



PRINCIPAIS COMPLICAÇÕES E MANEJO DA CIRROSE HEPÁTICA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA



<https://doi.org/10.56238/levv15n41-045>

Data de submissão: 11/09/2024

Data de publicação: 11/10/2024

Silvia Gomes Paranhos

Graduanda em medicina na Universidade Anhembi Morumbi (UAM) - S. J. dos Campos -SP
Email: silviaparanhos2@gmail.com

Leticia Mitiê Eto

Graduanda de medicina na Universidade de Franca - UNIFRAN
Email: leticia_eto@live.com

Larah de Sousa Pires

Graduanda de medicina na Universidade de Franca - UNIFRAN
Email: larahpiress@gmail.com

Ana Clara Tereza de Paula

Graduanda de medicina na Universidade de Franca - UNIFRAN
Email: aninha30112003@gmail.com

Flávia Borges Duarte

Graduanda de medicina na Universidade de Franca - UNIFRAN
Email: flavinhabduarte@hotmail.com

Valeska Dias Barroso Pinto

Universidade de Ribeirão Preto - UNAERP
Email: valeskadiasbp@hotmail.com

Mariane Sanae Sato

Graduanda de medicina na Universidade de Franca - UNIFRAN
Email: mariane_sanae@hotmail.com

Ana Julia Mendonça Balduino

Graduanda de medicina na Universidade de Franca - UNIFRAN
Email: anajulia_balduino@hotmail.com

Ruan Júnior Lopes Bicalho

Orientador e Médico pela Faculdade de Medicina de Marília (FAMEMA) - Marília – SP
Clínico Geral e gastroenterologista
E-mail: rjlopes@hcrp.usp.br

RESUMO

Objetivo: O objetivo geral do presente estudo consiste em analisar a produção científica acerca da Cirrose Hepática, buscando identificar as principais complicações, bem como os principais métodos utilizados no tratamento dessa patologia. Metodologia: É uma revisão sistemática focada em entender



as principais complicações da Cirrose Hepática. A pesquisa foi guiada pela pergunta: “Quais são as complicações da Cirrose Hepática com base nas evidências disponíveis na literatura científica?”. Para encontrar respostas, foram realizadas buscas na base de dados PubMed usando três descritores combinados com o termo booleano “AND”. Isso resultou em 170 artigos. Sendo selecionado 28 artigos para análise e utilizados 18 artigos para compor a coletânea. Resultados: A cirrose hepática é uma condição crônica e progressiva que representa o estágio final de várias doenças do fígado, associada a complicações graves e alta mortalidade. Esta revisão sistemática destacou complicações como hipertensão portal, ascite, encefalopatia hepática, peritonite bacteriana espontânea e sarcopenia, além de discutir os desafios no manejo clínico dessas condições. Foram ressaltadas as limitações de escores tradicionais, como Child-Pugh e MELD, na avaliação prognóstica dos pacientes. Embora novas terapias, como albumina, GCSF e probióticos, mostrem resultados promissores, ainda há urgência na busca por abordagens mais eficazes e personalizadas. Conclusão: A revisão enfatiza a importância da prevenção e do diagnóstico precoce, com estratégias como profilaxia, antibióticos e tratamentos para modulação do microbioma intestinal. Por fim, destaca a necessidade de mais pesquisas para compreender melhor as complicações da cirrose e desenvolver intervenções terapêuticas inovadoras, melhorar o prognóstico.

Palavras-chave: Cirrose Hepática, Complicações, Tratamento.

1 INTRODUÇÃO

Na escala global, a cirrose hepática representa um grande fardo para a saúde e ocasiona 1,2 milhões de óbitos por ano. A distribuição das causas e frequência entre as regiões varia. Internacionalmente, a infecção por hepatite C (VHC) é a principal razão para mortes relacionadas à doença hepática, seguida pela infecção por hepatite B (VHB). Nos países ocidentais, a doença hepática causada pelo álcool (ALD) e a esteatose hepática não hepática (DHGNA) são as causas mais comuns e aumentam em incidência. A cirrose hepática progride de uma fase compensada, sem sintomas evidentes de doença hepática e sem problemas significativos de saúde relacionados ao fígado, para uma fase descompensada, marcada por várias complicações. Pacientes com cirrose hepática frequentemente são evidenciados em uma fase avançada, onde já apresentam descompensação, com complicações como infecções, ascite, encefalopatia hepática e hemorragia varicosa, todos os prognósticos desfavoráveis e uma qualidade de vida gravemente prejudicada. Pesquisas indicam que 20–37% dos pacientes com cirrose hepática são readmitidos em menos de 30 dias após hospitalização por descompensação, com uma taxa de mortalidade em 90 dias superiores àqueles que não são readmitidos. (RAJPUROHIT et al., 2023)

