



Linha de cuidado do paciente cirrótico para o não hepatologista

Apoio Institucional



Este E-book destina-se a profissionais de saúde que atendem pacientes com cirrose hepática , no seu manejo inicial e para eventuais indicações para serviços de referencia

A Associação Paulista de Estudos do Fígado (APEF) expressa seu agradecimento à Secretaria Municipal de Saúde de São Paulo pela parceria na realização do Simpósio Linha de Cuidado do Paciente Cirrótico, ocorrido em março de 2023.

A parceria foi fundamental não apenas para o sucesso do evento como para o avanço no cuidado e tratamento dos pacientes cirróticos.

Autores :

Dra. Aline Chagas

Dr. Isaac Altikes

Dr. Marcelo Bruno de Rezende

Dr. Roberto de Carvalho Filho

Dr. Rogério C P Alves

DIRETORIA APEF 2023-2024

Presidente: Rogério Camargo P. Alves

Vice Presidente: Mônica Salum B. Valverde Viana

1º Secretário: Roberto José de Carvalho Filho

2º Secretaria: Marcia do Socorro Ferreira Iasi

1º Tesoureira: Elze Maria Gomes de Oliveira

2º Tesoureiro: Alexandre Buzaid

O patrocinador não teve nenhuma responsabilidade ou influência no conteúdo deste material

ÍNDICE

Clique sobre o capítulo que deseja ver:

04

Cirrose hepática:

Introdução

Dr. Roberto de Carvalho Filho

13

Cirrose hepática:

Acompanhamento

Dr. Roberto de Carvalho Filho

21

Encefalopatia hepática

Dr. Isaac Altikes

28

Seguimento do paciente com varizes de esôfago

Dr. Isaac Altikes

34

Ascite

Dr. Rogério C P Alves

41

Diagnóstico e Tratamento de Nódulos Hepáticos no Paciente Cirrótico

Dra. Aline Lopes Chagas

56

Indicações de Transplante hepático

Dr. Marcelo Bruno



APEF

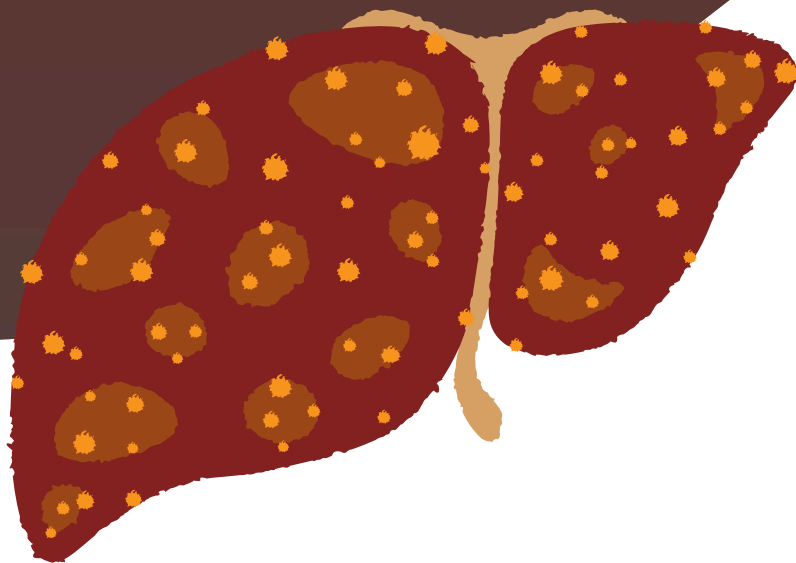
ASSOCIAÇÃO PAULISTA PARA O ESTUDO DO FÍGADO

CIRROSE HEPÁTICA:

fisiopatologia e acompanhamento

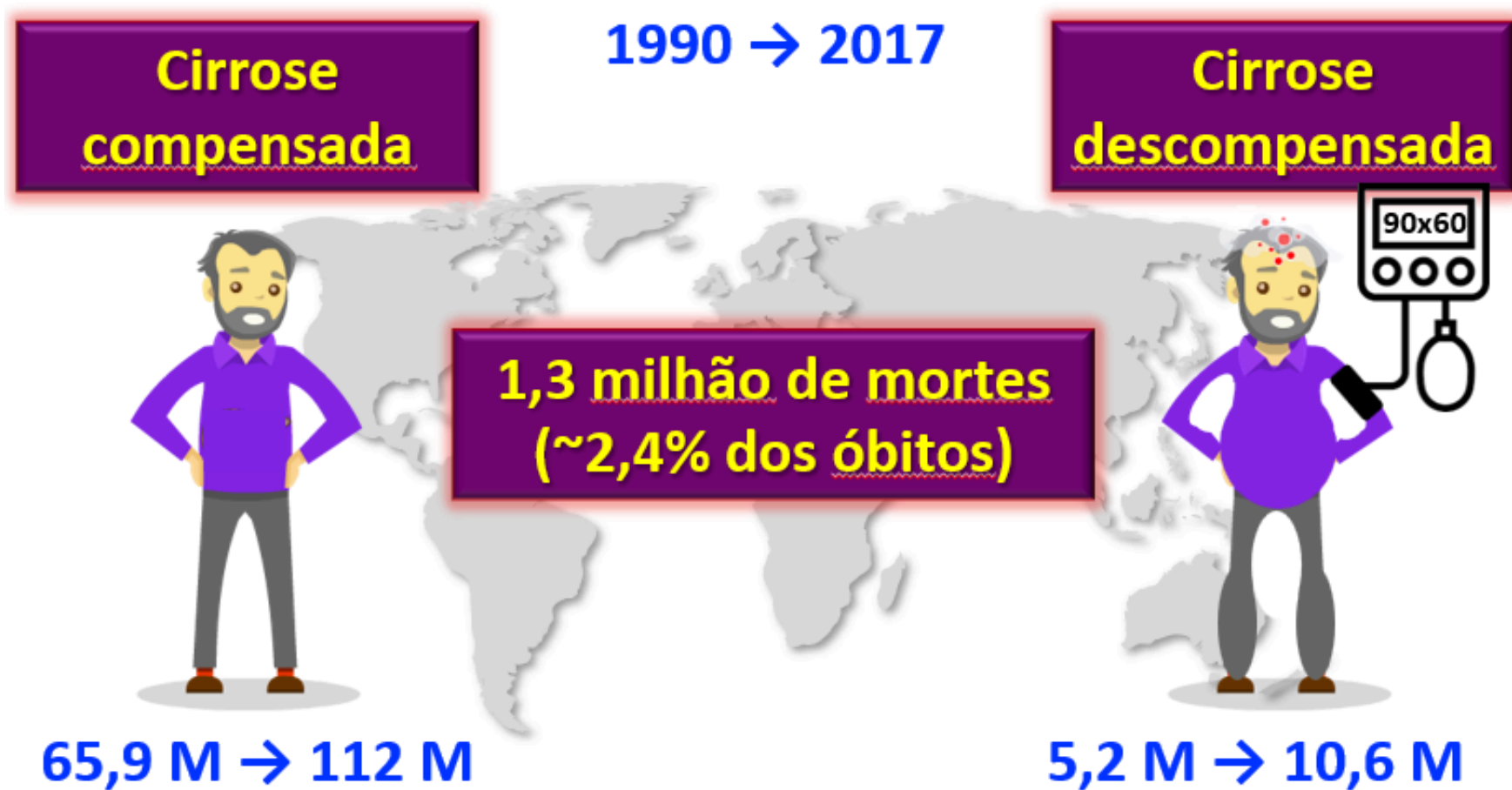
DR. ROBERTO DE CARVALHO FILHO

INTRODUÇÃO



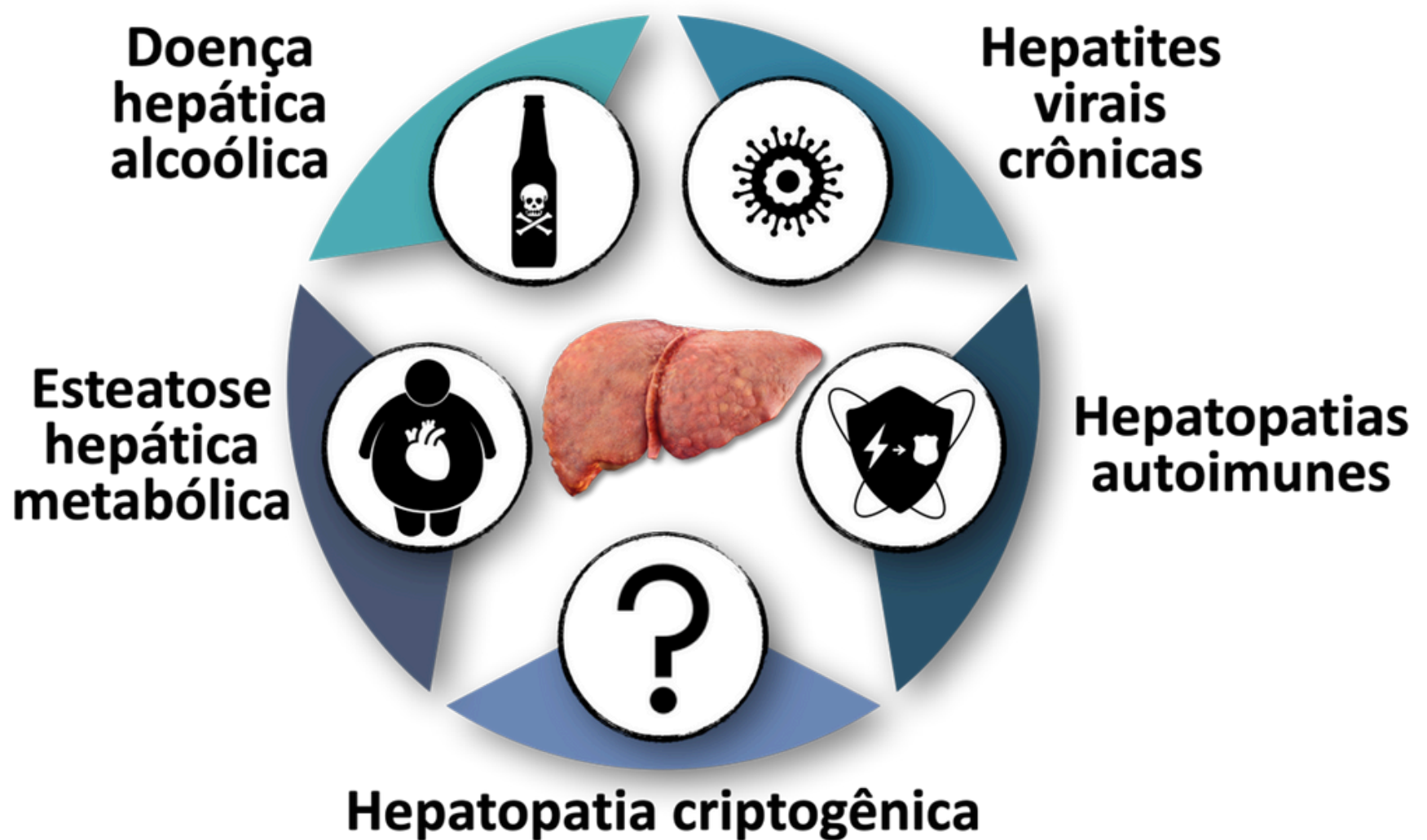
INTRODUÇÃO

CIRROSE NO MUNDO

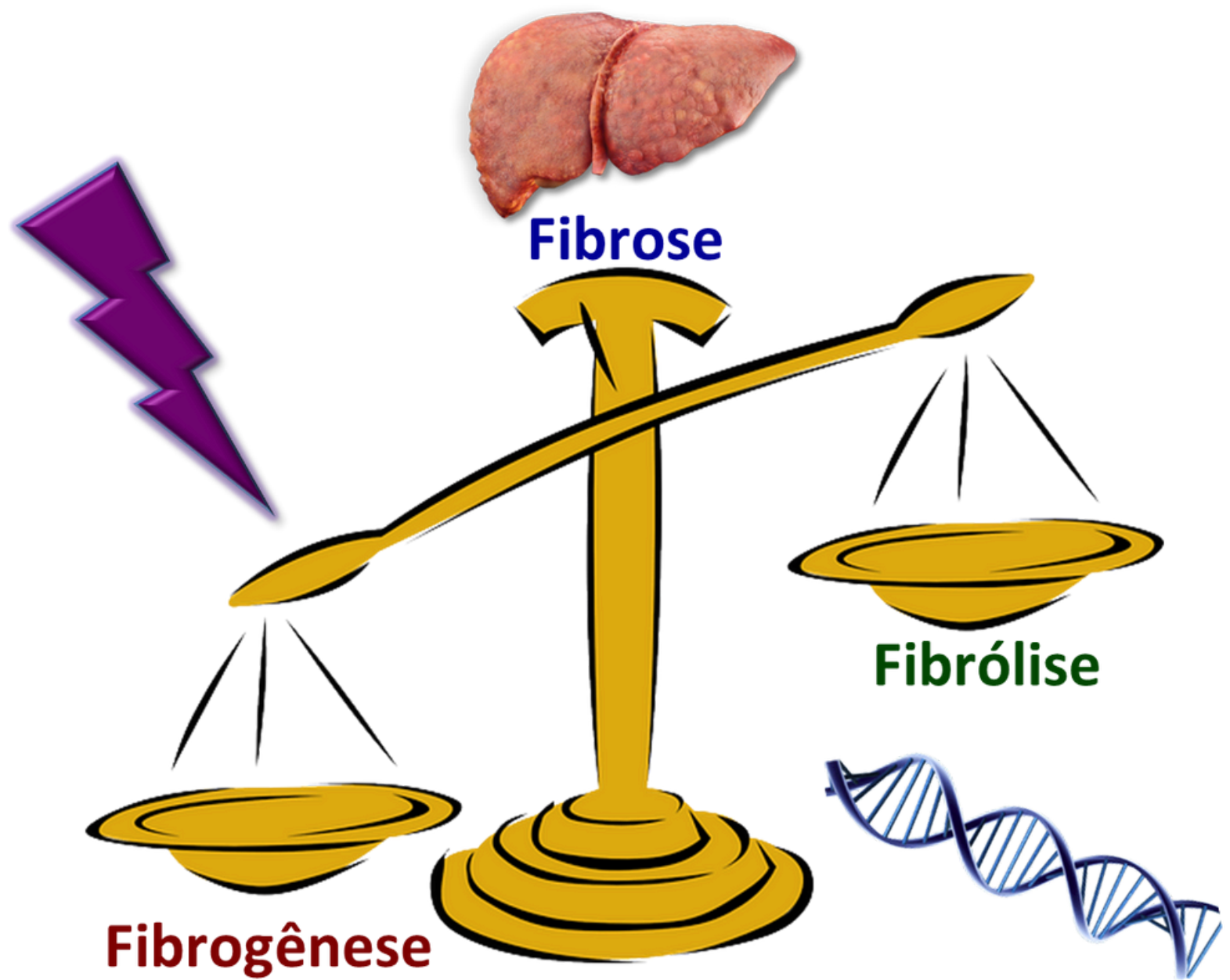


GBD 2017 Cirrhosis Collaborators. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020 Mar;5(3):245-266.

