

**TEXTO DE SUPORTE DAS ATIVIDADES AMBULATÓRIAS, EM ENFERMARIA E DISCUSSÃO DE CASOS SOBRE  
CIRROSE E COMPLICAÇÕES**

Profa. Dra. Fernanda Fernandes Souza

- 1. INTRODUÇÃO:** Trata-se de texto básico para embasar as discussões dos casos clínicos durante as atividades da disciplina RCG 0432 no módulo de Gastroenterologia. Adicionalmente, recomenda-se fortemente a leitura em livro texto de Clínica Médica e dos textos complementares disponíveis na plataforma Moodle.
- 2. CIRROSE:** definida como fibrose hepática difusa com a substituição da arquitetura hepática normal por nódulos, caracteriza-se como via final da doença para ampla variedade de doenças crônicas do fígado. A taxa de progressão da doença hepática crônica para cirrose pode ser bastante variável, de semanas a décadas, dependendo da história natural de cada doença (1). Hipertensão portal (HP) e insuficiência hepática são as duas principais síndromes decorrentes da cirrose e são responsáveis pelas principais manifestações clínicas de cirrose: ascite, hemorragia digestiva, encefalopatia hepática e icterícia, respectivamente. A cirrose afeta pessoas particularmente em anos mais produtivas de suas vidas e é uma das principais causas de mortalidade no Brasil e no mundo.

As principais **causas de cirrose em adultos** estão demonstradas no quadro 1.

Embora as causas de cirrose sejam multifatoriais, existem algumas características comuns a todas as etiologias de cirrose, tais como: degeneração e necrose de hepatócitos, substituição do parênquima hepático normal por tecido fibrótico, formação de nódulos de regeneração e perda de função hepática. Vários fatores celulares e moleculares estão envolvidos na progressão de fibrose hepática, entretanto, a **ativação das células estreladas hepáticas** é um evento crucial para o desenvolvimento de cirrose. Esse evento se caracteriza pela proliferação e migração celular, contração após a transformação em miofibroblastos, geração de colágeno e matriz extracelular e por fim levando à fibrose (2). A distorção da arquitetura hepática pelos nódulos de regeneração é responsável pelo componente mecânico e a ativação das células estreladas hepáticas é responsável pelo componente dinâmico da hipertensão portal.

Atualmente, a definição de cirrose está mais relacionada ao desfecho clínico. Assim, se distingue dois estágios principais e distintos: cirrose compensada e cirrose descompensada. No primeiro estágio, podem ser identificadas dois grupos de pacientes, de acordo com a presença ou ausência de varizes gastroesofágicas. Por outro lado, a cirrose descompensada é definida pelo desenvolvimento de manifestações clinicamente evidentes citadas no quadro 2 (3). A transição da cirrose assintomática (compensada) para a fase descompensada acontece com taxa de 5% a 7% por ano. Após o primeiro evento de descompensação, a

DISCIPLINA RCG 0432 – SISTEMA DIGESTIVO

cirrose torna-se uma doença sistêmica, com potencial disfunção de múltiplos órgãos e sistemas. Nessa fase o paciente torna-se susceptível a infecções devido ao comprometimento do sistema imune com altas taxas de mortalidade. A média de sobrevida de paciente com cirrose compensada é de 12 anos e para os casos de cirrose descompensada é de dois anos (4).

As principais complicações de cirrose estão citadas no quadro 2 e algumas dessas complicações serão descritas com mais detalhes a seguir.

**Quadro 1.** Principais causas de cirrose

<b>Virais:</b>	Autoimune
<b>Hepatite B</b>	Hepatite autoimune
<b>Hepatite C</b>	<b>Colangite biliar primária</b>
Hepatite D	<b>Colangite esclerosante primária</b>
<b>Toxica</b>	<b>Biliar</b>
<b>Álcool</b>	Atresia de vias biliares
	Tumores
	Litíase
	Lesão traumática da via biliar
<b>Metabólica</b>	<b>Outras</b>
<b>Doença hepática gordurosa não alcoólica</b>	Altas doses de vitamina A
Hemocromatose	Metotrexato
Doença de Wilson	Dentre outras medicações
Deficiência de alfa-1 anti-tripsina	
<b>Vascular</b>	<b>Genética</b>
Síndrome de Budd Chiari	Deficiência da lipase ácida

