

MESTRADO INTEGRADO
MEDICINA

Terapêutica da Cirrose Hepática

Isabel Sofia da Costa Lima

M

2025



Terapêutica da Cirrose Hepática

Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina submetida ao Instituto de Ciências
Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Porto, maio de 2025

Estudante:

Isabel Sofia da Costa Lima

Aluna do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar - Universidade do Porto

Rua de Jorge Viterbo Ferreira nº228, 4050-313 Porto

Correio Eletrónico: up201906694@up.pt

A orientadora:

Professora Doutora Isabel Maria Teixeira de Carvalho Pedrote

Assistente Graduada Sénior de Gastreenterologia da Unidade Local de Saúde de Santo António

Professora Catedrática Convidada da Unidade Curricular de Medicina I no Instituto de Ciências
Biomédicas Abel Salazar - Universidade do Porto

Diretora do Serviço de Gastreenterologia da Unidade Local de Saúde de Santo António

A coorientadora:

Dr.ª Ana Luísa Freitas Gonçalves

Interna de Formação Específica de Gastreenterologia na Unidade Local de Saúde de Santo António

O coorientador:

Dr. João Pedro de Almeida Paulo

Interno de Formação Específica de Gastreenterologia na Unidade Local de Saúde de Santo António

Terapêutica da Cirrose Hepática

Isabel Sofia da Costa Lima

Assinatura da Estudante: Isabel Sofia da Costa Lima

Assinatura da Orientadora: Professora Doutora Isabel Maria Teixeira de Carvalho Pedroto

Assinatura da Coorientadora: Dr.^a Ana Luísa Freitas Gonçalves

Assinatura do Coorientador: Dr. João Pedro de Almeida Paulo

Agradecimentos

A realização desta dissertação não teria sido possível sem o apoio e incentivo de pessoas muito especiais, às quais aqui expresso a minha mais profunda gratidão.

À Professora Doutora Isabel Pedroto, excelente profissional, que despertou em mim o interesse e a curiosidade pela área da Gastreenterologia, por, prontamente, ter aceitado ser minha orientadora, pela orientação dedicada, pelo incentivo constante, por acreditar no meu potencial e por todo o conhecimento partilhado ao longo deste processo.

Aos meus coorientadores, Dr.^a Luísa e Dr. João Pedro, pela disponibilidade e pelo apoio prestado desde o início deste projeto.

À minha família e namorado, por todo o amor e apoio incondicional, por estarem sempre ao meu lado e por me ensinarem a lutar e a nunca desistir dos meus objetivos. Obrigada por serem o meu porto seguro e por caminharem comigo em cada etapa desta jornada.

Aos meus amigos, pelo companheirismo, pelas conversas que aliviaram os momentos de maior ansiedade e pressão, e por estarem sempre presentes nos altos e baixos desta caminhada.

A todos vocês, o meu mais sincero obrigada.

Resumo

Introdução: A cirrose hepática representa o estadio final de qualquer doença hepática crônica, afetando mais de 120 milhões de pessoas em todo o mundo, e está associada a uma importante taxa de morbimortalidade relacionada com o desenvolvimento de hipertensão portal e complicações. As principais etiologias incluem a doença hepática esteatósica associada a disfunção metabólica, a doença hepática alcoólica e as hepatites B e C. A cirrose evolui entre dois estadios principais: a fase compensada e a fase descompensada, sendo esta transição o fator prognóstico mais importante, com uma redução da sobrevivência média de 10-12 anos para menos de 2 anos. Na última década, avanços na investigação têm permitido uma melhor compreensão dos mecanismos de descompensação, sendo o grande objetivo atual a detecção precoce da doença, a prevenção da primeira e subseqüentes descompensações e a promoção da recompensação hepática.

Objetivos: A presente dissertação tem como objetivo uma revisão da literatura sobre as alternativas terapêuticas atuais e futuras da cirrose hepática capazes de bloquear a transição da fase compensada para a fase descompensada. E, adicionalmente, caso ocorra a descompensação, serem eficazes tanto no tratamento desta, como na possibilidade de travar futuras descompensações, contribuindo para uma eventual recompensação hepática.

Metodologia: Este artigo de revisão bibliográfica tem por base a análise e sistematização das novas estratégias terapêuticas na cirrose hepática. A dissertação foi elaborada com base em artigos científicos indexados nas bases de dados eletrônicas *PubMed*, *ScienceDirect* e *Google Scholar*, recorrendo às palavras-chave posteriormente mencionadas. Como pré-seleção, foram incluídos, apenas, artigos escritos em inglês, publicados nos últimos 15 anos, e cuja temática fosse concordante com a nossa, tendo por base o título e o resumo. Subsequentemente, os textos completos desses artigos foram analisados para identificar e incorporar nesta dissertação os estudos com maior relevância para a exploração deste tema. Além disso, quando pertinente, foram consultadas as referências bibliográficas citadas nos artigos resultantes da pesquisa. Assim, foram selecionados e analisados 89 artigos.

Discussão: A abordagem inicial da cirrose foca-se na prevenção da progressão da fibrose através do tratamento da etiologia subjacente. No entanto, as opções terapêuticas para doentes com fibrose avançada permanecem limitadas, sendo que os beta-bloqueadores não seletivos continuam a ser a única classe aprovada para a prevenção da descompensação. Face a esta lacuna terapêutica, diversas abordagens promissoras, incluindo estatinas, antifibróticos, anticoagulantes, aspirina, antagonistas do sistema renina-angiotensina-aldosterona, albumina e moduladores do eixo intestino-fígado, têm sido investigadas em ensaios pré-clínicos e clínicos. Contudo, são necessários

mais estudos para comprovar a sua eficácia e segurança antes da sua implementação na prática clínica.

Conclusão: Apesar dos avanços na abordagem terapêutica, a cirrose hepática continua a representar um desafio clínico complexo. No futuro, é essencial que novos estudos se concentrem na melhoria da estratificação do risco e no desenvolvimento de estratégias mais eficazes na prevenção e tratamento das suas complicações, de forma a modificar a história natural da doença e melhorar o atual paradigma dos doentes.

Palavras-chave: Cirrose Hepática; Descompensação; Hemorragia Aguda Varicosa; Hipertensão Portal; Ascite; Encefalopatia Hepática; Carcinoma Hepatocelular; Endoscopia; Hospitalização; Mortalidade

Abstract

Introduction: Liver cirrhosis represents the final stage of chronic liver disease, affecting more than 120 million people worldwide. It is associated with significant morbidity and mortality due to the development of portal hypertension and its complications. The main etiologies include metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, alcoholic liver disease and hepatitis B and C. Cirrhosis progresses through two main stages: the compensated and decompensated phases. The transition between these stages is the most critical prognostic factor, reducing average survival from 10–12 years to less than 2 years. Over the past decade, advances in research have improved the understanding of decompensation mechanisms, with the primary current objective being the early detection of the disease, the prevention of initial and subsequent decompensations, and the promotion of cirrhosis recompensation.

Objectives: This dissertation aims to review the current and emerging therapeutic approaches for liver cirrhosis that may prevent the progression from the compensated to the decompensated stage. Furthermore, in cases where decompensation occurs, these therapies should not only be effective in managing it, but also in preventing future episodes, thereby potentially contributing to hepatic recompensation.

Methodology: This literature review is based on the analysis and systematization of emerging therapeutic strategies for liver cirrhosis. The dissertation was developed using scientific articles indexed in the electronic databases PubMed, ScienceDirect and Google Scholar, employing the keywords mentioned below. For the pre-selection, only articles written in English, published within the last 15 years, and whose topic fell within the scope of this research —based on their title and abstract—were included. Following this, the full texts of these articles were analyzed to identify and incorporate the most relevant studies for the exploration of this topic. Additionally, when deemed appropriate, the references cited in the selected articles were also consulted. As a result, 89 articles were selected and analyzed.

Discussion: The initial approach to cirrhosis focuses on preventing fibrosis progression by treating the underlying etiology. However, therapeutic options for patients with advanced fibrosis remain limited, with non-selective beta-blockers being the only approved class for preventing decompensation. Given this therapeutic gap, several promising approaches—such as statins, antifibrotics, anticoagulants, aspirin, renin-angiotensin-aldosterone system antagonists, albumin, and modulation of the gut-liver axis—have been investigated in preclinical and clinical trials. Nonetheless, further studies are required to confirm their efficacy and safety before their integration into clinical practice.

Conclusion: Despite advances in therapeutic approaches, liver cirrhosis remains a complex clinical challenge. Moving forward, it is essential for future studies to focus on improving risk stratification

and developing more effective strategies for preventing and treating its complications, with the aim of modifying the disease's natural history and enhancing patient outcomes.

Keywords: Liver Cirrhosis; Decompensation; Acute Variceal Bleeding; Portal Hypertension; Ascites; Hepatic Encephalopathy; Hepatocellular Carcinoma; Endoscopy; Hospitalization; Mortality

Lista de Abreviaturas

AASLD- *American Association for the Study of Liver Diseases*

ACLF- *Acute-on-Chronic Liver Failure*

AGA- *American Gastroenterological Association*

ALD- Doença Hepática Alcoólica

AVKs- Antagonistas da Vitamina K

BBNS- β -bloqueadores não seletivos

BH- Biópsia Hepática

BRAs- Bloqueadores dos Recetores da Angiotensina

CAID- Disfunção Imunológica Associada à Cirrose

CH- Cirrose Hepática

CHC- Carcinoma Hepatocelular

COX-2- Enzima Ciclo-oxigenase-2

DALY- *Disability-Adjusted Life Year*

DHC- Doença Hepática Crónica

DHCac- Doença Hepática Crónica Avançada compensada

DM2- Diabetes *Mellitus* tipo 2

EASL- *European Association for the Study of the Liver*

EDA- Endoscopia Digestiva Alta

EH- Encefalopatia Hepática

ESGE - *European Society of Gastrointestinal Endoscopy*

ET- Elastografia Transitória

HBPM- Heparina de Baixo Peso Molecular

HDA- Hemorragia Digestiva Alta

HP- Hipertensão Portal

HPCS- Hipertensão Portal Clinicamente Significativa

IMC- Índice de Massa Corporal

IECAs- Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina

INR- *International Normalized Ratio*

G-CSF- Fator Estimulante da Formação de Colónias de Granulócitos

GLP-1- Peptídeo-1 Semelhante ao Glucagon

GPVH- Gradiente de Pressão Venosa Hepática

MASH- Esteatohepatite Associada a Disfunção Metabólica

MASLD- Doença Hepática Esteatósica associada a Disfunção Metabólica

MRE- Elastografia por Ressonância Magnética
PEB- Peritonite Bacteriana Espontânea
PPAR- Recetor Ativado por Proliferador de Peroxissomas
RMN- Ressonância Magnética Nuclear
SRAA- Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona
TC- Tomografia Computorizada
TGF1- Fator de Crescimento Transformador $\beta 1$
TIPS- *Shunt* Porto-Sistémico Intrahepático Transjugular
TLR-4- *Toll-like Receptor 4*
TMF- Transplante de Microbiota Fecal
TVP- Trombose da Veia Porta
VCTE- Elastografia Transitória Controlada por Vibração
VHB- Vírus da Hepatite B
VHC- Vírus da Hepatite C
VHD- Vírus da Hepatite D
vWF-Ag- Antígeno do Fator de Von Willebrand

Índice

Agradecimentos.....	i
Resumo	ii
Abstract.....	iv
Lista de Abreviaturas.....	vi
Lista de Figuras	x
1. Introdução	1
2. Epidemiologia	3
3. História Natural da Doença	4
4. Abordagem do doente com Cirrose Hepática compensada.....	5
4.1. Avaliação e Estratificação do Risco de Descompensação	5
4.1.1. Métodos invasivos	5
4.1.1.a. Gradiente de Pressão Venosa Hepática	5
4.1.1.b. Biopsia Hepática	5
4.1.1.c. Endoscopia Digestiva Alta	6
4.1.2. Métodos não invasivos	7
4.1.2.a. Elastografia Hepática e Esplénica	7
4.1.2.b. Marcadores séricos de fibrose	8
4.1.2.c. Métodos imagiológicos.....	9
4.2. Terapêutica dos Sintomas	9
4.3. Prevenção da Progressão e da Primeira Descompensação	10
4.3.1. Supressão do Fator Etiológico	10
4.3.2. Terapêutica Farmacológica.....	12
4.3.2.a. β -bloqueadores não seletivos.....	13
4.3.2.b. Estatinas	14
4.3.2.c. Antifibróticos.....	15
4.3.2.d. Anticoagulantes	16
4.3.2.e. Aspirina	17
4.3.2.f. Antagonistas do Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona	17
4.3.2.g. Outros potenciais fármacos.....	18
5. Abordagem do doente com Cirrose Hepática Descompensada	19
5.1. Hemorragia Digestiva Aguda.....	19
5.2. Ascite e Peritonite Bacteriana Espontânea	22
5.3. Encefalopatia Hepática	25
5.4. Inflamação sistémica de origem intestinal e CAID como alvos terapêuticos	26
6. A Trombose da Veia Porta.....	28
7. A Nutrição na Doença Hepática Crónica	30
8. Estratégias de Recompensação Hepática	33
9. Conclusão	36
Bibliografia	37
Anexos	44

Lista de Tabelas

Tabela I: Testes séricos utilizados no diagnóstico de Cirrose Hepática e Hipertensão Portal.....44

Tabela II: Tratamentos alternativos na abordagem da Encefalopatia Hepática.....45

Lista de Figuras

Figura 1: Curso natural da doença hepática crónica avançada compensada.....	46
Figura 2: Relação entre o valor do gradiente de pressão venosa hepática e a sua tradução clínica na doença hepática crónica avançada compensada.....	47
Figura 3: Algoritmo para a determinação não invasiva de doença hepática crónica avançada compensada e hipertensão portal clinicamente significativa.....	48

1. Introdução

A cirrose hepática (CH) resulta da lesão e inflamação crónica do fígado e corresponde a uma entidade histológica definida por fibrose difusa e regeneração nodular com distorção da arquitetura hepática. Esta consiste no estadio final de qualquer doença hepática crónica (DHC).^{1,2}

A CH é uma importante condição associada a elevadas taxas de mortalidade e morbilidade. Segundo dados de 2017, estima-se que em todo o mundo existam cerca de 112 milhões de casos de cirrose compensada e 10,6 milhões de casos de cirrose descompensada, correspondendo à 11ª causa de morte e à 15ª causa de anos de vida perdidos ajustados à incapacidade (DALY - *Disability-Adjusted Life Year*).^{3,4} Em Portugal, a CH e as DHCs foram responsáveis por 0,9% de todas as mortes ocorridas em 2017 (1,5% nos homens e 0,4% nas mulheres).⁵

A CH surge como resultado de diversas etiologias, sendo a doença hepática alcoólica (ALD), as hepatites B e C e a doença hepática esteatósica associada a disfunção metabólica (MASLD) as mais comuns.³ Por um lado, nos últimos anos, o aumento da cobertura vacinal contra o vírus da hepatite B (VHB) e as elevadas taxas de cura da hepatite C, contribuíram para a redução da mortalidade por estes agentes, a nível global. Por outro lado, a CH associada à MASLD tem aumentado, em paralelo com a epidemia da obesidade e da diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), assim como a associada ao alcoolismo.^{1,3}

A CH inclui diferentes estadios, nomeadamente, assintomáticos, a cirrose compensada (normalmente, mais prolongada no tempo), e sintomáticos, a cirrose descompensada (caracterizada por uma evolução mais rápida e que acresce um risco significativo de mortalidade). A CH descompensada caracteriza-se pelo aparecimento de complicações, sendo de destacar a ascite, a hemorragia digestiva e a encefalopatia hepática (EH).^{1,6}

É de realçar que, dada a dificuldade de identificação do ponto de transição de fibrose hepática severa para cirrose propriamente dita, na Reunião de Baveno VI, realizada em 2015, surgiu um novo termo denominado de “Doença Hepática Crónica Avançada Compensada (DHCAC)” ou “Cirrose Compensada”.⁷ Isto porque, o curso natural da doença é determinado, principalmente, pelo aumento progressivo da hipertensão portal (HP), responsável pelas complicações mais severas da CH. A HP é definida como um aumento da pressão venosa portal (> 5mmHg), sendo que um gradiente superior a 10 mmHg é sinónimo de hipertensão portal clinicamente significativa (HPCS). Os doentes com DHCAC que desenvolvem HPCS apresentam maior risco de descompensação.^{7,8}

No entanto, se tradicionalmente, a progressão de cirrose compensada para descompensada era comparável a irreversibilidade, deparamo-nos agora com um novo conceito, o de recompensação hepática.⁹

Na última década, muitos têm sido os progressos para uma melhor compreensão dos mecanismos que conduzem à descompensação, bem como, na procura de estratégias que previnam ou adiem a história natural desta doença.¹⁰ Atualmente, o grande objetivo é identificar precocemente a DHC e prevenir a primeira descompensação. E, se o doente descompensa, prevenir futuras descompensações e alcançar a recompensação. As opções de tratamento para os doentes com fibrose hepática avançada são limitadas e a única classe farmacológica aprovada para a prevenção da descompensação continua a ser a dos β -bloqueadores não seletivos (BBNS).^{10,11} Contudo, estão a ser investigadas várias opções farmacológicas, tanto em ensaios pré-clínicos como clínicos.

