, 2014).

Apesar do exame citopatológico ser considerado o padrão ouro para diagnóstico da doença, existem diversos fatores que podem impactar na precisão do estadiamento da fibrose. Por

exemplo, a etiologia da doença hepática crônica pode impactar nos resultados da amostra (Charlotte *et al.*, 2010) e o comprimento da amostra coletada também, pois, a partir de estudos, mostra-se correlacionada com a precisão de diagnóstico (Bedossa *et al.*, 2003). Além disso, pesquisas observaram uma variabilidade significativa intra e interobservador na realização do estadiamento da fibrose (THE FRENCH METAVIR COOPERATIVE STUDY GROUP, 1994).

Tendo em vista as possíveis falhas no exame citopatológico, existem vários métodos de diagnósticos não invasivos utilizados para superar as limitações da biópsia hepática e servir de auxílio, juntamente com o método ouro, para a confirmação do diagnóstico do paciente.

Na Ultrassonografia (USG), os achados diagnósticos válidos são superfície hepática arqueada e *shunts* portossistêmicos, bem como esplenomegalia. Embora os achados dependam do observador, a combinação do achado ultrassonográfico e do achado clínico proporciona uma certeza de diagnóstico de aproximadamente 90%. Observe a **Figura 7.6**. Porém, a solicitação da biópsia continua sendo o padrão ouro para a confirmação da doença, sendo observado, nas análises patológicas, a presença de fibrose e nódulos regenerativos, que são lesões patognomônicas (BENDTSEN *et al.*, 2014).

Figura 7.6 Imagens comparativas de fígado normal e cirrótico em USG

Legenda: Na figura à esquerda, observa-se um fígado com dimensões e contornos normais, enquanto na figura à direita, percebe-se uma aparência heterogênea e bordas irregulares, características típicas de Cirrose Hepática.

Fonte: Hussain (2017).

A Tomografia Computadorizada (TC) também é considerada uma alternativa para o diagnóstico, apresentando uma alta sensibilidade e moderada especificidade. Na TC, imagens de todo o abdome são capturadas, permitindo a visualização de achados morfológicos típicos da cirrose e hipertensão portal. Apesar de ser um método viável, a submissão do paciente à radiação ionizante e ao uso de contraste intravenoso proporciona um aumento significativo de complexidade, risco e custo do procedimento, limitando seu uso na prática clínica e no diagnóstico da doença (SHARMA *et al.*, 2014).

A Ressonância Magnética (RM) também é uma técnica de imagem que permite visualizar estruturas anatômicas, como ossos e músculos, sem a necessidade de procedimentos cirúrgicos. No contexto da cirrose, a RM pode ser indicada para avaliar o fígado e detectar possíveis complicações. Por exemplo, em um indivíduo cirrótico, observa-se que o aumento do tecido fibrótico leva à expansão do fluido extracelular e à restrição do movimento da água. Essa mesma restrição diminui a velocidade de saída do contraste intravenoso das áreas fibróticas (Sharma *et al.*, 2014). Esses princípios foram observados em estudos que envolveram técnicas de ressonância magnética para quantificar a fibrose, utilizando a ressonância magnética ponderada

por difusão e ressonância magnética com contraste. Nos estudos de Patel *et al.* (2010), observou-se que a combinação de três parâmetros coletados na RM (coeficiente de difusão, tempo até o pico e volume de distribuição) apresentaram sensibilidade de 84,6% e especificidade de 100% para o diagnóstico da cirrose, confirmando que o uso da RM fornece informações valiosas para diagnóstico da doença.

Outro método de investigação complementar, mas não definitivo, seria a observação de marcadores séricos por meio da análise laboratorial do sangue do paciente. Entretanto, os níveis desses marcadores, como bilirrubina, alfa-fetoproteína, alfa-2-macroglobulina, haptoglobina e apolipoproteína A1 podem apresentar alterações que não sejam por cirrose hepática. Por exemplo, a albumina é secretada especificamente pelo fígado, e os seus níveis reduzidos podem indicar não exclusivamente uma doença hepática grave, mas também outras doenças clinicamente relevantes, como doenças renais, enteropatia perdedora de proteína, doenças inflamatórias, entre outras. Portanto, embora a albumina seja um bom indicador para problemas de saúde, ela carece de especificidade para patologias hepáticas (LURIE *et al.*, 2015).

Segundo o Manual de Perícia Médica do Ministério da Saúde (2014), a cirrose hepática

pode ser classificada clinicamente. Um sistema de estadiamento é a classificação de Child-Pugh modificada, com um sistema de escore de 5 a 15 (Brasil, 2014):

Escores de 5 a 6 são classe A de Child-Pugh (cirrose compensada);

Escores de 7 a 9 são classe B (cirrose descompensada);

Escores de 10 a 15 indicam classe C (cirrose descompensada mais grave).

Segundo o Ministério, este sistema de pontuação é utilizado, atualmente, para avaliar

o prognóstico da doença e orienta o critério padrão para inscrição no cadastro de transplante hepático (classe B de Child-Pugh). O sistema de classificação Child-Pugh é um fator razoavelmente confiável acerca da sobrevivência de diversas doenças hepáticas e antecipa a possibilidade de ocorrências de complicações importantes associadas à cirrose hepática, como varizes esofágicas e peritonite bacteriana (Brasil, 2014). A **Figura 7.7** traz a classificação de Child-Pugh.