**Quadro 2.** Principais complicações de cirrose

<b>Hipertensão portal</b>	<b>Carcinoma hepatocelular</b>
<b>Hemorragia digestiva alta varicosa</b>	Hidrotórax hepático
Ascite	Síndrome hepatopulmonar
<b>Peritonite bacteriana espontânea</b>	Hiponatremia
Síndrome hepatorenal	<i>Acute on chronic liver disease</i>
<b>Encefalopatia hepática</b>	

### 3. HIPERTENSÃO PORTAL:

A hipertensão portal é definida pelo **aumento do gradiente de pressão portal**, ou seja, a diferença de pressão entre a veia porta e a veia cava inferior. Cirrose é a causa mais comum de hipertensão portal, entretanto, existem outras causas de HP, que são denominadas “não cirróticas”(5), porém essas não serão abordadas nesse texto.

De modo resumido, na cirrose, a hipertensão portal é decorrente do aumento da resistência vascular intra-hepática ao fluxo portal, devido a distorção da arquitetura hepática (componente mecânico) e aumento do tônus hepático (componente dinâmico). Uma vez instalada, a HP influencia os leitos vasculares extra-hepáticos tanto na circulação sistêmica como na circulação esplâncnica, levando, respectivamente, à formação de vasos colaterais (angiogênese ou abertura de vasos previamente fechados) e vasodilatação arterial. Aumento da produção de vasodilatadores como óxido nítrico, prostaciclina, glucagon, dentre outros, associado à resposta anômala aos vasoconstritores e angiogênese decorrentes da HP levam à vasodilatação arterial esplâncnica, que por sua vez leva à diminuição do volume sanguíneo efetivo e hipotensão. Como consequência, há ativação de fatores neuro-humorais, retenção de sódio e água, hipervolemia e aumento do débito cardíaco. Esse processo ajuda a aumentar o fluxo sanguíneo na veia porta (“retroalimentação”), agravando a HP. Com o agravamento da mesma, são ativados outros mecanismos vasoconstritores como hormônio antidiurético, as alterações hemodinâmicas também se agravam e outras complicações também se desenvolvem como hiponatremia, síndrome hepatorenal, etc. (6, 7).

### 4. ASCITE:

Ascite é definida pelo acúmulo anormal de líquido na cavidade abdominal. Em que pese, ser a cirrose a principal causa de ascite, vale a pena ressaltar que estão outras causas de cirrose e essas são descritas no quadro 3. Ressalta-se que as etiologias de ascite “não cirróticas” não serão abordadas nesse texto.

**Quadro 3.** Principais causas e respectivos mecanismos envolvidos na formação de ascite.

Hipertensão portal intra-hepática	Hipoalbuminemia
<b>Cirrose (80%)</b>	Síndrome nefrótica
Hepatite alcoólica	Enteropatia perdedora de proteína
Hepatite fulminante	Desnutrição
Metástases hepáticas	Pacientes em hemodiálise
<b>Maligna</b>	<b>Miscelânea</b>
<b>Carcinomatose peritoneal (12%)</b>	Tuberculose

DISCIPLINA RCG 0432 – SISTEMA DIGESTIVO

Obstrução linfática tumoral	Ascite pancreática
<b>Retardo/Obstrução fluxo de saída</b>	Sarcoidose
Insuficiência cardíaca congestiva	Peritonite por fungos e parasitas
Pericardite restritiva	Vasculite (Lupus)
Síndrome de Budd-Chiari	Hipotiroidismo
Obstrução da veia cava inferior	

Ascite é a causa mais comum de descompensação na cirrose, 5% a 10% dos pacientes com cirrose compensada por ano desenvolver essa complicação (4).

A principal teoria da formação de ascite é a vasodilatação arterial periférica, abordada no item anterior, levando à retenção de sódio e água, devido à ativação do sistema renina angiotensina aldosterona (RAA) e sistema nervos simpático. Além disso, na cirrose há diminuição síntese albumina e redução da pressão oncótica vasos esplâncnicos, levando à extravasamento do fluido para a cavidade peritoneal – ascite. Em outras palavras, na síndrome de hipertensão portal decorrente de cirrose há alteração da permeabilidade intestinal (pressão capilar), facilitando o acúmulo de líquido na cavidade abdominal. Além disso, a capacidade de reabsorção líquido ascítico é um processo autolimitado e na cirrose essa capacidade é ultrapassada.