Sabemos que, à medida que a HP progride, a translocação bacteriana, em razão de uma barreira intestinal danificada e permeável, resulta em endotoxemia, inflamação sistémica e disfunção imunológica associada à cirrose (CAID). Consequentemente, a inflamação sistémica e a CAID tornaram-se alvos para terapêuticas inovadoras na prevenção da primeira descompensação.⁸

Neste contexto, é fundamental a emergência de novas terapêuticas para a gestão da cirrose, tanto na prevenção da primeira descompensação como de futuras descompensações, de forma a travar a história natural da mesma e melhorar o atual padrão clínico.

2. Epidemiologia

As doenças hepáticas representam uma importante causa de morbimortalidade a nível mundial, sendo responsáveis por mais de dois milhões de mortes por ano - cerca de um milhão por CH e um milhão por hepatite vírica e carcinoma hepatocelular (CHC)-, o que corresponde a 4% de todas as mortes.^{4,5} Aproximadamente, dois terços das mortes relacionadas com o fígado ocorrem em homens. Este importante impacto deve-se, fundamentalmente, à soma das complicações associadas à CH.⁴

A CH é mais frequente no sexo masculino (54–60% dos casos), com uma idade média ao diagnóstico entre os 59 e os 64 anos. Contudo, tem-se verificado um aumento do número de casos em faixas etárias mais jovens.¹²

Atualmente, a CH representa a 10.^a principal causa de morte em África; a 9.^a no Sudeste Asiático e na Europa; e a 5.^a no Mediterrâneo Oriental.⁴ Além disso, a CH é, também, uma importante causa de incapacidade, representando a 15.^a principal causa de DALY. O maior impacto regista-se nos jovens com idades compreendidas entre os 25 e os 49 anos e representa a 12.^a principal causa de DALY nesta faixa etária.⁴

Nos últimos anos, tem-se verificado uma mudança de paradigma no que concerne aos fatores de risco subjacentes à etiologia da CH. Tradicionalmente, a hepatite vírica, principalmente as hepatites B e C, correspondia à principal etiologia. Contudo, o aumento da prevalência de obesidade e de distúrbios metabólicos tem impulsionado a incidência de MASLD, enquanto, paralelamente, as medidas de saúde pública, como a vacinação e o uso generalizado de terapêutica específica antivírica, contribuíram para a diminuição dos casos relacionados com a hepatite vírica.^{3,4} Num estudo norte-americano com 68673 doentes da *Veterans Administration* (2020-2021), as causas de CH foram: hepatite C (24%), ALD (27.9%), hepatite C associada a ALD (17.4%), MASLD (25,9%) e outras causas (3.7%).¹³

Em Portugal, os dados mais recentes, datados de 2017, demonstram que, por um lado, a etiologia alcoólica continua a representar uma importante causa de CH no País. Por outro lado, os casos relacionados com as hepatites víricas têm vindo a revelar uma tendência decrescente, em concordância com o observado a nível global.⁵

3. História Natural da Doença

A história natural da cirrose hepática é variável, mas caracterizada por um *continuum* desde uma fase silenciosa, assintomática e compensada, progredindo até uma fase sintomática e descompensada e, eventualmente, até à morte. Com o avançar da doença, desenvolvem-se alterações arquitetônicas hepáticas, HP, inflamação sistêmica e alterações hemodinâmicas que impulsionam o risco de descompensação.^{6,10}

A HP é a responsável pelas principais complicações, derivada quer das alterações estruturais hepáticas como da disfunção endotelial sinusal. Desta forma, interfere com a circulação esplâncnica e sistêmica, com consequente vasodilatação e a formação de vasos colaterais portossistêmicos, originando uma circulação hiperdinâmica.^{6,11}

A interação complexa entre múltiplos fatores predisponentes e precipitantes, como a infecção bacteriana, o álcool, os fármacos hepatotóxicos ou a própria lesão contínua causada pelos fatores etiológicos, potenciam um estadio descompensado, com possibilidade de progressão para a *acute-on-chronic liver failure* (ACLF), com elevada taxa de mortalidade.^{6,10,11}

Em doentes com CH, a descompensação representa um importante ponto de viragem relativamente à qualidade de vida, necessidade de hospitalização e mortalidade.¹⁰ Por conseguinte, a primeira descompensação assinala uma drástica redução na taxa de sobrevivência média destes doentes, de 10-12 anos para 1-2 anos.^{10,11} A ascite corresponde, frequentemente, ao primeiro sinal de descompensação.^{10,11} A morbimortalidade observada resulta, principalmente, das complicações decorrentes da HPCS e do CHC.¹¹

Contudo, atualmente, dado o fundamento de que a fibrose hepática é uma condição dinâmica, é reconhecido que a reversão da DHCAc é possível quando os fatores etiológicos são prontamente suprimidos. De forma similar, a primeira descompensação não reflete obrigatoriamente um ponto de não retorno na evolução natural da doença, sendo a “recompensação hepática” um conceito emergente (Figura 1).¹⁰

4. Abordagem do doente com Cirrose Hepática compensada

4.1. Avaliação e Estratificação do Risco de Descompensação

A avaliação e estratificação do risco do doente com DHC firma-se em dois pilares auxiliares de diagnóstico: os métodos invasivos – medição do Gradiente de Pressão Venosa Hepática (GPVH), Biópsia Hepática (BH) e Endoscopia Digestiva Alta (EDA) - e os métodos não invasivos – Elastografia hepática e esplénica, biomarcadores séricos de fibrose e métodos imagiológicos. Embora os métodos invasivos continuem a representar o *gold standard* na avaliação destes doentes, os métodos não invasivos converteram-se numa arma fundamental no estadiamento, com particular destaque para a previsão do risco de HPCS e/ou descompensação.

4.1.1. Métodos invasivos

4.1.1.a. Gradiente de Pressão Venosa Hepática

É importante relembrar que a maioria das complicações da CH são condicionadas pela HP, sendo fundamental a sua determinação. Assim, o *gold standard* na avaliação da HP corresponde à medição do GPVH, que representa a diferença entre a pressão da rede capilar sinusoidal hepática (*wedged hepatic venous pressure*) e a pressão venosa hepática livre (*free hepatic venous pressure*).^{11,14}

Este método é considerado uma técnica segura, sem contraindicações absolutas, com possibilidade de realização de biópsia hepática no mesmo procedimento. Contudo, é invasivo e de difícil aplicabilidade, o que limita a sua utilização na prática clínica, pelo que vários autores o associam, de forma crescente, a um método de investigação.¹⁵

Os valores do GPVH considerados normais variam entre 2 e 5 mmHg. Valores superiores a 5 mmHg e a 10 mmHg indicam, respetivamente, HP sinusoidal e HPCS, sendo que este último enquadra o doente num estado de elevado risco para o desenvolvimento de complicações. Acima de 12 mmHg existe um particular risco de hemorragia digestiva aguda (HDA) varicosa (Figura 2).^{9,15,16}

Assim, o GPVH é um importante marcador de prognóstico da CH, objetivando-se uma melhoria quando este diminui e um agravamento quando este aumenta.^{11,15} Por cada aumento de 1 mmHg acima dos 10 mmHg, o risco de descompensação a 2 e 4 anos aumenta 11%.¹⁴

4.1.1.b. Biópsia Hepática

A BH é considerada o *gold standard* no diagnóstico da DHC, nomeadamente, na avaliação da fibrose hepática. Contudo, quando isolada e sem associação ao GPVH, revela-se insuficiente para aferir a HP, o que representa uma desvantagem significativa na previsão de futuras

complicações.^{11,17} Ainda assim, a observação histológica de septos fibrosos espessos e nódulos pequenos estão associados à HPCS e a um risco acrescido de descompensação.^{10,14}

A utilização da BH reduziu drasticamente nos últimos 10 anos, no seguimento da investigação e validação de outros métodos de diagnóstico alternativos, não invasivos, e com surpreendente capacidade diagnóstica. Contudo, continua a ser uma ferramenta crucial em determinadas circunstâncias: coexistência de potenciais fatores etiológicos e identificação de determinadas características histológicas, passíveis de condicionar a estratégia terapêutica do doente.¹⁵

Atualmente, a condição que mais frequentemente requer a realização de BH consiste na diferenciação entre hepatite alcoólica severa e cirrose alcoólica descompensada, pois não existem sinais clínicos específicos ou métodos não invasivos que permitam diferenciar as duas entidades.^{14,15} Acrescenta-se, ainda, que a BH pode ser utilizada nos casos em que existe suspeita de CH e a etiologia é desconhecida, na suspeita de DHCA por MASLD e na DHC colestática e autoimune.¹⁵

A BH é passível de ser executada por via transjugular ou percutânea, sendo as amostras histológicas, fornecidas pelas duas vias, semelhantes. No entanto, a primeira apresenta a vantagem de poder ser realizada concomitantemente a medição do GPVH.^{14,15} Este método é invasivo, caro e não está amplamente disponível, sendo restrito a centros especializados.¹⁴

4.1.1.c. Endoscopia Digestiva Alta

Apesar dos avanços terapêuticos, a HDA por varizes gastroesofágicas é uma das complicações mais graves associadas à CH. O diagnóstico precoce das varizes com risco hemorrágico é crucial. A EDA representa o *gold standard* no diagnóstico das varizes gastroesofágicas e na identificação das varizes de alto risco.¹⁵

Até 2015, o rastreio endoscópico de varizes gastroesofágicas era recomendado em todos os doentes com diagnóstico de CH, apesar de este ser um exame invasivo, dispendioso e não isento de riscos.¹⁵ No entanto, a Reunião de Baveno VI introduziu critérios, com base na análise de métodos não invasivos, que permitem, em certas situações, evitar a realização de EDA. Nos últimos 10 anos, surgiram evidências robustas de que estes métodos, como a elastografia transitória (ET), são úteis tanto na estratificação do risco de presença de varizes, de presença de varizes de alto risco e na avaliação da necessidade de tratamento específico em doente com DHCAc.^{15,18}

Assim, tendo por base um risco de 5% de varizes que requerem tratamento profilático não serem detetadas, a Reunião de Baveno de 2015 recomendou a não realização de EDA caso se cumprissem os seguintes critérios: contagem de plaquetas normal ($> 150 \times 10^9/L$) e medição da rigidez hepática por ET < 20 kPa.⁷

Para além disso, na Reunião de Baveno VII, foi acrescentado que doentes que não cumpram estes critérios, e que não sejam candidatos a BBNS, devem realizar elastografia esplénica, sendo

que valores ≤ 40 kPa predizem baixa probabilidade de varizes de alto risco, pelo que a EDA pode ser evitada.⁹ Caso não se verifiquem todas estas condições, o doente deve ser submetido a EDA.⁹ Vários estudos comprovam a segurança desta prática e reforçam o seu potencial de prevenir EDA desnecessárias.¹⁵ Uma meta-análise de 28 estudos, que analisaram a eficácia dos critérios de Baveno VI, demonstrou um valor preditivo negativo de 99%, na exclusão de varizes de alto risco.¹⁹

Mas, é importante realçar que esta medida deve ser aplicada, somente, a casos de DHCA compensada e, se descompensada, deve ser sempre realizada EDA, independentemente da contagem de plaquetas e do resultado da ET.¹⁵

4.1.2. Métodos não invasivos

4.1.2.a. Elastografia Hepática e Esplénica

Os testes não invasivos são, atualmente, utilizados como alternativas na deteção de HP em doentes com CH. A elastografia, tanto para avaliar a rigidez hepática como a esplénica, é amplamente aplicada. Nas demais modalidades, a ET controlada por vibração (VCTE, FibroScan®) mostra boa correlação com o GPVH e permite discriminar entre doentes com e sem HPCS. Outras modalidades de elastografia como a *point shear wave elastography* e a *bidimensional shear wave elastography* mostram resultados semelhantes, embora com menor evidência.^{11,14}

O Consenso de Baveno VII estabelece que valores na medição da rigidez hepática por ET < 10 kPa, na ausência de outros sinais clínicos/imagiológicos, exclui DHCAc (com risco negligenciável inferior a 1% de descompensação e morte nos 3 anos seguintes); valores entre 10-15 pKa sugerem DHCAc; e valores > 15 kPa são altamente sugestivos de DHCAc.⁹

Assim, Baveno VII implementou a “Regra dos Cinco” (10-15-20-25 kPa) como uma referência para determinar a rigidez hepática, avaliada por ET, associando-se a um risco progressivamente maior de descompensação e morte hepática (Figura 3).^{9,11}

Não obstante, em determinadas condições (como inflamação, congestão venosa, colestase e processos neoplásicos infiltrativos) e as refeições podem sobrestimar o valor da ET, pelo que estes resultados deverão ser interpretados com cautela e a sua repetição ou complementaridade com marcadores séricos de fibrose estabelecidos pode ser necessária.^{9,15} Uma diminuição clinicamente significativa no valor da medição por ET hepática ($\geq 20\%$ associada a ET < 20 pKa ou qualquer diminuição se < 10 pKa) correlaciona-se com um menor risco de descompensação e morte.⁹

Adicionalmente, se, por um lado, valores inferiores a 15 kPa aliados a uma contagem de plaquetas $\geq 150 \times 10^9/L$, excluem HPCS, por outro lado, valores ≥ 25 kPa estão estreitamente relacionados com HPCS (valor preditivo positivo $> 90\%$), independentemente da contagem plaquetária, principalmente se etiologia vírica, alcoólica e na MASLD com índice de massa corporal (IMC) < 30 kg/m².^{9,14} É de salientar que, em casos de MASLD e obesidade, este limiar apresenta

menor valor preditivo positivo, pois um IMC aumentado, particularmente se $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, está independentemente associado a medições superiores da rigidez hepática, o que afeta a sua interpretação.¹⁴ Assim, o modelo “ANTICIPATE-NASH”, que considera a rigidez hepática, a contagem de plaquetas e o IMC, tem sido proposto e validado.^{9,11,20}

A elastografia por ressonância magnética (MRE) é, também, uma alternativa na avaliação da rigidez hepática. Valores médios superiores a 3,0 kPa são compatíveis com fibrose e superiores a 5,0 kPa indicam fibrose avançada ou cirrose. Este método apresenta elevada reprodutibilidade e é utilizado no diagnóstico, estadiamento e monitorização da evolução da DHC e da resposta ao tratamento.^{11,15} No entanto, este exame ainda não foi amplamente estudado no contexto específico da HP e os dados são insuficientes para estabelecer valores de referência que excluam ou confirmem HPCS.¹⁵

A medição da rigidez esplénica surgiu recentemente como um parâmetro adicional valioso, fortemente associado à HP.¹¹ Dado que o fluxo sanguíneo esplénico é drenado pela veia esplénica e sistema venoso porta, a rigidez do baço tanto reflete a resistência hepática causada pela fibrose, como pode captar fatores dinâmicos como a vasoconstrição (pré)sinusoidal e a congestão do fluxo portal, o que constitui uma preciosa vantagem relativamente à ET hepática que se baseia, principalmente, no componente da resistência intra-hepática.^{14,21} A avaliação da rigidez esplénica auxilia na estratificação não invasiva do risco de HPCS (se $< 21 \text{ kPa}$ exclui HPCS e se $\geq 40 \text{ kPa}$ sugere HPCS) e de varizes de alto risco (como referido no tópico anterior).^{9,11,14}

4.1.2.b. Marcadores séricos de fibrose

Estudos analíticos simples são utilizados, desde longa data, no diagnóstico e prognóstico da DHC.^{14,15} O *score* Child-Pugh, que combina marcadores de função hepática (albumina, bilirrubina e tempo de protrombina) com variáveis clínicas (ascite e encefalopatia) é amplamente utilizado no estadiamento e prognóstico destes doentes.¹⁴

Os testes séricos, incluindo marcadores diretos e indiretos de remodelação da matriz extracelular, foram desenvolvidos para estadiar a fibrose, diagnosticar CH, detetar HP e prever o prognóstico na DHCAc (Tabela I). Embora bem validados para o diagnóstico da CH, estes testes não são tão eficazes, isoladamente, na identificação de HPCS, essencial na estratificação do risco.¹⁴ A contagem de plaquetas (marcador indireto) é muito utilizada, em combinação com ET, na deteção de HP, uma vez que a trombocitopenia é frequentemente documentada na CH.^{14,15}

Mais recentemente, dado que o antigénio do fator de von Willebrand (vWF-Ag) está elevado na CH, surgiu o rácio vWF-Ag/plaquetas (VITRO) que demonstrou estar relacionado com o GPVH e a HPCS na DHCAc e é um indicador de mortalidade e descompensação.¹⁴

O score MELD, fundamentado em variáveis simples (bilirrubina, INR - *international normalized ratio* -, creatinina e sódio) é útil na previsão da mortalidade a curto prazo, priorizando doentes para transplante hepático. Outros testes não invasivos, como o *Enhanced Liver Fibrosis Test* e o *Fibrotest* mostram potencial, mas a sua utilidade é limitada, pois carecem de validação em amplas amostras populacionais.¹⁵

4.1.2.c. Métodos imagiológicos

Os métodos de imagem podem ser úteis na avaliação do grau de fibrose e da probabilidade de HPCS. A ecografia é, frequentemente, o primeiro método imagiológico utilizado. Os sinais ecográficos incluem alterações na morfologia hepática e sinais de HP, apresentando alta especificidade, mas baixa sensibilidade, o que limita a sua aplicação isolada.^{11,15}

Entre os sinais ecográficos, a nodularidade da superfície hepática, que pode ser quantificada através de *softwares* próprios, é o sinal mais específico. Sinais característicos de HP incluem colaterais portossistêmicas e inversão de fluxo da veia porta. Ademais, a presença de esplenomegalia, dilatação dos vasos venosos portais e alterações das veias hepáticas, avaliadas por Doppler, podem também ser sugestivas.^{11,15}

A maioria dos sinais mencionados podem ser, igualmente, identificados através de outros métodos de imagem, como a tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética nuclear (RMN).¹⁵

4.2. Terapêutica dos Sintomas

A CH está associada a diversos sintomas inespecíficos, destacando-se as câibras musculares (com uma prevalência 64%), o prurido (39%), a má qualidade do sono (63%) e a disfunção sexual (53%).¹² Devido à associação a um declínio da qualidade de vida, a sua abordagem é fundamental.