Nos projetos iniciais da cirrose hepática, a doença é geralmente compensada. Um paciente é considerado portador de cirrose hepática descompensada quando desenvolve ascite, hemorragia de varizes esofágicas, encefalopatia hepática e, em alguns casos, níveis aumentados de bilirrubina. A mortalidade e a morbidade associada à cirrose aumentam significativamente quando o indivíduo desenvolve cirrose descompensada; dependendo da causa da cirrose, a taxa de letalidade em um ano pode chegar a 80%. (LEITNER et al., 2024)

A ascite, que é o acúmulo patológico de líquido na cavidade peritoneal, é uma das complicações mais frequentes, com uma prevalência estimada de 10%. Em pacientes cirróticos, o surgimento da hipertensão portal é o primeiro passo para a retenção de líquidos e ascite. Pacientes sem hipertensão portal geralmente não desenvolvem ascite ou edema. A cirrose também provoca distúrbios nos fatores vasoativos sistêmicos e nos fatores renais intrínsecos, que desempenham um papel fundamental na formação da ascite. Em avanços avançados da cirrose, os pacientes geralmente apresentam uma incapacidade de manter o volume de líquido extracelular (LEC) dentro dos limites normais, resultando em um grande acúmulo de líquido nas cavidades peritoneal e pleural. Alterações nas funções renais, especialmente na retenção de sódio e água, resultam em um aumento no volume do LEC, aumento do volume total de água no corpo e hiponatremia. Pacientes com cirrose e ascite apresentam um aumento no volume plasmático e no subsídio cardíaco, o que resulta em uma circulação hiperdinâmica. Eles experimentaram uma redução acentuada na pressão arterial e na resistência sistêmica vascular, o que ativa os sistemas vasoconstritores e antinatriuréticos. Essas mudanças acentuadas provocam vasoconstrição renal e, em última instância, levam à formação de ascite. (IQBAL et al., 2022)

A doença hepática está frequentemente associada a graves problemas de saúde, internações hospitalares e aumento da mortalidade. Embora o tratamento clínico seja essencial para o curso da doença e seus sintomas físicos, muitas vezes há falta de atenção à experiência dos pacientes com a enfermidade e à qualidade de vida, ambos fatores importantes na avaliação do estado geral de saúde dos pacientes e no planejamento do tratamento hepático. Um objetivo significativo é a falta de compreensão dos sintomas mentais e sociais dos pacientes com problemas hepáticos. Esses sintomas muitas vezes não são envolvidos e são desesperadores. Esta é uma situação insatisfatória, pois a doença hepática geralmente traz benefícios à família dos pacientes. (GRONKJAER; LAURIDSEN, 2021)

Este artigo de revisão sistemática tem como objetivo compilar e analisar as evidências científicas sobre as principais complicações da Cirrose Hepática. O objetivo é fornecer uma visão abrangente e atualizada, que sintetize o conhecimento existente e identifique lacunas na pesquisa, orientando futuras investigações e práticas clínicas. A análise detalhada das evidências pretende ser um recurso específico para profissionais de saúde, pesquisadores e acadêmicos, contribuindo para o aprimoramento das abordagens terapêuticas.

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão sistemática que busca compreender os principais aspectos acerca da Cirrose Hepática, bem como demonstrar as principais complicações associadas ao quadro. Para o desenvolvimento dessa pesquisa foi elaborada uma questão norteadora por meio da estratégia PVO (população, variável e objetivo): “Quais são as complicações da Cirrose Hepática com base nas evidências disponíveis na literatura científica?”

As buscas foram realizadas por meio de pesquisas nas bases de dados PubMed Central (PMC). Foram utilizados 3 descritores em combinação com o termo booleano “AND”: Hepatic Cirrhosis, Prognosis e Quality of Life Assessment. A estratégia de busca utilizada na base de dados PMC foi: Hepatic Cirrhosis AND Prognosis e Hepatic Cirrhosis AND Quality of Life Assessment. Desta busca foram encontrados 170 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção. Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas inglês, português e espanhol; publicados no período de 2019 a 2024 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, além disso, estudos de revisão, observacionais e experimentais, disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após a associação dos descritores utilizados nas bases pesquisadas foram encontrados um total de 170 artigos. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foram selecionados 28 artigos na base de dados PubMed, sendo utilizados um total de 18 estudos para compor a coletânea.

