Revista EMESCAM de Estudos em Saúde

[REES_02] PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES COM CIRROSE HEPÁTICA ATENDIDOS AMBULATORIALMENTE EM CENTRO DE REFERÊNCIA

Cássio Newton Bomfim Barbosa, Livia Zardo Trindade, Ana Paula Hammer Sousa Clara

INTRODUÇÃO

A cirrose hepática (CH) é uma doença crônica do fígado, caracterizada por um processo inflamatório do parênquima hepático que promove lesões progressivas no fígado, com consequente formação de fibrose. Anatomicamente, consiste em formações nodulares no tecido hepático, possuindo a princípio um curso clínico assintomático, até que haja descompensação da CH em decorrência da hipertensão portal ou da insuficiência hepática subsequentes ao processo de fibrose[1]. A CH é considerada descompensada na vigência de: ascite, hemorragia digestiva alta (HDA) varicosa, encefalopatia hepática (EH) ou icterícia. A CH constitui principal fator de risco para Carcinoma Hepatocelular (CHC). As complicações da cirrose são fatores de pior prognóstico da doença, maior gasto público, maior morbidade; além de afetar a produtividade do indivíduo[2].

Com uma etiologia variada, a CH pode ser decorrente de uma série de processos patogênicos. Destacam-se, dentre eles: a hepatite autoimune; as hepatites virais B e C; lesão hepática induzida por álcool; lesão hepática induzida por drogas ou toxinas; doenças metabólicas, tais como deficiência de alfa-1-antitripsina, doença de Wilson, hemocromatose e Doença Hepática Gordurosa não Alcoólica; distúrbios vasculares como insuficiência cardíaca direita crônica e Síndrome de Budd-Chiari; cirrose biliar primária ou secundária; colangite esclerosante, atresia biliar e Síndrome de Alagille; além de cirrose criptogênica[3].

A prevalência mundial de CH é estimada em cerca de 100 a cada 100 mil pessoas. Nos Estados Unidos da América (EUA), a CH é a 12ª causa de mortalidade[2]. No

Brasil, a taxa específica de morte por CH é de 4,6 a cada 100 mil habitantes[4]. A CH afeta os indivíduos nos anos de maior produtividade de sua vida, acarretando morte prematura, doença e invalidez; dessa forma, tem um importante impacto na economia. Sua epidemiologia não é tão esclarecida[5].

Justificativa

O principal motivo para a realização do estudo baseia-se na escassez de dados epidemiológicos sobre o assunto, a qual não se restringe apenas ao referido serviço do Estado do Espírito Santo (ES), mas também no território nacional.

OBJETIVOS

OBJETIVOS GERAIS

Delimitar o perfil epidemiológico dos pacientes cirróticos atendidos no ambulatório de Gastroenterologia do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória, e associá-lo ao desfecho clínico dos pacientes.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Registrar casos de CH acompanhados no serviço;
Classificar clinicamente os grupos de pacientes segundo a classificação de Child-Pugh-Turcotte;
Caracterizar a etiologia da CH no serviço estudado;
Descrever as variáveis encontradas de maior relevância com relação as descompesações clínicas associadas a CH;
Correlacionar as variáveis ao desfecho clínico.

MATERIAIS E MÉTODO

TIPOS DE ESTUDO

Essa pesquisa é aplicada, descritiva e quantitativa, sendo caracterizada como estudo observacional transversal.

Revisão Bibliográfica

A revisão bibliográfica foi realizada com base em artigos científicos (provenientes de bancos de dados, como Medline) e livros publicados no período de fevereiro de 2008 a agosto de 2016.

LOCAL

Ambulatório de Gastroenterologia do Hospital da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (HSCMV).

3.3 AMOSTRA

A amostra deste estudo foi composta por indivíduos com diagnóstico de cirrose hepática atendidos no local citado durante o período de julho de 2015 a julho de 2016, totalizando 61 pacientes.

3.3.1 Critérios de inclusão

Pacientes com diagnóstico de cirrose hepática atendidos no Ambulatório de Gastroenterologia do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória no período de julho de 2015 a julho de 2016.