Figura 7.7 Classificação de Child-Pugh para Cirrose Hepática

Cirrose - classificação de Child-Pugh			
Fator	1 ponto	2 pontos	3 pontos
Bilirrubina sérica $\mu\text{mol/l}$ (mg/dl)	< 34 (<2,0)	34-51 (2,0-3,0)	> 51 (> 3,0)
Albumina sérica, g/l (g/dl)	> 35 (> 3,5)	30-35 (3,0-3,5)	< 30 (< 3,0)
Ascite	Nenhuma	Facilmente controlada	Mal controlada
Distúrbio neurológico	Nenhum	Mínimo	Coma avançado
Tempo de protrombina (Segundos de prolongamento) INR	0-4 <1,7	4-6 1,7 – 2,3	>6 >2,3

Legenda: A classificação de Child-Pugh foi criada para a identificação e estratificação da gravidade de doenças hepáticas crônicas, como a Cirrose Hepática.

Fonte: Brasil (2014).

A pontuação de Child-Pugh é calculada a partir do somatório dos pontos dos cinco fatores mostrados na tabela acima, e varia de 5 a 15. A classe de Child-Pugh é A (escore de 5 a 6), B (7 a 9), ou C (acima de 10). Em geral, a descompensação indica cirrose com um escore de Child-Pugh > 7 (Brasil, 2014).

A elastografia, método de imagem moderno utilizado para o diagnóstico de fibrose hepática, tem apresentado bons resultados nos últimos anos. A técnica consiste em mapear a elasticidade e rigidez dos tecidos moles. Ou seja, o objetivo central da técnica é que, por meio da

coleta de dados sobre a rigidez e a elasticidade do tecido, seja possível determinar a existência da doença e o seu grau de desenvolvimento. Por exemplo, em doenças hepáticas, o fígado normalmente apresenta-se mais rígido do que quando saudável (Sarvazyan *et. al*, 2011; Wells; Lang, 2011). Para realização das medições e comparações, atualmente, utiliza-se a ultrassonografia e a ressonância magnética (LURIÉ *et al.*, 2015).

Tratamento:

A cirrose hepática é uma condição crônica e progressiva do fígado que pode ser causada

por diferentes fatores, como infecções virais (hepatites B e C), doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) e consumo excessivo de álcool (Zhou *et al.*, 2014). O tratamento da cirrose envolve várias abordagens, incluindo mudanças no estilo de vida, terapias medicamentosas, gerenciamento de complicações e, em casos avançados, transplante de fígado (TAPPER & PARIKH, 2023).

Cirrose Hepática Relacionada à Hepatites Virais B e C:

O manejo da Cirrose Hepática resultante da infecção pelo vírus da hepatite B (HBV) inclui o uso de antivirais para suprimir a replicação viral, desacelerar a progressão da doença hepática e melhorar os resultados clínicos a longo prazo. Os principais medicamentos utilizados são entecavir e tenofovir (TERRAULT *et al.*, 2016).

Entecavir é administrado no tratamento da Hepatite B crônica, abrangendo casos tanto de cirrose hepática compensada quanto descompensada. A dose padrão de entecavir para adultos com cirrose compensada é de 0,5 mg por via oral uma vez ao dia. Para aqueles com cirrose descompensada, a dose recomendada é de 1 mg por via oral uma vez ao dia. Este medicamento é altamente eficaz na redução da carga viral do HBV e na melhoria dos parâmetros histológicos do fígado (TERRAULT *et al.*, 2016).

Tenofovir, que pode ser encontrado como Tenofovir Disoproxil Fumarato (TDF) ou Tenofovir Alafenamida (TAF), também é utilizado no tratamento da Hepatite B crônica, incluindo casos de cirrose hepática compensada e descompensada. Para o Tenofovir Disoproxil Fumarato (TDF), a dose recomendada para adultos é de 300 mg por via oral uma vez ao dia. Para o Tenofovir Alafenamida (TAF), a dose indicada é de 25 mg por via oral uma vez ao dia. O tenofovir é muito eficaz na supressão do HBV, melhorando a função hepática e pre-

venindo a progressão da doença (TERRAULT *et al.*, 2016; BUTI *et al.*, 2016).

Tratamento da Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA):

O tratamento da Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA) visa principalmente reduzir a acumulação de gordura no fígado, prevenir a progressão para cirrose e tratar as comorbidades associadas, como obesidade, diabetes e dislipidemia. Embora não exista uma terapia farmacológica específica aprovada para DHGNA, várias abordagens têm sido investigadas e adotadas com base nos resultados de ensaios clínicos e estudos observacionais (CHALASANI *et al.*, 2018; MUSSO *et al.*, 2018).

A adoção de uma dieta balanceada é fundamental no tratamento da DHGNA. Isso deve ser feito a parte da inclusão de alimentos ricos em frutas, vegetais, grãos integrais e gorduras saudáveis, com restrição de açúcares adicionados e gorduras saturadas, sendo fundamental no tratamento da DHGNA (Chalasanani *et al.*, 2018; Wong *et al.*, 2020). Coligado com a prática de exercícios físicos regulares, como caminhadas, corridas ou exercícios de resistência, esses hábitos podem ajudar a reduzir a gordura hepática e melhorar a sensibilidade à insulina (Chalasanani *et al.*, 2018).