ETIOLOGIA DA CIRROSE



FIBROSE É UM PROCESSO DINÂMICO

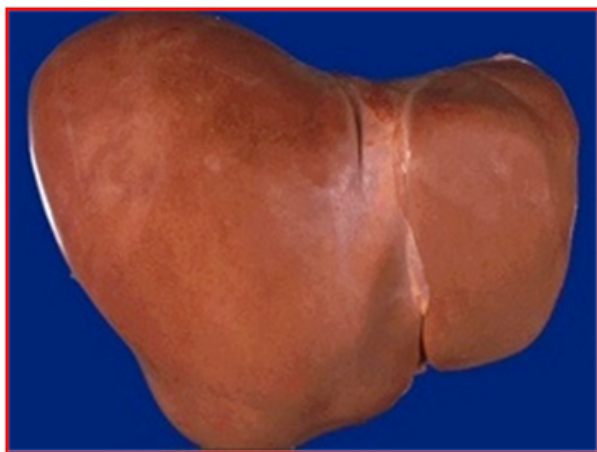


FÍGADO: O GRANDE MAESTRO DA HOMEOSTASE!

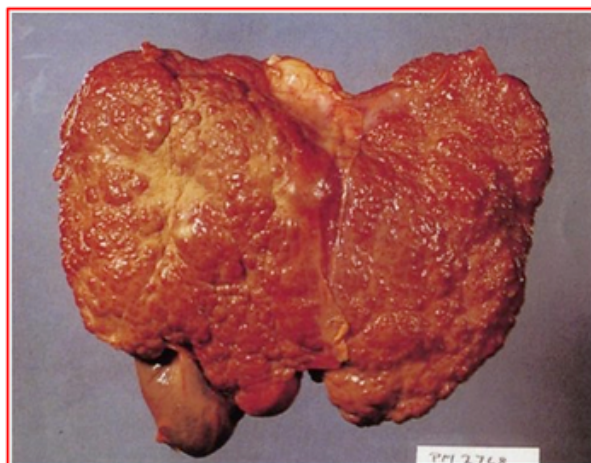


CONCEITO DE CIRROSE

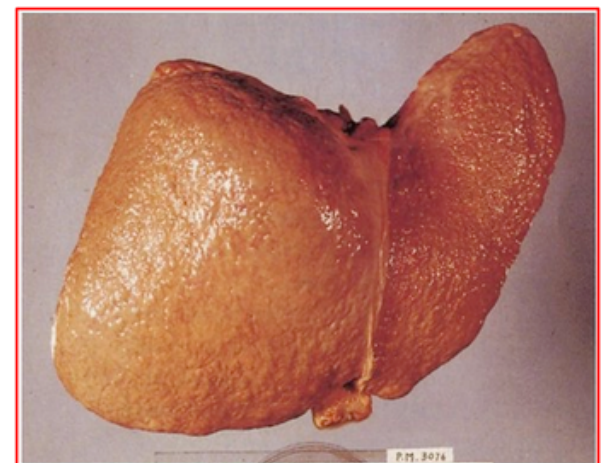
Processo difuso de substituição progressiva do parênquima hepático por fibrose, com formação de nódulos e completo desarranjo da arquitetura lobular e vascular do órgão, em consequência de agressão crônica dos hepatócitos.



Fígado normal



Cirrose
macronodular
(> 3 mm)

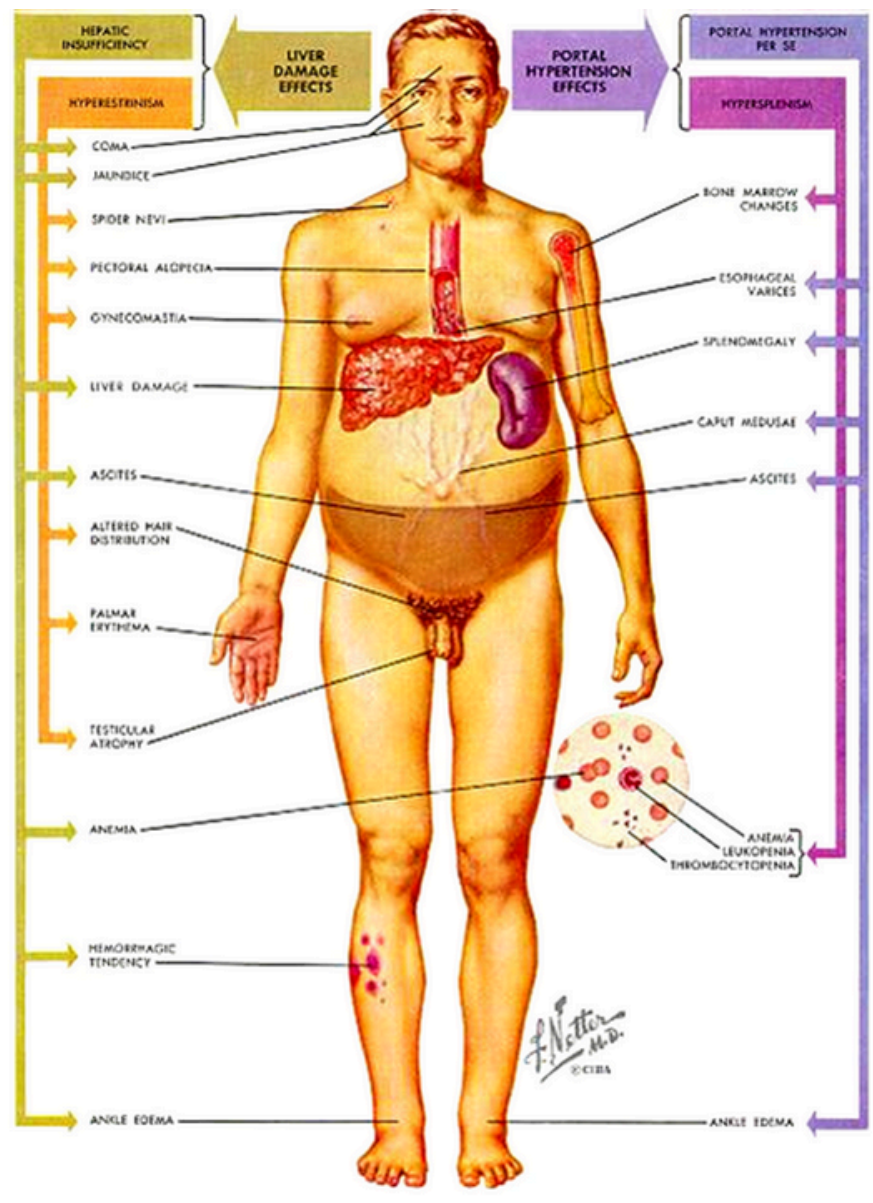


Cirrose
micronodular
(< 3 mm)