3 DISCUSSÃO

A cirrose hepática é comum em todo o mundo e é uma manifestação tardia de lesão hepática aguda ou crônica com múltiplas causas, como consumo excessivo de álcool, fígado gorduroso, doenças autoimunes, colestase e infecções pelo vírus da hepatite B ou C. Sob a estimulação de longo prazo de fatores patogênicos, os hepatócitos degeneram repetidamente, tornam-se necróticos e eventualmente substituído por tecido fibrótico. Além disso, a cirrose hepática está associada a um risco maior de câncer de fígado. Complicações comuns da cirrose hepática abrangem hipertensão portal, sangramento gastrointestinal, ascite e encefalopatia hepática (HE), entre outras. Indivíduos que sofrem de cirrose hepática descompensada geralmente têm um prognóstico desfavorável e geralmente precisam de transplante de fígado. A fase inicial e assintomática da cirrose é denominada cirrose compensada e tem um bom prognóstico, com a mortalidade tendendo a ser devida a causas não relacionadas ao fígado, como doença cardiovascular, doença renal e malignidade. Uma vez que um paciente desenvolve complicações relacionadas ao fígado, isso sinaliza o início da cirrose descompensada com uma redução drástica na sobrevida média de mais de 10 anos para apenas 2 anos. (GANANANDAN; SINGH; MEHTA, 2024) (RAJPUROHIT et al., 2023) (ZHU; ZHOU; PAN, 2024) A mitigação da carga causada pela cirrose hepática e suas sequelas subsequentes é uma preocupação terapêutica crítica para resolução rápida. (RAJPUROHIT et al., 2023) (ZHU; ZHOU; PAN, 2024)

A fase inicial e assintomática da cirrose é denominada cirrose compensada e tem um bom prognóstico, com a mortalidade tendendo a ser devida a causas não relacionadas ao fígado, como doença cardiovascular, doença renal e malignidade. No entanto, uma vez que um paciente desenvolve complicações relacionadas ao fígado, isso sinaliza o início da cirrose descompensada com uma redução drástica na sobrevida média de mais de 10 anos para apenas 2 anos. (GANANANDAN; SINGH; MEHTA, 2024)

Alguns estudos recentes demonstraram que células derivadas da medula óssea, incluindo células-tronco multipotentes, são capazes de autorrenovação e diferenciação em vários tipos de células adultas, incluindo hepatócitos. Além disso, um estudo demonstrou um efeito positivo das células da medula óssea in vitro em modelos de danos hepáticos agudos e crônicos, e que elas podem povoar o fígado e contribuir para regeneração hepática. A administração do fator estimulador de colônias de granulócitos (GCSF) demonstrou ser um meio eficaz, bem tolerado e não invasivo de mobilização de células da medula óssea. Os tecidos humanos podem secretar GCSF em resposta à estimulação por interleucina-1, lipopolissacarídeo ou fator de necrose tumoral alfa, que são produzidos por macrófagos, células endoteliais, fibroblastos e outras células mesenquimais. O receptor GCSF é expresso por neutrófilos e seus precursores, e sinaliza através do transdutor de sinal da quinase janus e da via do ativador da transcrição ou através da fosforilação de Lyn, ativando a via fosfoinositol 3-quinase/ AKT, que está envolvida no desenvolvimento da fibrose hepática. (DE BRITO NUNES et al., 2023)

O GCSF também desempenha um papel por meio da ativação da via da proteína quinase ativada por mitógeno Ras (MAPK) por meio das tirosina quinases Lyn e Hck. A via Ras-MAPK foi implicada no desenvolvimento e progressão do carcinoma hepatocelular em pacientes com cirrose hepática. Estudos relataram que o GCSF promove resistência à insulina induzida por ácidos graxos livres; e pacientes com cirrose hepática que têm comorbidades como obesidade, síndrome metabólica e resistência à insulina, e estão sendo administrados com GCSF, correm maior risco de progressão da doença. (RAJPUROHIT et al., 2023)

O prognóstico da cirrose varia de acordo com a gravidade da disfunção hepática, com um tempo médio de sobrevida de cerca de 12 anos em pacientes com cirrose compensada e cerca de 1,8 anos naqueles com descompensação hepática. A avaliação prognóstica de pacientes com cirrose é crítica, mas continua desafiadora e geralmente é realizada na prática de rotina usando os escores Child-Pugh e o modelo para doença hepática terminal (MELD). No entanto, o sistema de classificação Child-Pugh inclui variáveis subjetivas, como encefalopatia e ascite, limitando sua reprodutibilidade e confiabilidade. Enquanto isso, inicialmente projetado para avaliar a sobrevida após um procedimento de derivação portossistêmica intra-hepática transjugular (TIPS), o escore MELD inclui apenas parâmetros laboratoriais objetivos, mas seu desempenho também pode ser impreciso em cerca de 15% a 20% dos pacientes com cirrose. Além disso, ambos os sistemas de pontuação carecem de parâmetros importantes que refletem o estado nutricional e funcional de pacientes com cirrose. (TANTAI et al., 2022)