A abordagem terapêutica para a DHGNA tem evoluído com o advento de várias terapias farmacológicas. Dentre elas, destacam-se agentes como a pioglitazona, vitamina E, ácido ursodesoxicólico (UDCA), inibidores de SGLT2, e ácido obeticólico, cada um com propriedades distintas que visam melhorar desde a esteatose hepática até a fibrose associada à condição (NEUSCHWANDER-TETRI *et al.*, 2015).

Pioglitazona: Um agonista do receptor de insulina sensível à peroxissoma proliferador-alfa (PPAR-alfa), que demonstrou melhorar a esteatose hepática, a inflamação e a fibrose em

pacientes com DHGNA. A dose usual é de 15-30 mg por via oral, uma vez ao dia (SANYAL *et al.*, 2010).

Vitamina E: Um antioxidante que tem sido associado à melhora da esteatose hepática em pacientes com DHGNA não diabética. A dose usual é de 800 UI por via oral, uma vez ao dia (SANYAL *et al.*, 2010).

Ácido ursodesoxicólico (UDCA): Um ácido biliar que pode ter efeitos benéficos na esteatose hepática e na esteato-hepatite não alcoólica. A dose usual varia de 13-15 mg/kg por via oral, uma vez ao dia (LINDOR *et al.*, 2004).

Inibidores de SGLT2 (Inibidores do Co-transportador de Sódio-Glicose 2): Esses medicamentos, como a dapagliflozina e a empagliflozina, têm sido estudados devido aos seus potenciais efeitos na redução da esteatose hepática e na melhora dos parâmetros metabólicos em pacientes com diabetes e DHGNA. As doses usuais variam de acordo com o medicamento prescrito (ERIKSSON *et al.*, 2013).

Ácido obeticólico: Um agonista seletivo do receptor farnesóide X (FXR), que demonstrou melhorar a fibrose hepática em pacientes com DHGNA. A dose usual é de 25 mg por via oral, uma vez ao dia (NEUSCHWANDER-TETRI *et al.*, 2015).

Cirrose Hepática Relacionada ao Alcool:

A hepatite alcoólica (HA) grave apresenta uma alta mortalidade a curto prazo. O tratamento da HA frequentemente inclui o uso de corticosteroides orais, como a prednisolona, para diminuir a inflamação do fígado. A dose recomendada de prednisolona é de 40 mg por dia durante quatro semanas, seguida de uma redução gradual. Contudo, aproximadamente 40% dos pacientes não respondem aos corticosteroides e podem se beneficiar de um transplante hepático precoce (MATHURIN & LUCEY, 2012; MACKOWIAK *et al.*, 2024).

Abstinência Alcoólica: A interrupção completa do consumo de álcool é essencial para todos os pacientes com cirrose alcoólica. A abstinência pode levar a melhorias significativas na função hepática e na progressão da doença (SINGAL *et al.*, 2018).

Terapia para Transtorno por Uso de Álcool (AUD): Medicamentos como naltrexona, na dose de 50 mg uma vez ao dia, e dissulfiram, na dose de 250 mg uma vez ao dia, podem ajudar os pacientes a manter a abstinência. Além disso, a terapia comportamental e o suporte social são componentes importantes do tratamento (ANTON, 2008; SINGAL *et al.*, 2018).

Hipertensão Portal e Complicações Associadas:

A hipertensão portal é uma complicação comum da cirrose, resultando no aumento da pressão no sistema venoso portal, podendo levar ao desenvolvimento de varizes esofágicas, ascite e síndrome hepatorenal (SOUB; JOHNSTON; WEBSTER, 2011).

Varizes Esofágicas:

O risco de hemorragia varicosa é tratado com betabloqueadores não seletivos, como propranolol, na dose inicial de 20 mg duas vezes ao dia, ajustada conforme necessário, ou nadolol, na dose inicial de 40 mg uma vez ao dia, ajustada conforme necessário, para reduzir a pressão portal. Procedimentos endoscópicos, como a ligadura elástica, são usados para tratar varizes grandes e prevenir sangramentos (GARCIA-TSAO *et al.*, 2007; PÉREZ-AYUSO *et al.*, 2010).

Profilaxia de Sangramento:

Pacientes com histórico de hemorragia varicosa devem receber profilaxia secundária com betabloqueadores e ligadura endoscópica (BOSCH & GARCIA-PAGAN, 2013).

Ascite:

A ascite, ou o acúmulo de líquido na cavidade abdominal, é uma complicação comum e debilitante da cirrose (ZACCHERINI *et al.*, 2021).

Restrição de Sódio e Diuréticos:

A restrição de sódio na dieta (geralmente menos de 2 gramas por dia) é recomendada. Diuréticos como espironolactona, na dose inicial de 100 mg por dia, e furosemida, na dose inicial de 40 mg por dia, são usados para promover a excreção de líquido (EASL, 2018).

Paracentese de Grande Volume:

Em casos de ascite refratária, a paracentese de grande volume é realizada para remover o excesso de líquido, seguida pela administração de albumina (8-10 gramas de albumina por litro de líquido removido) para prevenir a disfunção circulatória (Runyon, 2009).

Encefalopatia Hepática:

A encefalopatia hepática é uma complicação neurológica da cirrose que resulta da incapacidade do fígado de eliminar toxinas do sangue (MORAN *et al.*, 2021).