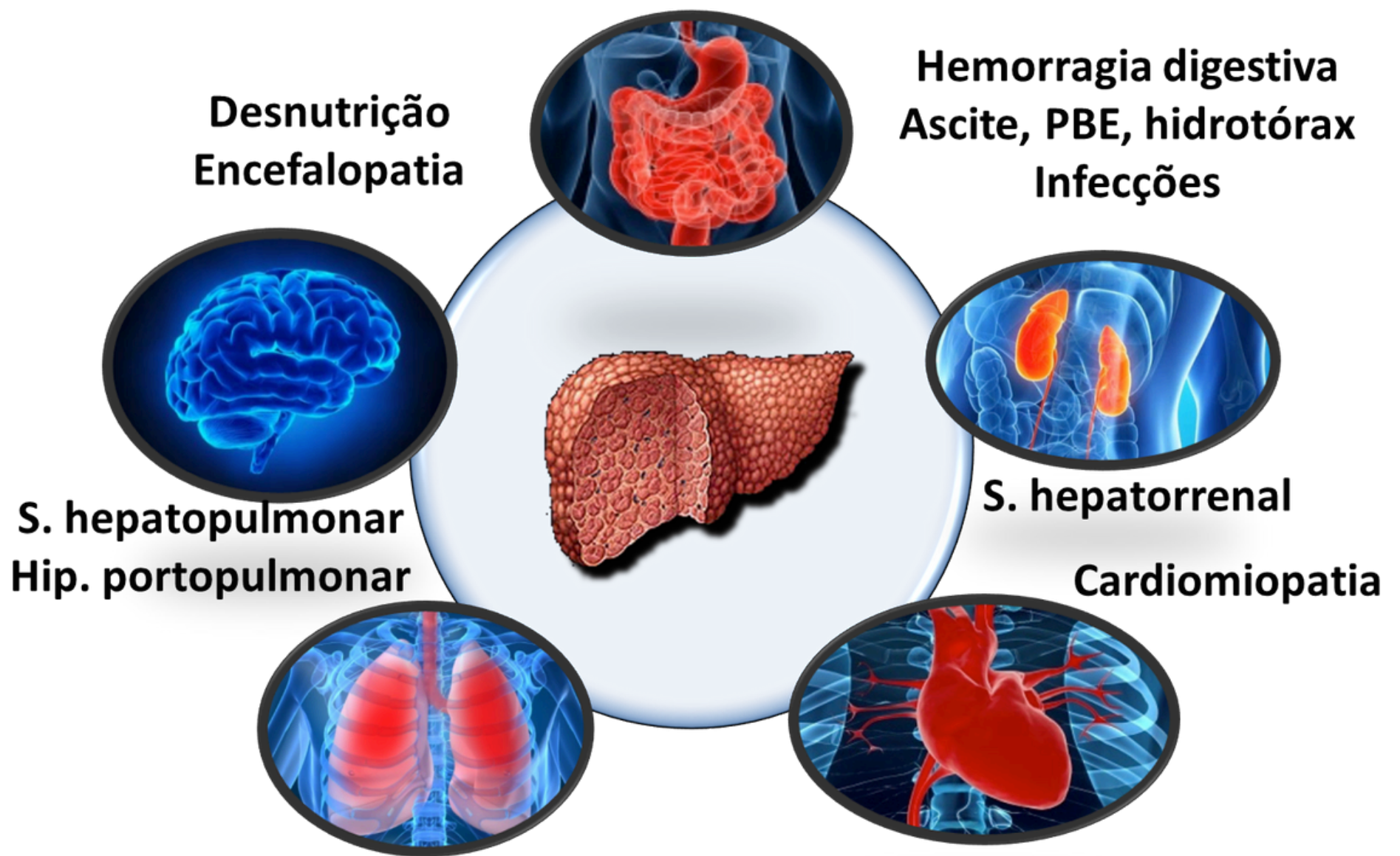
CIRROSE: BASES FISIOPATOGÊNICAS

Insuficiência hepatocelular

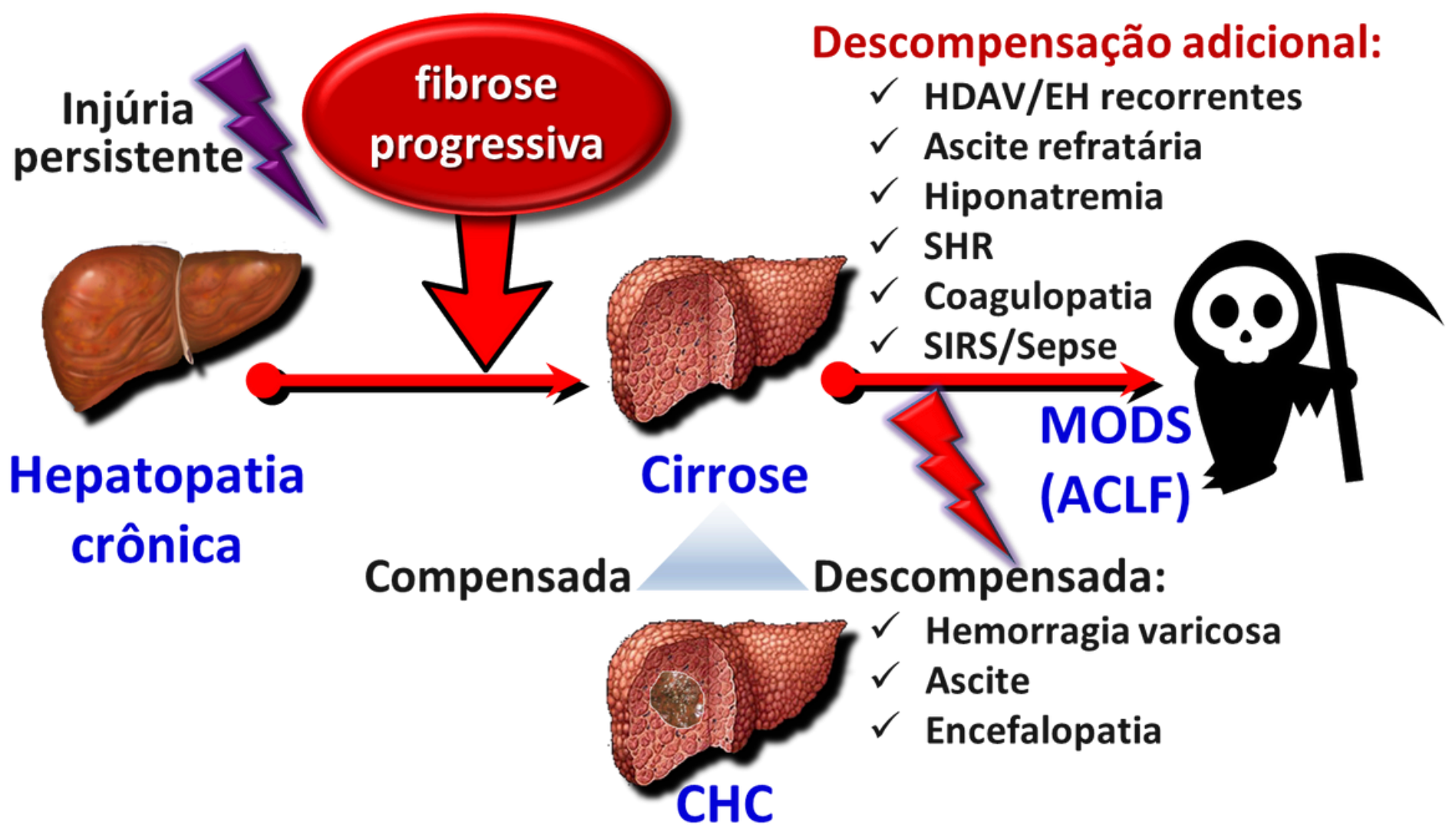
Hipertensão portal



CIRROSE: DOENÇA MULTISSISTÊMICA



HISTÓRIA NATURAL DA CIRROSE



APEF

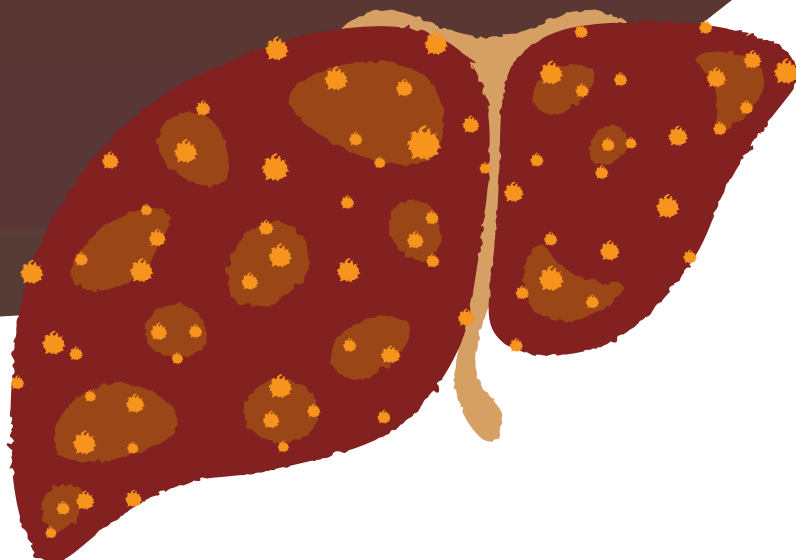
ASSOCIAÇÃO PAULISTA PARA O ESTUDO DO FÍGADO

CIRROSE HEPÁTICA:

fisiopatologia e acompanhamento

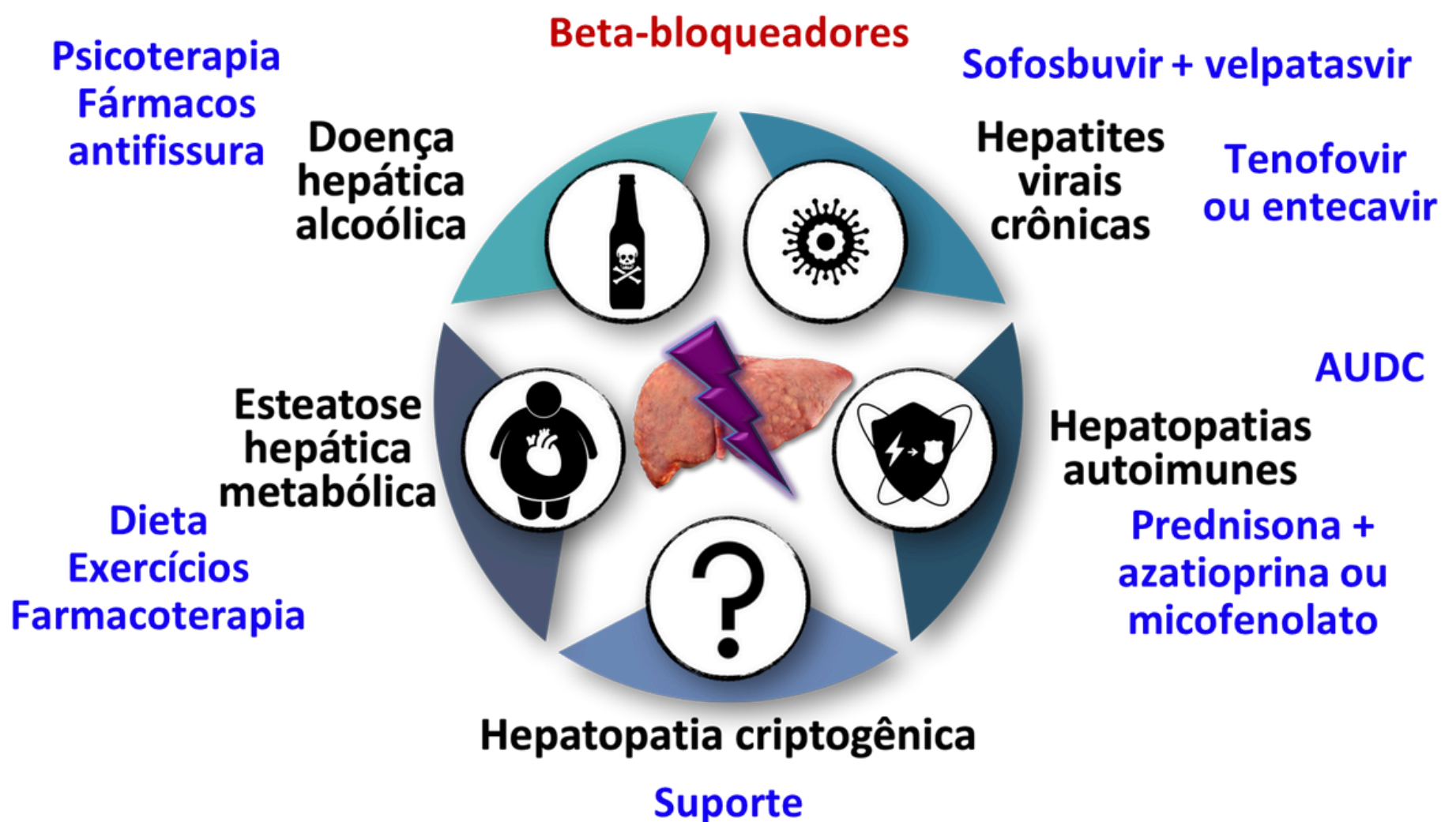
DR. ROBERTO DE CARVALHO FILHO

ACOMPANHAMENTO

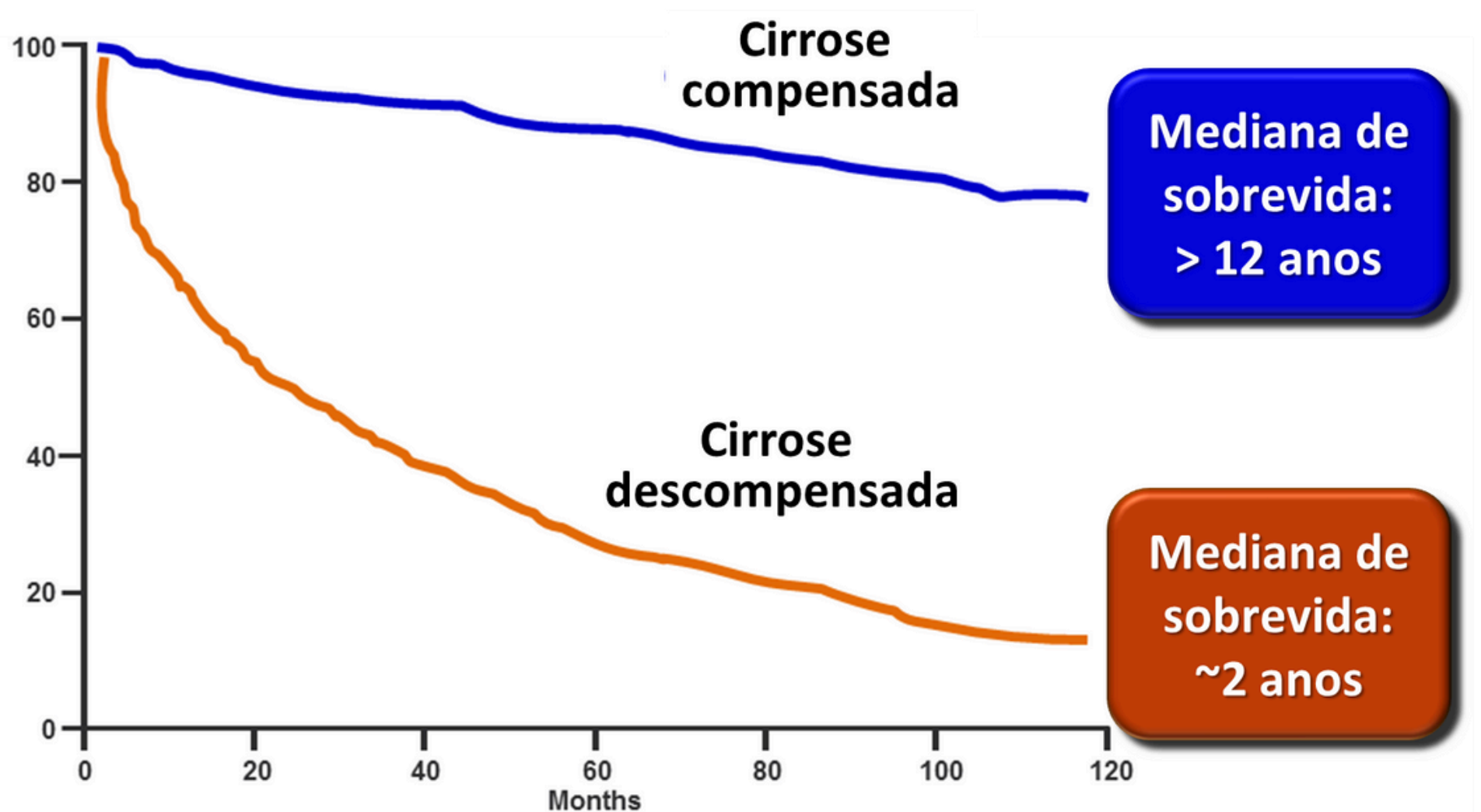


ACOMPANHAMENTO

ETIOLOGIA DA CIRROSE: TRATAMENTO



HISTÓRIA NATURAL DA CIRROSE



D'Amico G et al., J Hepatol 2006.

ESCORE DE CHILD-PUGH-TURCOTTE

Pontos	1	2	3
Albumina (g/dL)	> 3,5	2,8 a 3,5	< 2,8
Bilirrubina (mg/dL)	< 2	2 a 3	>3
TP			
Δt segundos	1 a 3	4 a 6	> 6
RNI	< 1,7	1,7 a 2,3	> 2,3
Ascite	Ausente	Grau 1	2/3
Encefalopatia	Ausente	Graus I a II	Graus III a IV

Pugh RN et al., Br J Surg. 1973

Classe	Pontos	Sobrevida em 1 ano	Sobrevida em 2 anos
A	5 a 6	100%	85%
B	7 a 9	80%	60%
C	10 a 15	45%	35%

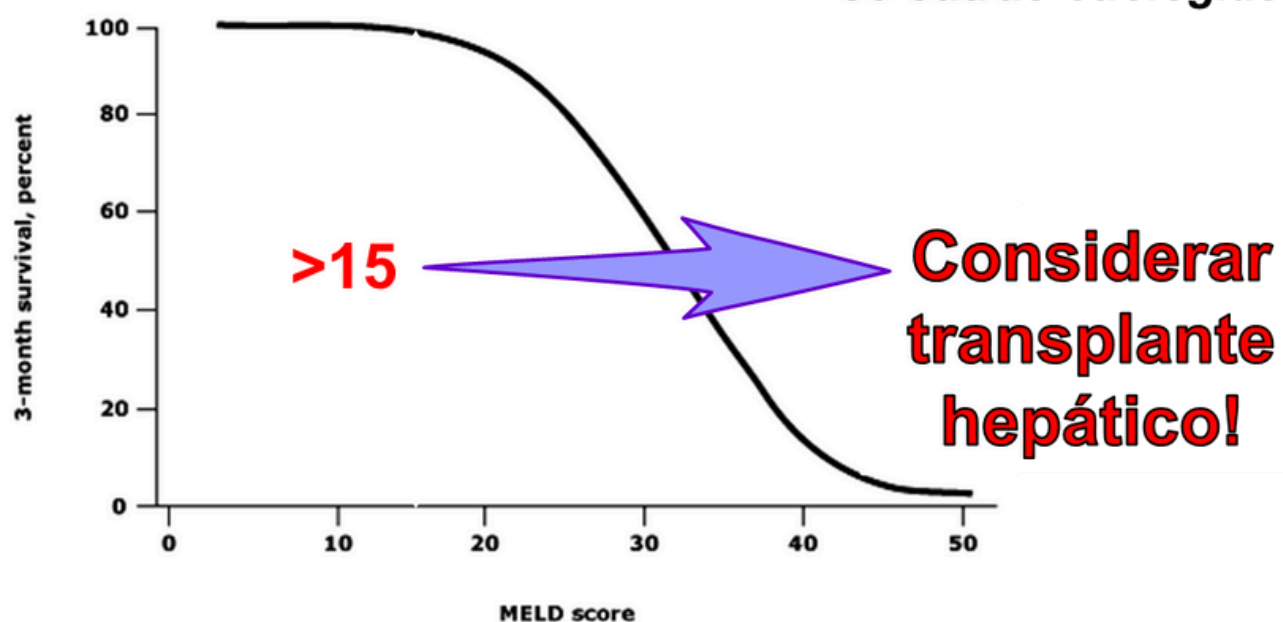
*Infante-Rivard C, Esnaola S & Villeneuve JP. Hepatology 1987
Albers I et al. Scand J Gastroenterol, 1989*

TRANSPLANTE HEPÁTICO: QUANDO?