Relativamente às câibras musculares, o ensaio clínico randomizado de Tapper *et al.*, que incluiu 82 doentes, demonstrou que o sumo de *pickles*, reduziu significativamente a gravidade das câibras, durante o período de seguimento de 28 dias, comparativamente à água, e não se associou a qualquer efeito lateral.²² Outra opção terapêutica inclui a suplementação com taurina. Vidot *et al.*, num ensaio clínico randomizado, duplamente cego, concluíram que a suplementação oral com 2g de taurina por dia resulta numa redução clinicamente significativa na frequência, duração e intensidade das câibras musculares, em comparação com o placebo. Ademais, também não se registaram efeitos laterais.²³

A colestiramina, numa dose de 4 a 16 g por dia, é considerada uma terapêutica de primeira linha no tratamento do prurido, dado o seu perfil de segurança. No entanto, a evidência que suporta esta prática é escassa.¹² Também o recurso a cremes hidratantes pode auxiliar no controlo do prurido.¹²

No que respeita às perturbações do sono, as medidas de higiene do sono, como a melhoria do ambiente, as técnicas de relaxamento e a limitação do consumo de cafeína, são essenciais na sua abordagem.¹² Ademais, um ensaio clínico randomizado com duração de 10 dias que incluiu 35 doentes, inferiu que a hidroxizina, na dose de 25 mg, administrado à noite, está associada a uma melhoria significativa da qualidade do sono, em comparação com o placebo.²⁴

No contexto da disfunção sexual, a cessação do consumo de álcool e de tabaco está associada a melhorias na função sexual.¹² Adicionalmente, a utilização de tadalafil, na dose de 10 mg, parece constituir uma opção terapêutica eficaz. Um ensaio clínico randomizado, que abrangeu 140 homens, demonstrou que o fármaco não só melhorou a função erétil com base no autorrelato dos doentes, quando comparado com o placebo, como, também, contribuiu para a redução dos níveis de ansiedade e depressão e para a melhoria da qualidade de vida.²⁵

4.3. Prevenção da Progressão e da Primeira Descompensação

4.3.1. Supressão do Fator Etiológico

A remoção do(s) fator(es) etiológico(s) que causou(aram) a lesão hepática é um pilar fundamental na abordagem da CH. Esta é eficaz na prevenção da progressão da DHC e da descompensação, na redução da incidência de CHC e na melhoria da sobrevivência nos casos de doença compensada, com possibilidade, inclusivamente, de induzir a regressão na cirrose estabelecida. Em casos de doença descompensada, os resultados são menos promissores e dependem, possivelmente, de outros fatores como o estadio da doença hepática no momento da remoção do fator etiológico. No entanto, salienta-se a importância de iniciar o tratamento etiológico, em qualquer grau de doença hepática, o mais precocemente possível.^{10,26,27}

Na Reunião de Baveno VII, é definida a remoção/supressão do fator etiológico primário como a resposta vírica sustentada em doentes com infeção pelo vírus da Hepatite C (VHC), a supressão do VHB na ausência de co-infeção pelo vírus da Hepatite D (VHD) em doentes com infeção crónica pelo VHB e a abstinência alcoólica em casos de ALD. Porém, o impacto desta abordagem encontra-se menos estabelecida noutras causas de DHC.⁹

Ainda assim, após a eliminação do fator etiológico (como, por exemplo, o VHC), o excesso de peso/obesidade, a diabetes, a dislipidemia e o consumo alcoólico são importantes fatores que contribuem para a progressão da doença hepática e descompensação, pelo que devem ser sempre equacionados em todos os doentes.⁹

Esta abordagem conduz a reduções potencialmente significativas do GPVH, na maioria dos doentes, com consequente diminuição substancial do risco de descompensação. Contudo, a percentagem ideal de redução absoluta do GPVH necessária para diminuir a descompensação hepática em doentes com DHCac e HPCS ainda não se encontra estabelecida.⁹

De um modo geral, e considerando que a obesidade é um preditor independente da descompensação da CH, as modificações do estilo de vida desempenham um papel fundamental na prevenção da progressão da DHC de qualquer etiologia. A atividade física oferece benefícios como a prevenção da sarcopenia e perda de peso. Embora a segurança do exercício físico em doentes com HP sem terapêutica com BBNS possa constituir uma preocupação, pelo risco de hemorragia varicosa, o estudo de Berzigotti *et al.* demonstrou que mudanças no estilo de vida, incluindo dieta e exercício, reduzem o peso corporal e a pressão portal sem causar descompensação hepática. Neste estudo, 42% dos participantes obtiveram uma redução significativa da pressão portal após 16 semanas de intervenção.^{11,28} Para além disso, também o consumo de álcool é um preditor independente da descompensação da CH, pelo que a sua abstinência está recomendada em todos os doentes.²⁹

Existem também intervenções etiológicas específicas que demonstram eficácia na prevenção da descompensação hepática.

No contexto da CH de etiologia vírica, na Hepatite B, a descompensação hepática decorre da infeção crónica, reativação ou agudização da doença.¹¹ Segundo Samonakis *et al.*, os doentes com CH associada ao VHB apresentam menor taxa de sobrevivência em comparação com os doentes com VHC.³⁰ A co-infeção ou superinfeção com o VHC incrementa o risco de hepatite grave e de insuficiência hepática.¹¹

Estudos demonstram que a terapia antivírica reduz a descompensação hepática e o desenvolvimento de CHC em doentes com VHB e VHC. Nos doentes com CH descompensada por VHB e ascite, a supressão vírica resulta na regressão da ascite em cerca de 80% dos casos em 60 meses. No caso do VHC, como o tratamento com agentes antivíricos de ação direta é curativo, a erradicação do vírus pode evitar a progressão da doença para CH, com melhoria da sobrevida. No entanto, mais de 40% dos casos de infeção por VHC são diagnosticados tardiamente, em fases de fibrose avançada ou cirrose descompensada.^{2,11,27}

Para além disso, segundo Baveno VII, na ausência de cofatores, em caso de DHCaC induzida pelo VHC com resposta vírica sustentada e melhoria consistente após o tratamento, com valores na ET hepática <12 kPa e plaquetas >150x10⁹/L, os doentes podem ser dispensados da vigilância da HP, uma vez que não apresentam HPCS e correm um risco negligenciável de descompensação. Contudo, a vigilância do CHC deve ser mantida.⁹

Os doentes com CH de etiologia alcoólica apresentam maior risco de descompensação em comparação com outras etiologias. A abstinência alcoólica corresponde ao princípio chave do tratamento da ALD e é recomendada em todos os doentes com CH. A ingestão de álcool agrava a HP, aumentando o GPVH e o fluxo sanguíneo portossistémico. Além disso, os doentes com ALD tendem a apresentar valores mais elevados de GPVH comparativamente com outras

etiologias.^{10,11,29} O estudo de Hofer *et al.* concluiu que a abstinência alcoólica não só reduz o risco de descompensação hepática (probabilidade de descompensação, aos 3 anos, de 32,4% nos abstinentes e 60% nos não abstinentes), como também diminui a mortalidade de causa hepática. Esta redução na descompensação foi documentada para diferentes níveis de gravidade da doença.³¹

No contexto da MASLD, o tratamento atual centra-se na correção dos fatores de risco modificáveis como a DM2, hipertensão arterial, dislipidemia, obesidade e apneia obstrutiva do sono, que impulsionam a doença.¹¹ Uma perda ponderal $\geq 10\%$ tem impacto positivo na esteatohepatite associada a disfunção metabólica (MASH) e regressão da fibrose.^{10,11} Contudo, num estudo de doentes com MASH submetidos a cirurgia bariátrica, a fibrose avançada persistiu em 47% dos casos, o que indica que a minimização dos fatores de risco pode não ser suficiente.³² A dieta mediterrânica, recomendada na MASLD, reduz a esteatose hepática e o risco de CHC, mesmo sem perda de peso, apesar da maioria dos estudos se focarem em doentes pré-cirróticos.¹¹

A DM2, em qualquer DHC, aumenta o risco de hospitalizações, mortalidade e complicações da cirrose, como infeções, doença renal e encefalopatia, levantando a hipótese de que um controlo glicémico rigoroso possa melhorar os resultados (embora os estudos sejam escassos).¹¹ A doença cardiovascular é a principal causa de morte na MASLD, tornando essencial o controlo da pressão arterial e dislipidemia. As estatinas, além de reduzirem a morbilidade cardiovascular, atenuam a esteatose, inflamação, fibrose e pressão portal, podendo reduzir o risco de descompensação,¹¹ como será discutido adiante.

Para doentes com causas menos comuns de DHC, a reversibilidade da fibrose hepática com modificação dos fatores de risco, é também documentada, como é o caso da hepatite autoimune, com recurso a imunossupressão.^{2,10,11} O tratamento com ácido ursodesoxicólico pode abrandar a progressão da doença e melhorar a sobrevivência nos casos de colangite biliar primária, mas é menos eficaz na promoção da regressão da fibrose.^{2,10} A flebotomia tem um papel importante na regressão da fibrose e CH em doentes com hemocromatose.^{2,10,11}

Assim, é possível concluir que mesmo os tratamentos etiológicos bem-sucedidos podem não ser totalmente capazes de impedir a progressão da doença hepática em estadios avançados, particularmente se a HPCS já se encontrar instalada. Para além disso, estas abordagens não esgotam as possibilidades de prevenção da descompensação, sendo necessário desenvolver estratégias adicionais dirigidas aos mecanismos fisiopatológicos subjacentes a esta condição.

4.3.2. Terapêutica Farmacológica

No contexto da prevenção da descompensação da DHC, a primeira abordagem corresponde, então, à supressão do(s) fator(es) etiológico(s) que causou(aram) a inflamação hepática e o

desenvolvimento da CH, enquanto a segunda abordagem se baseia no manuseamento dos fatores-chave da patogênese da descompensação e progressão da doença.

Para além dos BBNS, vários têm sido os esforços e estudos dedicados ao desenvolvimento e à aprovação de outras classes farmacológicas com o objetivo da prevenção da primeira descompensação.

4.3.2.a. β -bloqueadores não seletivos

Os BBNS (propranolol, nadolol, carvedilol) estão recomendados para o tratamento a longo prazo da hipertensão portal na DHCAC.² Estes fármacos atuam através do bloqueio dos recetores adrenérgicos β_1 , com diminuição da frequência cardíaca e débito cardíaco, e dos recetores adrenérgicos β_2 , com vasoconstrição esplâncnica e diminuição do fluxo sanguíneo porto-colateral, atenuando a resposta hiperdinâmica.^{2,11,29}

Comparando os diferentes BBNS, o carvedilol é o único que, para além de bloquear os recetores β_1 e β_2 , como o propranolol e nadolol, apresenta uma inibição α_1 adicional que promove a produção de óxido nítrico e reduz a resistência vascular intra-hepática. Em conjunto, estes efeitos hemodinâmicos potenciam a redução da HP, reduzindo o risco hemorragia varicosa e, portanto, de descompensação hepática.^{10,11,29} Assim, o carvedilol corresponde ao BBNS de eleição na cirrose compensada por se revelar mais eficaz na redução do GPVH, com maior benefício na prevenção da descompensação, apresentar melhor tolerância comparativamente a outros BBNS e melhorar a sobrevivência em doentes compensados com HPCS.⁹

Uma resposta adequada aos BBNS é considerada quando existe uma redução do GPVH para ≤ 12 mmHg ou uma redução de, pelo menos, 20% em relação ao basal, o que se associa a um risco reduzido de hemorragia recorrente, ascite, EH e morte.¹⁸

Além do já mencionado, os BBNS diminuem o risco de complicações induzidas por outros mecanismos, como, por exemplo, a redução da permeabilidade gastrointestinal e da translocação bacteriana e do aumento da atividade fagocítica dos monócitos e granulócitos após exposição a bactérias.^{2,29,33} Este dado é corroborado pelo estudo observacional de Turco *et al.* que concluiu que os doentes sem BBNS apresentaram uma maior taxa de descompensação após, pelo menos, uma infeção bacteriana, comparativamente aos doentes tratados com BBNS.³⁴

PREDESCI foi o ensaio de referência que demonstrou a utilidade dos BBNS na prevenção da descompensação na DHCAC e HPCS. Neste ensaio multicêntrico, duplamente cego, 201 doentes foram distribuídos de forma aleatória, em dois grupos, para receber BBNS (propranolol ou carvedilol) ou placebo. Após um seguimento de 37 meses, os doentes submetidos a BBNS apresentaram um risco significativamente menor de descompensação hepática, incluindo ascite, HDA e EH. A principal redução ocorreu na incidência de ascite (20% vs 9%), registando-se, também,

menor progressão para varizes de alto risco e melhoria na sobrevivência.³⁵ Este ensaio conduziu à recomendação para a utilização de BBNS em doentes com cirrose compensada associada a HPCS como forma de prevenção primária da primeira descompensação.¹¹

Ademais, os BBNS estão também indicados na prevenção primária de HDA em doentes de alto risco, o que inclui doentes com varizes grandes, varizes pequenas com sinais de alarme e varizes pequenas associadas a doença hepática grave (Child-Turcotte-Pugh C).^{11,26}

Caso existam contraindicações (como bloqueio auriculoventricular de segundo e terceiro graus, isquemia crítica dos membros e asma)¹¹ ou intolerância aos BBNS (como hipotensão, dispneia, fadiga, sintomas gastrointestinais e disfunção sexual)¹¹ e varizes de alto risco, a laqueação elástica está recomendada para prevenção do primeiro episódio de hemorragia varicosa.⁹

Embora os BBNS tenham sido extensivamente estudados e sejam amplamente utilizados, existe um interesse significativo na identificação de terapêuticas adicionais para prevenir a descompensação dada a possibilidade de contraindicação ou intolerância aos BBNS que exijam a diminuição da dose ou interrupção do fármaco.^{2,11} Por outro lado, a inclusão de outros fármacos pode oferecer efeitos aditivos ou sinérgicos, beneficiando doentes de alto risco.²

4.3.2.b. Estatinas

As estatinas são fármacos essenciais no tratamento da dislipidemia e da doença cardiovascular aterosclerótica, apresentando, também, efeitos pleiotrópicos que as tornam possíveis candidatas para o tratamento de outras patologias.²

O receio relativo à sua hepatotoxicidade tem, historicamente, limitado a sua utilização em doentes com DHC. Contudo, evidências mais recentes demonstram que os seus efeitos antifibróticos, imunomoduladores e antiangiogénicos, com melhoria da disfunção endotelial sinusal, podem reduzir a HP e limitar a progressão da doença, desmistificando o risco clínico na doença hepática avançada.^{2,10,11,27} Consequentemente, atento o benefício e a melhoria da sobrevida global, Baveno VII recomenda a utilização de estatinas em doentes com CH.⁹

Vários estudos têm incidido na relevância das estatinas na prevenção da descompensação hepática. Num estudo coorte retrospectivo de doentes com CH, predominantemente em estadios inicial (70% Child-Pugh A), que comparou doentes submetidos a tratamento com estatinas com um grupo placebo, concluiu que os primeiros apresentavam menor mortalidade e menor risco de descompensação hepática.³⁶

Uma meta-análise demonstrou que a associação entre o uso de estatinas e a redução do risco de descompensação é independente da etiologia da CH.³⁷ Outros estudos evidenciaram o benefício das estatinas na CH Child-Pugh classes A e B, mas não na C. Ou seja, um contexto clínico com algumas incertezas.²⁷