3.3.2 Critérios de exclusão

Não se aplicam.

3.4MÉTODO/PROTOCOLO

Trata-se de um estudo transversal de pacientes diagnosticados com CH atendidos ambulatoriamente no Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória, um dos Centros de referência em Gastroenterologia no Espírito Santo. Foram analisados os prontuários dos indivíduos atendidos com diagnóstico de cirrose hepática no período de julho de 2005 a julho de 2016 no serviço. A primeira consulta foi considerada como o primeiro atendimento do paciente no período de um ano do estudo (Julho 2015 – Julho 2016). O diagnóstico de CH foi baseado em critérios bioquímicos, histológicos ou de imagem, acompanhado por sinais clínicos de cirrose, tais como varizes esofágicas, ascite, encefalopatia hepática e/ou estigmas de hepatopatia crônica. As complicações e características clínicas da cirrose, como HDA varicosa, peritonite bacteriana espontânea (PBE), ascite, EH e CHC foram registrados e analisados conforme as diretrizes internacionais[6].

Foram coletadas, principalmente, as seguintes informações, se disponíveis em cada prontuário: idade no momento do diagnóstico; tempo de acompanhamento no serviço; sexo; cor/etnia; causa etiológica da CH; método(s) de diagnóstico utilizado; escore *Model for End-Stage Liver Disease* (MELD) no momento do diagnóstico; classificação de Child-Pugh-Turcotte; albumina e contagem de plaquetas, dentre outras, especificadas na Ficha de Coleta de Dados. A classificação de Child-Pugh-Turcotte foi empregada com o objetivo de estabelecer o prognóstico da CH. Este escore é realizado considerando cinco parâmetros clínico-laboratoriais de doença hepática, as quais podem valer entre 1 a 3 pontos cada. São eles: bilirrubina total sérica, albumina sérica, INR, grau de ascite e grau de EH. Foi também utilizado o

escore MELD, que estabelece a gravidade da doença hepática crônica utilizando-se da seguinte fórmula abaixo[7]:

= 3,78 .	é	—)	+	11,2	. #	$%&'
+ 9,57 .	* + ,	-é	___	+	6,43	

As complicações da cirrose, o transplante hepático e o óbito foram considerados desfechos primários. Sendo o desfecho do estudo o último dia de coleta de dados.

A etiologia principal da cirrose considerada foi aquela definida clinicamente pelo médico especialista responsável pelo atendimento. Convém esclarecer, porém, como é definido o diagnóstico das principais etiologias da CH. O diagnóstico de hepatite viral é baseado na sorologia positiva para hepatite B (HBsAg positivo por mais de 6 meses) ou hepatite C (HCV RNA positivo). Por sua vez, a doença hepática alcóolica foi definida conforme a ingesta de álcool pelo paciente (mais de 40g/dia se do sexo feminino e mais de 60g/dia se do sexo masculino; ambos por um período igual ou maior a 10 anos), na ausência de outros fatores de risco para doença hepática crônica que justifiquem a cirrose. Já a doença hepática gordurosa não alcóolica é definida pela histologia ou evidência em imagem de esteatose hepática, na presença de síndrome metabólica e DM2, sem outros fatores de risco que justifiquem a lesão do fígado[7].

3.5 MÉTODO ESTATÍSTICO

As informações coletadas foram armazenadas e organizadas no software Excel®, versão 2013, depois analisadas no software SPSS, versão 23. As variáveis foram comparadas entre si por meio de estatísticas descritivas (média, desvio-padrão, mediana) e inferenciais (Mann-Whitney para comparação de grupos e o teste de quiquadrado de Pearson considerando os resíduos ajustados para as possíveis

associações). O nível de rejeição para a hipótese de nulidade, para todos os testes aplicados, foi de 0,05.

3.6 COMITÊ DE ÉTICA

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (EMESCAM). Os riscos da pesquisa são mínimos, relacionados ao sigilo dos dados dos indivíduos participantes, uma vez que se trata de um estudo retrospectivo e não haverá contato direto com os pacientes. Será assegurado o sigilo das informações extraídas dos prontuários mediante a não identificação nominal dos pacientes, os quais serão identificados numericamente precedidos pela letra P (P 01, P 02, etc.). A guarda das informações ficará sob responsabilidade dos pesquisadores responsáveis durante o período de cinco anos. A presente pesquisa foi submetida e aprovada pela Plataforma Brasil sob o seguinte número de registro do Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE): 45220315200005065.