Lactulose: A lactulose é um dissacarídeo não absorvível que ajuda a reduzir a absorção de amônia no intestino e é o tratamento de primeira linha. A dose inicial é de 20-30 gramas duas a três vezes ao dia, ajustada para obter duas a três evacuações moles por dia (VILSTRUP *et al.*, 2014; MITTAL *et al.*, 2011).

Rifaximina: A rifaximina é um antibiótico não absorvível que reduz a produção de amônia pelas bactérias intestinais. É frequentemente usada em combinação com lactulose para melhorar os sintomas. A dose usual é de 550 mg duas vezes ao dia (BASS *et al.*, 2010; SIDHU *et al.*, 2016).

Correção de Fatores Precipitantes: A identificação e a correção de fatores precipitantes, como infecções, sangramentos gastrointestinais

e desequilíbrios eletrolíticos, são essenciais para o manejo da encefalopatia (VILSTRUP *et al.*, 2014).

Transplante Hepático:

O transplante hepático é o tratamento definitivo para pacientes com cirrose descompensada e complicações graves. A seleção criteriosa dos candidatos, baseada em critérios como o escore MELD (Model for End-Stage Liver Disease), é crucial para o sucesso do transplante (OPTN, 2022).

Avaliação Pré-Transplante: Inclui a avaliação da função hepática, renal e cardíaca, além da exclusão de comorbidades que possam contraindicar o transplante (BUSUTTIL & KLINTMALM, 2015)

Cuidados Pós-Transplante: Envolvem a prevenção da rejeição do enxerto com imunossuppressores, monitoramento de infecções e manejo de complicações metabólicas (SHER & MARRERO, 2020).

Tratamentos Emergentes e Novas Pesquisas:

Novos Agentes Terapêuticos: Pesquisas recentes têm explorado o uso de agentes antifibróticos, moduladores imunológicos e terapias celulares para tratar a Cirrose Hepática (TAPPER & PARIKH, 2023).

Alvos Moleculares: Estudos têm focado em alvos moleculares específicos para reduzir a inflamação hepática e a fibrose, bem como melhorar a regeneração hepática (TAPPER & PARIKH, 2023).

A insuficiência hepática frequentemente não é considerada ao selecionar e dosar medicamentos, ao contrário da insuficiência renal. O metabolismo hepático é crucial para a degradação, excreção e ativação de medicamentos. Alguns deles são hepatotóxicos e devem ser evitados ou usados com cautela na cirrose hepática. Em certos casos, a biodisponibilidade dos

medicamentos aumenta devido à redução na degradação hepática, exigindo doses iniciais mais baixas e doses de manutenção reduzidas. Medicamentos como Paracetamol, Sulfonilureias, Metformina, Cotrimoxazol e certos antibióticos macrolídeos são contraindicados na cirrose avançada. Os Inibidores de Bomba de Prótons devem ser usados com cautela, preferindo Pantoprazol e Lansoprazol sobre Omeprazol, sem exceder 20 mg por dia (ZACCHERINI *et al.*, 2021).

CONCLUSÃO

A Cirrose Hepática é uma patologia de caráter degenerativo dos hepatócitos, que resulta na perda da função do tecido parenquimatoso devido à sua transformação em tecido

fibrótico e nodular. Essa condição leva a várias manifestações clínicas, cuja gravidade varia conforme a progressão da doença e sua etiologia.

Portanto, é crucial aprofundar o conhecimento acerca dessa patologia, uma vez que é uma das principais causas de morte no mundo, para uma análise clínica precisa do paciente. Isso inclui avaliar suas manifestações clínicas, identificar a etiologia, diagnosticar com os métodos mais precisos e realizar a terapêutica adequada para cada quadro clínico. A prioridade sempre deve ser a sobrevida e a qualidade de vida do paciente, sendo importante que os profissionais de saúde estejam atualizados sobre os novos estudos e perspectivas para o tratamento congruente da afecção.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARROYO, V. Pathophysiology, diagnosis and treatment of ascites in cirrhosis. *Annals of hepatology*, v. 1, n. 2, p. 72-79, 2002. DOI: 10.1016/S1665-2681(19)32178-7.

ASRANI, S. K.; DEVARBHAVI, H.; EATON, J.; KAMATH, P. S. Burden of liver diseases in the world. *Journal of Hepatology*, v. 70, n. 1, p. 151-171, 2019. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.09.014.

BASS, N. M. *et al.* Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *New England Journal of Medicine*, v. 362, n. 12, p. 1071-1081, 2010. DOI: 10.1056/NEJMoa0907893.

BATALLER, R.; BRENNER, D. A. Liver fibrosis. *Journal of Clinical Investigation*, v. 115, n. 2, p. 209-218, 1 fev. 2005. DOI: 10.1172/JCI24282.

BEDOSSA, P.; DARGÈRE, D.; PARADIS, V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology*, v. 38, n. 6, p. 1449-1457, dez. 2003. DOI: 10.1016/j.jhep.2003.09.022. PMID: 14647056.

BENDTSEN, F.; LARSEN, F. S.; OTT, P.; VILSTRUP, H. Cirrhosis of the liver. *Ugeskr Laeger*, v. 176, n. 4, V02130126, fev. 2014. Danish. PMID: 25095867.

BERTOLANI, C.; MARRA, F. The role of adipokines in liver fibrosis. *Pathophysiology*, v. 15, n. 2, p. 91-101, ago. 2008. DOI: 10.1016/j.pathophys.2008.05.001.

