

A prevalência de casos de fibrose e cirrose hepática na população brasileira no período entre 2014 a 2018

The prevalence of liver fibrosis and cirrhosis cases in the Brazilian population from 2014 to 2018

DOI:10.34117/bjdv8n5-324

Recebimento dos originais: 21/03/2022

Aceitação para publicação: 29/04/2022

Igor Gabriel de Souza Brito

Graduando em medicina

Instituição: Universidade Brasil - UB

Endereço: Av. João 923 , Centro , Panorama-sp CEP: 17980-000

E-mail: igor.gabriel14@hotmail.com

Heitor Rubio Verginio

Ensino Superior completo

Instituição: Santa casa de Fernandópolis

Endereço: Antônio castanheira , 3146, Jales-SP CEP: 15703-004

E-mail: heitorverginio@outlook.com

Andressa Paola Perego Nunes

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade do Oeste Paulista - UNOESTE

Endereço: Rua Itagua 95, Apt 32 , Malhilde Vieira , Presidente Prudente-SP

CEP: 19050-590

E-mail: palaoma1105@hotmail.com

Thaila Zoccal

Ensino Superior completo

Universidade Brasil- UB

Endereço: Antônio castanheira, 3146, Jales-SP CEP: 15703-004

E-mail: thailazoccal@hotmail.com

Gustavo Henrique Pinheiro Cotrim

Graduando em Medicina

Instituição: Unifadra

Endereço: Alameda Alemã 236, ap 8, Dracena-SP. CEP: 17900-000

E-mail: gupinheirocotrim@gmail.com

Renan Duarte Ramalho De Souza

Fisioterapia e graduando em Medicina

Instituição: Universidade Brasil - UB

Endereço: Rua Robson Rogério Lopes , numero 187 ,Bairro Universitário ,

Fernandópolis- SP , CEP: 15601-286

E-mail: re_fisio12@hotmail.com

Ane Beatriz de Souza
Graduando em Medicina
Instituição: Universidade Brasil-UB
Endereço: Rua Aristides Custódio, n 113, Jardim por do Sol . Fernandópolis -SP
CEP:15600-340
E-mail: ane_souza97@hotmail.com

Julia Silva Pereira
Graduando em Medicina
Instituição: Universidade Brasil - UB
Endereço: Av. Gisele Constantino, 430, ap 121 Bloco G – Votorantim-SP
CEP :18110-650
E-mail: juliap7x@hotmail.com

RESUMO

A fibrose hepática é caracterizada por danos subsequentes no fígado gerando cicatriz. O estímulo nocivo leva a inflamação, promovendo desorganização da arquitetura tecidual, e por fim disfunção hepática. O diagnóstico é primordialmente morfológico, pela análise histológica da biópsia do fígado. O diagnóstico precoce mostrou-se importante, visto a melhor resposta terapêutica dos pacientes na fase inicial. O avanço da fibrose para cirrose hepática é dinâmico, tendo diversas etiologias e complicações associadas. Na clínica, a CH é dividida em compensada e descompensada, dependendo das complicações secundárias à hipertensão portal e insuficiência hepática. Na compensada, nota-se pouco ou nenhum sinal e sintoma e as principais manifestações são inespecíficas. Já a descompensada, apresenta complicações como hemorragia digestiva alta, encefalopatia hepática, ascite e peritonite bacteriana espontânea. Além destas complicações, também são consideradas síndrome hepatorenal e carcinoma hepatocelular. Com base no DATASUS, foi possível avaliar epidemiologicamente as alterações hepáticas na população brasileira, sendo possível destacar uma maior prevalência na região sudeste, e no sexo masculino, estando relacionado a fatores históricos e socioeconômico. Vale ressaltar que a frequência de casos se manteve nos anos seguintes. Neste sentido, o estudo visa contribuir para direcionar medidas políticas de promoção e prevenção das diferentes causas das alterações hepáticas analisadas.

Palavras-chave: epidemiologia, fibrose, cirrose, hepática, brasil

ABSTRACT

Hepatic fibrosis is characterized by subsequent damage to the liver generating scarring. The noxious stimulus leads to inflammation, promoting disorganization of tissue architecture, and ultimately liver dysfunction. Diagnosis is primarily morphological, by histological analysis of the liver biopsy. Early diagnosis has been shown to be important, since patients respond better to therapy in the early phase. The progression from fibrosis to liver cirrhosis is dynamic, having several etiologies and associated complications. In clinical practice, CH is divided into compensated and decompensated, depending on complications secondary to portal hypertension and liver failure. In compensated CH, there are few or no signs and symptoms, and the main manifestations are nonspecific. The decompensated disease presents complications such as upper digestive hemorrhage, hepatic encephalopathy, ascites, and spontaneous bacterial peritonitis. Besides these complications, hepatorenal syndrome and hepatocellular carcinoma are also considered.