4 RESULTADOS

Foram analisados um total de 61 prontuários de pacientes portadores de cirrose hepática atendidos no ambulatório do HSCMV no período proposto. Em relação a idade do início do acompanhamento, o mais novo tinha 16 anos, e o mais velho, 89, com a média de 51 anos (DP± 15). No que diz respeito ao gênero, 68,9% (n=42) pertenciam ao sexo masculino e 31,1% (n=19) ao sexo feminino. Em relação à raça, 47,5% (n=29) eram da cor parda, 29,5% (n=18) da cor branca e 23% (n=14) da cor negra. Ao considerar-se o estado civil, 70,5% (n=43) eram casados, 14,8% (n=9) solteiros, 8,2% (n=5) viúvos e 6,6% (n=4) desquitados. Ao analisar-se o local de residência, 73,8% (n=45) eram de Vitória e região metropolitana, 23,0% (n=14)

eram de outros locais do ES, e 3,3% (n=2) de outros estados; já ao considerar o local de procedência, 42,6% (n=26) nasceram outros locais do estado do ES, 36,1% (n=22) nasceram na capital e região metropolitana e 21,3% (n=13) em outros estados.

Tabela 1 – Perfil sociodemográfico da população estudada

		Frequência (n=61)	%
Sexo	Masculino	42	68,9
	Feminino	19	31,1
Raça	Branca	18	29,5
	Negra	14	23
	Parda	29	47,5
Idade	20 a 40 anos	7	11,5
	41 a 60 anos	42	68,9
	>60 anos	12	19,7
Estado Civil	Solteiro(a)	9	14,8
	Casado(a)	43	70,5
	Desquitado(a)	4	6,6
	Viúvo(a)	5	8,2
Residência	Região Metropolitana - ES	45	73,8
	Outras Regiões - ES	14	23
	Outros Estados	2	3,3

No que diz respeito à principal causa etiológica do quadro de CH, a principal encontrada foi a alcoólica, com 39,3% (n=24). Das demais, 26,2% (n=16) dos casos

foram causados por vírus da hepatite C, 8,2% (n=5) por vírus da hepatite B, 8,2% (n=5) por Cirrose Biliar Primária, 4,9% (n=3) por Esteato-hepatite não alcoólica, 4,9% (n=3) por Colangite Esclerosante Primária. Outras causas encontradas compuseram 21,3% (n=13) da amostra. No presente estudo, 21,3% (n=13) tem mais de uma causa atribuível à cirrose, sendo que 16,4% (n=10) por álcool e hepatite C.

Tabela 2 – Etiologia da Cirrose Hepática nos pacientes estudados

		Frequência (n=61)	%
Causa Etiológica	Álcool	24	39,3
	Esteatose	3	4,9
	Vírus Hepatite B	5	8,2
	Vírus Hepatite C	16	26,2
	Outras	13	21,3
	Mais de uma etiologia	13	21,3

Na primeira consulta, 67,2% (n=41) tinham registro de varizes digestivas, sendo que 60,7% (n=37) tinham história de descompensação em ascite, 42,6% (n=26) já haviam tido pelo menos um episódio de HDA varicosa, 34,4% (n=21) haviam apresentado EH, 14,7% (n=9) tiveram pelo menos um episódio de PBE. Apenas 1,6% (n=1) já haviam apresentado episódio de Síndrome Hepatorrenal, 4,9% (n=3) Cardiomiopatia Cirrótica e 1,6% (n=1) apresentou Carcinoma Hepatocelular.

Dentre as comorbidades não relacionadas ao álcool, as mais comuns foram Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) (54,1%, n=33), e Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) (29,5%, n=18), sendo que 27,86% (n=17) dos pacientes apresentavam as duas doenças. Foram descritas também outras comorbidades como dislipidemia,

Doença Ulcerativa Péptica (DUP), hipotireoidismo e osteoartrose. A maioria dos pacientes (72,1%, n=44) já haviam sido internados pelo menos uma vez.