Em doentes com cirrose Child-Pugh B e C, as estatinas devem ser administradas em doses mais baixas e os doentes devem ser monitorizados regularmente pelo risco de toxicidade muscular e hepática.⁹

Por conseguinte, apesar de evidências favoráveis ao uso de estatinas na doença hepática compensada, são necessários mais estudos que comprovem a sua eficácia na prevenção da descompensação e estabeleçam os parâmetros ideais de tratamento (fármaco ideal, dose, duração e momento no decurso da doença).^{10,11} SACRED é um ensaio clínico de fase III, prospetivo, multicêntrico, duplamente cego e aleatorizado, que se encontra em curso, e pretende estudar a sinvastatina numa dose de 40 mg/dia, apresentando como *outcomes*: descompensação hepática, desenvolvimento de CHC, mortalidade e complicações associadas.³⁸

4.3.2.c. Antifibróticos

Embora, ainda, nenhum fármaco antifibrótico esteja aprovado, a última década tem sido marcada por intensos esforços no desenvolvimento de agentes candidatos, principalmente, no contexto da CH associada à MASLD.¹⁰ Estes esforços têm contribuído para a clarificação dos alvos e vias envolvidas na fibrogénese hepática.³⁹

O fator de crescimento transformador $\beta 1$ (TGF1) é um dos principais responsáveis pela ativação das células hepáticas estreladas. Assim, os anticorpos monoclonais, como o fresolimumab, atualmente em ensaio clínico de fase II, podem neutralizar todas as isoformas de TGF- β , sendo apontados como potenciais candidatos.³⁹

A galectina-3 é uma proteína necessária na ativação dos miofibroblastos e para a produção de matriz extracelular, estando associada à ativação das células hepáticas estreladas e ao CHC. A belapectina, um inibidor da galectina-3, mostrou resultados pré-clínicos encorajadores, mas controversos em ensaios clínicos.^{11,39} Um ensaio aleatorizado que estudou a belapectina em doentes com CH e HP não demonstrou benefícios significativos na alteração do GPVH ou fibrose após 52 semanas. Contudo, num subgrupo de doentes sem varizes esofágicas, a belapectina reduziu significativamente o GPVH e preveniu o aparecimento de outras varizes.⁴⁰

Os antidiabéticos demonstraram, igualmente, atividade antifibrótica através da redução do *stress* oxidativo, da inflamação e, consequentemente, da ativação das células estreladas hepáticas, como é o caso da metformina e dos agonistas dos recetores do peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1) (liraglutide, semaglutide).³⁹

Os fibratos, agonistas do recetor ativado por proliferador de peroxissomas (PPAR), incluindo PPAR- α , PPAR- δ e PPAR- γ , induzem a transcrição de genes responsáveis pelo metabolismo dos ácidos gordos e da glicose, bem como de genes envolvidos na inflamação.¹¹ Estes fármacos apresentam também efeitos pleiotrópicos, incluindo atividade antifibrótica. A ativação destes

recetores pode contribuir para a reversão da fibrose hepática, inflamação, esteatose e complicações da DHC.³⁹ Um estudo pré-clínico mostrou que o tratamento com lanifibranor pode diminuir significativamente a pressão portal e a inflamação hepática e induzir a regressão da fibrose.⁴¹

Assim, com base em resultados prévios promissores, os agonistas do PPAR, como o elafibranor (PPAR- α e PPAR- δ) e seladelpar (PPAR- δ), têm sido estudados como opções terapêuticas para a doença hepática colestática, pela sua capacidade de suprimir a síntese de ácidos biliares, e para a MASLD, pela regulação do metabolismo lipídico.¹¹ O pema fibrato (PPAR- α), mais seletivo que os anteriores, apresenta benefícios metabólicos e hepáticos, como redução de triglicerídeos, de aminotransferases e da esteatose e fibrose hepática.¹¹ No entanto, são necessários estudos adicionais em doentes com fibrose avançada para determinar o seu papel na prevenção da descompensação hepática.^{11,39}

Várias outras classes farmacológicas com efeitos antifibróticos têm sido estudadas como é o caso dos estimuladores da Guanilato Ciclase solúvel que mostram resultados promissores em estudos pré-clínicos e clínicos.^{11,39}

4.3.2.d. Anticoagulantes

A par do desenvolvimento da fibrose hepática na DHC, ocorrem alterações na hemóstase que incluem a redução dos níveis de fatores de coagulação, de inibidores da coagulação e de proteínas fibrinolíticas, a trombocitopenia e alterações da função plaquetária.¹¹

Embora esteja demonstrado que a hemorragia resultante da coagulopatia se traduz em desfechos adversos na CH, a hipótese de que a formação de microtrombos contribui para o desenvolvimento da lesão hepática, é cada vez mais aceite na literatura.¹¹ Além disso, também se considera que as proteínas pró-coagulantes ativam as células hepáticas estreladas, promovendo a fibrogénese.²

Assim, a anticoagulação tem sido estudada como arma terapêutica tanto na prevenção da trombose da veia porta, como da descompensação hepática.⁴²

O estudo IMPORTAL, uma meta-análise que incluiu estudos sobre o impacto da anticoagulação em doentes com CH ou trombose da veia porta, demonstrou que esta abordagem, independentemente do fármaco utilizado, reduz a mortalidade por todas causas nestes doentes. Contudo, foi associado a um aumento da taxa de hemorragias não relacionadas com a HP.⁴³

Em contrapartida, segundo o ensaio clínico multicêntrico, aleatorizado, duplamente cego e controlado por placebo de Sanchez *et al.* (2023), em doentes com CH, HP e disfunção hepática moderada, o rivaroxabano melhora a sobrevida e diminui o risco de descompensações, sem aumentar os eventos hemorrágicos graves.⁴⁴

Os autores associam, assim, a redução do risco de descompensação à melhoria da microcirculação hepática, o que resulta numa diminuição da translocação bacteriana e da disfunção imunitária.⁴⁵

Portanto, embora sejam necessários estudos adicionais, os dados atuais sugerem um efeito benéfico da anticoagulação na prevenção da descompensação hepática.

4.3.2.e. Aspirina

A inflamação persistente associada à DHC contribui para o desenvolvimento do CHC e o colangiocarcinoma intra-hepático.¹¹ Dados atuais sugerem que a aspirina pode prevenir a carcinogénese hepática através de múltiplos mecanismos, incluindo a prevenção da desgranulação plaquetária, a modulação dos lípidos e a inibição da enzima ciclo-oxigenase-2 (COX-2).¹¹

Num estudo, em que foram analisados dados de mais de 1 milhão de doentes incluídos em estudos coortes prospetivos, foi possível concluir que a utilização de aspirina está associada a uma redução do risco de CHC, principalmente quando administrada diariamente e em baixas doses. Adicionalmente, identificou-se uma associação entre o uso de aspirina e um menor risco de colangiocarcinoma nos homens, mas não nas mulheres.⁴⁶

A aspirina e outros antiagregantes plaquetários estão, ainda, associados a uma diminuição do risco de fibrose hepática,^{10,39} complicações relacionadas com o fígado e morte.⁹

Contudo, são necessários mais estudos para avaliar se a aspirina é, efetivamente, eficaz na prevenção do CHC, da mortalidade e da descompensação hepática, bem como para avaliar o seu perfil de segurança e o risco de hemorragia.¹¹

4.3.2.f. Antagonistas do Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona

O sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) intervém no desenvolvimento da fibrose hepática e na progressão da hipertensão portal através dos efeitos vasoativos e pró-fibróticos da angiotensina II.^{2,11}

Vários fármacos que atuam ao nível do SRAA têm sido estudados como possíveis terapêuticas para doentes com HP. No entanto, os resultados são díspares.^{2,11}

Tanto os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs) como os bloqueadores dos recetores da angiotensina (BRAs) foram estudados quanto ao seu impacto na HP, mas a sua eficácia na prevenção da descompensação hepática permanece pouco clara. Evidências atuais sugerem que os BRA podem contribuir para a redução da HP, ao contrário dos IECA. No entanto, e embora ambos os agentes pareçam ser seguros e potencialmente benéficos na doença em fase inicial, os seus efeitos secundários podem ser deletérios em doentes com HPCS.²

Os inibidores da SGLT2, ao inibir a reabsorção de sódio e glicose, atenuam a sobreativação do SRAA e do sistema simpático e promovem a natriurese, com impacto na HP. Ao contrário das classes farmacológicas anteriores, os inibidores da SGLT2 têm efeitos limitados na pressão arterial sistêmica, sendo mais bem tolerados por doentes com HPCS.² Assim, no contexto da CH, esta classe farmacológica deve ser alvo de investigação em ensaios clínicos futuros.

4.3.2.g. Outros potenciais fármacos

Vários outros agentes farmacológicos foram avaliados com o pressuposto de que diminuem o risco de descompensação hepática. Apesar dos estudos iniciais sugerirem benefícios indiretos nesse sentido, provas clínicas que demonstram, rigorosamente, a sua eficácia e segurança são escassas.^{2,10} Algumas das opções terapêuticas em estudo incluem: o papel direto dos nitratos, os antagonistas da endotelina-A, os agonistas do recetor X farnesoide, os inibidores da fosfodiesterase-5, a serelaxina, o sorafenib, a taurina e os agonistas do recetor beta das hormonas tiroideias.^{2,10,11,39}

5. Abordagem do doente com Cirrose Hepática Descompensada

Segundo Baveno VII, os eventos que definem a descompensação num doente previamente compensado correspondem à ascite (ou derrame pleural com aumento do gradiente sero-ascítico de albumina [$>1,1$ g/dL]), à encefalopatia hepática (grau $\geq$ II na classificação West Haven) e à hemorragia digestiva aguda por varizes.⁹

Não existem, no entanto, dados suficientes que considerem como descompensação hepática a presença de ascite em quantidade mínima, apenas detetável pela imagiologia, de encefalopatia hepática ligeira e/ou de hemorragia oculta por gastropatia hipertensiva portal.⁹

São vários os fatores precipitantes que podem culminar num evento de descompensação hepática. As infeções bacterianas são frequentes em doentes compensados, principalmente se coexistir HPCS, favorecendo uma possível complicação da CH. As lesões hepáticas sobrepostas como as hepatites agudas de etiologia alcoólica, tóxica ou vírica (vírus de hepatite A ou E), os *flares* pelo VHB, assim como o CHC e as cirurgias *major* podem proporcionar a descompensação.⁹

Perante uma descompensação, o objetivo da terapêutica consiste na resolução do episódio agudo, redução do risco de morte associado e implementação de estratégias destinadas à prevenção de futuras descompensações e de ACLF.

5.1. Hemorragia Digestiva Aguda

A HDA por varizes gastroesofágicas corresponde a uma complicação emergente da CH e requer tratamento adequado e eficaz de forma a evitar a mortalidade a curto prazo. Apesar dos avanços na abordagem terapêutica, a mortalidade às 6 semanas ainda se situa nos 10% a 15%.⁴⁷

O pilar do tratamento da HDA inclui a manutenção da perfusão e oxigenação sistémicas e, simultaneamente, a obtenção da hemostasia, evitando o agravamento da pressão portal.^{9,47}

Perante um quadro de HDA, os doentes com estigmas de DHC devem ser abordados sob a presunção de que a fonte esteja relacionada com a HP, até à realização da endoscopia.⁴⁷

Abordagem da HDA

A abordagem inicial consiste na ressuscitação hemodinâmica, com a colocação de acessos intravenosos; fluidoterapia; transfusão sanguínea em condições específicas, para um alvo de hemoglobina de 7-8 g/dL (dependendo das comorbilidades cardiovasculares, idade, *status* hemodinâmico e hemorragia ativa); e a proteção da via aérea.^{9,47,48} Apesar de, existir ainda algum debate na literatura sobre a estratégia ideal de reposição de fluídos (agressiva ou restritiva), a evidência sugere que uma estratégia restritiva está associada a menos efeitos adversos e morte.⁴⁸

Para além disso, a terapêutica vasoconstritora (terlipressina, somatostatina ou octreotido), que visa reduzir a pressão portal e o fluxo sanguíneo colateral, deve ser iniciada imediatamente e mantida, conforme a literatura: até 5 dias, segundo a *European Society of Gastrointestinal Endoscopy* (ESGE, 2022);⁴⁹ entre 2 e 5 dias, segundo Baveno (2021);⁹ ou entre 3 e 5 dias, segundo a *European Association for the Study of the Liver* (EASL, 2018).²⁶

Concomitantemente, a profilaxia antimicrobiana deve ser administrada à admissão. A estratégia preferencial corresponde a ceftriaxone 1g/dia por via intravenosa, devido às altas taxas de resistência às quinolonas e, de acordo com a literatura, deve ser mantida durante, no máximo, 7 dias.^{26,49} Contudo, a escolha do fármaco deve ser adaptada às resistências e políticas antimicrobianas locais.⁹

O ensaio clínico randomizado de Lo *et al.* comparou dois grupos de doentes com CH e suspeita de HDA por HP submetidos a terapêutica com terlipressina 1mg 6/6h e ceftriaxone 1g 24/24h durante 2 dias (Grupo B) e 5 dias (Grupo A). Este estudo demonstrou que após a abordagem endoscópica bem-sucedida, o esquema de 2 dias não foi inferior quando comparado com o de 5 dias na: hemóstase às 48h, recidiva de hemorragia e mortalidade aos 42 dias. Além disso, na ausência de suspeita ou evidência de infeção à admissão, as taxas de infeções bacteriana foram semelhantes entre os 2 grupos, podendo o esquema de 2 dias ser exequível com consequente menor exposição aos antibióticos e respetiva iatrogenia, assim como menor duração de hospitalização.⁵⁰ Neste estudo, não foram incluídas condições mais graves, o que constitui uma limitação. No entanto, e perante alguma indefinição das *guidelines* atuais no que concerne à duração da terapêutica, estes estudos poderão guiar a individualização da terapêutica.⁵⁰

Para além disso, na CH Child-Pugh A, o risco de infeção bacteriana e morte é muito baixo, pelo que o benefício da profilaxia antibiótica permanece incerto. Assim sendo, são exigidos estudos adicionais para determinar a sua necessidade neste subgrupo.⁹

Na ausência de indicação formal, caso sejam administrados inibidores da bomba de prótons antes da EDA, estes devem ser prontamente interrompidos após o procedimento.⁹ Estudos associam o uso destes fármacos na CH descompensada a um risco aumentado de mortalidade e descompensação hepática.⁵¹

Papel da EDA e profilaxia secundária da HDA

Após a abordagem inicial do doente, o momento ideal para a realização de EDA é controverso, dado que os estudos publicados até à data são de natureza observacional, apresentam diferentes definições de endoscopia “precoce” e “tardia” e diferentes conclusões, o que se traduz em falta de evidência de alto nível para fundamentar as recomendações.⁵¹ Todavia, as *guidelines* sugerem que o doente, após a ressuscitação hemodinâmica, deve realizar EDA num período máximo de 12 horas

desde a apresentação e, se hemodinamicamente instável, esta deve ser executada o mais rapidamente possível.⁹

Numa meta-análise efetuada por Bai *et al.*, que incluiu 2824 doentes com CH e HDA por varizes, a mortalidade global foi significativamente inferior no grupo submetido a EDA precoce (≤ 12 horas) em comparação com o grupo da EDA tardia (> 12 horas). Contudo, não existiram diferenças significativas na prevenção da recorrência de hemorragia.⁵²

Na EDA, a laqueação elástica das varizes é o procedimento recomendado, sendo fundamental a introdução de BBNS ou a sua continuação (caso já estivesse medicado previamente), de preferência o carvedilol, como prevenção secundária de hemorragia varicosa, após a interrupção dos fármacos vasoconstritores.^{9,11,26}

Nos últimos anos, o recurso a um *shunt* porto-sistémico intrahepático transjugular (TIPS) precoce, preventivo, tem sido proposto na profilaxia secundária da HDA varicosa.⁵³

Estudos recentes demonstram que o TIPS precoce, realizado nas primeiras 72 horas (idealmente antes das 24h), é eficaz na prevenção secundária de hemorragia por varizes em doentes de alto risco, embora o seu impacto na mortalidade permaneça incerto.⁵³

Um estudo de 2010 distribuiu de forma aleatória 63 doentes (Child-Pugh classe B ou C) com HDA por varizes esofágicas em dois grupos: os submetidos a farmacoterapia combinada com laqueação elástica e os submetidos a TIPS precoce. No grupo submetido a farmacoterapia e laqueação, 14 de 31 doentes apresentaram recorrência de hemorragia no período de um ano, enquanto no grupo TIPS precoce, apenas 1 de 32 doentes apresentou esse desfecho.⁵⁴ Uma meta-análise de 2021, de Nicoară-Farcău *et al.*, que teve por base 1327 doentes com CH, HDA e *score* Child-Pugh entre 10 e 13 pontos, concluiu que o TIPS precoce aumenta a proporção de doentes sobreviventes em 1 ano, em comparação com doentes que realizaram farmacoterapia e laqueação elástica.⁵⁵