BLACHIER, M.; LELEU, H.; PECK-RADOSAVLJEVIC, M.; VALLA, D. C.; ROUDOT-THORAVALL, F. The burden of liver disease in Europe: A review of available epidemiological data. *Journal of Hepatology*, v. 58, n. 3, p. 593-608, 2013. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.12.005.

BOSCH, J.; GARCIA-PAGAN, J. C. Prevention of variceal rebleeding. *The Lancet*, v. 361, n. 9361, p. 952-954, 2013. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)12778-X.

BRASIL. Ministério da Saúde. Manual de Perícia Médica – II Edição: Doença Hepática: Abordagem Pericial e Isenção de Imposto de Renda. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. Manual Técnico para o Diagnóstico das Hepatites Virais. Brasília: Ministério da Saúde, 2018.

BURKHARD, P. R. *et al.* Chronic Parkinsonism Associated With Cirrhosis. *Archives of neurology*, v. 60, n. 4, p. 521, 1 abr. 2003. DOI: 10.1001/archneur.60.4.521.

BUSUTTIL, R. W.; KLINTMALM, G. B. Transplantation of the Liver E-Book. Elsevier Health Sciences, 2015.

BUTI, M. *et al.* Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, v. 1, n. 3, p. 196-206, 2015. DOI: 10.1016/S2468-1253(16)30107-8.

BUTTERWORTH, R. F. Hepatic Encephalopathy in Cirrhosis: Pathology and Pathophysiology. *Drugs*, v. 79, n. S1, p. 17-21, 31 jan. 2019. DOI: 10.1007/s40265-018-1017-0.

CAMMAROTA, S. *et al.* Burden of compensated and decompensated cirrhosis: real world data from an Italian population-based cohort study. *European review for medical and pharmacological sciences*, vol. 25, n. 13, p. 4490-4498, 2021. DOI: 10.26355/eurev_202107_26240.

CASTRO, M. G.; LAMAS, C. C.; CORRÊA, M. C.; CARDOSO, M. P. Epidemiology of liver cirrhosis in Brazil. *Journal of Gastroenterology and Hepatology Research*, v. 8, n. 3, p. 299-305, 2019. DOI: 10.3748/wjg.v28.i41.5910.

CHALASANI, N. *et al.* The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*, v. 67, n. 1, p. 328-357, jan. 2018. DOI: 10.1002/hep.29367.

CHARLOTTE, F.; LE NAOUR, G.; BERNHARDT, C.; POYNARD, T.; RATZIU, V.; LIDO Study Group. A comparison of the fibrotic potential of nonalcoholic fatty liver disease and chronic hepatitis C. *Human Pathology*, v. 41, n. 8, p. 1178-1185, ago. 2010. DOI: 10.1016/j.humpath.2009.10.025. PMID: 20413144.

CHOI, J.; JAMES OU, J.-H. Mechanisms of Liver Injury. III. Oxidative stress in the pathogenesis of hepatitis C virus. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, v. 290, n. 5, p. G847–G851, maio 2006. DOI: 10.1152/ajpgi.00522.2005.

COSTA, T. S.; FERREIRA, J. M.; COUTO, M. F.; NASCIMENTO, R. S. Hereditary hemochromatosis associated with the development of liver cirrhosis. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, v. 57, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.5935/1676-2444.20210017>. Acesso em: 14 jun. 2024.

DILGER, K. *et al.* CYP2E1 activity in patients with alcoholic liver disease. *Journal of Hepatology*, v. 27, n. 6, p. 1009–1014, 1 dez. 1997. DOI: 10.1016/s0168-8278(97)80144-4.

DONOHUE, T. M.; TUMA, D. J.; SORRELL, M. F. Acetaldehyde adducts with proteins: Binding of [¹⁴C]acetaldehyde to serum albumin. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, v. 220, n. 1, p. 239–246, jan. 1983. DOI: 10.1016/0003-9861(83)90406-x.

DUARTE, G. *et al.* Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: hepatites virais. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, v. 30, n. spe1, p. e2020834, 2021. DOI: 10.1590/S1679-4974202100016.esp1.

ERIKSSON, J. W. *et al.* Effects of dapagliflozin and n-3 carboxylic acids on non-alcoholic fatty liver disease in people with type 2 diabetes: a double-blind randomised placebo-controlled study. *Diabetologia*, v. 56, supl. 1, p. S37-S38, 2013. DOI: 10.1007/s00125-013-3035-8.

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, n. 2, p. 406-460, 2018. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.03.024.

FARMÁCIA SAÚDE. Baqueteamento digital. *Farmácia Saúde*. 2024. Disponível em: <https://farmaciasaude.pt/baqueteamento-digital/>. Acesso em: 16 jun. 2024.

FONSECA, J. C. F. DA. Histórico das hepatites virais. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 43, n. 3, p. 322–330, maio 2010.

GARCIA-COMPEAN, D. *et al.* Liver cirrhosis and diabetes: Risk factors, pathophysiology, clinical implications and management. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, v. 15, n. 3, p. 280–288, 21 jan. 2009. DOI: 10.3748/wjg.15.280.

GARCIA-TSAO, G.; SANYAL, A. J.; GRACE, N. D.; CAREY, W. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology*, v. 46, n. 3, p. 922-938, 2007. DOI: 10.1002/hep.21907.

HIGASHI, T.; FRIEDMAN, S. L.; HOSHIDA, Y. Hepatic stellate cells as key target in liver fibrosis. *Advanced Drug Delivery Reviews*, v. 121, p. 27–42, nov. 2017. DOI: 10.1016/j.addr.2017.05.007.