Tabela 3 – Presença de Comorbidades associadas nos pacientes estudados

			Frequência (n=61)	%
Comorbidade	Não		23	37,7
	Sim			
		Apenas HAS	6	9,8
		Apenas DM2	2	3,3
		Apenas Hipotireoidismo	1	1,6
		Outra	6	9,8
		Duas ou mais	23	37,7

Ao considerar os hábitos de vida, 59,0% (n=36) possuíam história registrada de consumo de álcool e 36,1% (n=22), de tabagismo. Além disso, 9,8% (n=6) dos pacientes já haviam sido submetidos à biópsia hepática, sendo que metade deles (n=3) tinha como causa etiológica descrita Cirrose Biliar Primária e um terço (n=2), por vírus da Hepatite C. Um dos pacientes teve como indicação de biópsia a Hepatite autoimune.

Tabela 4 – Relato de Etilismo e Tabagismo atual ou pregresso

		Frequência (n=61)	%
Etilismo	Não	25	29,5
	Sim	36	59

Tabagismo	Não	39	63,9
	Sim	22	36,1

Ao exame físico da primeira consulta do serviço, foram descritas as manifestações: ascite (49,1%, n=30), principalmente grau II (46% das ascites, n=14); telangiectasia (36,1%, n=22); edema em membros inferiores (27,9%, n=17); hepatomegalia (36,1%, n=22); esplenomegalia (31,1%, n=19), eritema palmar (24,6%, n=15) e icterícia (22,3%, n=14).

Tabela 5 - Achados descritos ao exame físico

		Frequência (n=61)	%
Ascite	Não	31	50,8
	Grau I	8	13,1
	Grau II	14	23
	Grau III	8	13,1
Circulação Colateral	Não	54	88,5
	Sim	7	11,5
Edema MMII	Não	44	72,1
	+/4+	6	9,8
	2+/4+	8	13,1
	3+/4+	1	1,6
	4+/4+	2	3,3
Eritema Palmar	Não	46	75,4
	Sim	15	24,6
Esplenomegalia	Não	42	68,8
	Sim	19	31,1
Hepatomegalia	Não	39	63,3

	Sim	22	36,1
Icterícia	Não	47	77
	+/4+	8	13,1
	2+/4+	3	4,9
	3+/4+	3	4,9
	4+/4+	0	0
Telangiectasia	Não	39	63,3
	Sim	22	36,1

Ao considerar o prognóstico do paciente usando o índice de Child-Pugh-Turcotte da primeira consulta, 42,6% (n=26) eram Child A, 39,3% (n=24) Child B e 18% (n=11), Child C. A comparação do desfecho com o Child do paciente (IC >95%, p< 0,005), concluiu-se que 54,5% (n=6) dos pacientes Child C vieram a óbito, ao passo que 92,3% (n=24) dos Child A permaneceram vivos sem transplante, até o final de Julho de 2016, quando se encerrou o estudo. Um paciente pertencente à classe A de Child precisou ser submetido à transplante hepático devido à Síndrome Hepatorrenal.

Tabela 6 – Correlação entre Escore de Child-Pugh-Turcotte e Desfecho

			Child-Pugh-Turcotte			Subtotal
			A	B	C	
Desfecho	Óbito	Frequência	1	2	6	9
	Sem transplante	Frequência	24	20	3	47
	Com transplante	Frequência	1	2	2	5
Total		Frequência	26	24	11	61