Estudos recentes apontam que a síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS) desempenha um papel importante na formação da ascite e de outras complicações de cirrose. O principal mecanismo é a translocação bacteriana do lumen intestinal para os linfonodos mesentéricos e outros órgãos e tecidos. Produtos microbianos interagem com receptores e promovem a formação e liberação de citocinas pró-inflamatórias. Consequentemente, há aumento da produção de óxido nítrico em decorrência da resposta inflamatória, agravando a vasodilatação preexistente (8).

Ascite é graduada com base na quantidade de líquido na cavidade abdominal: **Grau 1 (leve)** quando detectável somente por exame de imagem; **Grau 2 (moderada)**: distensão abdominal simétrica e **Grau 3 (tensa)**: acentuada distensão abdominal.

#### 4.1 Abordagem do paciente cirrótico com ascite:

A abordagem do paciente cirrótico com ascite baseia-se na história, exame físico e exames complementares [Ultrassonografia de abdome; avaliação laboratorial (função hepática e renal, eletrólitos séricos e urinários e **análise do líquido ascítico**)].

**Paracentese:** recomenda-se uma **paracentese diagnóstica** em todos os pacientes com ascite de início recente graus 2 ou 3, ou naqueles hospitalizados por piora da ascite ou qualquer complicação da cirrose (4).

DISCIPLINA RCG 0432 – SISTEMA DIGESTIVO

A paracentese é um método rápido; custo-benefício; procedimento seguro, simples realizado à beira do leito, pode ser diagnóstica e/ou terapêutica (de alívio) e fornece subsídios para o diagnóstico etiológico da ascite, diagnóstico de infecção e alívio do desconforto abdominal.

**Recomendações de exames para serem solicitados no líquido ascítico dos pacientes com cirrose:**

- **indispensáveis:** citologia (contagem de neutrófilos) e cultura, proteína e albumina
- opcionais: Glicose; amilase; DHL; coloração BAAR/cultura para BK; citologia oncótica; triglicerídeos, bilirrubinas.

O cálculo do **gradiente de albumina soro - ascite (GASA)** pode ser útil quando a causa da ascite não é imediatamente evidente, pois  $GASA \geq 1,1 \text{ g / dl}$  indica que a **hipertensão portal** está envolvida na formação de ascite com acurácia de aproximadamente de 97% (4).

**Manejo do paciente cirrótico com ascite:** Esses pacientes têm balanço positivo de sódio, que pode ser corrigido reduzindo a ingestão de sódio na dieta e aumentando a excreção renal de sódio com diuréticos.

**Restrição de sódio:** recomenda-se dieta com moderada restrição de sódio (1g/refeição), pois maior rigidez na restrição torna-se a alimentação não palatável, podendo levar a baixa ingestão oral e piora do quadro de desnutrição.

**Diuréticos:** como o hiperaldosteronismo secundário desempenha um papel fundamental na retenção renal de sódio em pacientes com cirrose, os diuréticos anti-mineralocorticóides (espironolactona) representam um dos pilares do tratamento da ascite.

**Recomendação:** iniciar tratamento com **espironolactona 100 mg / dia** com aumento gradual a cada 72 h (em etapas de 100 mg) até um **máximo de 400 mg / dia**. Em pacientes que **não respondem** a anti-mineralocorticóides, ou em pacientes que desenvolvem hipercalcemia, pode ser adicionado **furosemida 40 mg/dia**, com aumento gradual, se necessário, a um **máximo de 160 mg / dia**. E os diuréticos devem ser descontinuados se houver efeito adverso, como: hiponatremia grave (concentração sérica de sódio  $<125 \text{ mmol / L}$ ), lesão renal aguda (LRA), encefalopatia hepática ou câibras musculares incapacitantes (4).

**Paracentese terapêutica:** esse é o tratamento de escolha para o manejo de pacientes com ascite de grau 3. A paracentese deve ser realizada em condições estéreis e com materiais estéreis descartáveis. O procedimento está associado a com baixo risco de complicações locais, particularmente sangramento (4). Em pacientes submetidos a paracentese de alívio com **drenagem de volume maior que 5 litros** de ascite, deve ser realizada expansão plasmática com albumina (6 a 8 g para cada litro drenado de ascite).