Assim, com base nestes e noutros estudos, as *guidelines* atuais recomendam o TIPS precoce em doentes com Child-Pugh classe B com pontuação > 7 e hemorragia ativa na EDA ou Child-Pugh C com pontuação entre 10 e 13⁴⁷ ou GPVH > 20 mmHg no momento da hemorragia,⁹ na ausência de contraindicações absolutas. Para além disso, o TIPS deve também ser ponderado em caso de falência do tratamento farmacológico e laqueação elástica na HDA (*salvage* TIPS).⁹

Após a estabilização de todo o quadro, a nutrição entérica deve ser priorizada, uma vez que a malnutrição aumenta o risco de *outcomes* adversos.⁹

5.2. Ascite e Peritonite Bacteriana Espontânea

A ascite é frequentemente o primeiro evento descompensador da doença hepática e ocorre a uma taxa de 5%–10% por ano em doentes com cirrose compensada.²⁶

A ascite é classificada com base na quantidade de líquido acumulado, sendo o grau 1 correspondente a ascite ligeira, apenas detetada em exames de imagem; o grau 2 corresponde à ascite moderada, que se manifesta por uma distensão abdominal moderada e simétrica; e o grau 3 corresponde à ascite maciça associada a uma distensão marcada da cavidade abdominal. A ascite refratária corresponde àquela que ocorre em, pelo menos, 3 ocasiões distintas num período de 12 meses, apesar de uma dieta restrita em sódio e terapêutica com diurético.²⁶

Abordagem da ascite

A restrição dietética de sódio deve ser a primeira medida em todos os doentes com CH e ascite de grau 2. Os antagonistas da aldosterona — mais comumente a espironolactona usada em doses de 100–400 mg por dia — são considerados a primeira linha na terapêutica diurética. Os diuréticos de ansa, como a furosemida, também podem ser adicionados em casos de ausência de resposta ou hipercaliémia, em dosagens de 40 a 160 mg por dia, sendo possível a associação dos dois fármacos na ascite de longa duração ou refratária.^{26,53} Finalmente, a paracentese de grande volume corresponde à primeira linha na ascite de grau 3 e refratária com ou sem administração de albumina.^{26,53} A albumina está recomendada em paracenteses superiores a 5L, como forma de prevenção da disfunção circulatória pós-paracentese.⁵³

Papel da albumina na doença descompensada e ascite refratária

A albumina, sintetizada exclusivamente pelo fígado, é a principal proteína plasmática e contribui significativamente para a manutenção da pressão oncótica plasmática. Além disso, desempenha funções essenciais ao ligar-se, de forma reversível, a metabolitos tóxicos, mediadores inflamatórios e espécies reativas de oxigénio, que acompanham endotoxemia e a inflamação sistémica da CH.⁴²

No caso da doença descompensada, o uso de albumina está bem estabelecido e está indicado na abordagem da disfunção circulatória pós-paracentese, da síndrome hepatorenal e da PBE.^{42,53} No entanto, o seu benefício a longo prazo no tratamento da cirrose descompensada tem sido alvo de intenso debate.

No estudo ANSWER, os autores distribuíram 440 doentes com CH e ascite persistente em dois grupos para receber um tratamento padrão ou tratamento padrão e albumina (40 g, duas vezes por semana, durante 2 semanas e, posteriormente, 40 g por semana, até perfazer um total de 18

meses). Concluiu-se que o grupo submetido a albumina sofreu uma redução de 38% na taxa de mortalidade, associada a uma redução de 50% na incidência de ascite refratária, redução de disfunção renal e de EH e uma redução nas taxas de PBE e outras infeções bacterianas.⁵⁶

Outros estudos corroboram o benefício do uso prolongado de albumina na redução das complicações da ascite e da necessidade de hospitalização.⁴² Contudo, existem, igualmente, outros ensaios clínicos, como o ensaio ATTIRE, no qual os doentes com doença descompensada submetidos a albumina não obtiveram qualquer benefício, com um maior número de doentes neste grupo a apresentar eventos adversos graves e potencialmente fatais.⁵⁷ No entanto, este facto pode ser atribuído à infusão rápida de albumina e/ou ao facto de se ter como objetivo níveis plasmáticos bastante elevados, que conduziram a complicações por sobrecarga de fluídos.⁴²

Assim, a administração de albumina a longo prazo pode desempenhar um papel importante na doença descompensada, nomeadamente, na prevenção de futuras descompensações. No entanto, perante a controvérsia na literatura, mais estudos são necessários para incluir esta abordagem na prática clínica. O estudo PRECIOSA (NCT03451292) está, atualmente, a analisar, se, na cirrose descompensada com ou sem ACLF, a albumina, numa dose de 1,5 g/kg (máximo de 100 g/sessão) a cada 8-12 dias durante 1 ano, terá impacto na sobrevivência.

BBNS e TIPS na prevenção de futuras descompensações

Segundo Baveno VII, em geral, os BBNS estão indicados e são o tratamento preferencial em doentes com história de ascite e varizes, como forma de prevenção de um primeiro episódio de HDA. Se este método não for possível, uma EDA de rastreio deve ser realizada.⁹

No âmbito da ascite refratária, o TIPS deve ser ponderado independentemente da presença ou ausência de história prévia de varizes ou HDA.⁹ Várias revisões e meta-análises destacam o benefício desta abordagem neste contexto, colocando a hipótese de que pode haver um aumento da sobrevivência livre de transplante hepático em doentes submetidos ao TIPS, nomeadamente, quando realizado de forma precoce e nos doentes com frequência relativamente menor de paracenteses, garantindo um melhor controlo da ascite.⁵³

No entanto, dado o impacto significativo da ascite, que traduz descompensação, na morbimortalidade da doença hepática, o transplante deve ser ponderado.^{9,53}

Profilaxia primária e secundária da PBE

A PBE é o resultado da translocação bacteriana num doente com CH e ascite, com consequente infeção bacteriana do peritонеu, sem outro foco intra-abdominal de infeção. Além disso, também o crescimento excessivo de bactérias, a presença de uma mucosa intestinal disfuncional e resposta imune do hospedeiro diminuída contribuem para a PBE. Dado que até 1/3

dos casos podem ser assintomáticos, é recomendado que todos os doentes com ascite de novo ou agravada sejam submetidos a paracentese, de forma a descartar esta infeção.^{26,53} O diagnóstico de PBE é estabelecido quando a contagem de polimorfonucleares excede os 250/mm³.⁵³

Perante a suspeita de PBE, a antibioterapia empírica deve ser iniciada precocemente, sendo as cefalosporinas de 3.ª geração a classe farmacológica de 1.ª linha com administração endovenosa e duração de 5 a 7 dias. Em caso de resistência às cefalosporinas, piperacilina-tazobactam ou carbapenemes são os antibióticos de eleição.^{26,53} De forma a verificar a eficácia da antibioterapia, a paracentese deve ser repetida após 48h de tratamento. Além disso, dado a PBE ser um importante fator precipitante da Síndrome Hepatorrenal com impacto na mortalidade destes doentes, a albumina deve ser administrada no primeiro e terceiro dia de tratamento.²⁶

Doentes com concentrações proteicas < 10 g/L no líquido ascítico e/ou níveis elevados de bilirrubina sérica apresentam risco acrescido de desenvolver um primeiro episódio de PBE.²⁶ Assim, a administração de norfloxacin, como profilaxia primária, está indicada em doentes com *score* Child-Pugh ≥ 9 e bilirrubina sérica ≥ 3 mg/dL; com função renal comprometida ou hiponatremia; e concentração proteica no líquido ascítico inferior a 15 g/L. Esta estratégia melhora a sobrevida a curto prazo e diminui o risco de PBE.²⁶ No entanto, deve ser interrompida em caso de melhora franca do estado clínico ou resolução da ascite.²⁶

Após a recuperação de um episódio de PBE, a taxa de recorrência cumulativa em um ano é de, aproximadamente, 70%, enquanto a probabilidade de sobrevivência no final desse período varia entre 30% e 50%. Assim, estes doentes devem ser propostos para transplante hepático.²⁶ Além disso, a profilaxia secundária está também recomendada, sendo a norfloxacin ou ciprofloxacina as opções de 1.ª linha.⁵³

A rifaximina tem sido proposta como alternativa na profilaxia secundária da PBE. Em geral, alguns ensaios e estudos retrospectivos demonstram que a rifaximina está associada a uma menor taxa de recorrência de PBE e outras complicações, como EH, quando comparada com a norfloxacin. No entanto, estudos observacionais prospetivos mostram resultados menos consistentes.⁵⁸⁻⁶⁰ Assim, após mais de uma década de pesquisas, não existe ainda indicação formal para o uso de rifaximina neste contexto, devido aos resultados díspares e incongruentes dos estudos.⁵⁸

A duração ideal da profilaxia secundária permanece igualmente controversa na literatura, não havendo consenso sobre se deve ser mantida indefinidamente até à morte ou transplante ou suspensão em caso de melhora franca da doença hepática.²⁶

5.3. Encefalopatia Hepática

A EH corresponde a uma disfunção cerebral difusa que resulta da insuficiência hepática e/ou *shunt* porto-sistémico. Existe um alargado espectro clínico de manifestações neurológicas e/ou psiquiátricas inespecíficas. A EH pode ser classificada em três tipos: tipo A em doentes com insuficiência hepática aguda; tipo B associada ao *shunt* porto-sistémico; tipo C em doentes com CH. Pode, ainda, ser classificada como recorrente, se ocorrerem mais de 2 episódios no período de 6 meses, e como persistente, se o doente não voltar ao seu estado basal entre os episódios.^{53,61}

A EH tem como base fisiopatológica a elevação dos níveis de amónia no organismo devido à sua incorreta eliminação pelo ciclo da ureia hepático.⁵³ Também a microbiota intestinal está particularmente relacionada com a produção e metabolismo da amónia, pelo que a disbiose e a permeabilidade intestinal desempenham um papel fulcral no desenvolvimento da EH.⁵³

Os critérios de *West Haven* são utilizados para a classificação da EH quando, pelo menos, a desorientação temporal está presente (grau *West Haven* > 2). Perante ausência de alterações neuropsiquiátricas, ou alterações mínimas, devem ser utilizados testes neuropsicológicos / neurofisiológicos ou prova terapêutica.⁶¹

Abordagem da EH

A primeira atitude perante um doente com EH deve ser a procura e correção dos fatores precipitantes, como infeções e hemorragias. Esta procura deve sempre anteceder o tratamento específico da EH. Estima-se que cerca de 90% dos doentes recuperem do episódio após a correção dos fatores precipitantes.⁶¹

A nível farmacológico, os dissacarídeos não absorvíveis (lactulose e lactitol) correspondem aos fármacos de 1.^a linha.^{53,61} A lactulose apresenta 4 efeitos fundamentais: o seu catabolismo acidifica o pH do cólon, promovendo a conversão da amónia numa forma impermeável; aumenta a excreção da amónia, pois apresenta função de laxante; promove a absorção de nitrogénio por bactérias do cólon para a síntese proteica; e promove a proliferação de *Lactobacillus* não produtores de urease no trato gastrointestinal.⁵³

A rifaximina está também bem estabelecida como terapia adjuvante no tratamento da EH ou em doentes intolerante à lactulose.⁵³ Vários ensaios clínicos conduzidos nos últimos anos demonstram que a rifaximina, quando comparada com placebo, melhora a qualidade de vida dos doentes e pode ter um papel importante na abordagem da EH, particularmente quando ligeira, e quando é utilizada na prevenção. Para além disso, quando associada a um dissacarídeo não absorvível, parece reduzir o risco de mortalidade e de eventos adversos graves, melhorar a EH, reduzir o tempo de internamento e prevenir o risco de recorrência de EH.⁶²

Segundo as orientações mais recentes, a lactulose está recomendada como profilaxia secundária após um primeiro episódio de EH. A rifaximina, adjuvante à lactulose, está recomendada após 1 ou mais episódios adicionais de EH nos 6 meses seguintes ao primeiro evento.⁶¹

São, ainda, propostos outros tratamentos alternativos para a EH (Tabela II) como probióticos, prebióticos e simbióticos; transplante de microbiota fecal (TMF); aminoácidos de cadeia ramificada, L-ornitina, L-aspartato e zinco. No entanto, ainda não existe evidência que suporte a sua recomendação.⁵³

Os sistemas artificiais de suporte hepático, como a diálise extracorpórea de albumina, demonstraram benefícios na EH grave. No entanto, a sua implementação está limitada pelo elevado custo e baixa disponibilidade. A embolização de *shunts* porto-sistêmicos também se tem mostrado eficaz na EH refratária, embora possa condicionar um agravamento da HP.⁵³

5.4. Inflamação sistêmica de origem intestinal e CAID como alvos terapêuticos

Ao longo da evolução da doença e da HP, a translocação bacteriana, através de uma barreira intestinal comprometida e permeável, culmina em endotoxemia, inflamação sistêmica e CAID. Esta disfunção da barreira intestinal ocorre secundariamente à lesão endotelial, sendo agravada por alterações na microbiota intestinal, com aumento de espécies patobiontes. Estes microrganismos, frequentemente oriundos da cavidade oral, promovem a inflamação intestinal, a degradação da mucosa e a produção de amônia.^{11,42}

Assim, a inflamação sistêmica de origem intestinal e a CAID tornaram-se potenciais alvos terapêuticos promissores na prevenção de episódios de descompensação hepática e progressão para ACLF, frequentemente, precipitados por infecções e inflamações estéreis.⁴²

A modulação do microbioma intestinal pode reduzir a translocação bacteriana, a predisposição para PBE e os níveis de amônia, um marcador prognóstico de hospitalização e mortalidade. Estratégias como alterações dietéticas, prebióticos, probióticos e simbióticos podem ter impacto benéfico na função hepática. No entanto, o seu efeito não foi comprovado em ensaios clínicos.^{42,53}

A rifaximina- α , além de reduzir a recorrência da EH, modula favoravelmente o microbioma intestinal, promovendo a reparação da barreira intestinal e reduzindo infecções.^{2,42} O ensaio clínico de Patel *et al.* demonstrou que a rifaximina- α reduz a inflamação sistêmica através da supressão da oralização do microbioma intestinal, reduzindo as espécies ricas em enzimas que degradam a mucina e que induzem dano à barreira intestinal. A rifaximina- α promoveu, também, um microambiente intestinal enriquecido em TNF- α e IL-17E, com aumento da resposta antibacteriana a agentes patogénicos invasores, e promoveu a reparação da barreira intestinal.⁶⁴

O TMF surge como uma abordagem inovadora para restaurar a homeostasia intestinal em doentes com CH. Ensaio clínicos indicam que o TMF pode melhorar a diversidade microbiana intestinal, reduzir a inflamação e otimizar o metabolismo da amónia.⁴² Para além disso, o TMF contribui para uma melhoria significativa da função cognitiva, associada a uma menor taxa de hospitalizações e recorrência de EH.⁶³ Por conseguinte, esta abordagem pode representar uma estratégia terapêutica não antimicrobiana promissora, atuando em vários aspetos clínicos da CH, desde o desenvolvimento de EH e infeção até à redução das taxas de resistência microbiana.⁴²

Outras abordagens promissoras incluem: o tratamento com testosterona, em homens com níveis baixos, de forma a aumentar a massa muscular e reduzir, indiretamente, os níveis de amónia; e a inibição seletiva do *toll-like receptor 4* (TLR-4), um mediador da inflamação sistémica com origem no intestino.⁴² Atualmente, encontra-se em estudo, num ensaio clínico multicêntrico de fase 2 (NCT04620148), a molécula TAK-242 que bloqueia, seletivamente, o TLR-4, em combinação com o fator estimulante da formação de colónias de granulócitos (G-CSF), que promove a regeneração hepática.