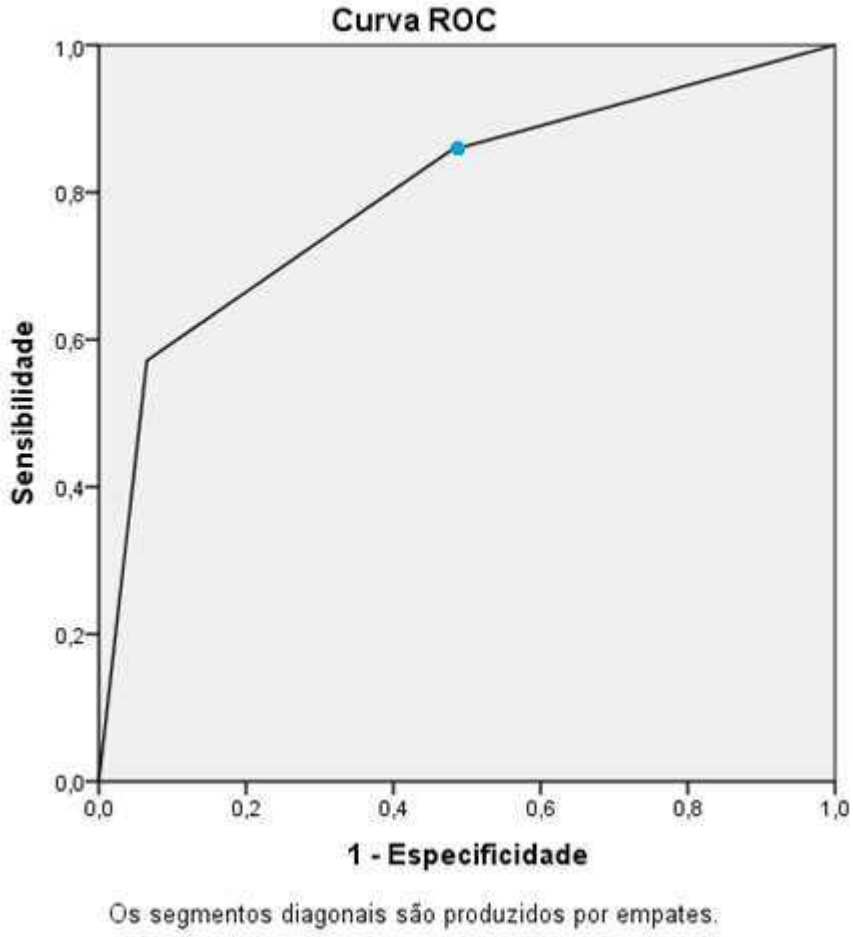
Para reafirmar a relação do Child com a mortalidade ou sobrevivência, foi feita a análise dos resíduos, que verificou a presença de 2 resíduos significativos (|Raj| > 1,96 para IC>95%). Assim, concluiu-se que o número de pacientes Child C que tiveram óbito foi significantemente maior (|Raj = 4,1| > 1,96) do que o esperado se as variáveis fossem independentes, logo há associação positiva. Da mesma forma, o número de pacientes Child A que permaneceram vivos sem transplante foi significativamente maior (|Raj>2,5| > 1,96), indicando associação positiva entre as duas variáveis. Não foi possível, porém, correlacionar uma determinada classe do Child ao desfecho em transplante.

Ao comparar a morbimortalidade, ou seja, o desfecho em transplante ou óbito, com o Child, também foi possível verificar a associação entre a classe Child C com a morbimortalidade, e da classe Child A com a sobrevivência sem transplantes (IC >95%, p<0,000).

Tabela7 – Correlação entre Escore Child-Pugh-Turcotte e Morbimortalidade

		Child-Pugh-Turcotte			Subtotal
		A	B	C	
Morbimortalidade	Não transplantado Frequência	24	20	3	47
	Óbito ou Frequência Transplante	2	4	8	14
Total	Frequência	26	24	11	61

A análise do Child C como marcador de morbimortalidade (óbitos ou transplantes) no presente estudo, explanado na Curva ROC abaixo, indicou sensibilidade de 86,2% e especificidade de 47,1% no ponto azul em destaque (área da curva = 0,798).



Ao avaliar a escala de gravidade MELD também da primeira consulta, disponível em 59 dos prontuários, 22,4% (n=13) tinham MELD igual ou superior a 15. Em relação ao desfecho até julho de 2016, 14,75% (n=9) vieram a óbito e 8,2% (n=5) foram submetidos a um transplante hepático. Ao realizar o Teste de Hipótese para duas variáveis analisadas: escore de MELD (utilizando-se como parâmetros para análise a média e a mediana dos valores encontrados na amostra) e o desfecho dos pacientes analisados (considerando óbito, transplante hepático e ausência de transplante hepático) observou-se a confirmação da hipótese nula, por ausência de significancia estatística (p=0,401).