## 5. PERITONITE BACTERIANA ESPONTÂNEA (PBE)

A PBE é definida como **infecção bacteriana do líquido ascítico** sem qualquer fonte de infecção intra-abdominal cirurgicamente tratável. Todos os pacientes com cirrose e ascite estão em risco de desenvolvimento de PBE. E essa tem prevalência de 1,5 a 3,5% em pacientes ambulatoriais; 10% em pacientes hospitalizados. Aproximadamente 50% dos episódios de SBP estão presentes na internação hospitalar. O sinais e sintomas podem ser: dor abdominal, vômitos ou diarreia, íleo ou sinais de inflamação sistêmica: hiper ou hipotermia, calafrios, contagem de leucócitos alterada. Outra pode se manifestar com outros sinais de descompensação da função hepática, encefalopatia, choque, insuficiência renal, hemorragia gastrointestinal, etc. Entretanto, **PBE pode ser assintomática**, particularmente em pacientes ambulatoriais (4).

**Diagnóstico de PBE por contagem de neutrófilos no líquido ascítico: maior ou igual 250 / mm<sup>3</sup>.**

A **positividade na cultura** do líquido ascítico **não é pré-requisito** para o **diagnóstico de PBE**.

Recomenda-se que o **tratamento da PBE**, na maioria dos casos, seja feito com antibióticos que tenha cobertura para **gram negativos da flora intestinal**, atualmente os mais recomendados são as cefalosporina de terceira geração. Além disso, recomenda-se, atualmente, a Recomenda-se profilaxia de hepatorenal com albumina 1.5 g/kg primeiras 6 h do diagnóstico + 1.0 g/kg no 3° dia; alguns autores recomendam que essa profilaxia, em particular, seja para pacientes com creatinina > 1mg/dL, ureia > 64 mg/dL ou bilirrubina total > 4mg/dL.

Após o primeiro episódio de PBE, há grande probabilidade de um novo evento infeccioso com altas taxas de mortalidade, assim está recomendada a profilaxia secundária, de modo geral, enquanto o paciente tiver ascite e a medicação mais indicada no momento a quinolona norfloxacino.

Ressalta-se que a escolha do antibiótico sempre deve estar em concordância com a prevalência da flora local.

## 6. LESÃO RENAL AGUDA (LRA) NO PACIENTE CIRRÓTICO

A lesão renal é uma complicação grave em pacientes com cirrose. O termo LRA é amplo e abrange várias etiologias, que vão desde lesão renal estrutural até comprometimento agudo da função (lesão funcional).

**Definição de LRA:** Aumento de creatinina  $\geq 0,3$  mg / dL em 48 horas em comparação com o valor basal ou aumento de creatinina  $\geq 50\%$  (conhecido ou presumido ter ocorrido nos 7 dias anteriores)(9).

**Classificação de LRA(9):**

Estágio 1: aumento de creatinina  $\geq 0.3$ mg/dL; ou aumento  $\geq 1.5x - 2.0x$  do valor basal.

DISCIPLINA RCG 0432 – SISTEMA DIGESTIVO

Estágio 2: aumento de creatinina >2.0x -3.0x do valor basal.

Estágio 3: aumento de creatinina >3.0x do valor basal; ou creatinina  $\geq 4.0$ mg/dL com aumento  $\geq 0.3$ mg/dL; ou quando na LRA há indicação de terapia renal substitutiva.

Como na população geral, os tipos de LRA no paciente cirrótico são pré-renais, intrínsecos ou pós-renais, acrescido de um tipo específico de disfunção renal, denominada **síndrome hepatorenal (SHR)**, devido às alterações hemodinâmicas na circulação arterial e à resposta da ativação dos sistemas vasoativos endógenos (10). Como mencionado anteriormente, os mecanismos envolvidos na descompensação do paciente cirrótico e pos consequencia também no desenvolvimento de SHP são a disfunção circulatória e também a resposta inflamatória sistêmica.

Recentemente a SHR foi redefinida e os critérios estão definidos no quadro 4.