A cirrose avançada é frequentemente acompanhada por complicações como hipertensão portal, sangramento gastrointestinal superior, infecção, ascite, encefalopatia hepática (HE) e uma série de complicações. (MAZEAUD et al., 2023) A hipertensão portal (aumento do gradiente de pressão entre a veia porta e a veia cava inferior) é a principal complicação da cirrose e leva à formação de colaterais porto- sistêmicos, incluindo varizes gastroesofágicas (VEG) que estão presentes em mais de 50% dos pacientes com cirrose no diagnóstico. As VEG aumentam de tamanho ao longo do tempo e podem se romper, levando à hemorragia gastrointestinal. A hemorragia varicosa (HV) constitui um importante evento descompensador na cirrose e, apesar dos avanços em seu tratamento, ainda está associada a mortalidade significativa (15%– 20% em 6 semanas). A ligadura endoscópica de varizes esofágicas (EBL) é um procedimento endoscópico que visa erradicar varizes ligando-as com anéis de borracha (bandas). (DE BRITO NUNES et al., 2023)

De acordo com as diretrizes internacionais atuais, a EBL de varizes esofágicas desempenha um papel terapêutico importante em três cenários: (a) a prevenção de uma primeira VH como uma alternativa aos betabloqueadores não seletivos (NSBB) em pacientes com contraindicações ou que não toleram esses medicamentos; (b) para atingir a hemostasia em combinação com medicamentos vasoativos (somatostatina, octreotida ou terlipressina) em pacientes com VH aguda; e (c) para prevenir

sangramento recorrente. No último caso, os pacientes são tratados com NSBB e EBL. A EBL é considerada segura, mas não é livre de complicações como dor no peito, disfagia, febre e desenvolvimento de úlceras pós- bandagem (PBU) que podem levar ao sangramento (PBUB).⁵ Após a bandagem, quando as bandas de ligadura caem, uma úlcera superficial é formada que pode sangrar, o que pode ser difícil de distinguir da VH devido à hipertensão portal. Nesses pacientes, o sangramento é provavelmente desencadeado pela úlcera induzida pela EBL que pode danificar os vasos mucosos subjacentes ou varizes. (DE BRITO NUNES et al., 2023)

A ascite, uma complicação grave da cirrose, é secundária à ativação dos sistemas endógenos de retenção de sódio e água e à vasodilatação visceral, que tem uma taxa de sobrevivência de 1 e 5 anos de 85% e 57%, respectivamente. Quando a pressão portal é gradualmente aumentada, veias colaterais se desenvolvem e vasodilatadores são produzidos, levando assim à vasodilatação arterial esplâncnica. Conseqüentemente, os fluidos se acumulam na cavidade peritoneal com uma diminuição no volume sanguíneo central. Quando a ascite é ainda mais agravada, o sistema renina- angiotensina-aldosterona (SRAA) é significativamente ativado, resultando em retenção renal de sódio e água, o que é necessário para repor o volume intravascular a fim de manter a estabilidade hemodinâmica. Na ascite refratária, a retenção renal de sódio se torna mais grave e a perfusão renal e a taxa de filtração glomerular diminuem ainda mais, seguindo a progressão de anormalidades hemodinâmicas sistêmicas e portais , levando assim ao comprometimento da função renal .O tratamento atual da ascite cirrótica inclui principalmente limitação de sódio, diuréticos , paracentese, suplementação de albumina humana e derivação portossistêmica intra-hepática transjugular (TIPS). (BAI et al., 2020)

Os diuréticos são o tratamento de primeira escolha para ascite em cirrose descompensada. No entanto, os efeitos colaterais dos diuréticos incluem distúrbios de fluidos e eletrólitos, desidratação e comprometimento renal. A infusão de albumina é usada para prevenir o desenvolvimento da síndrome hepatorenal (SHR) e aliviar distúrbios circulatórios na cirrose descompensada Além de seus efeitos osmóticos, a albumina tem um efeito imunomodulador que é mensurável pela resposta significativamente reduzida da interleucina-6 (IL-6) no tratamento com altas doses de albumina (XUE et al., 2024). Assim, a albumina pode melhorar a sobrevivência e prevenir complicações na cirrose descompensada, e seus efeitos imunomoduladores requerem maior exploração, pois se relacionam com a prevenção da insuficiência hepática aguda sobre crônica. (KRONBORG et al., 2021)

As infecções bacterianas constituem uma complicação importante da cirrose hepática A peritonite bacteriana espontânea (PBE) é uma infecção bacteriana frequente e potencialmente fatal em pacientes com cirrose hepática e ascite. Modificações na microbiota intestinal, permeabilidade intestinal alterada, translocação bacteriana e disfunção imunológica sistêmica constituem os pilares para o desenvolvimento da PBE em pacientes cirróticos. Esses eventos facilitam a translocação bacteriana do lúmen intestinal para os linfonodos mesentéricos e, posteriormente, para a circulação

portal e sistêmica, de onde o fluido ascítico pode ser colonizado e, sob condições apropriadas, a infecção pode se desenvolver. Esses conceitos explicam por que as bactérias gram-negativas, particularmente Enterobacteriaceae, foram consideradas os principais microrganismos causadores de PBE. (PIMENTEL; GREGÓRIO; FIGUEIREDO, 2021)

No entanto, na última década, foi relatada uma mudança nos padrões microbianos da SBP em direção a uma incidência crescente de bactérias gram-positivas e uma taxa crescente de resistência aos antibióticos de primeira linha. O diagnóstico de PBE é feito de acordo com as diretrizes internacionais em pacientes com cirrose hepática se a contagem de células polimorfonucleares ascíticas exceder 250 células/ μ L, na ausência de uma fonte intra-abdominal de infecção, com ou sem crescimento de bactérias no líquido ascítico. Pacientes cirróticos com baixo teor de proteína total no líquido ascítico, episódios prévios de PBE e doença hepática avançada apresentam alto risco de PBE. A incidência de PBE chega a 3,5% em um ano em pacientes ambulatoriais com cirrose descompensada e varia entre 7% e 30% em pacientes hospitalizados com cirrose e ascite. A peritonite bacteriana espontânea está associada a um prognóstico ruim. Após um episódio de SBP, a probabilidade de sobrevivência em um ano é de 30-50% e 25-30% em dois anos. Nos sobreviventes, a taxa de probabilidade de recorrência de SBP em 1 ano é de aproximadamente 70% se nenhuma profilaxia for indicada. Consequentemente, a prevenção da SBP é uma das estratégias vitais para melhorar o prognóstico dos pacientes cirróticos. (PIMENTEL; GREGÓRIO; FIGUEIREDO, 2021)

Em relação à profilaxia primária, dois estudos demonstraram que o norfloxacino diário foi eficaz na prevenção de infecções, incluindo PBE, em pacientes cirróticos. Um estudo mostrou que o norfloxacino foi mais eficaz na prevenção do primeiro episódio de PBE em pacientes cirróticos quando foi administrado continuamente em vez de apenas durante a hospitalização. Yim et al. demonstraram que o ciprofloxacino semanal não foi inferior ao norfloxacino diário, e estudos mostraram que o trimetoprima-sulfametoxazol e o norfloxacino tiveram eficácia semelhante para a profilaxia primária da PBE. Outra possível estratégia profilática para a prevenção primária da PBE é o uso alternado de rifaximina e norfloxacino, que demonstrou uma taxa profilática mais alta quando comparado ao norfloxacino, o antibiótico mais amplamente usado neste cenário. (PIMENTEL; GREGÓRIO; FIGUEIREDO, 2021)

A encefalopatia hepática (EH) é uma complicação grave do sistema nervoso central (SNC) da cirrose, caracterizada por um espectro de sintomas neurológicos e neuropsiquiátricos cuja aparência anuncia uma condição médica em deterioração. A encefalopatia hepática (OHE) clinicamente manifesta ou evidente começa com desorientação e letargia que dão lugar à asterixis seguida, finalmente, por estupor e coma. A presença de OHE tem um impacto negativo na qualidade de vida, bem como na sobrevivência do paciente. Além disso, a presença de OHE tem um impacto negativo significativo na função neurocognitiva antes e após transplante de fígado. Além disso, cada episódio

de OHE está associado a um risco aumentado de novos episódios de OHE . À luz das considerações acima, abordagens eficazes visando à prevenção de OHE na cirrose são urgentemente necessárias. A hiperamonemia é uma característica consistentemente relatada de OHE em pacientes com cirrose e a base atual da terapia envolve o uso de agentes cujas ações visam a redução da amônia circulante. Isso é realizado por uma das duas principais abordagens que visam à redução da produção de amônia no intestino (dissacarídeos não absorvíveis ou antibióticos) ou ao aumento da remoção de amônia por hepatócitos residuais ou células musculares esqueléticas usando L- ornitina L-aspartato (LOLA). Os efeitos benéficos do LOLA foram relatados em revisões de mais de 20 ensaios clínicos randomizados e meta-análises para o tratamento não apenas de OHE, mas também para o início pré- sintomático. No entanto, o uso de LOLA para a prevenção/profilaxia de OHE em cirrose não tem sido, até o momento, uma grande fonte de preocupação e não há relatórios publicados de revisões sistemáticas/meta-análises de ensaios dedicados à eficácia de LOLA para prevenção de OHE. Relatórios esporádicos são limitados em número a pequenos subgrupos de números muito baixos de ensaios e pacientes, mas os resultados até agora são inconsistentes. (BUTTERWORTH, 2020)

O fígado está intimamente conectado ao intestino através da veia porta e interage entre si. A desregulação do microbioma intestinal agrava a disfunção da barreira da mucosa intestinal e a translocação bacteriana, o que danifica o fígado e acelera o desenvolvimento da fibrose hepática. Atualmente, os probióticos comprovadamente reduzem os danos às células hepáticas, amônia sanguínea e endotoxinas, e previnem a HE regulando o desequilíbrio do microbioma intestinal e fortalecendo a função da barreira da mucosa intestinal. Comparado com antibióticos e transplante microbiano fecal, o tratamento probiótico é mais barato e menos prejudicial e gradualmente se tornou um método importante para melhorar o prognóstico da cirrose hepática e reduzir complicações. (HUANG et al., 2022)

De fato, uma complicação comum, mas frequentemente negligenciada, em pacientes com cirrose é a desnutrição e a sarcopenia associada, definida como a perda generalizada de massa muscular e função muscular. Devido à ingestão deficiente de proteínas, má absorção, formação muscular reduzida e aumento da degradação muscular, até 30-70% dos pacientes com doença hepática terminal sofrem de sarcopenia, com maior prevalência entre os homens. A presença de sarcopenia demonstrou estar associada ao aumento do risco de quedas, fraturas, redução da qualidade de vida, desenvolvimento de descompensação aguda ou insuficiência hepática aguda sobre crônica e morte em pacientes com cirrose. Dados de coorte anteriores demonstraram um aumento de 2 vezes no risco de morte e uma queda na probabilidade de sobrevivência de 5 anos em pacientes com cirrose hepática com sarcopenia em comparação com contrapartes não sarcopênicas. O impacto da sarcopenia em pacientes com cirrose também pode ser influenciado pelo sexo, gravidade da disfunção hepática e etiologia da cirrose. (TANTAI et al., 2022) (MAZEAUD et al., 2023)

A sarcopenia e a mioesteatose frequentemente coexistem em pacientes cirróticos, mas a mioesteatose é considerada uma entidade distinta que pode ser observada mesmo na ausência de sarcopenia. A mioesteatose é definida como deposição de gordura no músculo e caracterizada como tecido adiposo intermuscular (gordura abaixo da fáscia profunda), tecido adiposo intramuscular (gordura entre e/ou dentro dos miócitos) e/ou lipídios intramiocelulares (ou seja, como gotículas lipídicas). A existência de gordura dentro dos músculos pode diminuir o desempenho muscular ao perturbar o alinhamento das fibras musculares, prejudicando assim sua contratilidade e função normal. A prevalência geral combinada de mioesteatose em pacientes cirróticos foi de 46% (IC 95% 36–57%; heterogeneidade, $p < 0,01$, intervalo do estudo primário 16–84%) sem diferença entre estudos prospectivos e retrospectivos [48% (IC 95% 39–58%; heterogeneidade, $p < 0,01$) vs 45% (IC 95% 29–62%; heterogeneidade, $p < 0,01$), respectivamente, $p = 0,72$. (KAMILIOU et al., 2024)

A patogênese da mioesteatose na cirrose não foi esclarecida em profundidade, mas a hiperamonemia, que resulta na captação de amônia pelo músculo esquelético, foi sugerida como promotora da disfunção mitocondrial do músculo esquelético, diminuição da oxidação lipídica e subsequente deposição lipídica nos músculos. Além disso, a inflamação sistêmica e o estresse oxidativo, que são comumente observados na cirrose hepática, estão associados à disfunção metabólica no músculo esquelético, síntese, renovação e função de proteína muscular prejudicadas. O diagnóstico de mioesteatose geralmente é baseado na tomografia computadorizada (TC) ou na ressonância magnética (RM), que podem distinguir a gordura do músculo analisando a composição da atenuação do tecido, que corresponde ao conteúdo lipídico. A mioesteatose pode ser detectada pela atenuação muscular reduzida em uma área muscular transversal específica, geralmente no nível da terceira vértebra lombar (L3). Embora a TC tenha várias limitações, é a ferramenta mais usada para avaliar a mioesteatose, particularmente em pacientes cirróticos, pois geralmente está disponível como parte do tratamento padrão (KAMILIOU et al., 2024)

A Doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) abrange um espectro de distúrbios hepáticos relacionados. É definida pela presença de esteatose hepática (acúmulo de triglicerídeos em $> 5\%$ dos hepatócitos) na ausência de outras causas de esteatose, incluindo ingestão excessiva de álcool. O estágio inicial é denominado esteatose simples ou fígado gorduroso não alcoólico (DHGNA), caracterizado por $> 5\%$ de esteatose hepática sem evidência de balonização dos hepatócitos. Em um subconjunto de pacientes, a esteatose simples pode progredir para esteato-hepatite não alcoólica (NASH; esteatose associada à inflamação lobular, balonização hepatocelular e fibrose) e, em seus estágios mais avançados, para cirrose e doenças hepáticas em estágio terminal. A NASH está fortemente associada à obesidade, diabetes tipo 2 (DT2), dislipidemia e síndrome metabólica e confere um risco aumentado de complicações hepáticas (progressão da fibrose, cirrose e carcinoma hepatocelular [CHC]), complicações extra-hepáticas (por exemplo, malignidade de órgão sólido,

doença renal crônica e doença cardiovascular [DCV]) e transtornos de saúde mental (por exemplo, depressão e ansiedade). A prevalência global de DHGNA é atualmente estimada em 25%^{7,11} e está crescendo rapidamente, alimentada pelo aumento das taxas de obesidade e DM2 . Uma meta-análise recente estimou a prevalência geral de NASH na população em geral entre 1,50% e 6,45%, e as taxas gerais de incidência de mortalidade foram de 25,56 (variação de 6,29 a 103,80) por 1.000 pessoas- ano para NASH e 11,77 (variação de 7,10 a 19,53) para DHGNA. (YOUNOSSI et al., 2022)

Os sintomas mais prevalentes associados à NASH foram fadiga, dor abdominal, ansiedade/depressão, problemas cognitivos, e má qualidade do sono. Os sintomas da NASH foram associados a piores pontuações de qualidade de vida relacionada à saúde em vários PROs, incluindo SF-36, CLDQ, CLDQ-NASH, WPAI:SHP e serviços de saúde instrumentos, e foram considerados prejudiciais para muitos aspectos da vida diária dos pacientes, incluindo sua capacidade de trabalhar e realizar tarefas da vida diária e a qualidade de vida familiar e relacionamentos íntimos. Apesar destes sintomas variados e suas consequências, 2 estudos indicaram que alguns pacientes não atribuem seus sintomas à NASH, muitas vezes atribuindo-os a outras condições comórbidas ou sentir-se inseguro sobre suas origens, o que pode contribuir para a percepção errônea de que doenças hepáticas crônicas como NASH são assintomáticas. Um estudo relatou que os diagnósticos de NASH eram incidentais na maioria dos seus população de pacientes, em grande parte porque os pacientes não conseguiram associar seus sinais ou sintomas com sua condição hepática. (YOUNOSSI et al., 2022)

O diagnóstico diferencial de NAFLD e NASH é uma controvérsia bem reconhecida da prática clínica atual. Para tornar nossas descobertas o mais robustas possível, limitamos nossa meta-análise ao subgrupo de estudos que tinham uma definição clara de NASH, como o escore FLIP ou NASH No entanto, mesmo ao selecionar estudos com uma definição clara de NASH, reconhecemos que alguns pacientes com NASH (esteatose, balonização e inflamação lobular) podem ser categorizados erroneamente como não tendo NASH devido a erro de amostragem na biópsia. Além disso, uma biópsia hepática representa apenas um único ponto no tempo, e a esteato-hepatite pode flutuar ao longo do tempo devido a interações complexas entre gene e ambiente e em resposta à perda de peso. Além disso, à medida que a fibrose progride para cirrose, algumas características da NASH, como esteatose e balonização de hepatócitos, podem se tornar menos proeminentes e, portanto, um paciente pode ser categorizado como não tendo NASH ativo, embora a NASH tenha sido claramente. (TAYLOR et al., 2020)

A qualidade de vida em pacientes com NASH piorou ainda mais quando comorbidades como DT2 obesidade, hipertensão, dislipidemia, depressão/ansiedade, e síndrome metabólica estavam presentes. Por exemplo, um estudo de banco de dados de 1.338 pacientes com NASH e fibrose avançada encontrou maior comprometimento da saúde física (pontuação SF-36 PCS no quartil mais baixo) em pacientes com IMC mais alto (razão de chances [OR] 1,058, IC 95% 1,036–0,081; $p <$

0,0001), DT2 (OR 1,54, IC 95% 1,11–2,12; $p = 0,0093$) e depressão (OR 1,55, IC 95% 1,09–2,19; $p = 0,014$) do que aqueles com IMC mais baixo, sem DT2 e sem depressão. Outro estudo descobriu que os pacientes tendiam a perceber outras comorbidades (principalmente DT2 e obesidade) como mais preocupantes do que NASH. (YOUNOSSI et al., 2022)

4 CONCLUSÃO

A cirrose hepática é uma condição crônica e progressiva que representa o estágio final de diversas doenças hepáticas, estando associada a complicações graves e um alto índice de mortalidade. Esta revisão sistemática destacou as principais complicações da cirrose, como hipertensão portal, ascite, encefalopatia hepática, peritonite bacteriana espontânea e a sarcopenia, além de enfatizar os desafios no manejo clínico dessas condições. A revisão também abordou as dificuldades na avaliação prognóstica dos pacientes, ressaltando as limitações das escores tradicionais, como Child-Pugh e MELD, que ainda são amplamente utilizadas, mas carecem de maior precisão. Embora avanços em terapias, como o uso de albumina, GCSF e probióticos, tenham demonstrado resultados promissores no manejo das complicações, a necessidade de abordagens terapêuticas mais eficazes e personalizadas permanecem urgentes.

Além disso, a importância da prevenção e diagnóstico precoce das complicações foi destacada, evidenciando a relevância de estratégias como a profilaxia antibiótica para peritonite bacteriana espontânea e o uso de tratamentos específicos para a modulação do microbioma intestinal, que têm mostrado impacto positivo na encefalopatia hepática. Finalmente, a revisão sublinha a necessidade de mais pesquisas, tanto para melhor compreensão das complicações da cirrose, como para o desenvolvimento de intervenções terapêuticas inovadoras que possam melhorar o prognóstico e a qualidade de vida dos pacientes com cirrose hepática.

REFERÊNCIAS

- BAI, Zhaohui et al. Role of terlipressin in cirrhotic patients with ascites and without hepatorenal syndrome: a systematic review of current evidence. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*, v. 2020, n. 1, p. 5106958, 2020.
- BUTTERWORTH, Roger F. Beneficial effects of L-ornithine L-aspartate for prevention of overt hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a systematic review with meta-analysis. *Metabolic brain disease*, v. 35, n. 1, p. 75-81, 2020.
- DE BRITO NUNES, Maria et al. Predictors and management of post-banding ulcer bleeding in cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. *Liver International*, v. 43, n. 8, p. 1644-1653, 2023.
- GANANANDAN, Kohilan; SINGH, Rabiah; MEHTA, Gautam. Systematic review and meta-analysis of biomarkers predicting decompensation in patients with compensated cirrhosis. *BMJ Open Gastroenterology*, v. 11, n. 1, p. e001430, 2024.
- GRONKJAER, L. L.; LAURIDSEN, M. M. Quality of life and unmet needs in patients with chronic liver disease: A mixed-method systematic review. *JHEP Rep.* 2021; 3 (6): 100370. 2021.
- HUANG, Long et al. Alterations of gut microbiome and effects of probiotic therapy in patients with liver cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine*, v. 101, n. 51, p. e32335, 2022.
- IQBAL, Umair et al. Hemorrhagic ascites is associated with reduced survival in cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology Research*, v. 15, n. 1, p. 26, 2022.
- KAMILIOU, Aikaterini et al. Prevalence and impact on the outcome of myosteatosis in patients with cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology international*, v. 18, n. 2, p. 688-699, 2024.
- KRONBORG, Thit Mynster et al. Novel anti-inflammatory treatments in cirrhosis. A literature-based study. *Frontiers in Medicine*, v. 8, p. 718896, 2021.
- LEITNER, Unnah et al. Efficacy of Probiotics on Improvement of Health Outcomes in Cirrhotic Liver Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *European Journal of Pharmacology*, p. 176874, 2024.
- MAZEAUD, Simon et al. Prevalence of sarcopenia in liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Clinical and translational gastroenterology*, v. 14, n. 7, p. e00584, 2023.
- O'CONNELL, Malene Barfod et al. Nurse-assisted and multidisciplinary outpatient follow-up among patients with decompensated liver cirrhosis: A systematic review. *Plos one*, v. 18, n. 2, p. e0278545, 2023.
- PIMENTEL, R.; GREGÓRIO, C.; FIGUEIREDO, P. Antibiotic prophylaxis for prevention of spontaneous bacterial peritonitis in liver cirrhosis: systematic review. *Acta Gastro-Enterologica Belgica*, v. 84, p. 333-342, 2021.
- RAJPUROHIT, Siddheesh et al. Role of granulocyte colony stimulating factor in the treatment of cirrhosis of liver: a systematic review. *Journal of International Medical Research*, v. 51, n. 11, p. 03000605231207064, 2023.



TANTAI, Xinxing et al. Effect of sarcopenia on survival in patients with cirrhosis: a meta-analysis. *Journal of hepatology*, v. 76, n. 3, p. 588-599, 2022.

TAYLOR, Rod S. et al. Association between fibrosis stage and outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*, v. 158, n. 6, p. 1611-1625. e12, 2020.

YOUNOSSI, Zobair et al. The burden of non-alcoholic steatohepatitis: A systematic review of health-related quality of life and patient-reported outcomes. *JHEP Reports*, v. 4, n. 9, p. 100525, 2022.

ZHU, Xiaofei; ZHOU, Ziyuan; PAN, Xi Xia. Research reviews and prospects of gut microbiota in liver cirrhosis: a bibliometric analysis (2001–2023). *Frontiers in Microbiology*, v. 15, p. 1342356, 2024.