Model for End-stage Liver Disease

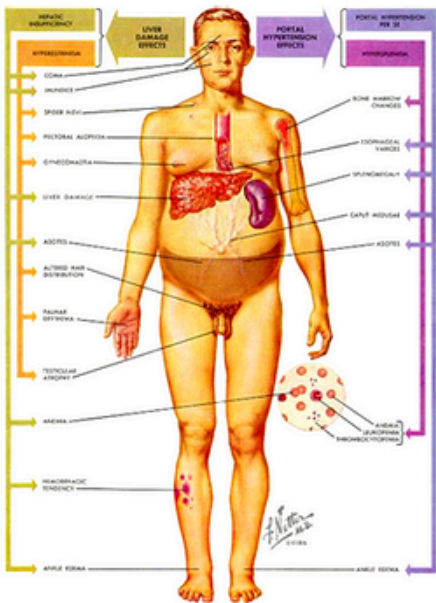
$$\text{MELD} = 3.8[\text{Ln BT}] + 11.2[\text{Ln RNI}] + 9.6[\text{Ln Cr}] + 6.4[\text{Etiologia}^*]$$

*0, se colestática ou alcoólica 1, se outras etiologias



Malinchoc M et al., Hepatology 2000; Wiesner R et al., Gastroenterology 2003

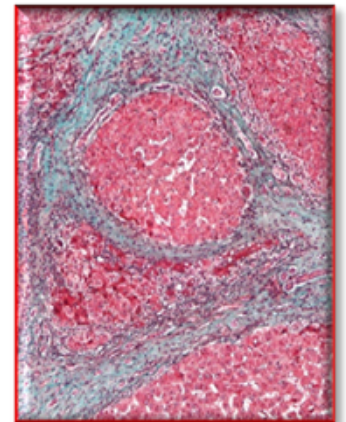
CARCINOMA HEPATOCELULAR (CHC)



**Doença hepática
crônica avançada**



**FIB-4
>
3,25**



**USG
abdome
superior**

+

Alfa-fetoproteína

6/6 meses, até Tx ou óbito

VACINAS NA CIRROSE

Vacina	Esquema habitual
Hepatite A	0 – 6 meses
Hepatite B	0 – 1 – 6 meses (0 – 1 – 2 – 6, dose dobrada, se Child B/C)
Gripe/COVID-19	Anualmente (virus inativado)
Pneumococo	PCV13/PCV15/PPSV23 → PCV15/PCV20/PPSV23 após 1 ano
Meningococo C	Dose única (adultos)
Herpes zoster*	> 50 anos: Shingrix®, 0 – 2 meses
dTpa	Completar 3 doses (1 dTpa + 1-2 dT, 0 – 2 – 4-8 meses). Reforço a cada 10 anos com dT.
MMR	Completar 3 doses, se suscetível.
Varicela	0 – 1-2 meses, se suscetível.
Febre amarela	Child A: 1 dose (PNI) ± reforço após 10 anos (SBIm).
Dengue	Child A, até 60 anos: Qdenga®, 0 – 3 meses

SBIm, 2024. Casella G, et al. Vaccines (Basel). 2023 Feb 16;11(2):460.

FÁRMACOS A EVITAR NA CIRROSE

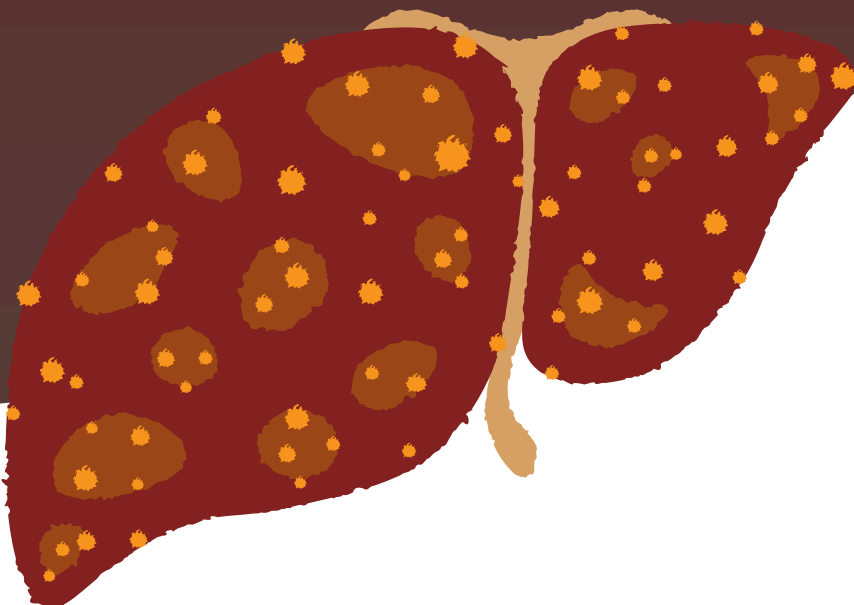
- AINEs
- RIPE
- Metotrexato
- Dissulfiram
- Metimazol
- Nefazodona
- Benzodiazepínicos de ação longa
Diazepam, clonazepam, clordiazepóxido





ENCEFALOPATIA HEPÁTICA

DR. ISAAC ALTIKES



ENCEFALOPATIA HEPÁTICA

- Caracterizada por manifestações neuropsiquiátricas variando de alterações subclínicas ao coma.
- Fisiopatologia: disfunção hepatocelular + desvio porto sistêmico, permite que neurotoxinas entrem diretamente na circulação sistêmica sem passar pelo fígado (bypass).

DEFINIÇÃO & EPIDEMIOLOGIA

- É uma das principais complicações da doença / insuficiência hepática
- É uma síndrome metabólica séria
- Caracteriza-se por distúrbios cognitivos, psiquiátricos e motores
- A encefalopatia hepática pode ser subdividida em Mínima ou Evidente
- EH Mínima: difícil de diagnosticar sem testes psicométricos.
- EH Evidente: pode ser facilmente diagnosticado sem o uso de testes psicométricos.

ENCEFALOPATIA HEPÁTICA

Fatores precipitantes:

- Infecções □ PBE
- Constipação intestinal
- Hemorragia digestiva
- Distúrbios hidroeletrolíticos □ alcalose metabólica e hipocalcemia.
- Aumento da ingesta proteica
- Uso de benzodiazepínicos ou opiáceos.

DEFINIÇÃO & EPIDEMIOLOGIA

Potencialmente reversível

Falência hepática

10-14% no momento do diagnóstico

10-50% portadores de TIPS

5-25% de risco em 5 anos após o diagnóstico de CH

Risco de 40% ao ano após o 1º episódio

20% -80% dos pacientes com cirrose sofrem de EH mínima

Ellul MA, et al. Hepatic Encephalopathy due liver cirrhosis BMJ. 2015

Vilstrup Hj, et al. Hepatic Encephalopathy in Chronic Liver Disease: 2014 Practice Guideline by the AASLD & EASL. Hepatology 2014

TRATAMENTO

Correção das causas precipitantes:

- Hemorragia gastrointestinal
- Infecção (incluindo peritonite bacteriana espontânea e infecções do trato urinário)
- Hipocalcemia e/ou alcalose metabólica
- Insuficiência renal
- Hipovolemia
- Hipóxia
- Uso de sedativos ou benzodiazepínicos
- Hipoglicemia
- Constipação
- Raramente, carcinoma hepatocelular e/ou oclusão vascular (trombose da veia hepática ou da veia porta)

Medidas terapêuticas atuais e futuras na encefalopatia hepática

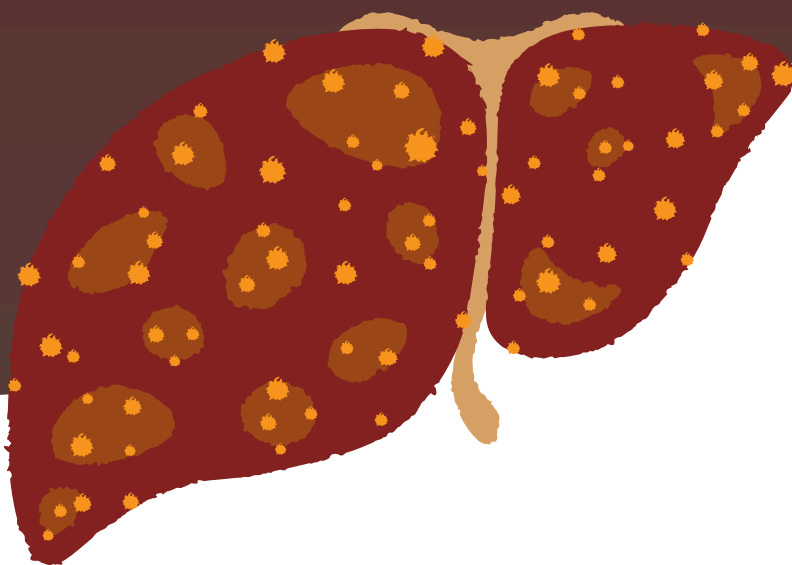
Opção terapêutica	Exemplo	Efeito
Dissacarídeos não-absorvíveis	Lactulose, lactitol	Redução de amônia
Antibióticos	Rifaximina	Redução de amônia e da translocação bacteriana
Aminoácidos	LOLA	Redução de amônia
Scavengers de amônia	LOPA, HPN-100, PEG	Redução de amônia
Diálise com albumina	MARS	Efeito anti-inflamatório
Probióticos	Vários	Alterar microbioma, redução de amônia
BCAAs	Vários	Não definido
Tratamentos Experimentais	Bromocriptina	Aumentar dopamina
	Monociclina	Redução de amônia no plasma e no LCR
	Ibuprofeno	Reduzir neuroinflamação
	Sildenafil	Reduzir neuroinflamação e aumentar cognição
	Transplante de microbiota	Reverter disbiose intestinal

Hadjihambi et al, Hepatol Int 2018



SEGUIMENTO DO PACIENTE COM VARIZES DE ESÔFAGO

DR. ISAAC ALTIKES



HIPERTENSÃO PORTAL

História natural da HDA

- Mortalidade na HDA - 15 a 25%
- Mortalidade depende de:
 - Controle da hemorragia
 - Ressangramento precoce
 - Grau insuficiência hepática
 - Complicações: infecção, insuficiência renal, encefalopatia

PREVENÇÃO PRIMÁRIA DE SANGRAMENTO POR VARIZES ESOFÁGICAS EM PACIENTES COM CIRROSE

RASTREAMENTO DE VARIZES ESOFÁGICA

Justificativa

- A justificativa para o rastreamento de varizes esofágicas é identificar pacientes em risco de sangramento por varizes esofágicas e prevenir sangramentos e melhorar a sobrevida nesses pacientes.

Indicações

- Todos os pacientes com cirrose descompensada (ou seja, pacientes com cirrose e pelo menos uma complicação)
- Pacientes com cirrose compensada e medida da rigidez hepática (MSL) >20 kPa ou contagem de plaquetas <150.000/microL

CARACTERÍSTICAS QUE ESTÃO ASSOCIADAS COM MAIOR RISCO DE SANGRAMENTO:

- Varizes esofágicas de grosso calibre.
- Varizes esofágicas de qualquer tamanho com mancha vermelha(“Red spots]) ou em pacientes com cirrose descompensada.
- Varizes finas sem red spots em pacientes com cirrose compensada têm menor risco de sangramento.

INTERVALOS DE VIGILÂNCIA

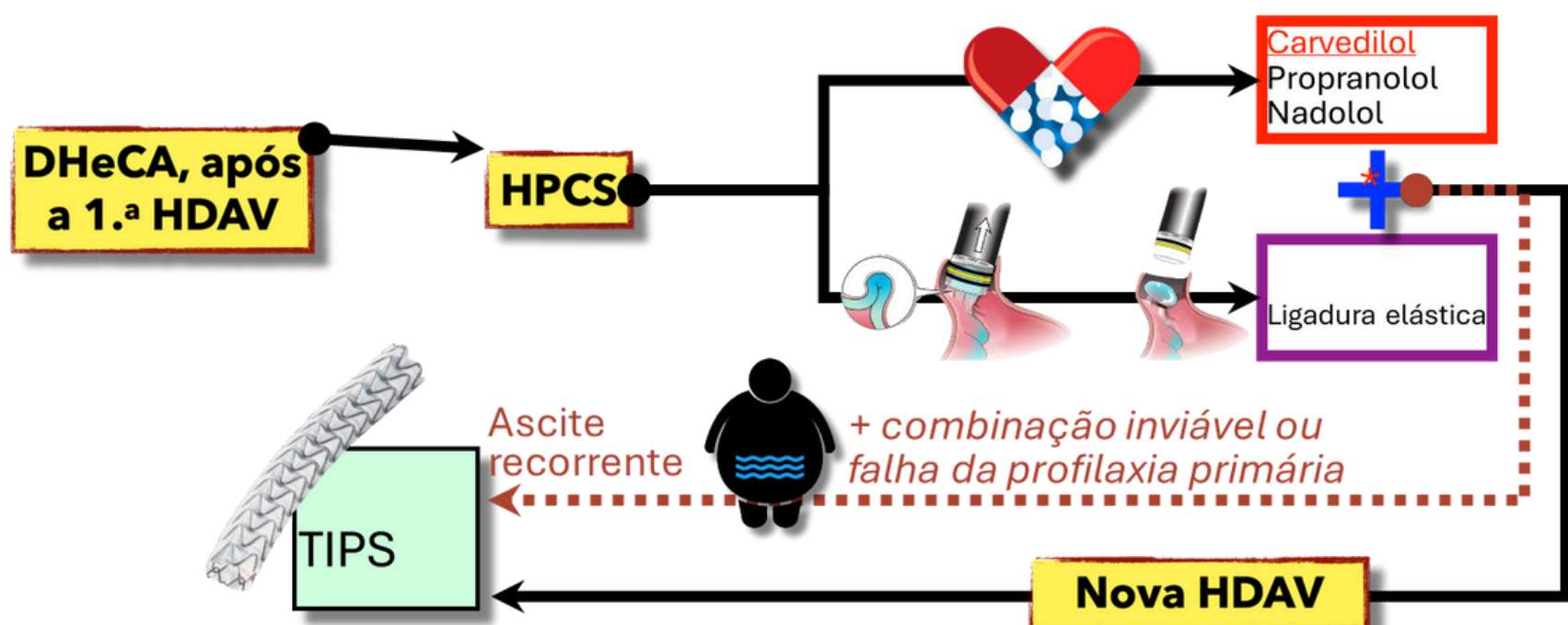
- Para doentes com cirrose, mas sem varizes esofágicas de alto risco no rastreamento endoscópico, os intervalos de vigilância são informados pelos achados endoscópicos e pela atividade da doença hepática do doente.