HUSSAIN, A. Sonographic evaluation of liver cirrhosis: causes and pathophysiology. *Advances in Research in Gastroenterology & Hepatology*, v. 8, n. 3, p. 42-49, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.19080/ARGH.2017.08.555737>. Acesso em: 17 jun. 2024.

HUANG, D. Q. *et al.* Global epidemiology of alcohol-associated cirrhosis and HCC: trends, projections and risk factors. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, v. 20, n. 1, 18 out. 2022. DOI: 10.1038/s41575-022-00688-6.

IWAKIRI, Y. Pathophysiology of portal hypertension. *Clinics in liver disease*, v. 18, n. 2, p. 281-291, 2014. DOI: 10.1016/j.cld.2013.12.001.

JR, T. M. D. Alcohol-induced steatosis in liver cells. *World Journal of Gastroenterology*, v. 13, n. 37, p. 4974, 2007. DOI: 10.3748/wjg.v13.i37.4974.

LI, Hongyu *et al.* Impact of spider nevus and subcutaneous collateral vessel of chest/abdominal wall on outcomes of liver cirrhosis. *Archives of medical science : AMS*, v. 15, n. 2, p. 434-448, 2019. DOI: 10.5114/aoms.2018.74788.

LI, J. *et al.* HMGB1-induced autophagy facilitates hepatic stellate cells activation: a new pathway in liver fibrosis. *Clinical Science*, v. 132, n. 15, p. 1645-1667, 14 ago. 2018. DOI: 10.1042/CS20180177.

LI, W.; CHANG, N.; LI, L. Heterogeneity and Function of Kupffer Cells in Liver Injury. *Frontiers in Immunology*, v. 13, 27 jun. 2022. DOI: 10.3389/fimmu.2022.940867.

LINDOR, K. D. *et al.* Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial. *Hepatology*, v. 39, n. 3, p. 770-778, 2004. DOI: 10.1002/hep.20092.

LINGALA, S.; GHANY, M. G. Natural History of Hepatitis C. *Gastroenterology Clinics of North America*, v. 44, n. 4, p. 717-734, dez. 2015. DOI: 10.1016/j.gtc.2015.07.003.

LURIE, Y. *et al.* Non-invasive diagnosis of liver fibrosis and cirrhosis. *World J Gastroenterol*, v. 21, n. 41, p. 11567-11583, nov. 2015. DOI: 10.3748/wjg.v21.i41.11567.

MACKOWIAK, B.; FU, Y.; MACCIONI, L.; GAO, B. Alcohol-associated liver disease. *Journal of Clinical Investigation*, v. 134, n. 3, e176345, 1 fev. 2024. DOI: 10.1172/JCI176345.

MATHURIN, P.; LUCEY, M. R. Management of alcoholic hepatitis. *Journal of Hepatology*, v. 56, n. 1, p. S39-S45, 2012. DOI: 10.1016/S0168-8278(12)60005-1.

MEDICINATUAL. Doença Hepática Alcoólica. *MedicinAtual*. 2024. Disponível em: <<https://www.medicinatural.com.br/doenca-hepatica-alcoolica>>. Acesso em: 16 jun. 2024.

MILICH, D.; LIANG, T. J. Exploring the biological basis of hepatitis B e antigen in hepatitis B virus infection. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, v. 38, n. 5, p. 1075-1086, 2003. DOI: 10.1053/jhep.2003.50453.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Indicadores e Dados Básicos - Brasil - 2020. 2020. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br>. Acesso em: 17 jun. 2024.

MITTAL, V. V.; SHARMA, B. C.; SHARMA, P.; SARIN, S. K. Management of acute hepatic encephalopathy: Lactulose versus lactitol. *Journal of Hepatology*, v. 55, n. 2, p. 437-443, 2011. DOI: 10.1016/j.jhep.2011.02.011.

MOON, A. M.; SINGAL, A. G.; TAPPER, E. B. Contemporary Epidemiology of Chronic Liver Disease and Cirrhosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, v. 18, n. 12, p. 2650-2666, nov. 2020. DOI: 10.1016/j.cgh.2019.07.060.

MORAN, A. M.; LÓPEZ-SÁNCHEZ, R.; MILKE-GARCÍA, M. P.; RODRÍGUEZ-LEAL, G. Encephalopathy in patients with liver cirrhosis: Pathophysiology and treatment. *Journal of Hepatology*, v. 74, n. 4, p. 963-977, 2021. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.11.037.

MUSSO, G.; CASSADER, M.; ROSINA, F.; GAMBINO, R. Impact of current treatments on liver disease, glucose metabolism and cardiovascular risk in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Diabetologia*, v. 61, n. 8, p. 1843-1855, 2018. DOI: 10.1007/s00125-011-2446-4.

NETO, R. A. B. Encefalopatia Hepática. *MedicinaNET*. 2017. Disponível em: <https://www.medicinanet.com.br/conteudos/revisoes/7030/encefalopatia_hepatica.htm>. Acesso em: 16 jun. 2024.

NETO, R. A. B. Hipertrofia de parótidas em cirrose por álcool. *MedicinaNET*. 2014. Disponível em: <https://www.medicinanet.com.br/conteudos/casos/5676/hipertrofia_de_parotidas_em_cirrose_por_alcool.htm>. Acesso em: 16 jun. 2024.