**Quadro 4.** Novos critérios diagnósticos de Síndrome hepatorenal – Lesão renal Aguda

---

**Critérios:**

1. Cirrose com ascite; insuficiência hepática aguda ou agudização de doença hepática crônica
2. Aumento de creatinina  $\geq 0,3$  mg/dL em 48 horas em comparação ou aumento de creatinina  $\geq 50\%$  do valor basal e/ou débito urinário  $\leq 0,5$ mL/Kg em 06 horas
3. Ausência de resposta à retirada de diurético e expansão plasmática de albumina (1g/kg/dia, máximo de 100g/dia), por 02 dias
4. Ausência de choque
5. Ausência de tratamento atual ou recente com drogas nefrotóxicas
6. Ausência de doença renal indicada por proteinúria >500 mg/dia; micro hematúria >50 hemácias por campo e/ou alteração no parênquima renal pela ultrassonografia; biomarcadores de lesão renal (se disponível); sugestão de vasoconstrição renal com fração de excreção de sódio < 0,2%.

Fonte: adaptado de Angeli P et al. (2019)(10)

**Manejo da LRA no paciente cirrótico:** inicialmente **identificação e tratamento de possíveis fatores precipitantes** (diuréticos, beta-bloqueadores, diarréia, antiinflamatórios ou outras drogas nefrotóxicas). Quando a lesão renal progride apesar do tratamento inicial ou quando o LRA é diagnosticado em estágios mais avançados (estágios 2 ou 3 ), recomenda-se expansão de volume com **albumina 1g / kg / dia por 48 horas**. Por fim, quando for o diagnóstico de Síndrome hepatorenal – Lesão renal Aguda é feito, recomenda-se iniciar o tratamento medicamentoso específico o mais rápido possível. Destaca-se que a **combinação de um vasoconstritor em com a albumina** para o tratamento da SHR tem sido por mais de 20 anos, sendo os

medicamentos mais comuns são **terlipressina** (um análogo da vasopressina) e noradrenalina (um agonista adrenérgico) (9, 10).

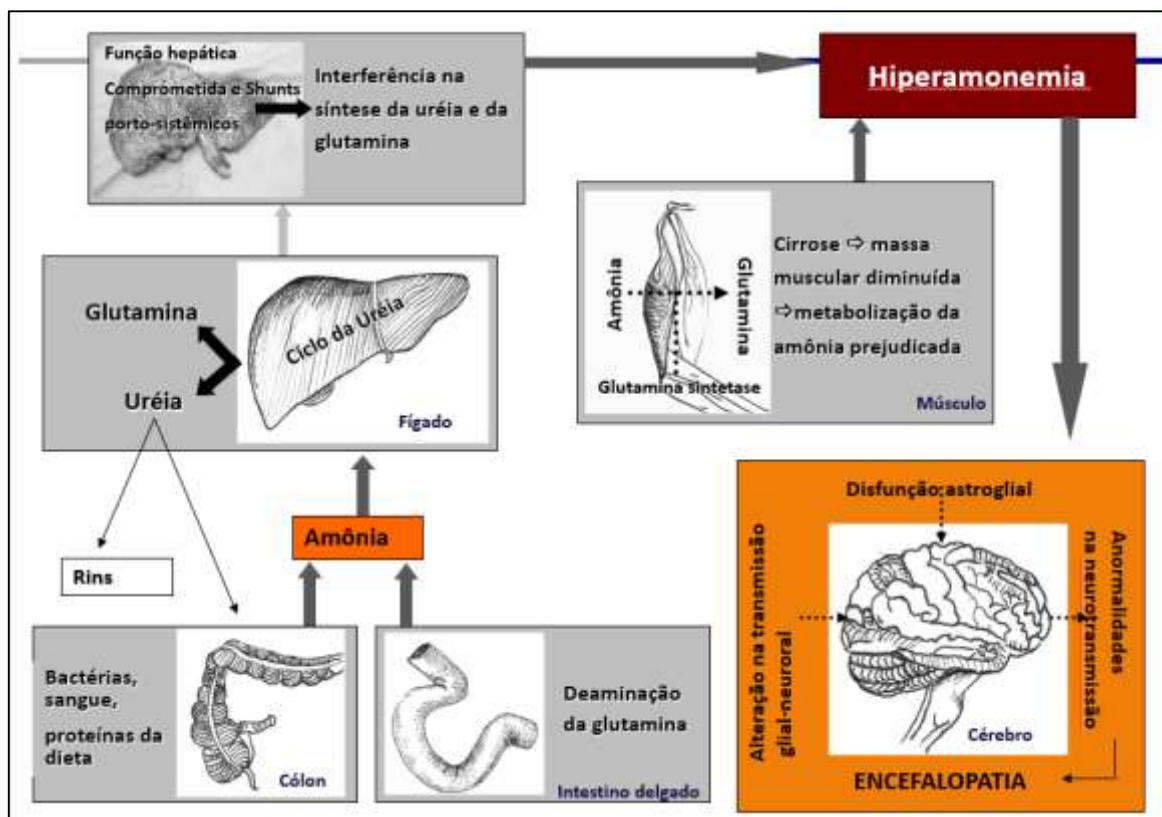
Recomenda-se que terlipressina seja administrada como uma infusão intravenosa em bolus, inicialmente em doses de 0,5-1,0 mg a cada 4-6 horas. A resposta ao tratamento deve ser avaliada em intervalos de 48 horas (9). Pacientes com SHR devem ser encaminhados para avaliação de transplante de fígado.

## 7. ENCEFALOPATIA HEPÁTICA

A encefalopatia hepática (EH) é uma **disfunção cerebral** causada por insuficiência hepática e/ou **shunts** portosistêmicos; manifesta-se como um **amplo espectro de alterações neurológicas ou psiquiátricas** que variam de **alterações subclínicas ao coma** (11).

A EH patogênese da encefalopatia ainda não está completamente esclarecida. Dentre, os mecanismos fisiopatológicos, a hiperamonemia é o que tem mais consistência e está exemplificado no figura 1.

**Figura 1:** Hiperamonemia e encefalopatia hepática



Fonte: Martinelli, Souza and Teixeira. In: Martinez, Dantas and Voltarelli (12).

A classificação da EH está descrita no quadro 5.



**Quadro 5.** Classificação de encefalopatia hepática de acordo com os Critérios de West Haven

Grau	Característica
0	Ausência de anormalidade detectadas
1	Alteração discreta da consciência, euforia ou ansiedade, déficit de atenção, letargia ou apatia.
2	Desorientação no tempo, alteração óbvia da personalidade, comportamento inapropriado.
3	Sonolência ou estupor, responde ao estímulo, confusão, desorientação grosseira, comportamento bizarro.
4	Coma

Fonte: adaptado de Wijdicks (2016) (11)

**Abordagem do paciente com EH:** Inicialmente, a abordagem deve ser de acordo com o nível de consciência. Ou seja pacientes com rebaixamento do nível de consciência, devem ser, idealmente, admitidos em Unidade de Terapia Intensiva e receber o suporte adequado. Segundo **identificar e tratar os possíveis fatores desencadeantes** (constipação intestinal; infecção; hemorragia digestiva; distúrbios hidroeletrólíticos; diuréticos; etc.). Terceiro o intuito **reduzir a absorção de amônia no intestino:** dissacarídeos não absorvíveis (**lactulose**) é o tratamento de escolha, para que o paciente mantenha 02 a 03 evacuações pastosas ao dia. Aspartato de ornitina pode ser usado como tratamento alternativo, principalmente naqueles pacientes que não se recuperem com o tratamento convencional. Rifaximina é um antibiótico com bons resultados nos casos de EH persistente em associação com lactulose, entretanto, ainda não está disponível no Brasil.

## 8. HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA VARICOSA

Hemorragia digestiva alta (HDA) é o segundo evento mais comum de desconspesação dos pacientes com cirrose, sendo a principal etiologia varizes gastroesofágicas (VGE), com altas taxas de morbimortalidade.

Assim as **estratégias de manejo dos pacientes cirróticos com varizes gastroesofágicas** podem ser divididas em três categorias: **profilaxia primária** (medidas para evitar o primeiro sangramento), tratamento do **sangramento agudo** e **profilaxia secundária** (medidas para evitar o ressangramento).

**Profilaxia primária:** identificar os pacientes com risco de desenvolvimento de VGE. Assim, pacientes com cirrose compensada (CC) sem varizes na triagem da endoscopia devem fazer a endoscopia repetida a cada 2 anos (com doença de base ativa) ou a cada 3 anos (se a lesão hepática estiver inativa). Pacientes com CC com varizes de fino calibre na triagem de endoscopia devem fazer endoscopia repetida a cada ano (com lesão hepática em andamento) ou a cada 2 anos (se a lesão hepática estiver inativa). Pacientes com CC sem varizes

ou com pequenas varizes que desenvolvem descompensação devem fazer uma endoscopia logo que o evento ocorra (13).

Os os **betabloqueadores não seletivos (propranolol, nadolol), carvedilol ou ligadura elástica** são recomendados para a prevenção da primeira VGE (**profilaxia primária**) em pacientes com **variedades médias ou grandes**. A escolha do tratamento deve ser baseada na preferência e nas características do paciente.

**Sangramento agudo: Medidas gerais:** medidas de ressuscitação (Vias aéreas; Respiração; Circulação). A reposição volêmica com coloides e / ou cristaloides deve ser iniciada imediatamente. O amido não deve ser usado na maioria dos pacientes, recomenda-se a **transfusão restritiva** (limiar de Hb, 7 g/dL; **faixa alvo de 7 a 9 g / dL**). **Medidas específicas:** Início imediato da **terapia medicamentosa vasoativa** (somastotastina ou nálago, octreotite; vasopressina ou análogo, **terlipressina**); **profilaxia antibiótica**; assim que o paciente tiver condições clínicas, realizar **endoscopia digestiva diagnóstica e terapêutica**. Para aqueles pacientes com alto risco de ressangramento o implante precoce de TIPS (*transjugular intrahepatic portosystemic shunt*) deve ser considerado (13).

**Profilaxia secundária:** a combinação de **betabloqueadores não seletivos + ligadura elástica** é o tratamento de **primeira linha na prevenção de novos sangramentos**. O TIPS é a terapia de resgate recomendada em pacientes que apresentam hemorragia recorrente, apesar da terapia combinada acima descrita (13).

## 9. REFERÊNCIAS

1. Kamath, Fordtran's aSISa. Overview of Cirrhosis. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editors. Gastrointestinal and Liver Disease. 10Ed. ed: Elsevier; 2016.
2. Zhou WC, Zhang QB, Qiao L. Pathogenesis of liver cirrhosis. World J Gastroenterol. 2014;20(23):7312-24.
3. Garcia-Tsao G, Friedman S, Iredale J, Pinzani M. Now there are many (stages) where before there was one: In search of a pathophysiological classification of cirrhosis. Hepatology. 2010;51(4):1445-9.
4. easloffice@easloffice.eu EAftSotLEa, Liver EAftSot. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. J Hepatol. 2018;69(2):406-60.
5. Garcia-Tsao G. Idiopathic noncirrhotic portal hypertension: What is it? Clin Liver Dis (Hoboken). 2015;5(5):120-2.
6. Iwakiri Y. Pathophysiology of portal hypertension. Clin Liver Dis. 2014;18(2):281-91.
7. García-Pagán JC, Gracia-Sancho J, Bosch J. Functional aspects on the pathophysiology of portal hypertension in cirrhosis. J Hepatol. 2012;57(2):458-61.
8. Garbuzenko DV, Arefyev NO. Current approaches to the management of patients with cirrhotic ascites. World J Gastroenterol. 2019;25(28):3738-52.
9. Terra C, Mattos Â, Pereira G, Farias AQ, Kondo M, Mattos AA, et al. RECOMMENDATIONS OF THE BRAZILIAN SOCIETY OF HEPATOLOGY FOR THE MANAGEMENT OF ACUTE KIDNEY INJURY IN PATIENTS WITH CIRRHOSIS. Arq Gastroenterol. 2018;55(3):314-20.

10. Angeli P, Garcia-Tsao G, Nadim MK, Parikh CR. News in pathophysiology, definition and classification of hepatorenal syndrome: A step beyond the International Club of Ascites (ICA) consensus document. *J Hepatol.* 2019.
11. Diseases AAftSoL, Liver EAftSot. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 practice guideline by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases. *J Hepatol.* 2014;61(3):642-59.
12. Martinelli SaTIM, Dantas and Voltarelli. Insuficiência hepática. *Semiologia Geral e Especializada.* 1 ed. ed: Guanabara Koogan; 2013.
13. Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, Bosch J. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. *Hepatology.* 2017;65(1):310-35.