- Para pacientes com cirrose compensada com inflamação hepática contínua (por exemplo, hepatite viral não tratada, transtorno ativo por uso de álcool, síndrome metabólica) e pequenas varizes sem sinais vermelhos, a endoscopia digestiva alta é repetida em um ano.
- Para pacientes com cirrose compensada, mas sem inflamação hepática ativa e varizes pequenas sem sinais vermelhos, a endoscopia digestiva alta é repetida em dois anos.
- Para pacientes com cirrose com inflamação hepática contínua e sem varizes, a endoscopia digestiva alta é repetida em dois anos.
- Para pacientes com cirrose, mas sem inflamação hepática ativa e sem varizes, a endoscopia digestiva alta é repetida em três anos.

ESTRATÉGIA PREVENTIVA INICIAL

- Objetivos de prevenção:
 - Prevenção de sangramento recorrente por varizes.
 - Melhorar a sobrevida.
 - Prevenção de complicações (por exemplo, infecção, insuficiência renal)

PROFILAXIA SECUNDÁRIA DA HDAV

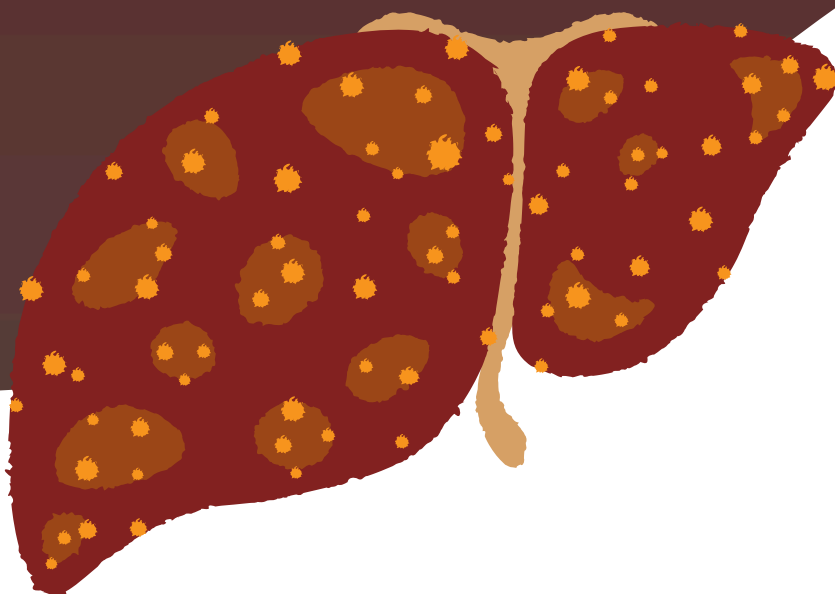


•Exceto se houver contraindicação ou intolerância a BB ou LE não disponível.

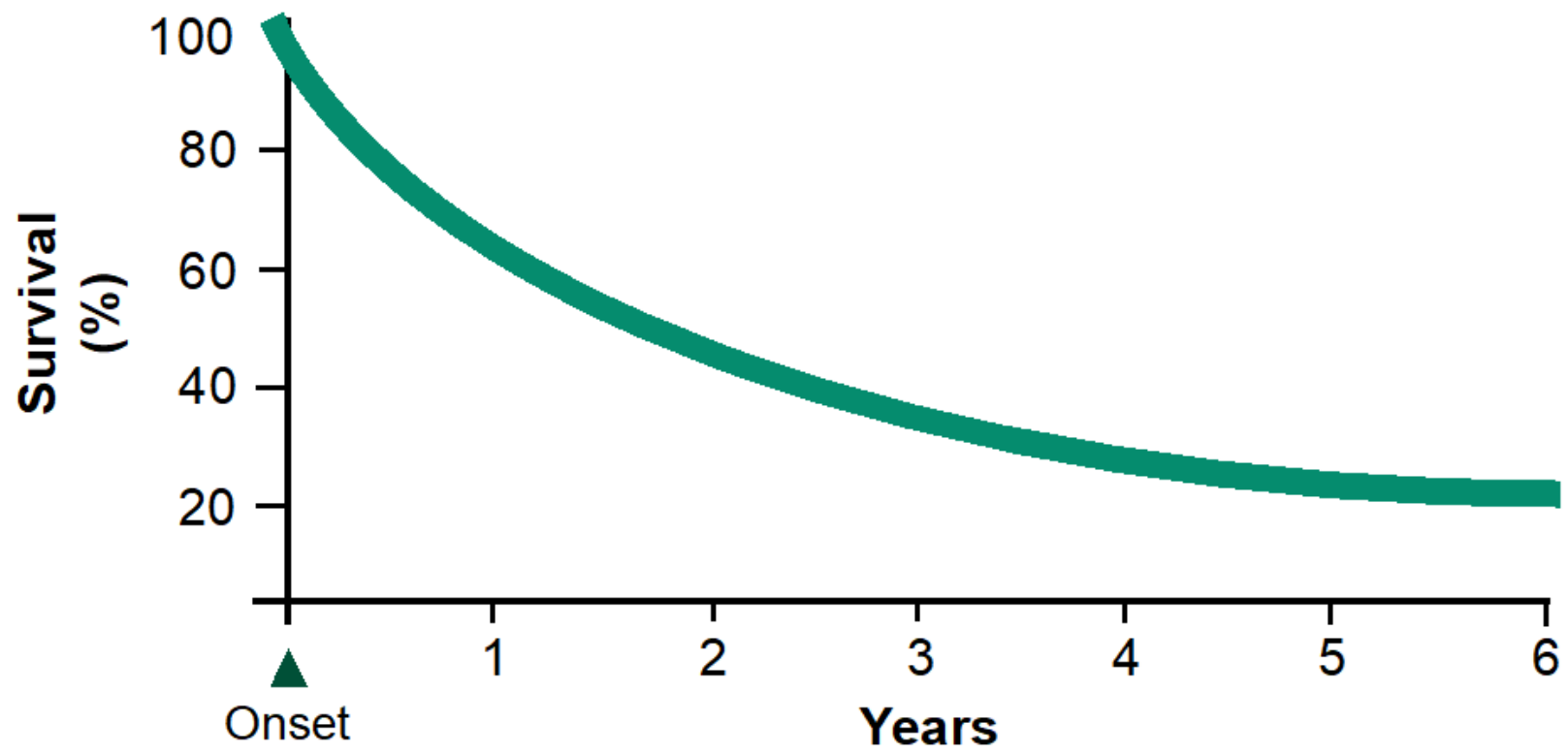


ASCITE

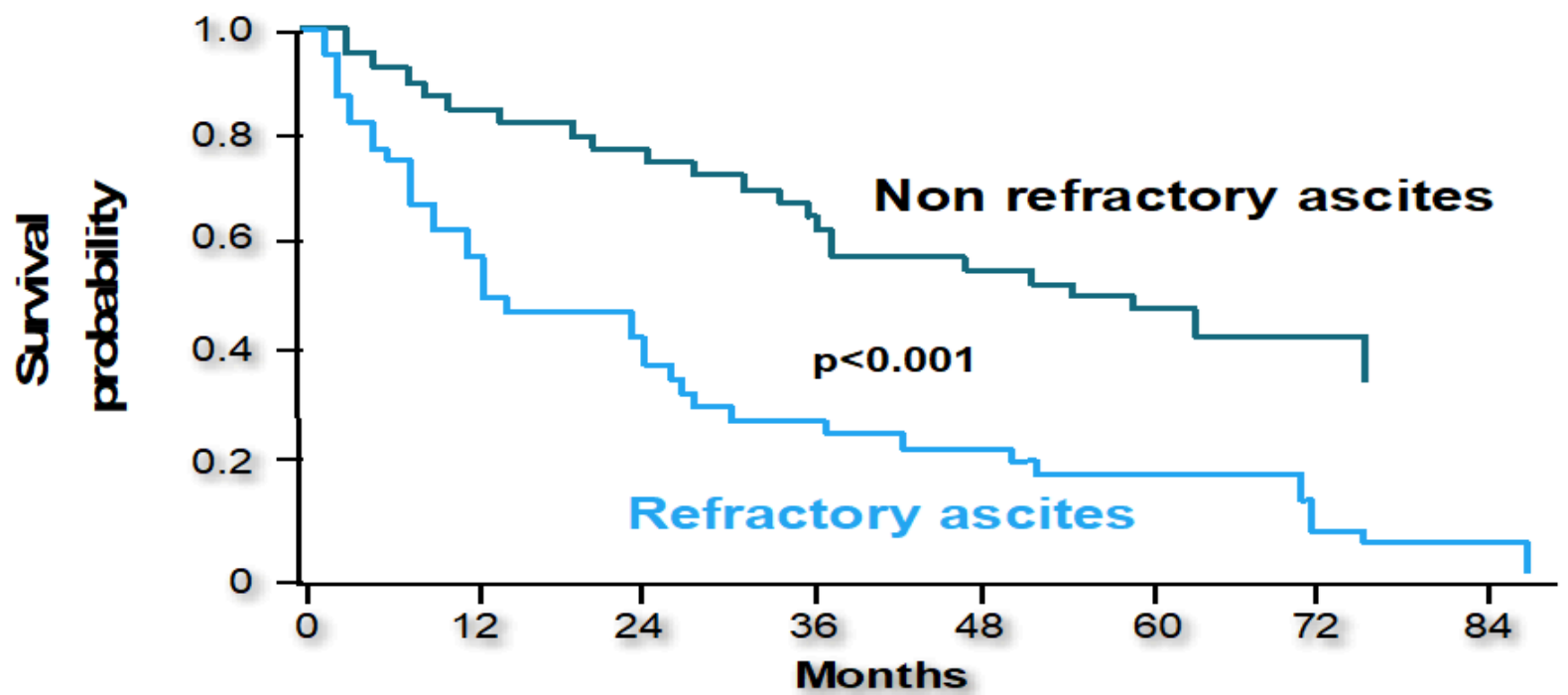
DR. ROGÉRIO C. P. ALVES



SOBREVIDA



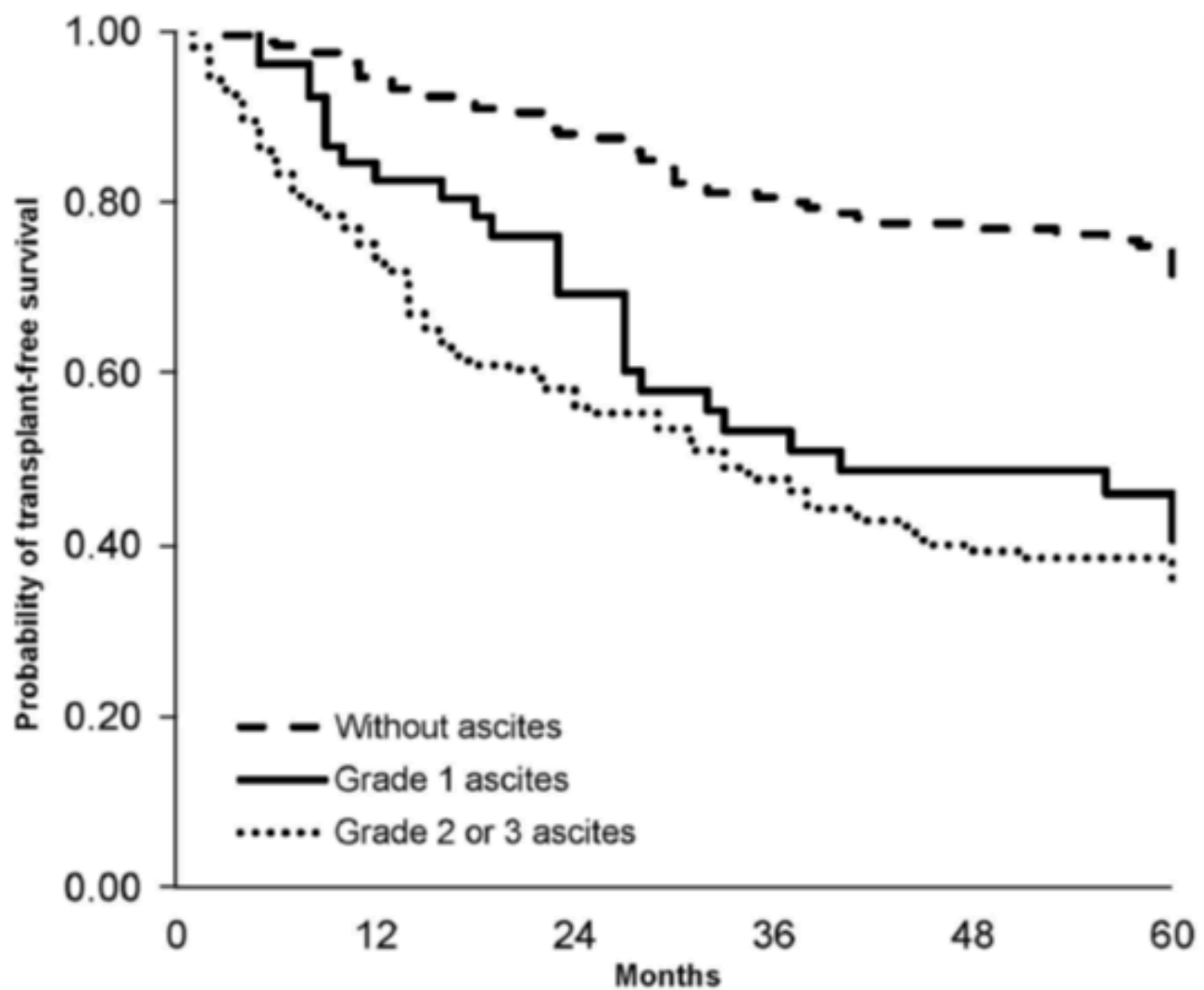
Arroyo V, Colmenero J. *J Hepatol.* 2003;38:S69-S89.