NEUSCHWANDER-TETRI, B. A. *et al.* Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet*, v. 385, n. 9972, p. 956-965, 2015. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61933-4.

NI, Y. *et al.* Pathological process of liver sinusoidal endothelial cells in liver diseases. *World Journal of Gastroenterology*, v. 23, n. 43, p. 7666-7677, 21 nov. 2017. DOI: 10.3748/wjg.v23.i43.7666.

OLIVEIRA, M. C.; CASSAL, A.; PIZARRO, C. B. Avaliação do eixo hipotálamo-hipófise-gônada e prevalência de hipogonadismo central em homens e mulheres com cirrose hepática. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, [S.l.], v. 47, n. 5, p. 593–600, out. 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0004-27302003000500014>. Acesso em: 12 jun. 2024.

OPAS. O que é Cirrose Hepática, Biliar, Pós-Necrótica, Sintomas e Mais. 2018. Disponível em: <https://opas.org.br/o-que-e-cirrose-hepatica-biliar-pos-necrotica-sintomas-e-mais/>. Acesso em: 16 jun. 2024.

OPTN. Understanding MELD for Liver Transplantation. *UChicago Medicine*, 2022.

OSNA, N. A.; DONOHUE, T. M.; KHARBANDA, K. K. Alcoholic Liver Disease: Pathogenesis and Current Management. *Alcohol Research : Current Reviews*, v. 38, n. 2, p. 147–161, 2017. DOI: 10.35946/arcr.v38.2.01.

PATEL, J.; SIGMUND, E. E.; RUSINEK, H.; OEI, M.; BABB, J. S.; TAOULI, B. Diagnosis of cirrhosis with intravoxel incoherent motion diffusion MRI and dynamic contrast-enhanced MRI alone and in combination: preliminary experience. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, v. 31, n. 3, p. 589–600, mar. 2010. DOI: 10.1002/jmri.22081. PMID: 20187201; PMCID: PMC5207803.

PEIXOTO, Ana Rita Peixoto da Silva. *Doença de Dupuytren e alcoolismo: um estudo de prevalência*. 2014.

PÉREZ-AYUSO, R. M. *et al.* Endoscopic band ligation versus propranolol for the primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhotic patients with high risk esophageal varices. *Annals of Hepatology*, v. 9, n. 1, p. 15–22, jan./mar. 2010. DOI: 10.1016/S1665-2681(19)31674-6.

ROEHLEN, N.; CROUCHET, E.; BAUMERT, T. F. Liver Fibrosis: Mechanistic Concepts and Therapeutic Perspectives. *Cells*, v. 9, n. 4, 3 abr. 2020. DOI: 10.3390/cells9040875.

RUNYON, B. A. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: An update. *Hepatology*, v. 49, n. 6, p. 2087–2107, 2009. DOI: 10.1002/hep.22853.

SANAR CURSOS. “Cabeça de medusa”. Facebook. 2021. Disponível em: <https://www.facebook.com/photo.php?fbid=2812002162389853&id=1523019004621515&set=a.1530215883901827>. Acesso em: 16 jun. 2024.

SANYAL, A. J. *et al.* Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *New England Journal of Medicine*, v. 362, n. 18, p. 1675–1685, 2010. DOI: 10.1056/NEJMoa0907929.

SARVAZYAN, A. *et al.* An overview of elastography - an emerging branch of medical imaging. *Curr Med Imaging Rev*, v. 7, n. 4, p. 255–282, nov. 2011. DOI: 10.2174/157340511798038684.

SCHUPPAN, D.; AFDHAL, N. H. Liver cirrhosis. *The Lancet*, 371(9615), 838–851, 2008. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60383-9.

SELL, S. Heterogeneity and plasticity of hepatocyte lineage cells. *Hepatology*, v. 33, n. 3, p. 738–750, mar. 2001. DOI: 10.1053/jhep.2001.21900.

SEPANLOU *et al.* The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, v. 5, n. 3, p. 245–266, 2020. DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30349-8.

SHARMA, B.; JOHN, S. Cirrose hepática. [Atualizado em 31 de outubro de 2022]. In: *StatPearls* [Internet]. Ilha do Tesouro (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482419/>. Acesso em: 15 jun. 2024.

SHARMA, S.; KHALILI, K.; NGUYEN, G. C. Non-invasive diagnosis of advanced fibrosis and cirrhosis. *World Journal of Gastroenterology*, v. 20, n. 45, p. 16820–30, 7 dez. 2014. DOI: 10.3748/wjg.v20.i45.16820. PMID: 25492996; PMCID: PMC4258552.

SHER, L. S.; MARRERO, J. A. *Liver Transplantation: Clinical Assessment and Management*. Springer, 2020.

SIDHU, S. S. *et al.* Rifaximin and lactulose for hepatic encephalopathy. *Journal of Hepatology*, v. 65, n. 5, p. 1025-1031, 2016. DOI: 10.1111/liv.12921.

SINGAL, A. K.; BATALLER, R.; AHN, J.; KAMATH, P. S.; SHAH, V. H. ACG clinical guideline: Alcoholic liver disease. *American Journal of Gastroenterology*, v. 113, n. 2, p. 175-194, 2018. DOI: 10.1038/ajg.2017.469.

SMITH, A.; BAUMGARTNER, K.; BOSITIS, C. Cirrhosis: Diagnosis and Management. *American Family Physician*, v. 100, n. 12, p. 759-770, 15 dez. 2019. PMID: 31845776.