Based on DATASUS, it was possible to evaluate epidemiologically the hepatic changes in the Brazilian population, and it is possible to highlight a higher prevalence in the southeast region, and in males, being related to historical and socioeconomic factors. It is noteworthy that the frequency of cases has been maintained in subsequent years. In this sense, the study aims to contribute to direct policy measures of promotion and prevention of the different causes of the liver changes analyzed.

Keywords: epidemiology, fibrosis, cirrhosis, hepatic, brazil

1 INTRODUÇÃO

A fibrose hepática é consequência de danos subsequentes no fígado que causam uma resposta cicatricial. O estímulo nocivo começa nas células parenquimatosas promovendo inflamação do tecido, este promove uma desorganização da arquitetura hepática que por sua vez, gera um aumento da proliferação celular resultando em uma disfunção hepática microcirculatória (Mesquita *et al.*, 2017).

O fígado tem diversos elementos celulares capazes de sintetizar e depositar os componentes da matriz extracelular (fibroblastos, miofibroblastos e até os próprios hepatócitos). Todavia, vários estudos têm demonstrado que a célula-chave na produção da fibrose no fígado é a célula estrelada de Ito, situada no espaço de Disse. Esta é uma célula armazenadora de gordura e vitamina A que, sob a ação de citocinas fibrogênicas, (TGF- β , TNF- α e PDGF), se diferencia em miofibroblasto e fibroblasto, participando ativamente na síntese dos elementos da matriz (colágenos, elastina, proteoglicanos e proteínas de constituição) (Geerts, 2001),(Geerts *et al.*, 1994).

O diagnóstico da fibrose hepática é, antes de tudo, morfológico e estabelecido pela análise histológica da biópsia do fígado. Por isso, a biópsia hepática é o método considerado padrão-ouro no estudo desses pacientes.

Quando Laennec usou o termo cirrose pela primeira vez em 1819, ele queria então se referir à cor amarelada que o fígado finamente nodular dos alcoólatras crônicos exibia ao ser examinado na mesa de necropsia. Depois o termo foi interpretado como significando um fígado duro, escurido, fibrosado(Andrade, 2005). Atualmente cirrose caracteriza-se por fibrose do parênquima hepático. Sob o ponto de vista anátomo-patológico, pode ser definida por um processo difuso, caracterizada pela formação de nódulos de hepatócitos envoltos por fibrose, acompanhado frequentemente de necrose hepatocelular(Gayotto, 2001), (Goldman & Ausiello, 2005), (Iida *et al.*, 2005) (Brandão *et al.*, 2006). É um estágio final comum e irreversível de uma série de processos

patológicos hepáticos crônicos de diversas etiologias. (Iida *et al.*, 2005) (Brandão *et al.*, 2006). Até 40% dos pacientes com cirrose são assintomáticos, dificultando assim o diagnóstico precoce e a determinação da exata prevalência da doença (Gayotto, 2001), (Iida *et al.*, 2005), (Coelho *et al.* 1998). A cirrose hepática é considerada a principal doença crônica do fígado, sendo responsável em 1997 no Brasil por 39.889 internações hospitalares e por uma mortalidade de 12,6 por 100 mil habitantes (Straus *et al.*, 1998)

O diagnóstico correto e precoce hepático é necessário devido à melhor resposta terapêutica dos pacientes na fase inicial da doença do que os pacientes com cirrose avançada. A avaliação clínica inclui história clínica, exame físico e análise laboratorial. Entretanto, ressalta-se que um número considerável de pacientes permanece assintomático por longos períodos de tempo e, portanto, sem qualquer manifestação clínica.

A cirrose pode ser classificada de diversas maneiras, porém é mais recomendável categorizá-la conforme a etiologia; estágio da doença, utilizando critérios como a classificação de Child-Pugh-Turcotte (CPT) ou de Model for End-Stage Liver Disease (MELD); ou ainda, ser classificada pela presença ou não de complicações (Gayotto & Alves, 2001), (Durand & Valla, 2005). São várias as etiologias da cirrose: sendo a principal causa de doença hepática a esteatohepatite não alcoólica (Rinella, 2015), alcoólica, pós hepatite viral, biliar, auto-imune, metabólicas, por drogas e criptogênica, sendo a principal causa de doença hepática a esteatohepatite não alcoólica (Gayotto & Alves, 2001), (Iida *et al.*, 2005).

No Brasil, desde o ano de 2006, quando foi publicada pelo Ministério da Saúde a Portaria nº 1.160, o escore de MELD-PELD (Model for End-stage Liver Disease – Pediatric End-stage Liver Disease) passou a ser utilizado como estimador de prognóstico recomendado para a indicação ao transplante hepático no Sistema Único de Saúde. Posteriormente, a Portaria MS nº 1.160/2006 foi revogada pela portaria nº. 2.600, de 21 de outubro de 2009, também do Ministério da Saúde, que reformulou o regulamento técnico do sistema nacional de transplantes e manteve a recomendação de uso dos escores MELD-PELD para esse fim.

Apesar da indicação específica, a legislação brasileira não impede o uso de outros mecanismos para efeito de estimar prognóstico. Nesse sentido a Secretaria de Vigilância em Saúde e o Departamento de DST, AIDS e hepatites virais do Ministério da Saúde recomendam, desde 2010, através do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o Tratamento da Hepatite Viral Crônica B e coinfeções, o uso do escore de Child-Pugh

como estimador de prognóstico, considerando inclusive a indicação para o transplante hepático. O escore de Child-Pugh é considerado um instrumento simples, de fácil adequação e capaz de estimar as condições de saúde de pacientes com cirrose e CHC (Ministério & Saúde, 2006).

Nos pacientes cirróticos compensados, sem manifestações clínicas de doença hepática avançada (ascite, icterícia, encefalopatia ou hemorragia digestiva), uma ou mais dessas complicações desenvolvem-se em uma taxa de 25-30% por década. Entretanto, até que ocorram complicações relacionadas com a cirrose, a mortalidade secundária à doença hepática é rara sendo inferior a 10% em 10 anos. Todavia, uma vez que o paciente apresenta complicações, a mortalidade aumenta para 50% em 5 anos (Gayotto & Alvez, 2005) , (Goldman & Ausiello, 2005). O uso de álcool acelera a frequência da descompensação hepática e dobra o risco de mortalidade nos cirróticos (Goldman & Ausiello, 2005). A evolução agrava com o etilismo, que é um problema de saúde pública, pois o consumo representa uma das maiores causas da morbimortalidade e explica a piora no prognóstico, como esteatose hepática, hepatite alcoólica, fibrose hepática, cirrose hepática e carcinoma hepatocelular (Mendonça, 2019). Outro fator de prognóstico que pode ser incluído na prática clínica é a proteína 3 de ligação ao fator de crescimento do tipo insulina (IGFBP-3), que quando em baixos níveis está associada a uma má evolução em pacientes cirróticos (Gabriela, 2015).

O avanço da fibrose hepática e o desenvolvimento de cirrose hepática é um processo dinâmico (Verloh et al., 2018). A hipertensão portal é uma complicação importantíssima da cirrose descompensada, ela responsável pelo aparecimento de ascite e sangramento de varizes esofágicas, duas complicações caracterizada como pior prognóstico da cirrose hepática. A perda funcional hepatocelular resulta em icterícia, distúrbios da coagulação e hipoalbuminemia, contribuindo para as causas de encefalopatia portossistêmica (Bacon, 2017).

Na clínica, a cirrose hepática (CH) pode ser dividida em compensada e descompensada, dependendo das complicações secundárias à hipertensão portal e insuficiência hepática. Na CH compensada, o nota-se pouco ou nenhum sinal e sintoma e as principais manifestações (perda de peso, fadiga e astenia), são inespecíficas. Já a CH descompensada, apresenta complicações como hemorragia digestiva alta (HDA), encefalopatia hepática (EH), ascite e peritonite bacteriana espontânea (PBE) (BORGIO et al., 2019).

A hipertensão portal é um aumento maior que 5 mmHg no gradiente de pressão portal (diferença entre a pressão da veia portal e as veias hepáticas). Quando esse gradiente é maior que 10 mmHg, torna-se significativa esta hipertensão, pois há o risco de surgimento de varizes gastroesofágicas, as quais podem se romper e causar HDA (Martins Borgo et al., 2019)

A encefalopatia hepática (EH) é uma síndrome neuropsiquiátrica reversível, caracterizada por alterações na personalidade, cognição, função motora e nível de consciência. Os pacientes que são acometidos por essa doença já são portadores de cirrose hepática, shunts portossistêmicos ou insuficiência hepática fulminante. O diagnóstico diferencial ocorre mediante sinais e sintomas neuropsiquiátricos associados a hipoglicemia, distúrbios metabólicos e hidroeletrólíticos (Martinelli et al., 2003).

Peritonite bacteriana espontânea (PBE) é a principal complicação infecciosa da cirrose. A maior parte destes casos são resultantes da translocação bacteriana de origem intestinal. Primeiro, a bactéria migra para os linfonodos mesentéricos, passando pelo ducto torácico a fim de ingressar na corrente sanguínea. Finalmente, a bactéria coloniza o líquido ascítico, ficando na dependência dos fatores bactericidas para evoluir para infecção (Martinelli et al., 2003). Vale ressaltar que a PBE é uma complicação secundária à ascite e caracterizada pela infecção do líquido ascítico, quando não há evidências de fonte intra-abdominal de infecção cirurgicamente tratável (Martins Borgo et al., 2019)

Síndrome hepatorenal (SHR) é definida como condição que acomete pacientes com doença hepática crônica, insuficiência hepática avançada e hipertensão portal, caracterizada por função renal alterada, somada a anormalidades na circulação arterial renal e atividade de sistemas vasoativos endógenos. Acredita-se que SHR seja consequência dos sistemas vasoconstrictores (sistema renina angiotensina, sistema nervoso simpático, sistema vasopressina) sobre a circulação renal, em resposta a vasodilatação da circulação arterial esplâncnica (Martinelli et al., 2003).

A fisiopatologia da ascite no paciente com CH é multifatorial. Teoria recente afirma ser uma consequência da insuficiência hepática e hipertensão portal grave que, via vasodilatação da artéria esplâncnica, promovem um influxo de sangue para o fígado e outros órgãos irrigados por essa artéria. Isso ocasiona o aumento da pressão hidrostática que, por sua vez, leva à produção excessiva de linfa esplâncnica que extravasa dos vasos para a cavidade peritoneal, onde se acumula formando a ascite (BORGIO et al., 2019). Inicialmente há vasodilatação periférica e retenção renal de água e sódio. Em seguida ocorre "overflow" e evasão de fluido para a cavidade peritoneal. Quando a ascite começa

a se formar e agravar a vasodilatação periférica, torna-se evidente o "underfill", com diminuição do volume circulante e estímulo dos sistemas vasopressores, gerando contenção constante de H₂O e Na pelos rins (REIS et al., 2019). As incidência de óbitos nos primeiros 2 anos após o surgimento de ascite são de cerca de 50%. Pacientes com ascite refratária diminuí a sobrevida e aumenta o risco de complicações para a cirrose (Zhao et al., 2018).

O tratamento da fibrose e da cirrose hepática pode ser dividida em 5 pontos: terapia antifibrótica, terapia nutricional, tratamento específico da causa, tratamento das complicações da cirrose e transplante hepático.

A fibrose constitui a base fisiopatogênica da cirrose hepática, assim é feito a terapia antifibrótica usando colchicina, interferon, lecitina poli-insaturada, propiltiouracil e SAME, com o intuito de retardar e até reverter a fibrose hepática, fazendo aumentar a sobrevida dos usuários ou ainda reduzir a necessidade de transplante hepático (Santos et al., 2018).

As possíveis complicações que podem ocorrer: sangramento digestivo varicosa, encefalopatia hepática, ascite, peritonite bacteriana espontânea, carcinoma hepatocelular e síndrome hepatorenal, que pioram o prognóstico dos pacientes (Silveira et al., 2016). A ascite é a complicação mais prevalente, podendo acometer até 60% dos pacientes com cirrose em 10 anos de duração da doença e está relacionado a uma pior qualidade de vida e consequentemente um mal prognóstico (Bird et al, 2015), (Vicco et al, 2015).

O transplante hepático alterou de forma dramática o prognóstico de pacientes com doença hepática avançada associada ou não à hipertensão porta e ao sangramento de varizes. Este deverá ser indicado quando, além de complicações como hemorragia digestiva, o paciente também apresentar insuficiência hepática avançada. Além de todo o processo burocrático sobre os transplantes de órgãos no cenário nacional.

2 OBJETIVO

O objetivo do presente estudo é avaliar a prevalência de casos de fibrose e cirrose hepática nas diferentes regiões do país, associado ao sexo e a cor no período compreendido entre 2014 a 2018.

3 MÉTODO

Para colher os dados epidemiológicos de fibrose e cirrose hepática foram utilizadas as bases de dados do sistema DATASUS, com a utilização de filtros para

delimitar o estudo da difusão da populações das regiões norte, nordeste, sudeste, sul e centro-oeste do território brasileiro, nos determinados anos de 2014 a 2018, utilizando-se a prevalência por sexo pra que fosse possível aumentar a especificidade do conteúdo pesquisado. Sendo assim foi possível verificar se houve um determinado aumento da incidência das alterações patológicas do fígado ao decorrer dos respectivos anos e nas determinadas localidades demográficas do Brasil e de acordo com o sexo.

4 RESULTADOS

Analisando as informações obtidas através do banco de dados do DATASUS é possível constatar que a mortalidade por fibrose e cirrose hepática teve maior incidência na região sudeste do território brasileiro, em comparação a outras regiões nos anos de 2014, 2015, 2016, 2017, 2018. Os índices nesta região correspondem a aproximadamente mais da metade dos casos de óbito do que outra regiões brasileiras, em decorrer de todos os anos avaliados. Analisando a partir do sexo, vale destacar que o maior número de mortes aconteceu do sexo masculino em todos os anos e regiões devido os hábitos dos homens e a procura médica. Na maioria das vezes mostrou-se que o sexo masculino tinha uma incidência relativamente maior em relação a mulher, cerca de 2x ou até 3x maior em comparação ao sexo feminino. Vale ressaltar que o número de óbitos continua constante no decorrer dos anos analisados, não houve um aumento significativo.



Imagem realizado por autoria própria, de acordo com os dados retirado do site: www.tabnet.datasus.gov.br, no ano de 07/2020.

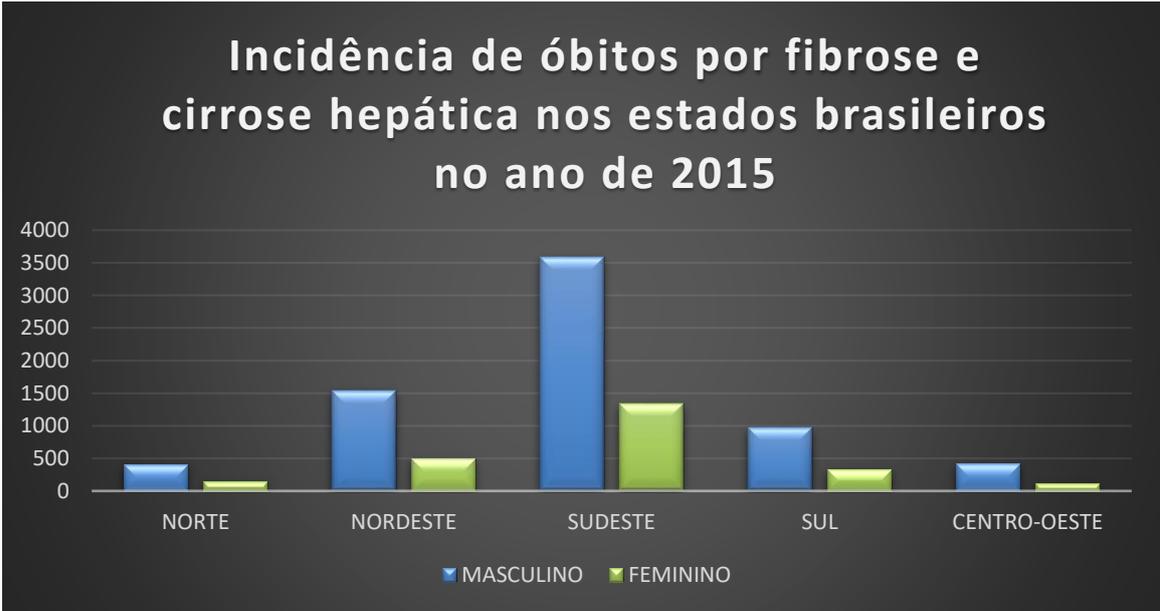


Imagem realizado por autoria própria, de acordo com os dados retirado do site: www.tabnet.datasus.gov.br, no ano de 07/2020.

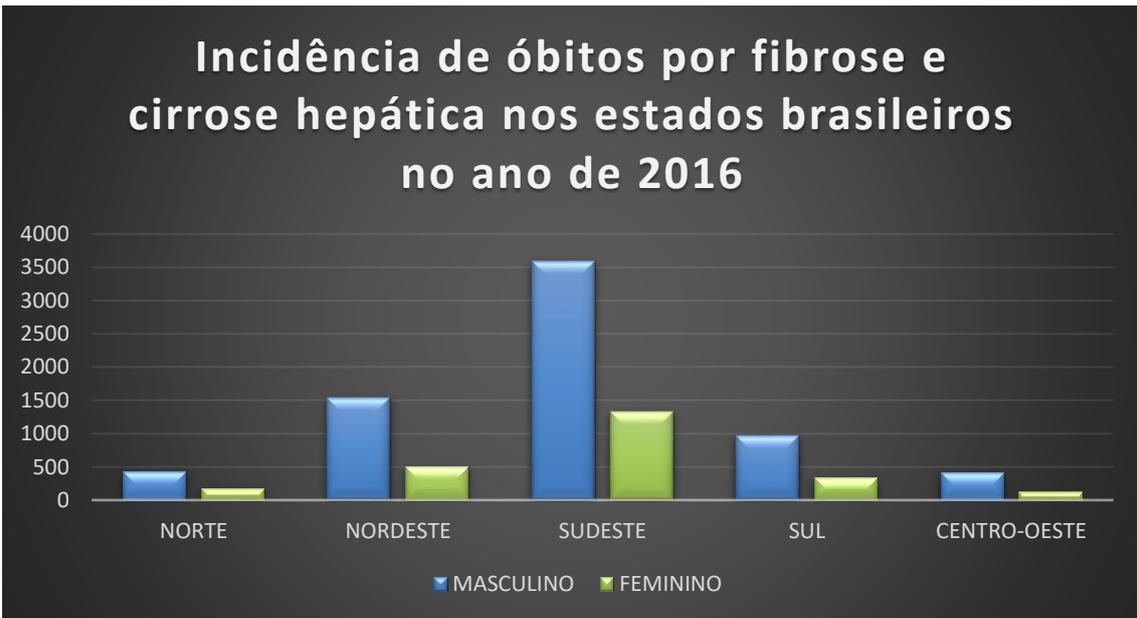


Imagem realizado por autoria própria, de acordo com os dados retirado do site: www.tabnet.datasus.gov.br, no ano de 07/2020.

Incidência de óbitos por fibrose e cirrose hepática nos estados brasileiros no ano de 2017



Imagem realizado por autoria própria, de acordo com os dados retirado do site: www.tabnet.datasus.gov.br, no ano de 07/2020.

Incidência de óbitos por fibrose e cirrose hepática nos estados brasileiros no ano de 2018



Imagem realizado por autoria própria, de acordo com os dados retirado do site: www.tabnet.datasus.gov.br, no ano de 07/2020.

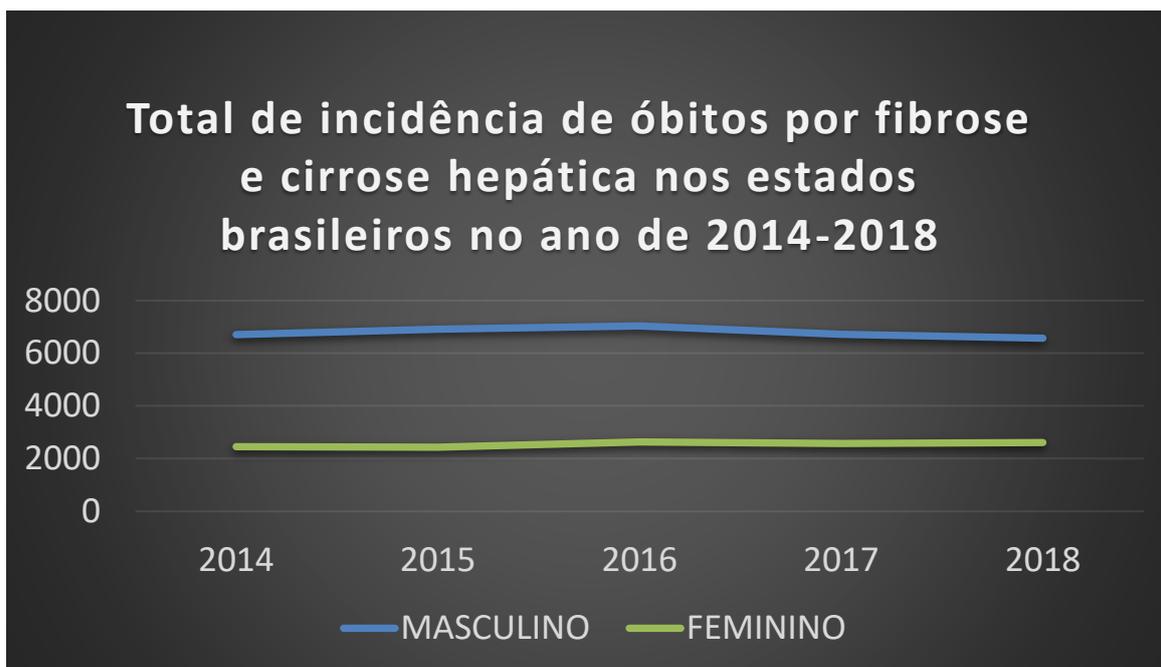


Imagem realizado por autoria própria, de acordo com os dados retirado do site: www.tabnet.datasus.gov.br, no ano de 07/2020.

5 DISCUSSÃO

É de fato que a fibrose e cirrose hepática está cada vez mais frequente na população brasileira, sendo ela uma doença de causas multifatoriais. As principais formas de manifestação são através das hepatites virais, hepatites alcoólica e doença hepática gordurosa não alcoólica. Nos do século XX a industrialização brasileira se expandiu em grande escala, população rural indo morar na cidade, e a população adotou maus hábitos de vida, como: sedentarismo, alimentação industrializada, alcoolismo e tabagismo. Esses fatores desencadearam distúrbios gastrointestinais e hepáticos. Além disso o contato humano aumentou muito nos centros urbanos aumentando a incidência de doenças virais além de uma maior taxa de prática de relação sexual desprotegida que aumenta os casos de hepatites virais. Sendo assim o sudeste ser a região com maior população urbana do país, há maior número de casos fibrose e cirrose hepática. O fato de o homem ter a maioria dos casos pode estar associado ao padrão das doenças hepáticas ser silenciosas e assintomáticas inicialmente, além de buscar menos a atenção primária e maior consumo de álcool em relação ao sexo feminino. Portanto quando as patologias hepáticas são diagnosticadas geralmente encontram-se em grau mais avançado, o que difere das mulheres, que procuram a atenção primária com mais frequência.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir dos resultados analisados, infere-se que há maior prevalência de casos de fibrose e cirrose hepática na região Sudeste. Observa-se que os fatores relacionados ao sexo, na maioria dos casos, têm maior número na região Sudeste e no sexo masculino. Sobre algumas implicações teóricas dos resultados, é importante ressaltar que essas alterações hepáticas podem apresentar etiologias diversificadas, podendo então esse panorama ser modificado a partir de medidas preventivas como programas de prevenção das diferentes causas, abordagens economicamente rentáveis, intervenções factíveis e custo efetivo para uma redução da mortalidade e morbidade. Proceder a paracentese de rotina, como é preconizado, classificar adequadamente os pacientes de acordo com a reserva funcional hepática e promover profilaxias de infecções bem como de sangramento por varizes esofágicas são condutas que podem permitir uma melhora ao desfavorável prognóstico a que estes pacientes são submetidos. Além de promover medidas políticas de promoção e prevenção das diferentes causas das alterações hepáticas analisadas. Ao conhecer as características e o comportamento atual da cirrose, pode-se ter um melhor manejo em relação ao diagnóstico e tratamento desta doença (Poffo et al., 2009).

REFERÊNCIAS

Andrade, Z. A. (2005b). Regressão da fibrose hepática. *Revista Da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 38(6), 514–520. <https://doi.org/10.1590/s003786822005000600013>

Bacon BR. Medicina interna de Harrison [recurso eletrônico] / [Dennis L.] Kasper ... [et al.] ; tradução: Ademar Valadares Fonseca ... et al. ; [revisão técnica: Alessandro Finkelsztejn ... et al]. – 19. ed. – Porto Alegre : AMGH, 2017.

Brandão, D. F., Ramalho, L. N. Z., Ramalho, F. S., Zucoloto, S., Martinelli, A. de L. C., & Castro e Silva, O. de. (2006). Liver cirrhosis and hepatic stellate cells. *Acta Cirúrgica Brasileira*, 21, 54–57. <https://doi.org/10.1590/S0102-86502006000700013>

Bird, T. G., Ramachandran, P., & Thomson, E. (2015). Decompensated liver cirrhosis. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*, 16(4), 180–185. <https://doi.org/10.1016/j.mpaic.2015.01.012>

Coelho, H. S. M., Figueiredo, F. A. F., Segadas, J. A., Panaim, V. L., Nogueira, C. M., Silva, C. R., & Mussi, T. J. (1998). Aspectos evolutivos da hepatite C pós-transfusional. Revisão de 175 casos. *Revista Da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 31, 295–300. <https://doi.org/10.1590/S0037-86821998000300007>

Durand, F., & Valla, D. (2005). Assessment of the prognosis of cirrhosis: Child–Pugh versus MELD. *Journal of Hepatology*, 42(1), S100–S107. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2004.11.015>

Gabriela, C., Carina. (2015). *Proteína 3 de ligação ao fator de crescimento do tipo insulina circulante como biomarcador prognóstico na cirrose hepática*. <https://repositorio.ufsc.br/handle/123456789/160778>

Gayotto, L. C. da C., & Alves, V. A. F. (2001). Gayotto - Doenças do fígado e vias biliares. *Gayotto - Doenças Do Fígado E Vias Biliares*, 665–1235. <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-441607>

Geerts, A. (2001). History, Heterogeneity, Developmental Biology, and Functions of Quiescent Hepatic Stellate Cells. *Seminars in Liver Disease*, 21(03), 311–336. <https://doi.org/10.1055/s-2001-17550>

Geerts A, Bleser PD, Hautekeete ML, Niki T, Wisse E. Fat-storing (Ito) cell biology. In: Arias IM, Boyer JL, Fausto N, Jakoby WB, Schachter D, Shafritz DA, editors. *The Liver: Biology and Pathobiology*. third ed. Chapter 19 Raven Press Ltd.; New York: 1994. pp. 819–837.

Goldman L, Ausiello DA, et al. Cirrose e suas seqüelas. In: Tratado de Medicina Interna. 22ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005; p.1084-92

Iida, V. H., Silva, T. J. A. da, Silva, A. S. F. da, Silva, L. F. F. da, & Alves, V. A. F. (2005). Cirrose hepática: aspectos morfológicos relacionados às suas possíveis complicações. Um estudo centrado em necropsias. *Jornal Brasileiro de Patologia E Medicina Laboratorial*, 41, 29–36. <https://doi.org/10.1590/S1676-24442005000100008>

de Mesquita, F. C., Guixé-Muntet, S., Fernández-Iglesias, A., Maeso-Díaz, R., Vila, S., Hide, D., Ortega-Ribera, M., Rosa, J. L., García-Pagán, J. C., Bosch, J., de Oliveira, J. R., & Gracia-Sancho, J. (2017). Liraglutide improves liver microvascular dysfunction in cirrhosis: Evidence from translational studies. *Scientific Reports*, 7(1), 3255. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-02866-y>

Martins Borgo, C., Alexandre Brasil, G., & Mesquita Passamani, L. (2019). CIRROSE HEPÁTICA E SUAS PRINCIPAIS COMPLICAÇÕES: CONHECIMENTO DIRECIONADO AO FARMACÊUTICO. *JAPHAC*. https://www.academia.edu/39684811/CIRROSE_HEP%C3%81TICA_E_SUAS_PRINCIPAIS_COMPLICA%C3%87%C3%95ES_CONHECIMENTO_DIRECIONADO_A_O_FARMAC%C3%8AUTICO

Martinelli, A. L. C., Carneiro, M. V., Lescano, M. A. L., Souza, F. F., & Teixeira, A. C. (2003). COMPLICAÇÕES AGUDAS DAS DOENÇAS HEPÁTICAS CRÔNICAS. *Medicina (Ribeirao Preto. Online)*, 36(2/4), 294. <https://doi.org/10.11606/issn.2176-7262.v36i2/4p294-306>

Mendonça, A. R. (2019). INCIDÊNCIA E PROGNÓSTICOS NEGATIVOS DE DOENÇA HEPÁTICA ALCOÓLICA NO ESTADO DE SERGIPE REPORTADOS NO DATASUS DE 2015 A 2018 CENTRALIZADO: Ingesta alcoólica precoce e crônica e complicações na saúde. *Congresso Internacional de Enfermagem*, 1(1). <https://eventos.set.edu.br/cie/article/view/11688>

Ministério, D., & Saúde. (2006). *CADERNOS DE ATENÇÃO BÁSICA*. <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/abca18.pdf>

Poffo, M., Sakae, T., Mota, A., & Ribeiro De Souza, A. (2009). *Perfil epidemiológico e fatores prognósticos de mortalidade intra-hospitalar de pacientes cirróticos internados no Hospital Nossa Senhora da Conceição*. <http://www.acm.org.br/revista/pdf/artigos/759.pdf>

Reis, S. P., Haine, M. C., Gonçalves, N. F., Cavalcanti, O., Chang, C. C., & Rubim, A. (2019). ASCITE: COMPLICAÇÃO DA CIRROSE. *Cadernos Da Medicina - UNIFESO*, 2(1). <https://www.unifeso.edu.br/revista/index.php/cadernosdemedicinaunifeso/article/view/1351>

Rinella, M. E. (2015). Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *JAMA*, 313(22), 2263. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.5370>

Santos, C., Varginha, E., Fellipe, Batista, C., Ramos, L., Lucas, & Schiavo, R. (2018). FIBROSE HEPÁTICA: NOVAS TERAPIAS PARA SUA REVERSÃO. HEPATIC FIBROSIS: NEW THERAPIES FOR REVERSION. *Revista Caderno de Medicina N O 1, 1*.

<https://www.unifeso.edu.br/revista/index.php/cadernosdemedicinaunifeso/article/viewFile/956/449>

Silveira, L. R., Iser, B. P. M., & Bianchini, F. (2016). Fatores prognósticos de pacientes internados por cirrose hepática no Sul do Brasil. *GED Gastroenterol. Endosc. Dig*, 41–51. <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-945>

Strauss, E., Lacet, C. M., Maffei Junior, R. A., Silva, E. C. da, Fukushima, J. T., & Gayotto, L. C. C. (1988). Etiologia e apresentação da cirrose hepática em São Paulo: análise de 200 casos. *GED Gastroenterol. Endosc. Dig*, 7(4), 119–123. <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=69455&indexSearch=I>

Verloh, N., Einspieler, I., Utpatel, K., Menhart, K., Brunner, S., Hofheinz, F., van den Hoff, J., Wiggermann, P., Evert, M., Stroszczyński, C., Hellwig, D., & Grosse, J. (2018). In vivo confirmation of altered hepatic glucose metabolism in patients with liver fibrosis/cirrhosis by ¹⁸F-FDG PET/CT. *EJNMMI Research*, 8, 98. <https://doi.org/10.1186/s13550-018-0452-y>

Vicco, M. H., Rodeles, L., Ferini, F., Long, A. K., & Musacchio, H. M. (2015). In-hospital mortality risk factors in patients with ascites due to cirrhosis. *Revista Da Associação Médica Brasileira*, 61(1), 35–39. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.61.01.035>

Zhao, R., Lu, J., Shi, Y., Zhao, H., Xu, K., & Sheng, J. (2018). Current management of refractory ascites in patients with cirrhosis. *The Journal of International Medical Research*, 46(3), 1138–1145. <https://doi.org/10.1177/0300060517735231>