Salerno et al. *Am J Gastroenterol.* 1993; 88:514.

TRATAMENTO

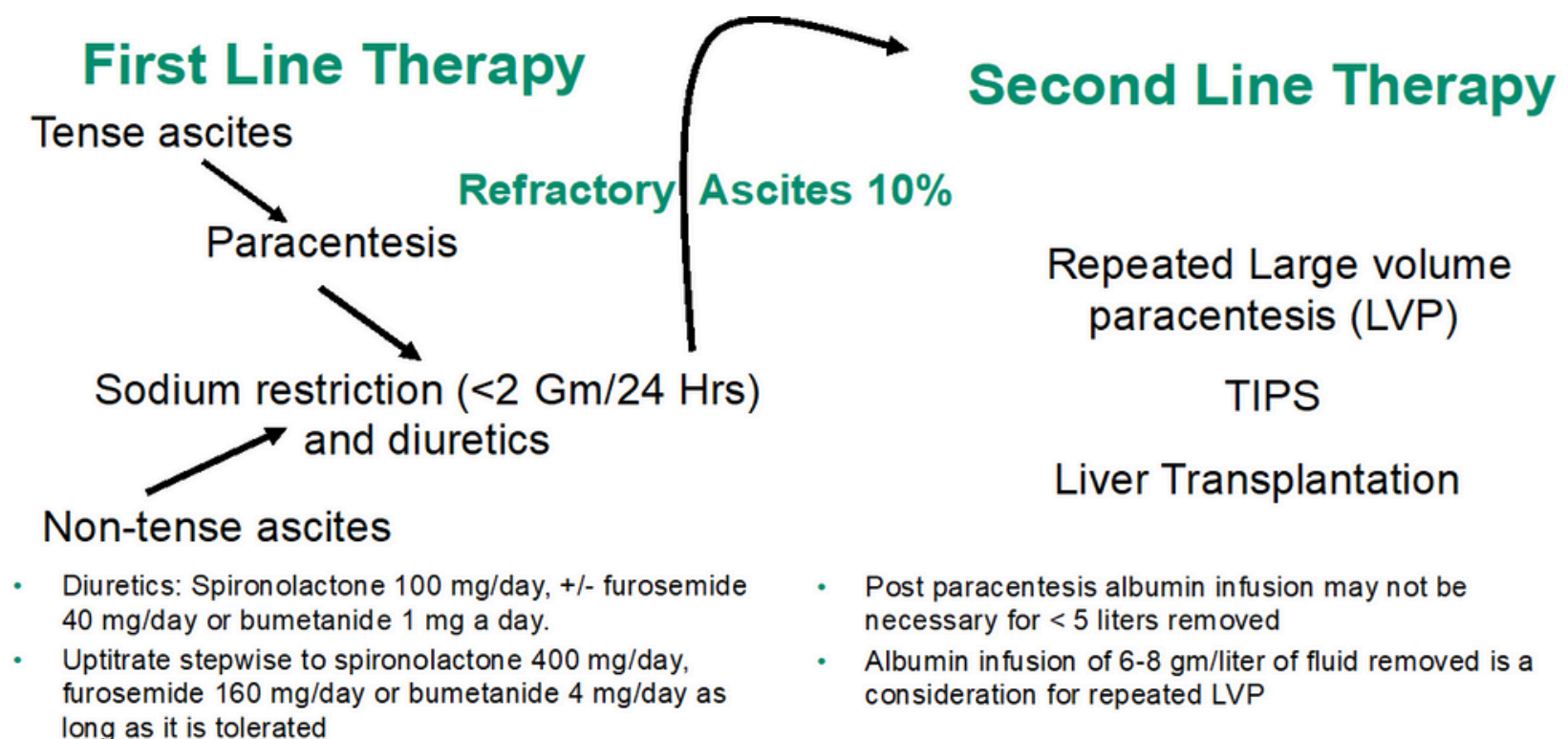
- Ascite grau 1
 - EASL 2018, AASLD 2021
 - Sem tratamento recomendado
- Tonon et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2021
 - Análise post-hoc de coorte prospectiva de 547 pacientes ambulatoriais (9,9% - ascite grau 1)
 - Sem aumento no risco de ascite graus 2-3
 - Aumento no risco de ACLF



No at risk	0	12	24	36	48	60
Without ascites	259	224	178	139	123	110
Grade 1 ascites	54	45	32	24	20	17
Grade 2 ascites	234	145	98	65	53	47

TRATAMENTO

- Ascite grau 2-3
 - EASL 2018, AASLD 2021
 - Avaliação para Tx
 - Tratamento etiológico da hepatopatia de base
 - Dieta hipossódica (80-120mmol/dia)
 - Diuréticos
 - Espironolactona 100-400mg/dia (incrementos a cada 3-5 dias)
 - Furosemida 40-160mg/dia
 - Perda de até 0,5Kg/dia (sem edema) ou 1Kg/dia (com edema)



TRATAMENTO

- Tratamento etiológico da hepatopatia de base
 - Tonon et al. Hepatology 2023
 - Estudo de coorte retrospectivo de 622 cirróticos com ascite graus 2-3
 - Etiologia da hepatopatia curada em 23,5%
 - Descompensação adicional da cirrose
 - Análise multivariada – cura etiológica à $HR=0,46$, $p=0,001$
 - Mortalidade
 - Análise multivariada – cura etiológica à $HR=0,35$, $p<0,001$
- Diuréticos – tratamento sequencial x combinado
 - 1o episódio
 - Santos et al. J Hepatol 2003
 - ECR, 100 pacientes (espironolactona/furosemida)
 - Eficácia e segurança similares
 - Tratamento sequencial à ↓ ajustes de dose

TRATAMENTO

- Recidiva
 - Angeli et al. Gut 2010
 - ECR, 100 pacientes (canrenoato/furosemida)
 - Tratamento combinado à resposta mais rápida e ↓ efeitos adversos
- Ascite grau 3
 - EASL 2018, SBH 2019, AASLD 2021
 - Paracenteses de grande volume
 - Paracentese >5L à albumina 8g/L (6-8g/L – AASLD)
- Ascite refratária
 - EASL 2018, SBH 2019, AASLD 2021
 - Avaliação para Tx (MELD=29)
 - Paracenteses de grande volume
 - TIPS

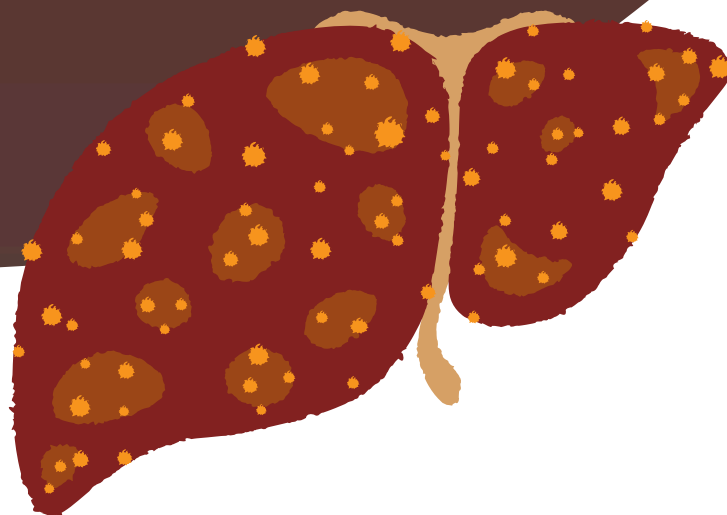
TRATAMENTO

- Ascite refratária/recidivante
 - TIPS
 - Bureau et al. Gastroenterology 2017
 - ECR de TIPS recoberto (29) x paracenteses de grande volume (33) em ascite **recidivante**
 - Sobrevida à 93% x 52%, $p < 0,05$
 - Paracenteses à 32 x 320, $p < 0,05$
 - Ausência de EH > 2 à 65% x 65%, $p > 0,05$



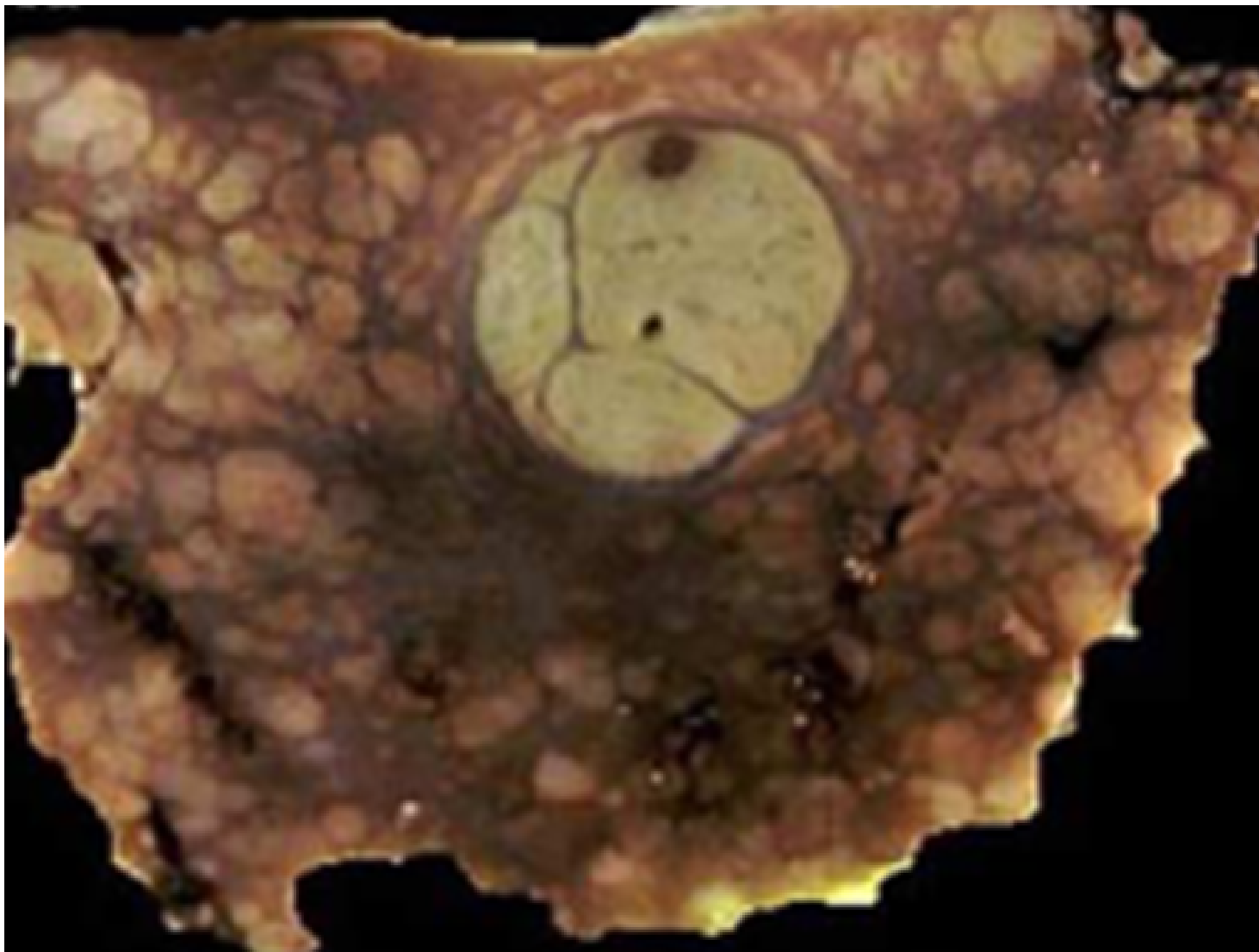
DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DE NÓDULOS HEPÁTICOS NO PACIENTE CIRRÓTICO

DRA. ALINE LOPES CHAGAS



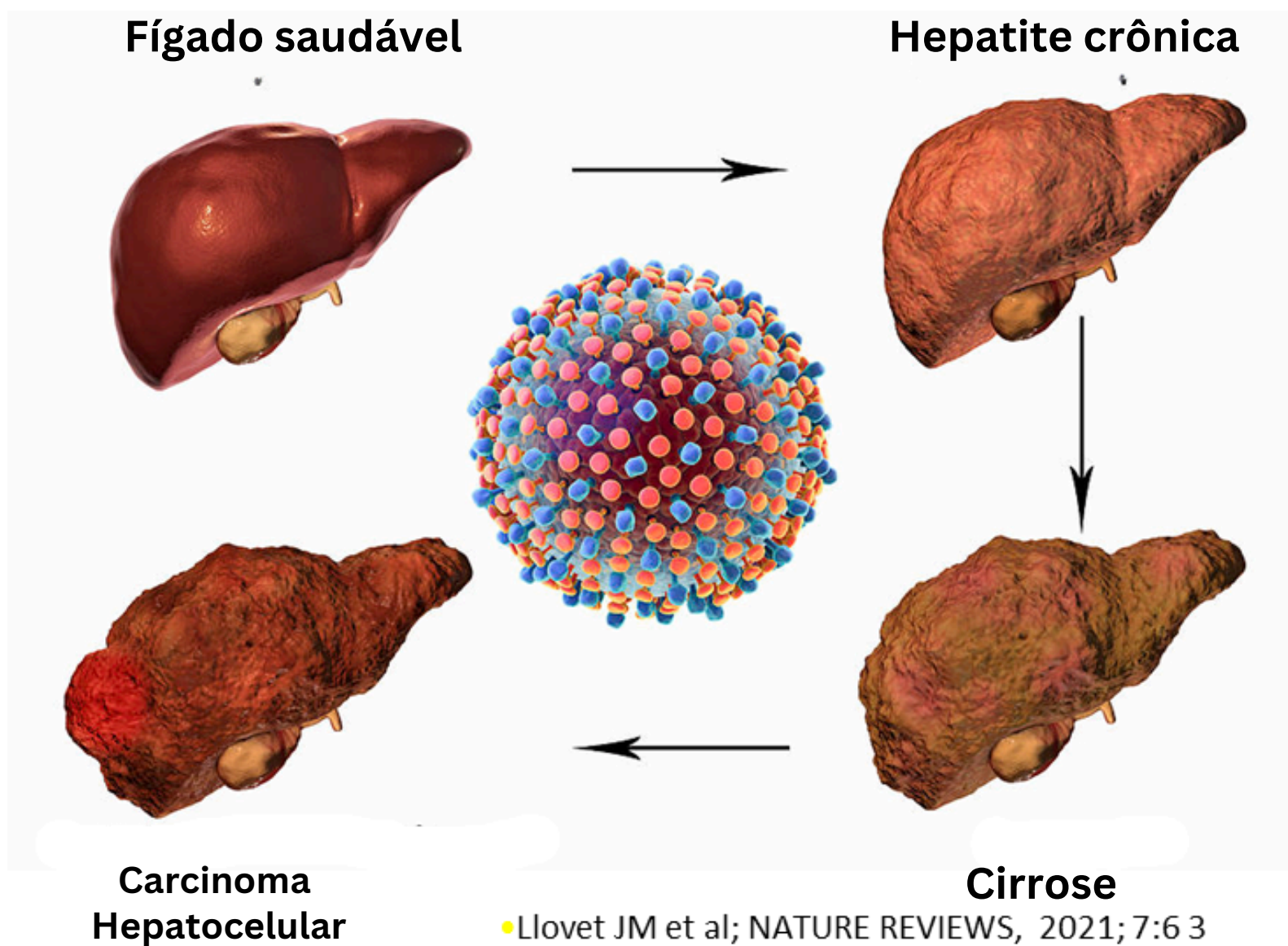
CARCINOMA HEPATOCELULAR

- O carcinoma hepatocelular (CHC) é um tumor maligno primário do fígado.
- Corresponde a 85 a 90% das neoplasias malignas primárias do fígado.