6. A Trombose da Veia Porta

A trombose da veia porta (TVP) caracteriza-se pela presença de um trombo no tronco da veia porta ou nos seus ramos⁹ e corresponde a uma entidade frequente em doentes com CH, com uma taxa de incidência de 11% em 5 anos. Pode surgir tanto em estadios compensados como descompensados da doença (embora seja mais frequente na fase descompensada) e está associada a HP avançada e a um aumento da mortalidade. Quer enquanto causa, quer como consequência da progressão da doença hepática, o tratamento da TVP é desafiante e varia conforme a cronicidade e extensão da trombose, bem como o equilíbrio entre os potenciais benefícios e riscos da anticoagulação.⁶⁵

De acordo com as diretrizes clínicas da *American Gastroenterological Association* (AGA), de 2025, os doentes assintomáticos com doença compensada não necessitam de realizar qualquer rastreio da TVP.⁶⁵ No entanto, quando o diagnóstico é realizado de forma acidental, por exemplo, durante o rastreio semestral do CHC com ecografia abdominal com doppler ou durante um internamento por episódio de descompensação da CH, é importante a realização de um método de imagem complementar para avaliar a cronicidade do trombo, a extensão e o grau de oclusão do lúmen da veia porta e para excluir malignidade.^{65,66} Além disso, a ecografia com doppler para avaliação de TVP deve ser realizada se existir um agravamento inexplicável da HP.⁶⁵

Uma vez estabelecido o diagnóstico da TVP, a anticoagulação é a primeira linha terapêutica, mas nem todos os doentes apresentam indicação para tal. De imediato, a anticoagulação está recomendada em doentes com evidência de isquemia intestinal, e de forma programada, em doentes com TVP recente (< 6 meses) com oclusão > 50% do lúmen da veia porta ou dos vasos mesentéricos, em doentes candidatos a transplante hepático ou se o trombo progredir.⁶⁵

Por outro lado, nos casos de TVP recente, mas com envolvimento dos ramos da veia porta intra-hepática ou com < 50% de oclusão da veia porta, veia esplénica ou veias mesentéricas, a anticoagulação não está recomendada. No entanto, deve ser feita monitorização do trombo com TC ou RMN a cada 3 meses e a anticoagulação deve ser iniciada se surgirem sintomas, se o doente se revelar um candidato a transplante hepático ou se ocorrer progressão do coágulo. Ademais, doentes com TVP crónica (> 6 meses), com oclusão completa e evidência de vasos colaterais também não apresentam indicação para anticoagulação.⁶⁵ Os dados sugerem que TVPs que não são tratadas num período de 6 meses, apresentam baixa probabilidade de recanalizar apenas com anticoagulação.^{65,67}

A anticoagulação pode melhorar o fluxo portal e reduzir a HP, com potencial para reduzir o risco de progressão futura da doença e descompensação.^{65,67} No entanto, estudos prospetivos demonstram que a recanalização espontânea, na ausência de tratamento, ocorre em cerca de 40% dos casos e nem todos os doentes respondem à anticoagulação. Logo, é fundamental avaliar

cuidadosamente o perfil de risco-benefício individual, incluindo fatores como história prévia de hemorragia, risco de queda e trombocitopenia.⁶⁵

Importa realçar que, segundo a AGA, se a anticoagulação for ponderada, está recomendado o rastreamento endoscópico de varizes gastroesofágicas. Este deve incluir a laqueação elástica, caso o doente não realize profilaxia com BBNS, dada a sua associação com a TVP, hemorragia varicosa e progressão da HP. Contudo, atrasos na anticoagulação devem ser evitados, pois reduzem as taxas de recanalização.⁶⁵ As orientações clínicas atuais não são consensuais sobre o momento do início da anticoagulação. Enquanto a EASL recomenda que a terapêutica apenas seja iniciada após a realização da laqueação endoscópica,⁶⁸ a *American Association for the Study of Liver Diseases* (AASLD) sublinha a ausência de evidência robusta e defende o seu início o mais precocemente possível.⁶⁹ Baveno VII recomenda a realização de laqueação elástica em doentes submetidos a anticoagulação com antagonistas da vitamina K (AVKs).⁹ Sobre este tema, duas meta-análises, que incluíram mais de 800 doentes, sugerem que a anticoagulação não aumenta o risco de hemorragia por HP em doentes com CH e TVP.^{43,70}

Os AVKs, a heparina de baixo peso molecular (HBPM) e os anticoagulantes orais de ação direta podem ser utilizados em doentes com CH Child-Pugh classe A/B. Apenas a HBPM pode ser utilizada em doentes com CH de classe C.⁶⁵

A realização de TC ou RMN está recomendada a cada 3 meses para monitorização da resposta ao tratamento. Se houver regressão do coágulo, a anticoagulação deve ser mantida até ao transplante hepático ou até à resolução do trombo nos não candidatos a transplante. Se após 6 meses de tratamento não existir resposta, a terapêutica deve ser descontinuada, pois a recanalização é improvável.^{65,67}

O TIPS é também uma opção no tratamento da TVP, particularmente em caso de complicações da HP, como ascite refratária ou hemorragia varicosa. Pode, igualmente, ser considerado em candidatos a transplante hepático, quando a trombose progride apesar da anticoagulação ou quando esta está contraindicada.^{65,67}

7. A Nutrição na Doença Hepática Crônica

A malnutrição é uma entidade comum na CH, afetando cerca de 20-50% dos doentes. A sua gravidade aumenta com a progressão da insuficiência hepática, sendo mais frequente na cirrose descompensada (>50%) do que na compensada (cerca de 20%).⁷¹ Tanto o tecido adiposo como o muscular são afetados, mas, nas mulheres, é frequente uma maior perda de tecido adiposo e, nos homens, de tecido muscular.^{71,72}

A desnutrição e a sarcopenia estão associadas a uma maior taxa de complicações, como a suscetibilidade a infeções, EH e ascite, e são preditores independentes de uma menor sobrevivência na CH e em doentes submetidos a transplante hepático. Assim, estas entidades devem ser reconhecidas como uma complicação da cirrose, que agrava o prognóstico dos doentes.⁷¹⁻⁷³

É também fundamental referir que, para além da desnutrição, o excesso de peso/obesidade são distúrbios cada vez mais observados na CH devido ao número crescente de casos relacionados com a MASLD. A depleção de massa muscular também pode ocorrer nestes doentes (obesidade sarcopénica). Contudo, devido à coexistência de obesidade, a sarcopenia pode ser negligenciada.⁷¹

Dados os riscos associados à malnutrição, todos os doentes com DHC avançada e, em particular, os doentes com cirrose descompensada, devem ser submetidos a um rastreio nutricional e, se em risco de desnutrição, este deve ser completo com uma avaliação nutricional mais detalhada.⁷¹

A sarcopenia, definida por um declínio progressivo da massa muscular e força, representa um dos componentes centrais da malnutrição. A sua patogénese é multifatorial e não depende apenas da insuficiente ingestão alimentar. Outras condições como, a reduzida prática de atividade física, os elevados níveis de amónia séricos, a autofagia muscular elevada, a resistência à insulina, a inflamação e os baixos níveis de testosterona, hormonas de crescimento e aminoácidos de cadeia ramificada, são considerados os principais fatores responsáveis pela sarcopenia na CH.^{72,73}

Assim, e embora as implicações clínicas da desnutrição e da sarcopenia estejam bem documentadas, os dados sobre as estratégias de abordagem nesta população são limitados e encontram-se sobretudo em fase de investigação.⁷³

Segundo as diretrizes clínicas da EASL, de 2019, o aporte calórico recomendado para doentes cirróticos é de, pelo menos, 35 kcal/kg de peso corporal, em não obesos, por dia, e a ingestão proteica entre 1,2-1,5 g/kg. Os doentes devem, ainda, receber acompanhamento nutricional por uma equipa multidisciplinar, de forma a atingirem as metas propostas. Alguns estudos analisaram, também, o impacto do jejum noturno (o maior intervalo entre refeições) na proteólise, demonstrando que o seu encurtamento, através de lanches à noite e da inclusão de proteína no pequeno-almoço, melhora o perfil metabólico.⁷¹

Relativamente às estratégias terapêuticas no desenvolvimento de massa muscular em doentes sarcopénicos, estas incluem: alterações dietéticas, aumento da prática de atividade física, terapias de substituição hormonal, técnicas de diminuição dos níveis de amónia e tratamento da doença hepática de base.⁷¹⁻⁷³

Os doentes sarcopénicos devem seguir as mesmas recomendações energéticas e proteicas recomendadas para cirróticos em geral, referidas anteriormente. No entanto, esta correta ingestão calórica e proteica é, particularmente, difícil de ser conseguida em doentes subnutridos com doença hepática avançada. Assim, os suplementos nutricionais e os suplementos de aminoácidos de cadeia ramificada têm sido alvo de estudo, como forma de melhorar este aporte.⁷¹ Duas meta-análises recentes demonstraram que os aminoácidos de cadeia ramificada aumentam a massa muscular, mas não a força.^{74,75} Contudo, é necessária mais investigação para compreender melhor o papel que estes suplementos desempenham. Se a correta ingestão alimentar (mesmo com suplementos orais) não for suficiente, a nutrição entérica ou parentérica de curta duração está recomendada.⁷¹

A atividade física é também um importante estímulo anabólico que aumenta a massa e a função muscular.^{71,72,76} O exercício aeróbico melhora a capacidade funcional, enquanto o exercício de resistência promove o aumento da massa muscular.⁷¹ Logo, uma combinação de ambos pode ser mais vantajosa.⁷²

Outras opções propostas incluem a terapia de substituição hormonal com hormona do crescimento ou testosterona. No entanto, são necessários mais estudos que avaliem e comprovem a sua eficácia e segurança.^{71,72} Para além disso, também as estratégias de redução dos níveis de amónia a longo prazo podem aumentar a massa e força muscular. Todavia, estes dados provêm de estudos pré-clínicos e requerem validação em estudos humanos.⁷⁷ Os antagonistas da miostatina (uma miocina cuja regulação positiva conduz à atrofia muscular, encontrando-se em níveis aumentados na CH) podem ter um potencial efeito no tratamento da sarcopenia. Alguns anticorpos monoclonais, como o landogrozumab e o bimagrumab, encontram-se, atualmente, em investigação.⁷⁸

O TIPS e o transplante hepático parecem, igualmente, estar associados a uma melhoria do estado nutricional e aumento da massa muscular.^{9,72} Contudo, segundo Baveno VII, a sarcopenia, por si só, não é indicação para a realização do TIPS, pois a sarcopenia pré-procedimento foi associada a piores *outcomes* e a maior mortalidade.⁹

Na DHC, os défices vitamínicos são comuns pela disfunção hepática, diminuição das reservas, má absorção e ingestão inadequada, sobretudo em fases mais avançadas. Embora não exista evidência sobre os benefícios da suplementação na CH, o tratamento dos défices confirmados está recomendado. A avaliação da vitamina D é, particularmente, relevante, dada a prevalência do seu défice e importância clínica.⁷¹

A obesidade é, igualmente, uma importante entidade associada à CH. O aumento do IMC está associado a maior risco de progressão e descompensação da doença hepática. Assim, está recomendado a implementação de um programa nutricional e de estilo de vida em doentes obesos, com o objetivo de alcançar uma perda de peso progressiva (>5–10%). Para isso, deve ser adotada uma dieta moderadamente hipocalórica (-500 a -800 kcal/dia), com ingestão proteica adequada (>1,5 g/kg/d), de forma a preservar a massa muscular e prevenir a sarcopenia.⁷¹

A “osteodistrofia hepática” é um termo utilizado para descrever as alterações ósseas em doentes com doença hepática, sendo a osteoporose a forma mais comum e a osteomalácia rara, ocorrendo apenas em casos de défice persistente de vitamina D associada a colestase grave e prolongada e a má absorção intestinal. A prevalência da osteoporose em doentes com DHC é de cerca de 30%, com valores mais elevados nos casos de colestase, como na colangite biliar primária e na colangite esclerosante primária. Portanto, a densitometria óssea está recomendada em doentes com doenças hepáticas colestáticas, mas também nos submetidos a tratamento prolongado com corticosteróides e antes do transplante hepático.⁷¹

Por conseguinte, recomenda-se uma dieta equilibrada, suplementação com cálcio e vitamina D, atividade física e redução de fatores de risco (álcool, tabaco, corticoterapia) para prevenir a perda óssea na DHC. Não existe consenso sobre o momento ideal para iniciar o tratamento farmacológico, mas em todos os doentes com osteoporose estabelecida, com colangite biliar primária e *T-score* < -1,5 e em todos os doentes com osteoporose antes do transplante, é aceitável iniciar o tratamento. Os bisfosfonatos são a classe farmacológica de primeira linha. Outras opções incluem: a suplementação com testosterona e a flebotomia em homens com hemocromatose e hipogonadismo; e os estrogénios transdérmicos em mulheres. A paratormona e o denosumab são opções promissoras, embora ainda com evidência limitada.⁷¹

8. Estratégias de Recompensação Hepática

Tradicionalmente, a progressão da CH compensada para descompensada era considerada como um ponto sem retorno na história natural da doença. No entanto, esta percepção tem vindo a mudar ao longo das últimas duas décadas pelas novas evidências sobre regressão da doença e recompensação hepática, através da supressão/cura da etiologia subjacente.⁷⁹

De forma a criar uma definição uniforme de CH recompensada, o consenso Baveno VII definiu os seguintes critérios: remoção ou resolução da etiologia da doença hepática; resolução de eventos de descompensação na ausência de farmacoterapia dirigida e ausência de HDA varicosa recorrente durante, pelo menos, um ano; associada a uma melhoria da função hepática.⁹ Assim, a recompensação implica uma regressão, pelo menos parcial, das alterações estruturais e funcionais do fígado na CH, após a eliminação do fator etiológico.⁹

Baveno VII destaca ainda que, apesar da recuperação, a HPCS pode persistir e, portanto, os BBNS não devem ser descontinuados, a não ser que a HPCS seja resolvida.⁹

Dada a recente introdução dos critérios de Baveno VII, os dados sobre recompensação hepática são, ainda, limitados, e as comparações com estudos anteriores podem ser influenciadas por definições heterogêneas do conceito. No entanto, evidências prévias sobre a remoção de candidatos da lista de transplante hepático após melhoria clínica e a regressão para cirrose Child-Pugh A, após tratamento etiológico, fornecem os primeiros indícios sobre a viabilidade da recompensação hepática.⁷⁹

A abstinência alcoólica sustentada na CH de etiologia alcoólica está associada a um melhor prognóstico. No entanto, embora os benefícios gerais da cessação do consumo de álcool sejam claros, os dados sobre o impacto clínico induzido pela abstinência em doentes descompensados são, ainda, escassos.⁷⁹

Neste âmbito, o estudo retrospectivo de Hofer *et al.* de 204 doentes com CH descompensada de etiologia alcoólica, avaliou o efeito da abstinência alcoólica na recompensação hepática, de acordo com os critérios de Baveno VII. O impacto foi medido através do GPVH e revelou que 18,1% dos doentes alcançaram a recompensação após um seguimento médio de 24 meses. Além disso, a recompensação hepática resultou numa redução superior a 90% do risco de morte relacionada com o fígado. No entanto, a recompensação não altera o risco de desenvolver CHC, pelo que é crucial a contínua adesão aos programas de rastreio.⁸⁰

No que concerne à CH relacionada com o VHC, os regimes de tratamento antivírico de ação direta sem interferão assumem-se altamente eficazes, pelo que, atualmente, se atinge uma elevada taxa de cura.⁷⁹ Embora a eficiência deste tratamento seja mais elevada em doentes sem doença hepática prévia ou com doença hepática compensada,⁷⁹ estudos demonstram que este tratamento

pode também melhorar a função hepática em doentes descompensados.⁸¹ O estudo retrospectivo de El-Sherif *et al.* analisou quatro ensaios clínicos e concluiu que, após a resposta vírica sustentada, 31,6% dos doentes Child-Pugh B e 12,3% dos doentes Child-Pugh C regrediram para a classe A de Child-Pugh.⁸² Por sua vez, o estudo prospectivo e multicêntrico de Gentile *et al.*, que envolveu 89 doentes Child-Pugh B submetidos a terapêutica antivírica, demonstrou que 61,8% destes transitaram para Child-Pugh A após um período médio de 11 meses. Este estudo, além de confirmar a segurança e eficácia dos antivíricos de ação direta na obtenção de elevadas taxas de respostas víricas sustentadas, enfatiza a necessidade de investigações adicionais, de forma a compreender os efeitos a longo prazo e o impacto na sobrevivência destes doentes.⁸³

Na CH por VHB, em caso de descompensação prévia, o tratamento com análogos de nucleosídeos/nucleotídeos permite a redução dos níveis circulantes de DNA do VHB para níveis indetetáveis em 80% dos doentes no período de um ano.⁸¹ O estudo prospectivo e multicêntrico de Jang *et al.* com 707 doentes após a primeira descompensação concluiu que o tratamento antivírico aumenta significativamente a sobrevida livre de transplante em 5 anos e conduz a uma melhoria da função hepática.⁸⁴ O estudo multicêntrico de Wang *et al.*, foi o primeiro a validar os critérios de Baveno VII em doentes com CH por VHB tratados com entecavir, mostrando que, dos doentes que completaram o estudo de 120 semanas, 56,2% dos tratados com o fármaco atingiram a recompensação hepática e 92,2% atingiram níveis circulantes de DNA do VHB < 20 UI/mL.⁸⁵

Por fim, o TIPS é, tradicionalmente, utilizado no tratamento da hemorragia varicosa e ascite refratária, cuja resolução é um pré-requisito para a recompensação hepática de acordo com os critérios de Baveno VII. Logo, estudos recentes sugerem que o TIPS pode desempenhar um papel importante na promoção desta recompensação.⁸¹

O estudo retrospectivo de Gao *et al.* demonstrou que, em doentes com hemorragia varicosa ou ascite refratária, cerca de um terço alcançou a recompensação hepática após a colocação do TIPS.⁸⁶

Uma meta-análise de Nicoară-Farcău *et al.* sobre dados de 1327 doentes com CH e hemorragia aguda varicosa (Child-Pugh B com sangramento varicoso ativo ou Child-Pugh C < 14) comparou os efeitos do TIPS precoce, colocado nas primeiras 72 horas, com a EDA associada a terapêutica médica com BBNS. Esta meta-análise demonstrou, de forma nítida, os efeitos benéficos do TIPS precoce em termos de sobrevivência, melhor controlo da ascite e menor taxa de recorrência da hemorragia nesta população.⁸⁷

Ao nível do tratamento da ascite refratária, Bureau *et al.* demonstraram que o TIPS foi superior à paracentese de grande volume e albumina em termos de sobrevida livre de transplante hepático no período de um ano e menor taxa de complicações relacionadas com a HP.⁸⁸

No entanto, importa destacar que, apesar dos benefícios, o TIPS é um procedimento tecnicamente exigente, com risco de complicações fatais durante e após o procedimento. A seleção

críteriosa dos doentes é crucial, sendo o *score* MELD um dos principais preditores de prognóstico, com valores > 18 associados a desfechos desfavoráveis.⁸¹ Para além disso, a sua aplicabilidade e o momento ideal de colocação permanecem indefinidos, exigindo estudos adicionais para a obtenção de uma avaliação mais precisa sobre o seu impacto.⁸¹

Assim, este novo conceito representa um avanço promissor na abordagem da doença descompensada, desafiando a visão tradicional de irreversibilidade da doença e proporcionando uma nova esperança para estes doentes. Contudo, existem limitações e incertezas acerca do mesmo.