SOUB, J. J.; JOHNSTON, D. E.; WEBSTER, K. E. Portal hypertension: Diagnosis and treatment. *Clinical Liver Disease*, v. 15, n. 2, p. 353-369, 2011. DOI: 10.1111/j.1939-1676.2011.00691.x.

SOUSA, Islâne Da Silva *et al.* Etiologia e fisiopatologia do hipocratismo digital: uma manifestação de doenças graves. In: *Anais do I Congresso Brasileiro de Ciências da Saúde - CONBRACIS*, Campina Grande: Realize Editora, 2016. Disponível em: <https://editorarealize.com.br/artigo/visualizar/19181>. Acesso em: 16 jun. 2024.

SOUSA, L. F. DE O. *et al.* Hepatitis mortality in Brazil and regions, 2001–2020: temporal trend and spatial analysis. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, v. 26, p. e230029, 2023. DOI: 10.1590/1980-549720230029.

TANDON, Puneeta *et al.* Sarcopenia and frailty in decompensated cirrhosis. *Journal of hepatology*, vol. 75, Suppl 1, S147-S162, 2021. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.01.025.

TANG, C.-M. Management of chronic hepatitis B infection: Current treatment guidelines, challenges, and new developments. *World Journal of Gastroenterology*, v. 20, n. 20, p. 6262, 2014. DOI: 10.3748/wjg.v20.i20.6262.

TAPPER, E. B.; PARIKH, N. D. Diagnosis and Management of Cirrhosis and Its Complications: A Review. *JAMA*, v. 329, n. 18, p. 1589–1602, 9 maio 2023. DOI: 10.1001/jama.2023.5997.

TERRAULT, N. A. *et al.* American Association for the Study of Liver Diseases. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology*, v. 63, n. 1, p. 261-283, jan. 2016. DOI: 10.1002/hep.28156.

THE FRENCH METAVIR COOPERATIVE STUDY GROUP. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*, v. 20, n. 1, p. 15-20, jul. 1994. PMID: 8020885.

THUENER, J. Hepatitis A and B infections. Primary care, v. 44, n. 4, p. 621–629, 2017. DOI: 10.1016/j.pop.2017.07.005.

TREFTS, E.; GANNON, M.; WASSERMAN, D. H. The liver. *Current Biology*, v. 27, n. 21, p. R1147–R1151, nov. 2017. DOI: 10.1016/j.cub.2017.09.019.

TUMA, D. J. *et al.* Acetaldehyde and malondialdehyde react together to generate distinct protein adducts in the liver during long-term ethanol administration. *Hepatology*, v. 23, n. 4, p. 872–880, abr. 1996. DOI: 10.1002/hep.510230431.

VAIRAPPAN, B. Endothelial dysfunction in cirrhosis: Role of inflammation and oxidative stress. *World Journal of Hepatology*, v. 7, n. 3, p. 443, 2015. DOI: 10.4254/wjh.v7.i3.443.

VILSTRUP, H. *et al.* Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 practice guideline by AASLD and EASL. *Journal of Hepatology*, v. 61, n. 3, p. 642-659, 2014. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.05.042.

WANG, Y. *et al.* Carga global da cirrose hepática 1990-2019 e previsão de 20 anos: resultados do estudo global de carga de doença 2019. *Anais de Medicina*, v. 56, n. 1, 2024. DOI: 10.1080/07853890.2024.2328521.

WELLS, P. N.; LIANG, H. D. Medical ultrasound: imaging of soft tissue strain and elasticity. *J R Soc Interface*, v. 8, n. 64, p. 1521-1549, 2011. DOI: 10.1098/rsif.2011.0054.

WILLIAMS, E. J.; IREDALE, J. P. Liver cirrhosis. *Postgraduate Medical Journal*, v. 74, n. 870, p. 193–202, 1 abr. 1998. DOI: 10.1136/pgmj.74.870.193.

WONG, V. W. *et al.* Non-invasive biomarkers in NAFLD and NASH — current progress and future promise. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, v. 18, n. 1, p. 1-18, 2021. DOI: 10.1038/s41575-018-0014-9.

WONG, V. W.-S. *et al.* Pathogenesis and novel treatment options for non-alcoholic steatohepatitis. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, v. 1, n. 1, p. 56–67, set. 2016. DOI: 10.1016/S2468-1253(16)30011-5.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global Health Estimates 2019: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2019. 2019. Disponível em: <https://www.who.int>. Acesso em: 27 jun. 2024.

XIA, J. *et al.* Hepatocyte Growth Factor Attenuates Liver Fibrosis Induced by Bile Duct Ligation. *American Journal of Pathology*, v. 168, n. 5, p. 1500–1512, 1 maio 2006. DOI: 10.2353/ajpath.2006.050747.

ZACCHERINI, G.; TUFONI, M.; IANNONE, G.; CARACENI, P. Management of Ascites in Patients with Cirrhosis: An Update. *Journal of Clinical Medicine*, v. 10, n. 22, p. 5226, 10 nov. 2021. DOI: 10.3390/jcm10225226. PMID: 34830508.

ZHOU, W.-C. Pathogenesis of liver cirrhosis. *World Journal of Gastroenterology*, v. 20, n. 23, p. 7312, 2014. DOI: 10.3748/wjg.v20.i23.7312.