5 DISCUSSÃO

Dos pacientes estudados, 68,9 % (n=42) eram do sexo masculino e 31,1% (n=19), do sexo feminino. Almani *et al*[8] observaram proporção semelhante em seu estudo realizado em região Sul do Paquistão (67% de pacientes do sexo masculino, contra 33% do sexo feminino).

As causas mais comuns de Cirrose Hepática no mundo, segundo Ge e Runyon[9] são a hepatopatia alcóolica, o vírus B, o vírus C e a esteatohepatite não alcóolica. O serviço estudado segue parcialmente esse padrão: hepatopatia alcoólica (39,3%), vírus C (26,2%) e vírus B (8,2%), contra 4,9% da esteatohepatite não alcóolica.

Ge e Runyon [9]ainda afirmam que, em países desenvolvidos, as principais causas de cirrose são a hepatopatia alcóolica e por vírus C, ao passo que em maior parte da Ásia e África subsaariana, a causa mais prevalente é por vírus B.

No serviço analisado, são as etiologias mais prevalentes a alcóolica e a por vírus C, o que confere com o perfil de uma população de país desenvolvido. Neste estudo, a prevalência de cirrose criptogênica foi de 3,3%; segundo Schuppan e Afdhal[10], a partir da identificação do vírus da hepatite C no final da década de 80, a categorização de CH como criptogênica se tornou incomum.

No presente estudo, 21,3% tem mais de uma causa atribuível à cirrose, sendo que 16,4% por álcool e hepatite C. Isso está de acordo com Ge e Runyon[9], pois as lesões hepáticas podem ser sinérgicas, principalmente por hepatopatía alcóolica e por vírus C.

Schuppan e Afdhal[10]afirmaram que a maior incidência de CHC é devido à hepatite C, sendo a causa de maior mortalidade, é naquela de etiologia por vírus B. No

serviço analisado, apenas 1 paciente (1,6%) – com CH relacionada a hepatopatia alcóolica – apresentou CHC. Vale ressaltar que o Serviço no qual foi realizada a pesquisa não é referência para admissão e acompanhamento de pacientes portadores de CHC, os quais são encaminhados para o serviço especializado disponível mais próximo. Dessa forma, o surgimento e registro da doença no paciente acima citado se deu após admissão no ambulatório do HSCMV.

A complicação mais comum registrada na primeira consulta foi ascite, presente em 60,7% dos prontuários, próximo ao valor encontrado (59%) por Almani *et al*[8]; esta complicação também foi a mais comum (50%) no estudo de Durand e Valla[11]. Schuppan e Afdhal[10] descreveram que as complicações mais comuns da CH são HDA, ascite, PBE e EH. Isso confere com o registro de história de complicações na primeira consulta no serviço estudado, sendo as mais comuns: ascite (60,7%), pelo menos um episódio de HDA (42,6%), EH (34,4%) e PBE (16,0%).

Não havia registro de síndrome hepatopulmonar nos prontuários, embora Durand e Valla[11] descrevam uma prevalência de 15%. Um possível fator que explique essa dissociação é que esta condição é relacionada à uma exacerbação importante da doença, não atendida necessariamente pela via ambulatorial, provavelmente ausente em uma primeira consulta.

Quando analisada a chance de sobrevida dos pacientes em estudo, utilizando-se o escore de Child-Pugh-Turcotte, 42,6% (n=26) pertenciam ao grupo A, 39,3% (n=24) ao grupo B e 18% (n=11) ao grupo C. No estudo realizado por Costa *et al*[12], também com amostra de base ambulatorial, revelou valores aproximados aos descobertos (sendo 52,4% (n=11) pertencentes ao grupo A, 28,6% (n=6) ao B e 19% (n=4) ao C).

A comparação do desfecho com o Child do paciente (IC >95%, p<0,05), concluiu-se que 66,7% dos pacientes que vieram a óbito eram Child C, ao passo que 54,0%

dos pacientes vivos ao final do estudo eram classificados como Child A. De acordo com Kim e Lee[13], o escore de Child é o indicador de mortalidade mais consistente e robusto. Convém lembrar, contudo, que o escore possui suas limitações, tais como envolver parâmetros clínicos e, portanto, subjetivos; bem como não levar em conta a creatinina, que é bom indicador de mortalidade, além de atribuir pesos à albumina e ao INR que podem ser redundantes[11].

A comparação do valor de MELD com o desfecho não se mostrou significante no presente estudo ($p>0,05$). Isto pode ser explicado pelo fato do escore levar em consideração o INR, a bilirrubina e a creatinina séricas, objetivando avaliar a gravidade [13]; ao passo que o estudo consiste em uma análise de prontuários ambulatoriais, registros realizados em ocasiões quando os pacientes não estavam necessariamente descompensados ou graves.

6 CONCLUSÃO

Apesar deste estudo consistir em análise de prontuários ambulatoriais, exacerbações e comorbidades foram comumente observadas, e a morbimortalidade dos pacientes não pode ser ignorada. A causa etiológica mais comum foi hepatopatia alcóolica, semelhante ao perfil de países desenvolvidos, evidenciando um progresso na prevenção de hepatites virais. Convém, contudo, frisar a relevância de controle e orientação no que diz respeito ao abuso do álcool, com o objetivo de evitar novos casos de CH. Observou-se também a elevada prevalência de comorbidades como HAS e DM2, as quais podem contribuir para o desenvolvimento da CH e com a sua descompensação. É imprescindível, ainda, o bom controle da doença nos pacientes acometidos, a fim de evitar exacerbações que debilitam o indivíduo, comprometendo a sua qualidade de vida e onerando o sistema de saúde.

REFERÊNCIAS

Poordad FF. Presentation and complications associated with cirrhosis of the liver. Expert Rev Gastroenterol Hepatol.2015;31(5):925-37.

Garcia-Tsao G. Cirrose e suas sequelas. In: Goldman L, Schafer AI. Goldman Cecil Medicina.24. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2014. p.1143-51

Jorge SG.Cirrose Hepática [acesso em 10 maio 2015]. Disponível em: http://www.hepcentro.com.br/cirrose.htm

Brasil. Ministério da Saúde. Banco de dados do Sistema Único de Saúde-DATASUS[acesso 10 maio 2015]. Disponível em:http://www.datasus.gov.br

Scaglione S,Kliethermes S, Cao G, Shoham D, Durazo R, Luke Aet al.The Epidemiology of Cirrhosis in the United States: a Population-based Study .J Clin Gastroenterol. 2015;49(8):690-96.

EUROPEAN ASSOCIATON FOR THE STUDY OF THE LIVER. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. J Hepatol.2010;53(3):397417.

Hsiang JC,Bai WW, Raos Z, Stableforth W, Upton A, Selvaratnam S, et al. Epidemiology, disease burden and outcomes of cirrhosis in a large secondary care hospital in South Auckland, New Zealand.Intern Med J.Carlton.2015;45(2):160-69.

Almani SA, Memon AS, Memon AI, Shah MI,Rahpoto MQ, SolangiR. Cirrhosis of liver: etiological factors, complications and prognosis.J Liaquat Uni Med Health Sci.2008;7(2): 61-6.

Ge PS, RunyonBA. Treatment of Patients with Cirrhosis. N Engl J Med.2016;375(8):767-777.

Schuppan D,Afdhal NH. Liver cirrhosis. Lancet. 2008;371(1):838-51.

Durand F, Valla D. Assessment of Prognosis of Cirrhosis. Semin Liver Dis.2008;28(1):110-22.

Costa JKL, Brilhante V, Assis SLM, Guimarães APR.Perfil epidemiológico dos pacientes portadores de cirrose hepática atendidos no Ambulatório de Hepatologia do Centro de Especialidades Médicas do CESUPA (CEMEC), em Belém – PA.Gastroenterol Endosc Dig.2016;35(1):01-8.

Kim HJ, Lee HW. Important predictor of mortality in patients withend-stage liver disease. Clin Mol Hepatol. 2013;19(2):105-15.