É de destacar que este conceito apenas se aplica aos casos de CH de etiologia vírica ou alcoólica, excluindo, por enquanto, doentes com MASLD e outras causas mais raras de CH, o que limita a sua implementação. Além disso, para que se atinja a recompensação, não deve haver apenas um desaparecimento das manifestações clínicas, mas também a reversão de vias que desencadeiam, sustentam e predispõem a mais descompensações. A possível persistência da HP, inflamação sistémica e CAID continuam a ser fatores de risco para descompensações futuras e ACLF, destacando a necessidade de medidas terapêuticas que atuem em múltiplos mecanismos fisiopatológicos. Também a existência de questões éticas, como a exclusão indevida de doentes da lista de transplante ou a descontinuação de tratamentos essenciais, como a lactulose em contexto de EH, reforçam a necessidade de mais estudos.⁸⁹

Por conseguinte, as investigações futuras devem aprofundar a reversão das vias de descompensação, avaliar o impacto da recompensação hepática a longo prazo e a sua aplicabilidade em diferentes etiologias da CH.

9. Conclusão

A cirrose hepática representa um desafio clínico importante, destacando-se o desenvolvimento de descompensações que motiva um aumento substancial da morbimortalidade. O conhecimento atual sobre o curso natural da doença tem permitido avanços na avaliação e estratificação do risco de descompensação, pelo que os métodos não invasivos se têm vindo a afirmar como alternativas promissoras às técnicas invasivas tradicionais. Estes métodos, com destaque para a elastografia transitória, permitem a identificação precoce de doentes em risco e a implementação de estratégias preventivas adequadas, com impacto na história natural da doença.

A supressão do fator etiológico e a prevenção da progressão da doença constituem pilares essenciais na abordagem da CH, destacando-se o papel das terapêuticas antivíricas, abstinência alcoólica e modulação metabólica. Os BBNS são, atualmente, os únicos fármacos aprovados para a prevenção da primeira complicação. No entanto, fármacos emergentes, como estatinas, anticoagulantes e antifibróticos, têm também sido apontados como potenciais estratégias, embora sejam, ainda, necessários ensaios clínicos robustos para validar a sua eficácia na prática clínica.

Nos doentes com cirrose descompensada, a abordagem deve ser multidisciplinar. A albumina crónica tem sido investigada pelo seu potencial benefício na modulação da inflamação e melhoria da função hepática. Também a inflamação sistémica de origem intestinal e a CAID, com base na importância do eixo intestino-fígado nestes doentes, representam alvos terapêuticos promissores.

A recompensação hepática, um conceito inovador recentemente introduzido por Baveno VII, sugere que a reversão da descompensação é possível em determinados doentes. No entanto, a sua aplicabilidade clínica carece ainda de validação, particularmente nos casos de MASLD e etiologias mais raras de cirrose, onde a definição de recompensação permanece indefinida.

Em suma, apesar dos avanços na abordagem, quer da doença compensada, quer da doença descompensada, com o objetivo de prevenir e tratar descompensações adicionais, várias questões permanecem por esclarecer. Estas questões devem orientar investigações futuras com foco na melhoria da estratificação do risco, no desenvolvimento e validação de novas terapias e na otimização das estratégias de tratamento da CH, com vista à melhoria do prognóstico e qualidade de vida dos doentes. Além disso, o conceito e os critérios para a recompensação hepática devem também ser aprimorados.

Para terminar, o vasto potencial dinâmico deste tema, na área da hepatologia, não obstante permaneçam incertezas, é notório e indubitável.

Bibliografia

1. Liu YB, Chen MK. Epidemiology of liver cirrhosis and associated complications: Current knowledge and future directions. *World J Gastroenterol*. 2022;28(41):5910-5930
2. Lee S, Saffo S. Evolution of care in cirrhosis: Preventing hepatic decompensation through pharmacotherapy. *World J Gastroenterol*. 2023;29(1):61-74
3. Huang DQ, Terrault NA, Tacke F, *et al*. Global epidemiology of cirrhosis - aetiology, trends and predictions. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2023;20(6):388-398
4. Devarbhavi H, Asrani SK, Arab JP, Nartey YA, Pose E, Kamath PS. Global burden of liver disease: 2023 update. *J Hepatol*. 2023;79(2):516-537
5. Silva JM, Silva MJ, Calinas F, Nogueira PJ. Burden of Liver Cirrhosis in Portugal between 2010 and 2017. *GE Port J Gastroenterol*. 2021;28(3):153-161
6. D'Amico G, Morabito A, D'Amico M, *et al*. Clinical states of cirrhosis and competing risks. *J Hepatol*. 2018;68(3):563-576
7. de Franchis R. Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol*. 2015;63(3):743-752
8. Arroyo V, Angeli P, Moreau R, *et al*. The systemic inflammation hypothesis: Towards a new paradigm of acute decompensation and multiorgan failure in cirrhosis. *J Hepatol*. 2021;74(3):670-685
9. de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C; Baveno VII Faculty. Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol*. 2022;76(4):959-974
10. Kumar R, Kumar S, Prakash SS. Compensated liver cirrhosis: Natural course and disease-modifying strategies. *World J Methodol*. 2023;13(4):179-193
11. Kezer CA, Berzigotti A, Fortune BE, Simonetto DA. Drug treatments to prevent first decompensation in cirrhosis. *Hepatology*. 2024
12. Tapper EB, Parikh ND. Diagnosis and Management of Cirrhosis and Its Complications: A Review. *JAMA*. 2023;329(18):1589–1602
13. Serper M, Tapper EB, Kaplan DE, Taddei TH, Mahmud N. Patterns of Care Utilization and Hepatocellular Carcinoma Surveillance: Tracking Care Across the Pandemic. *Am J Gastroenterol*. 2023;118(2):294-303
14. Reiberger T. The value of liver and spleen stiffness for evaluation of portal hypertension in compensated cirrhosis. *Hepatology Communications*. 2022;6(5):950-964
15. Procopet B, Berzigotti A. Diagnosis of cirrhosis and portal hypertension: Imaging, non-invasive markers of fibrosis and liver biopsy. *Gastroenterology Report*. 2017;5(2):79-89

16. Cueto-Robledo G, Tapia-Paredes A, Garcia-Cesar M, *et al.* Evaluation of hepatic hemodynamics (hepatic venous pressure gradient) during right heart catheterization: A comprehensive review. *Current Problems in Cardiology*. 2022;47(9):101278
17. Zhang CY, Liu S, Yang M. Treatment of liver fibrosis: Past, current, and future. *World J Hepatol*. 2023;15(6):755-774
18. 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):310-335
19. Bai W, Abraldes JG. Noninvasive assessment oesophageal varices: impact of the Baveno VI criteria. *Curr Opin Gastroenterol*. 2022;38(3):206-215
20. Pons M, Rivera-Esteban J, Ma MM, *et al.* Point-of-Care Noninvasive Prediction of Liver-Related Events in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2024;22(8):1637-1645
21. Segna D, Mendoza YP, Lange NF, *et al.* Non-invasive tools for compensated advanced chronic liver disease and portal hypertension after Baveno VII - an update. *Dig Liver Dis*. 2023;55(3):326-335
22. Tapper EB, Salim N, Baki J, *et al.* Pickle Juice Intervention for Cirrhotic Cramps Reduction: The PICCLES Randomized Controlled Trial. *Am J Gastroenterol*. 2022;117(6):895-901
23. Vidot H, Cvejic E, Carey S, *et al.* Randomised clinical trial: oral taurine supplementation versus placebo reduces muscle cramps in patients with chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;48(7):704-712
24. Spahr L, Coeytaux A, Giostra E, Hadengue A, Annoni JM. Histamine H1 blocker hydroxyzine improves sleep in patients with cirrhosis and minimal hepatic encephalopathy: a randomized controlled pilot trial. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(4):744-753
25. Jagdish RK, Kamaal A, Shasthry SM, *et al.* Tadalafil improves erectile dysfunction and quality of life in men with cirrhosis: a randomized double blind placebo controlled trial. *Hepatol Int*. 2023;17(2):434-451
26. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2018;69(2):406-460
27. Bernardi M, Caraceni P. Novel perspectives in the management of decompensated cirrhosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;15(12):753-764
28. Berzigotti A, Albillos A, Villanueva C, *et al.* Effects of an intensive lifestyle intervention program on portal hypertension in patients with cirrhosis and obesity: The SportDiet study. *Hepatology*. 2017;65(4):1293-1305

29. Mandorfer M, Simbrunner B. Prevention of First Decompensation in Advanced Chronic Liver Disease. *Clin Liver Dis*. 2021;25(2):291-310
30. Samonakis DN, Koulentaki M, Coucoutsis C, *et al*. Clinical outcomes of compensated and decompensated cirrhosis: A long term study. *World J Hepatol*. 2014;6(7):504-512
31. Hofer BS, Simbrunner B, Hartl L, *et al*. Alcohol Abstinence Improves Prognosis Across All Stages of Portal Hypertension in Alcohol-Related Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023;21(9):2308-2317.e7
32. Pais R, Aron-Wisnewsky J, Bedossa P, *et al*. Persistence of severe liver fibrosis despite substantial weight loss with bariatric surgery. *Hepatology*. 2022;76(2):456-468
33. Merli M, Lucidi C, Di Gregorio V, *et al*. The chronic use of beta-blockers and proton pump inhibitors may affect the rate of bacterial infections in cirrhosis. *Liver Int*. 2015;35(2):362-369
34. Turco L, Taru MG, Vitale G, *et al*. Beta-Blockers Lower First Decompensation in Patients With Cirrhosis and Enduring Portal Hypertension After Etiological Treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2024
35. Villanueva C, Albillos A, Genescà J, *et al*. β blockers to prevent decompensation of cirrhosis in patients with clinically significant portal hypertension (PREDESCI): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2019;393(10181):1597-1608
36. Kumar S, Grace ND, Qamar AA. Statin use in patients with cirrhosis: a retrospective cohort study. *Dig Dis Sci*. 2014;59(8):1958-65
37. Kim RG, Loomba R, Prokop LJ, *et al*. Statin Use and Risk of Cirrhosis and Related Complications in Patients With Chronic Liver Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(10):1521-1530
38. Kaplan DE, Mehta R, Garcia-Tsao G, *et al*. SACRED: Effect of simvastatin on hepatic decompensation and death in subjects with high-risk compensated cirrhosis: Statins and Cirrhosis: Reducing Events of Decompensation. *Contemp Clin Trials*. 2021;104:106367
39. Felli E, Nulan Y, Selicean S, *et al*. Emerging Therapeutic Targets for Portal Hypertension. *Current hepatology reports*. 2023;22(1):51–66
40. Chalasani N, Abdelmalek MF, Garcia-Tsao G, *et al*. Effects of Belapectin, an Inhibitor of Galectin-3, in Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis With Cirrhosis and Portal Hypertension. *Gastroenterology*. 2020;158(5):1334-1345.e5
41. Boyer-Diaz Z, Aristu-Zabalza P, Andrés-Rozas M, *et al*. Pan-PPAR agonist lanifibranor improves portal hypertension and hepatic fibrosis in experimental advanced chronic liver disease. *J Hepatol*. 2021;74(5):1188-1199

42. Trebicka J, Hernaez R, Shawcross DL, *et al.* Recent advances in the prevention and treatment of decompensated cirrhosis and acute-on-chronic liver failure (ACLF) and the role of biomarkers. *Gut*. 2024;73(6):1015-1024
43. Guerrero A, Campo LD, Piscaglia F, *et al.* Anticoagulation improves survival in patients with cirrhosis and portal vein thrombosis: The IMPORTAL competing-risk meta-analysis. *J Hepatol*. 2023;79(1):69-78
44. Sanchez AP, Turon F, Martinez J, *et al.* Rivaroxaban improves survival and decompensation in cirrhotic patients with moderate liver dysfunction. Double blind, placebo-controlled trial. *J Hepatol*. 2023;78:S2–3.
45. Kockerling D, Nathwani R, Forlano R, *et al.* Current and future pharmacological therapies for managing cirrhosis and its complications. *World J Gastroenterol*. 2019;25(8):888-908
46. Petrick JL, Sahasrabudhe VV, Chan AT, *et al.* NSAID Use and Risk of Hepatocellular Carcinoma and Intrahepatic Cholangiocarcinoma: The Liver Cancer Pooling Project. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2015;8(12):1156-1162
47. Kaplan DE, Ripoll C, Thiele M, *et al.* AASLD Practice Guidance on risk stratification and management of portal hypertension and varices in cirrhosis. *Hepatology*. 2024;79(5):1180-1211
48. Pallio S, Melita G, Shahini E, *et al.* Diagnosis and Management of Esophagogastric Varices. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(6):1031
49. Gralnek IM, Camus Duboc M, Garcia-Pagan JC, *et al.* Endoscopic diagnosis and management of esophagogastric variceal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*. 2022;54(11):1094-1120
50. Lo GH, Yeh JH, Tseng CH, *et al.* A Noninferiority Trial Comparing 2 Days vs 5 Days of Terlipressin and Ceftriaxone in Terms of 5-Day Rebleeding for Patients With Acute Gastroesophageal Variceal Hemorrhage. *Am J Gastroenterol*. 2024;119(9):1821-1830
51. De Roza MA, Kai L, Kam JW, *et al.* Proton pump inhibitor use increases mortality and hepatic decompensation in liver cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2019;25(33):4933-4944
52. Bai Z, Wang R, Cheng G, *et al.* Outcomes of early versus delayed endoscopy in cirrhotic patients with acute variceal bleeding: a systematic review with meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2021;33:e868-e876
53. Singh J, Ebaid M, Saab S. Advances in the management of complications from cirrhosis. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2024;12:goae072
54. García-Pagán JC, Caca K, Bureau C, *et al.* Early use of TIPS in patients with cirrhosis and variceal bleeding. *N Engl J Med*. 2010;362(25):2370-2379

55. Nicoară-Farcău O, Han G, Rudler M, *et al.* Effects of Early Placement of Transjugular Portosystemic Shunts in Patients With High-Risk Acute Variceal Bleeding: a Meta-analysis of Individual Patient Data. *Gastroenterology*. 2021;160(1):193-205.e10
56. Caraceni P, Riggio O, Angeli P, *et al.* Long-term albumin administration in decompensated cirrhosis (ANSWER): an open-label randomised trial. *Lancet*. 2018;391(10138):2417-2429
57. China L, Freemantle N, Forrest E, *et al.* A Randomized Trial of Albumin Infusions in Hospitalized Patients with Cirrhosis. *N Engl J Med*. 2021;384(9):808-817
58. Pimentel R, Gregório C, Figueiredo P. Antibiotic prophylaxis for prevention of spontaneous bacterial peritonitis in liver cirrhosis: systematic review. *Acta Gastroenterol Belg*. 2021;84(2):333-342
59. Caraceni P, Vargas V, Solà E, *et al.* The Use of Rifaximin in Patients With Cirrhosis. *Hepatology*. 2021;74(3):1660-1673
60. Praharaj DL, Premkumar M, Roy A, *et al.* Rifaximin Vs. Norfloxacin for Spontaneous Bacterial Peritonitis Prophylaxis: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Exp Hepatol*. 2022;12(2):336-342
61. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatic encephalopathy. *J Hepatol*. 2022;77(3):807-824
62. Zacharias HD, Kamel F, Tan J, *et al.* Rifaximin for prevention and treatment of hepatic encephalopathy in people with cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;7(7):CD011585
63. Bajaj JS, Kassam Z, Fagan A, *et al.* Fecal microbiota transplant from a rational stool donor improves hepatic encephalopathy: A randomized clinical trial. *Hepatology*. 2017;66(6):1727-1738
64. Patel VC, Lee S, McPhail MJW, *et al.* Rifaximin- α reduces gut-derived inflammation and mucin degradation in cirrhosis and encephalopathy: RIFSYS randomised controlled trial. *J Hepatol*. 2022;76(2):332-342
65. Davis JPE, Lim JK, Francis FF, Ahn J. AGA Clinical Practice Update on Management of Portal Vein Thrombosis in Patients With Cirrhosis: Expert Review. *Gastroenterology*. 2025;168(2):396-404.e1
66. Capinha F, Ferreira CN. Management of Nonmalignant Portal Vein Thrombosis in Cirrhosis. *GE Port J Gastroenterol*. 2023;31(2):77-88
67. Albillos A, Bañares R, Hernández-Gea V; en representación del grupo español de Consenso en Hipertensión Portal. Portal hypertension: recommendations for diagnosis and treatment. Consensus document sponsored by the Spanish Association for the Study of the Liver (AEEH) and the Biomedical Research Network Centre for Liver and Digestive Diseases (CIBERehd). *Gastroenterol Hepatol*. 2025;48(1):502208

68. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Vascular Diseases of the liver. *J Hepatol.* 2016;64(1):179–202
69. Northup PG, Garcia-Pagan JC, Garcia-Tsao G, *et al.* Vascular Liver Disorders, Portal Vein Thrombosis, and Procedural Bleeding in Patients With Liver Disease: 2020 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2021;73(1):366-413
70. Loffredo L, Pastori D, Farcomeni A, Violi F. Effects of Anticoagulants in Patients With Cirrhosis and Portal Vein Thrombosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology.* 2017;153(2):480-487.e1
71. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. *J Hepatol.* 2019;70(1):172-193
72. Chen H, Yang C, Yan S, Liu X, Zhou L, Yuan X. Sarcopenia in cirrhosis: From pathophysiology to interventional therapy. *Exp Gerontol.* 2024;196:112571
73. Ebadi M, Burra P, Zanetto A, Montano-Loza AJ. Current treatment strategies and future possibilities for sarcopenia in cirrhosis. *J Hepatol.* 2023;78(5):889-892
74. Ismaiel A, Bucsa C, Farcas A, Leucuta DC, Popa SL, Dumitrascu DL. Effects of Branched-Chain Amino Acids on Parameters Evaluating Sarcopenia in Liver Cirrhosis: Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Nutr.* 2022;9:749969
75. Konstantis G, Pourzitaki C, Chourdakis M, Kitsikidou E, Germanidis G. Efficacy of branched chain amino acids supplementation in liver cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr.* 2022;41(6):1171-1190
76. Aamann L, Dam G, Borre M, *et al.* Resistance Training Increases Muscle Strength and Muscle Size in Patients With Liver Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18(5):1179-1187.e6
77. Kumar A, Davuluri G, Silva RNE, *et al.* Ammonia lowering reverses sarcopenia of cirrhosis by restoring skeletal muscle proteostasis. *Hepatology.* 2017;65(6):2045-2058
78. Feike Y, Zhijie L, Wei C. Advances in research on pharmacotherapy of sarcopenia. *Aging Med (Milton).* 2021;4(3):221-233
79. Reiberger T, Hofer BS. The Baveno VII concept of cirrhosis recompensation. *Dig Liver Dis.* 2023;55(4):431-441
80. Hofer BS, Simbrunner B, Hartl L, *et al.* Hepatic recompensation according to Baveno VII criteria is linked to a significant survival benefit in decompensated alcohol-related cirrhosis. *Liver Int.* 2023;43(10):2220-2231
81. Ridola L, Del Cioppo S. Advancing hepatic recompensation: Baveno VII criteria and therapeutic innovations in liver cirrhosis management. *World J Gastroenterol.* 2024;30(23):2954-2958

82. El-Sherif O, Jiang ZG, Tapper EB, *et al.* Baseline Factors Associated With Improvements in Decompensated Cirrhosis After Direct-Acting Antiviral Therapy for Hepatitis C Virus Infection. *Gastroenterology*. 2018;154(8):2111-2121
83. Gentile I, Scotto R, Coppola C, *et al.* Treatment with direct-acting antivirals improves the clinical outcome in patients with HCV-related decompensated cirrhosis: results from an Italian real-life cohort (Liver Network Activity-LINA cohort). *Hepatol Int*. 2019;13(1):66-74
84. Jang JW, Choi JY, Kim YS, *et al.* Long-term effect of antiviral therapy on disease course after decompensation in patients with hepatitis B virus-related cirrhosis. *Hepatology*. 2015;61(6):1809-1820
85. Wang Q, Zhao H, Deng Y, *et al.* Validation of Baveno VII criteria for recompensation in entecavir-treated patients with hepatitis B-related decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2022;77(6):1564-1572
86. Gao L, Li MB, Li JY, *et al.* Impressive recompensation in transjugular intrahepatic portosystemic shunt-treated individuals with complications of decompensated cirrhosis based on Baveno VII criteria. *World J Gastroenterol*. 2023;29(38):5383-5394
87. Nicoară-Farcău O, Han G, Rudler M, *et al.* Effects of Early Placement of Transjugular Portosystemic Shunts in Patients With High-Risk Acute Variceal Bleeding: a Meta-analysis of Individual Patient Data. *Gastroenterology*. 2021;160(1):193-205
88. Bureau C, Thabut D, Oberti F, *et al.* Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunts With Covered Stents Increase Transplant-Free Survival of Patients With Cirrhosis and Recurrent Ascites. *Gastroenterology*. 2017;152(1):157-163
89. Sharma S, Roy A. Recompensation in Cirrhosis: Current Evidence and Future Directions. *J Clin Exp Hepatol*. 2023;13(2):329-334

Anexos

Tabelas

Tabela I: Testes séricos utilizados no diagnóstico de Cirrose Hepática e Hipertensão Portal

Adaptado de: [13] Procopet B, Berzigotti A. Diagnosis of cirrhosis and portal hypertension: Imaging, non-invasive markers of fibrosis and liver biopsy. *Gastroenterology Report*. 2017;5(2):79-89

Teste Sérico Indireto	Diagnóstico de Cirrose Hepática	Diagnóstico de Hipertensão Portal
Contagem de Plaquetas	Muito bem validado	Muito bem validado
ALT/AST	Poucas evidências	Sem evidência
AST/plaquetas	Muito bem validado	Sem evidência
Lok	Bem validado	Poucas evidências
FIB-4	Muito bem validado	Poucas evidências
Forns	Poucas evidências	Sem evidência
Marcadores de fibrose diretos		
Fibrotest	Muito bem validado	Poucas evidências
Fibrometer	Muito bem validado	Sem evidência
Hepascore	Muito bem validado	Sem evidência
Ácido Hialurônico	Muito bem validado	Sem evidência
Enhanced Liver Fibrosis	Muito bem validado	Sem evidência

Tabela II: Tratamentos alternativos na abordagem da Encefalopatia Hepática

Adaptado de: [46] Singh J, Ebaid M, Saab S. Advances in the management of complications from cirrhosis. Gastroenterol Rep (Oxf). 2024;12:goae072

Mecanismo de Ação	Tratamentos
Modulação do Microbioma Intestinal	Probióticos, prebióticos, simbióticos Transplante de Microbiota Fecal
Desintoxicação da Amónia	Aminoácidos de cadeia ramificada L-ornitina L-aspartato Fenilbutirato de Glicerol Zinco Benzoato de Sódio
Procedimentos Invasivos	Sistemas Artificiais de Suporte Hepático Transplante Hepático Embolização de <i>Shunts</i> Porto-sistémicos

Figuras

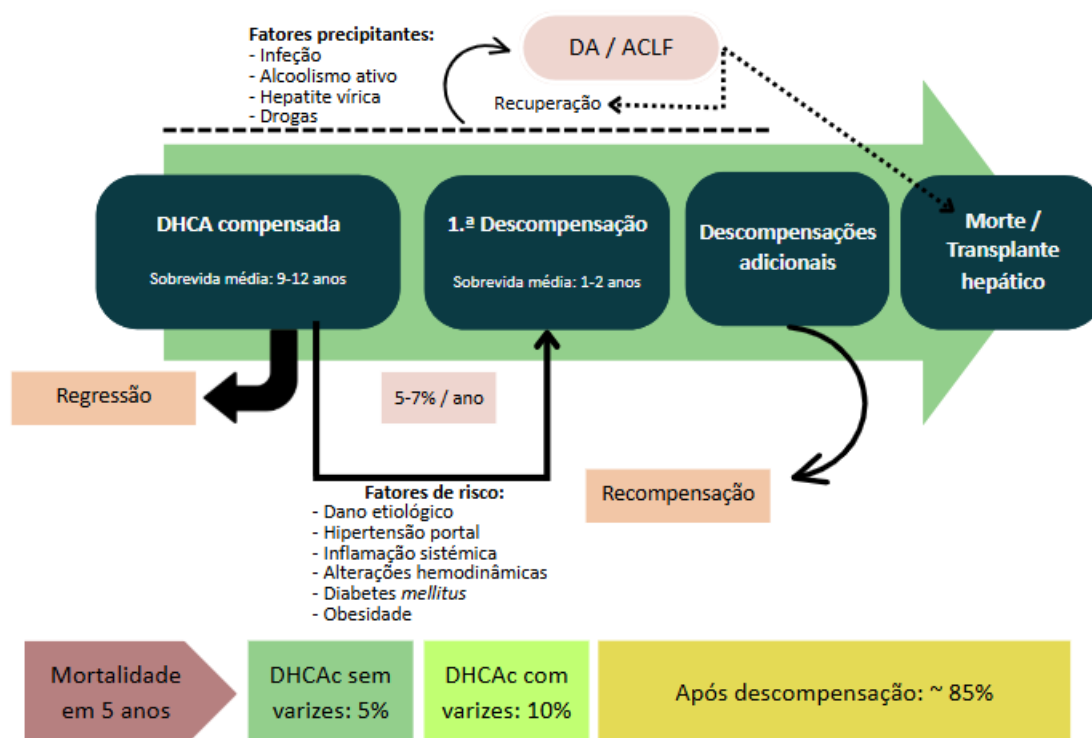


Figura 1: História natural da doença hepática crônica avançada. ACLF: acute-on-chronic liver failure; DA: descompensação aguda; DHCA: doença hepática crônica avançada; DHCAc: doença hepática crônica avançada compensada.

Adaptado de: [10] Kumar R, Kumar S, Prakash SS. Compensated liver cirrhosis: Natural course and disease-modifying strategies. *World J Methodol.* 2023;13(4):179-193

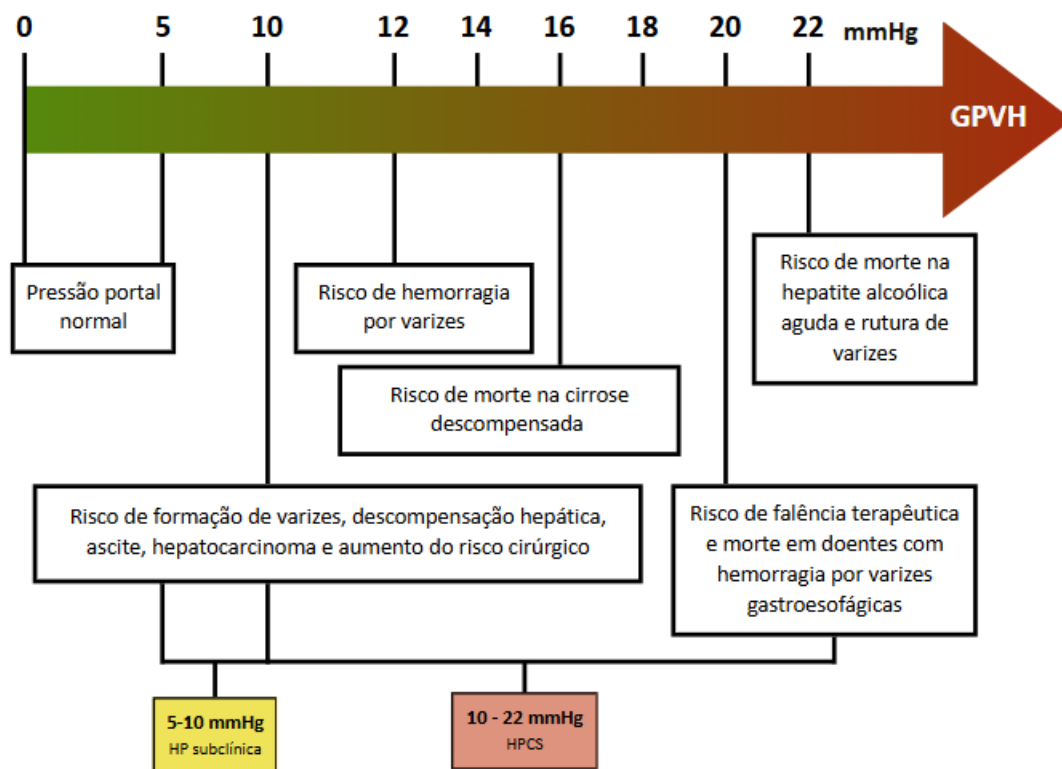


Figura 2: Correlação entre o valor do gradiente de pressão venosa hepática e a sua tradução clínica na doença hepática crónica avançada compensada. GPHV: Gradiente de Pressão Venosa Hepática.

Adaptado de: [14] Cueto-Robledo, G. *et al.* Evaluation of hepatic hemodynamics (hepatic venous pressure gradient) during right heart catheterization: A comprehensive review. *Current Problems in Cardiology*. 2022;47(9):101278

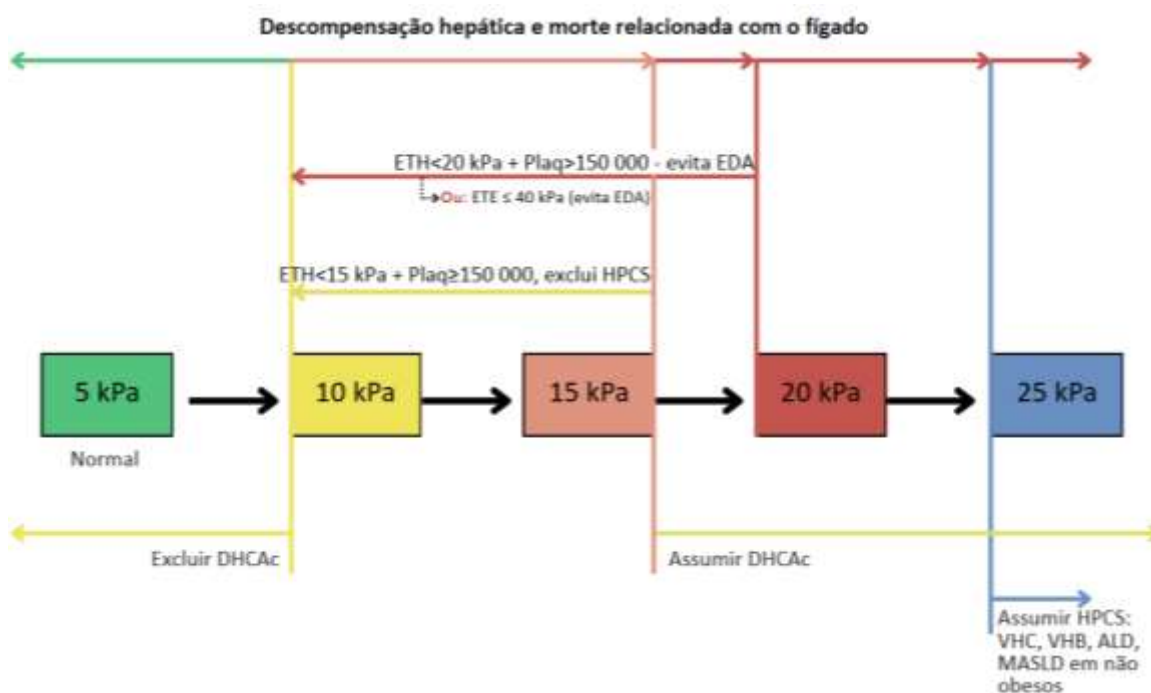


Figura 3: Algoritmo para a determinação por métodos não invasivos da DHCAC e HPCS. ALD: Doença Hepática Alcoólica; DHCAC: Doença Hepática Crónica Avançada compensada; EDA: Endoscopia Digestiva Alta; ETE: Elastografia Transitória Esplénica; ETH: Elastografia Transitória Hepática; HPCS: Hipertensão Portal Clinicamente Significativa; MASLD: Doença Hepática Esteatósica associada a Disfunção Metabólica; VHB: Vírus da Hepatite B; VHC: Vírus da Hepatite C

Adaptado de: [9] de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C; Baveno VII Faculty. Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension. J Hepatol. 2022;76(4):959-974

INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR