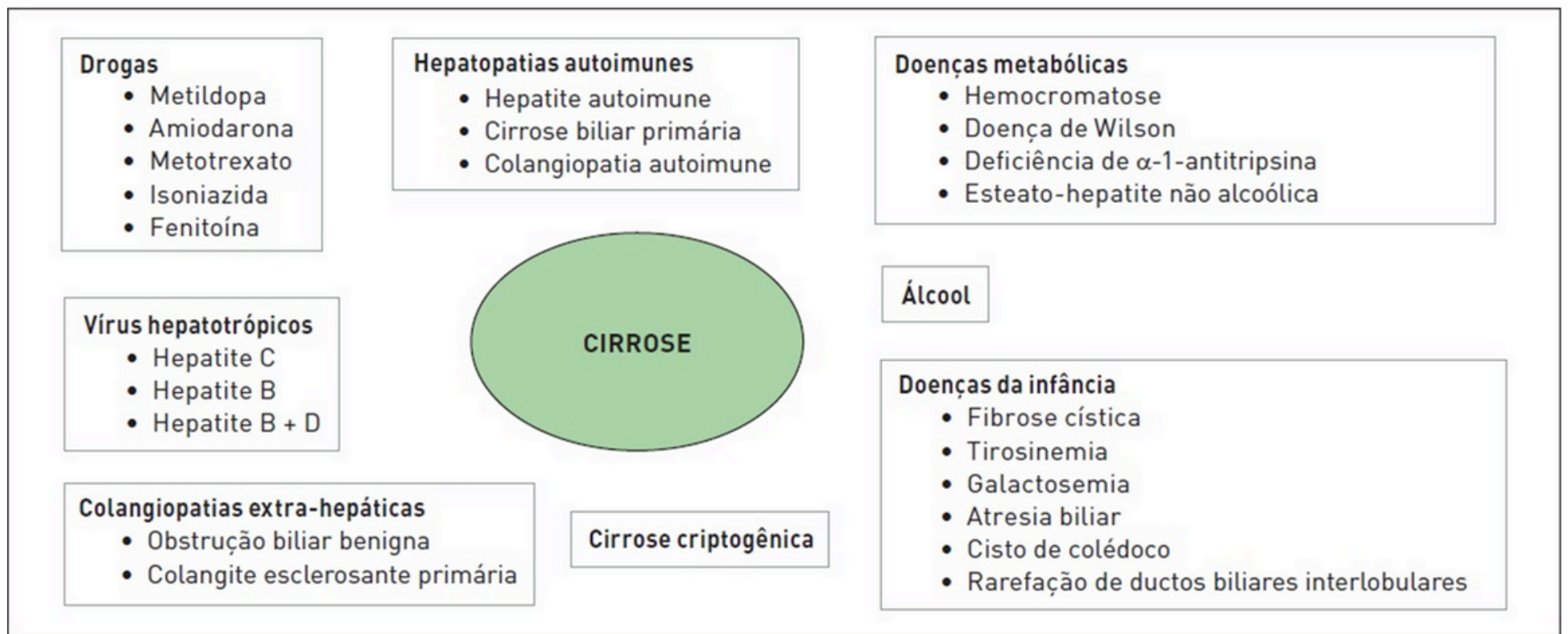


CARCINOMA HEPATOCELULAR

- >90 % dos casos de CHC acontece em pacientes com doença hepática crônica



FATORES DE RISCO - CHC



• Lafaro KJ et al, Surg Oncol N Am, 2015 (24)

INDICAÇÕES DE RASTREAMENTO DO CHC

- Cirrose hepática
 - Hepatite viral B ou C
 - Alcoólica
 - Hemocromatose hereditária
 - Outras cirroses
- Hepatite B não-cirróticos:
 - Risco intermediário ou alto pelo PAGE B (10-17 ou > 18 pontos)
- Fibrose avançada F3 (independente da etiologia)



COMO DEVE SER FEITO O RASTREAMENTO?

- O rastreamento deve ser realizado com US de abdome com ou sem AFP, em um intervalo de seis meses (nível de evidência moderado; grau de recomendação forte).



● +

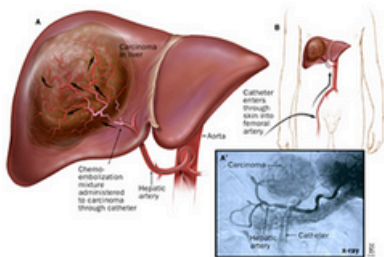
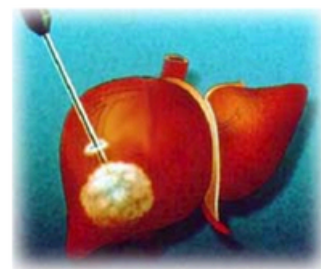
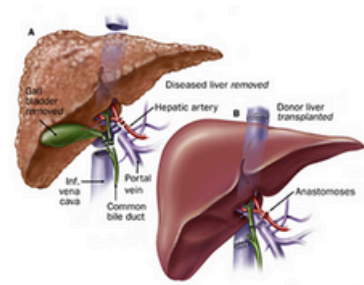
/ -



DIAGNÓSTICO DO CHC

- Os estudo multifásicos de TC ou RM são a base para o diagnóstico de CHC na população de alto risco. (nível de evidência alto; grau de recomendação forte)
- Critérios não-invasivos (pacientes cirróticos):
Lesões focais > 1cm: 1 exame de imagem com hipervascularização arterial e washout (fase portal ou de equilíbrio).
- Nos pacientes não cirróticos o diagnóstico de CHC deve ser confirmado por biópsia (nível de evidência moderado; grau de recomendação forte).





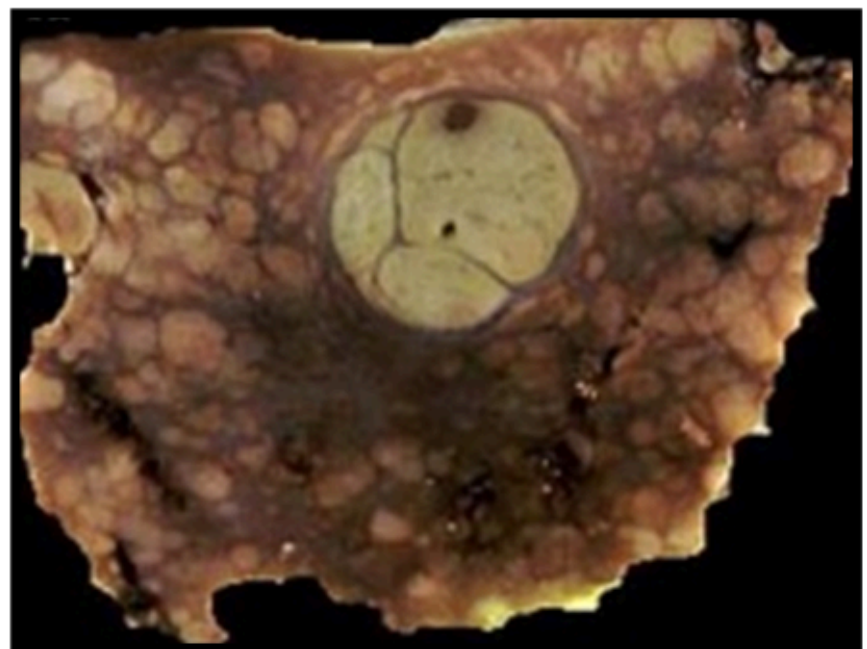
• COMO
ESCOLHER O
MELHOR
TRATAMENTO?

DUAS DOENÇAS

•Cirrose Hepática

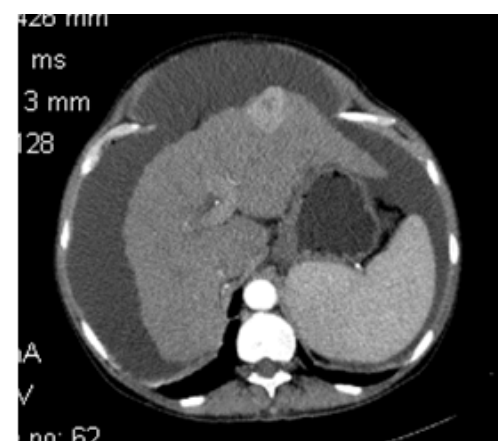
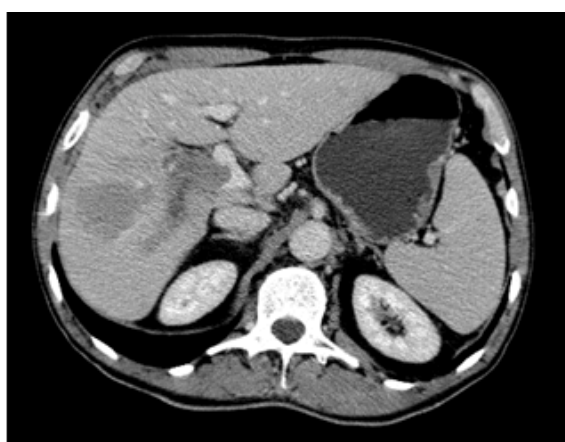


•Carcinoma Hepatocelular



AVALIAÇÃO DO TUMOR

- Número e tamanho dos nódulos
- Localização
- Proximidade de grandes vasos/ vias biliares principais
- Presença ou não de invasão vascular
- Presença ou não de metástases extra-hepáticas



AVALIAÇÃO DA HEPATOPATIA



Avaliação da Fibrose

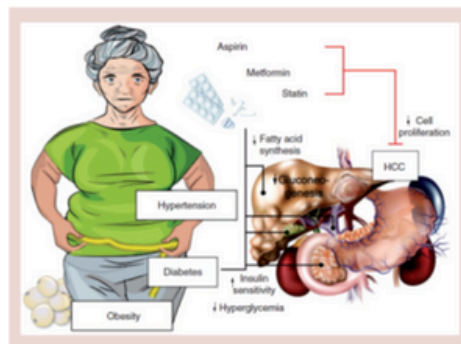
- Hepatopatia x Fígado normal
- Grau de fibrose: fibrose leve x fibrose avançada
- Fígado cirrótico x não-cirrótico

Avaliação da Reserva Funcional Hepática

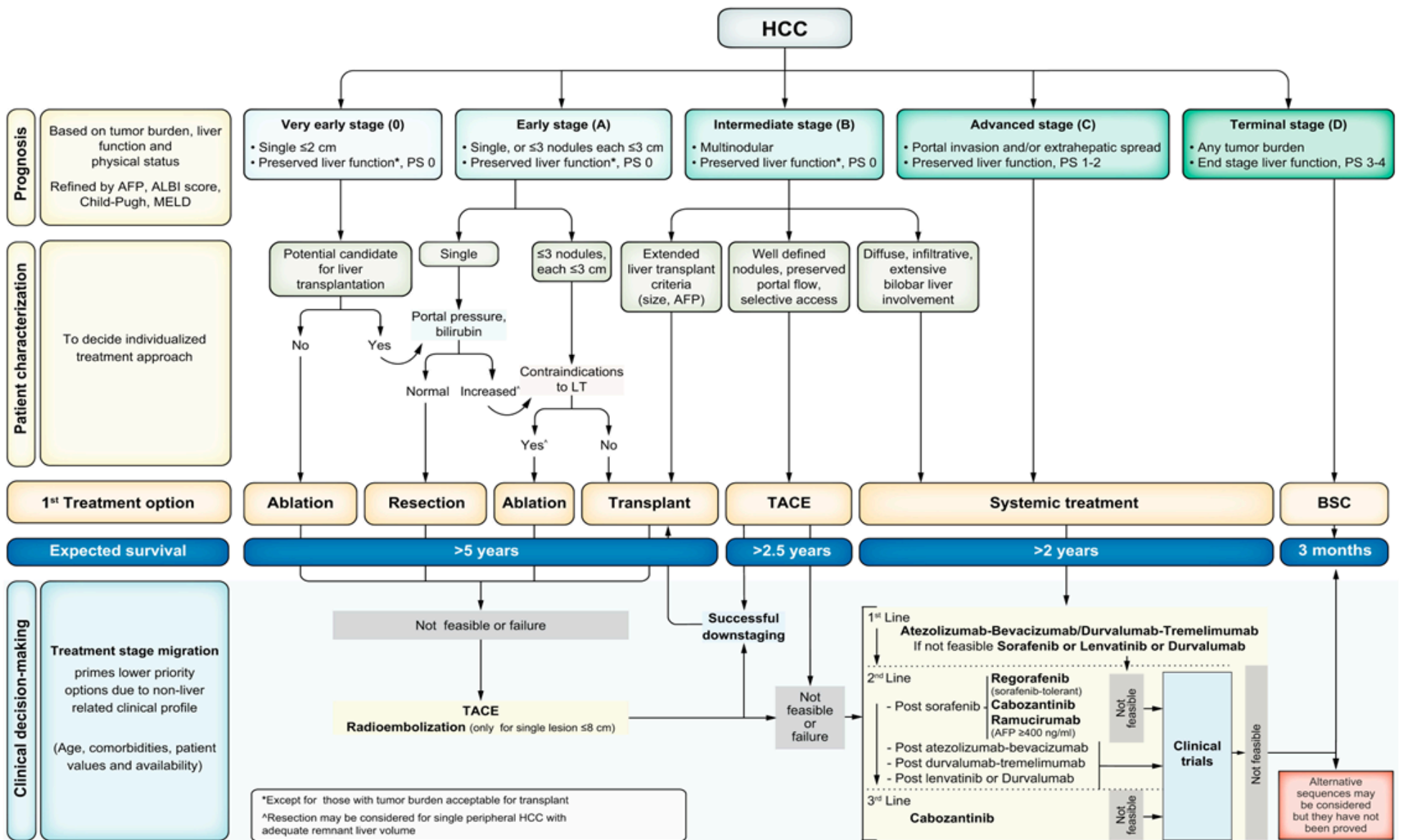
- Função hepática – CHILD, MELD, ALBI
- Complicações da cirrose
- Hipertensão portal

MANEJO DO CHC – AVALIAÇÃO DO ESTADO GERAL

- ECOG – PST
- Idade
- Comorbidades
- Etilismo e tabagismo



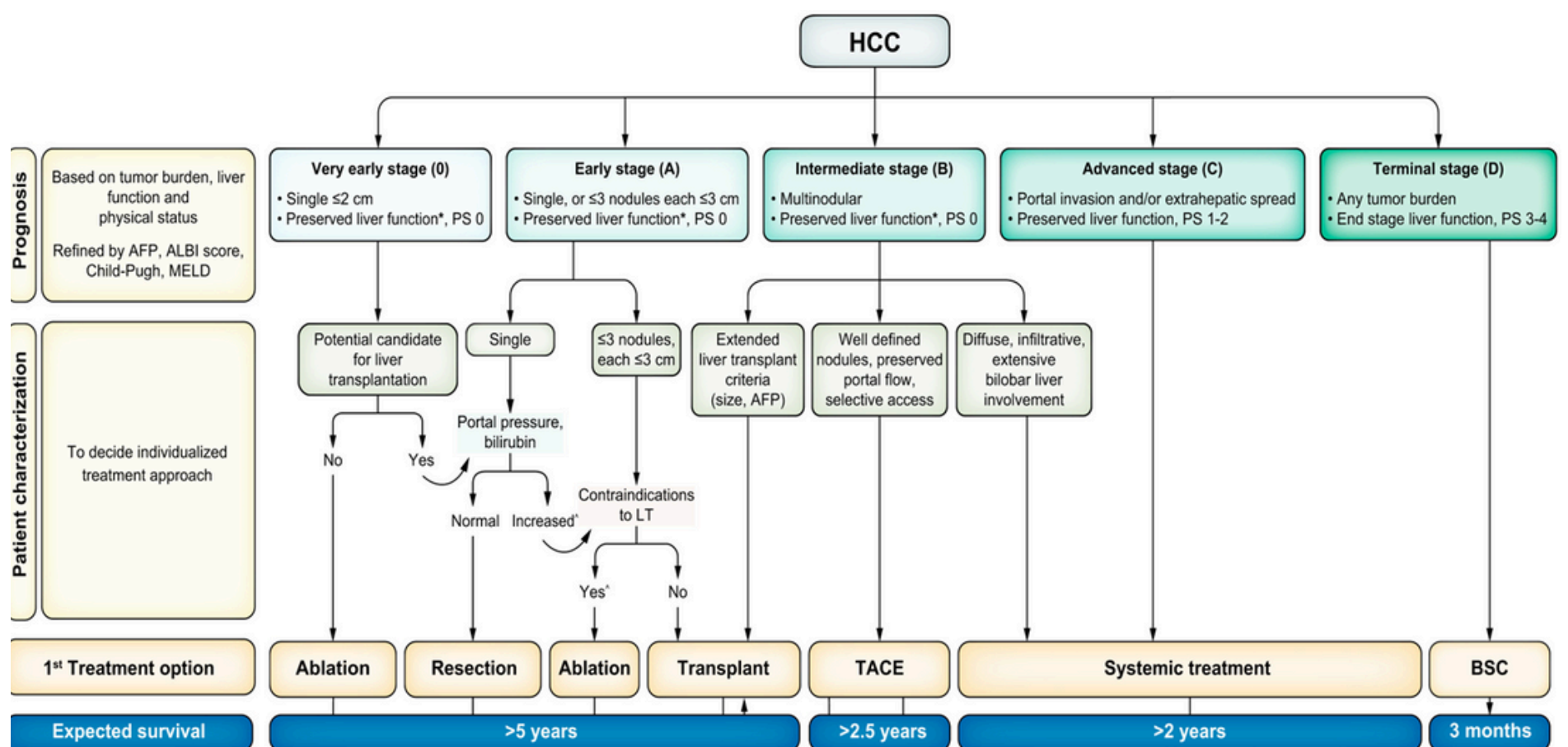
BCLC 2022



• Reig M et al. J Hepatol 2022; 76681-693

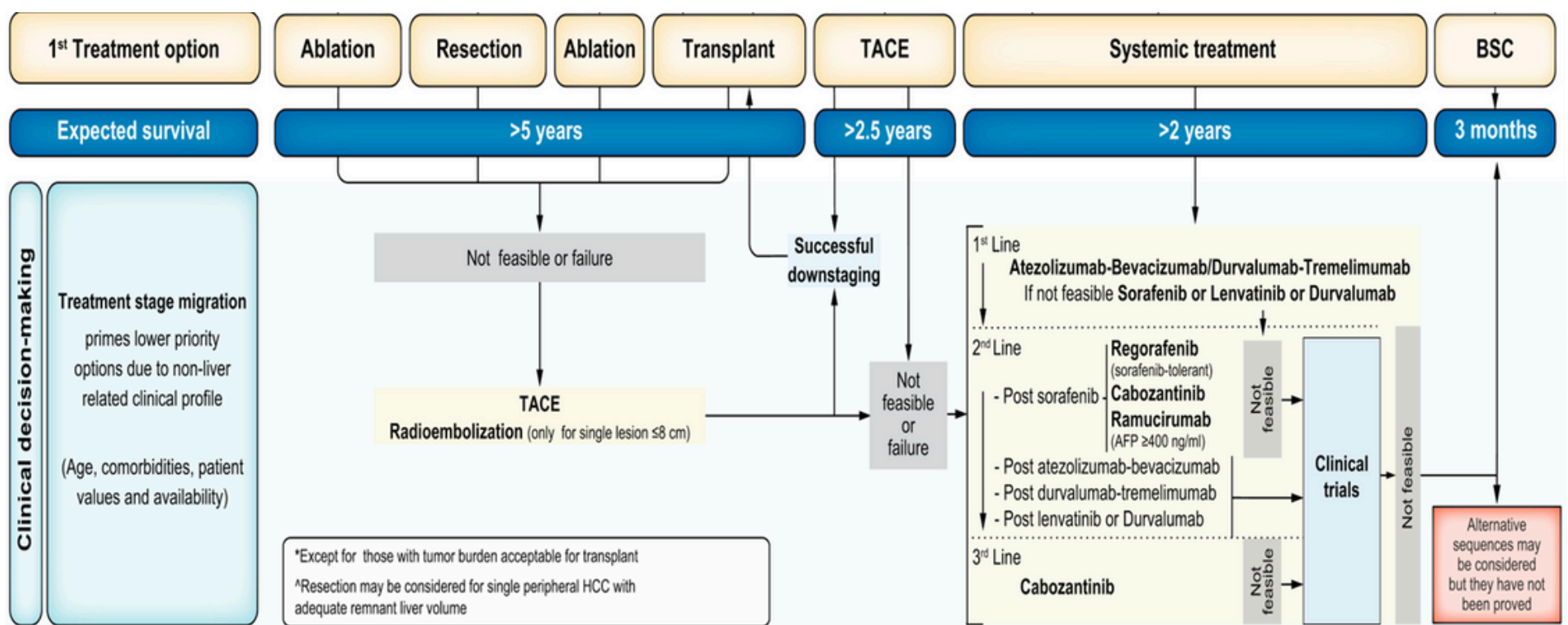
BCLC 2022

- Caracterização clínica e avaliação de prognóstico



BCLC 2022

- Decisão Clínica Individualizada

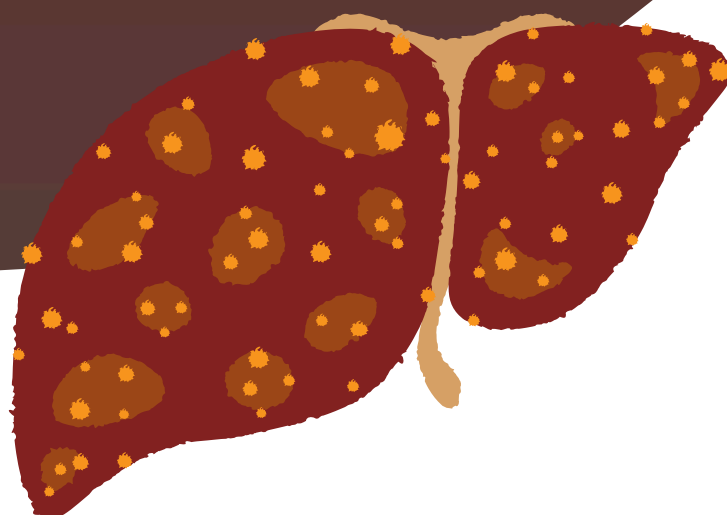


• Reig M et al. J Hepatol 2022; 76681-693



INDICAÇÕES DE TRANSPLANTE HEPÁTICO

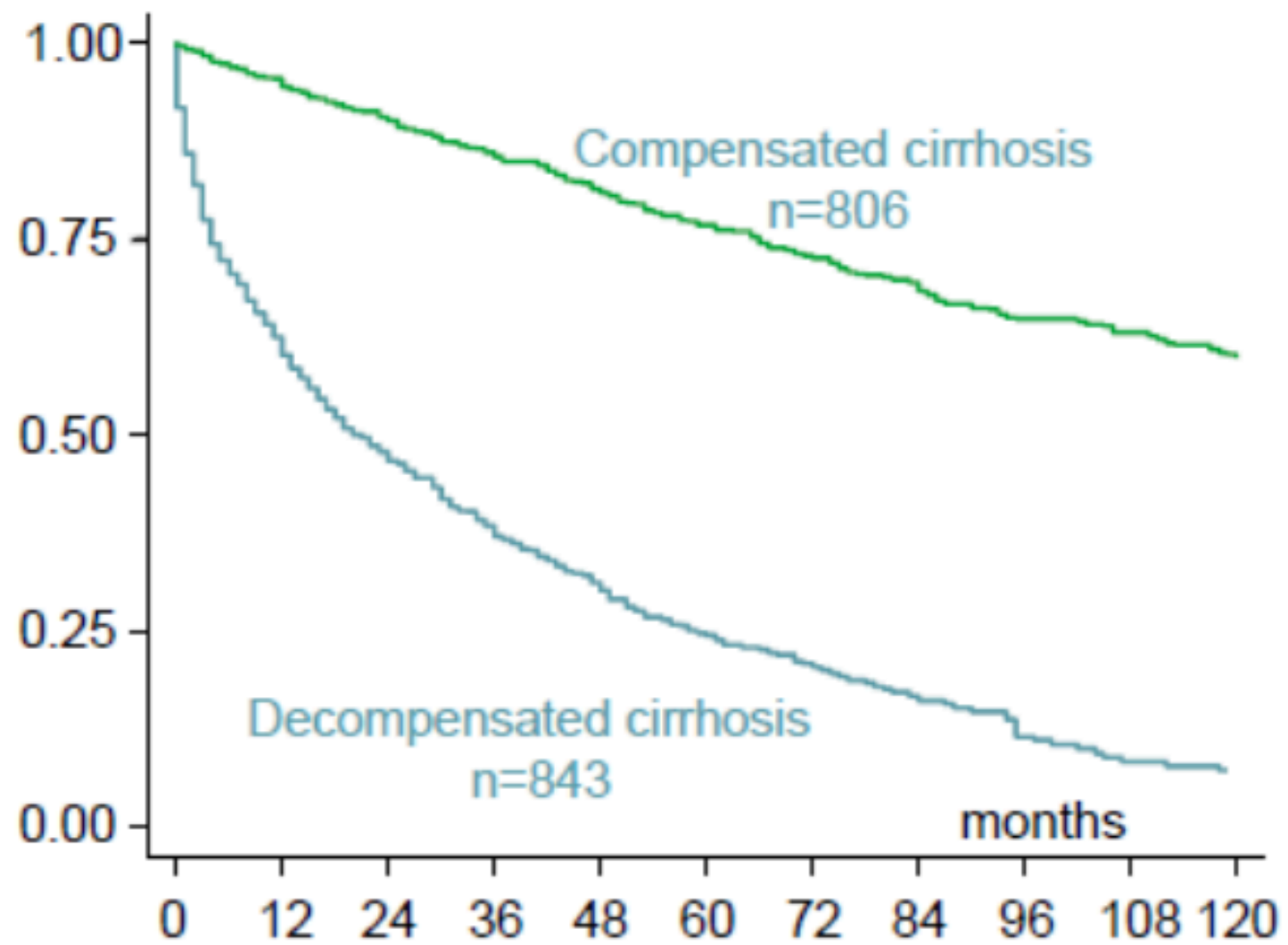
DR. MARCELO BRUNO



TRANSPLANTE HEPÁTICO - INDICAÇÕES

- Doença hepática crônica com cirrose descompensada
 - (HDA de repetição, encefalopatia, Ascite, SdHepatopulmonar, Hip. Pulmonar, ACLF)
- Indicações oncológicas – CHC, NET, Hepatoblastoma, Hemangioendotelioma
 - (Colangiocarcinoma, MHCCR)
- Distúrbios metabólicos
- Insuficiência hepática aguda

CIRROSE HEPÁTICA: SOBREVIDA



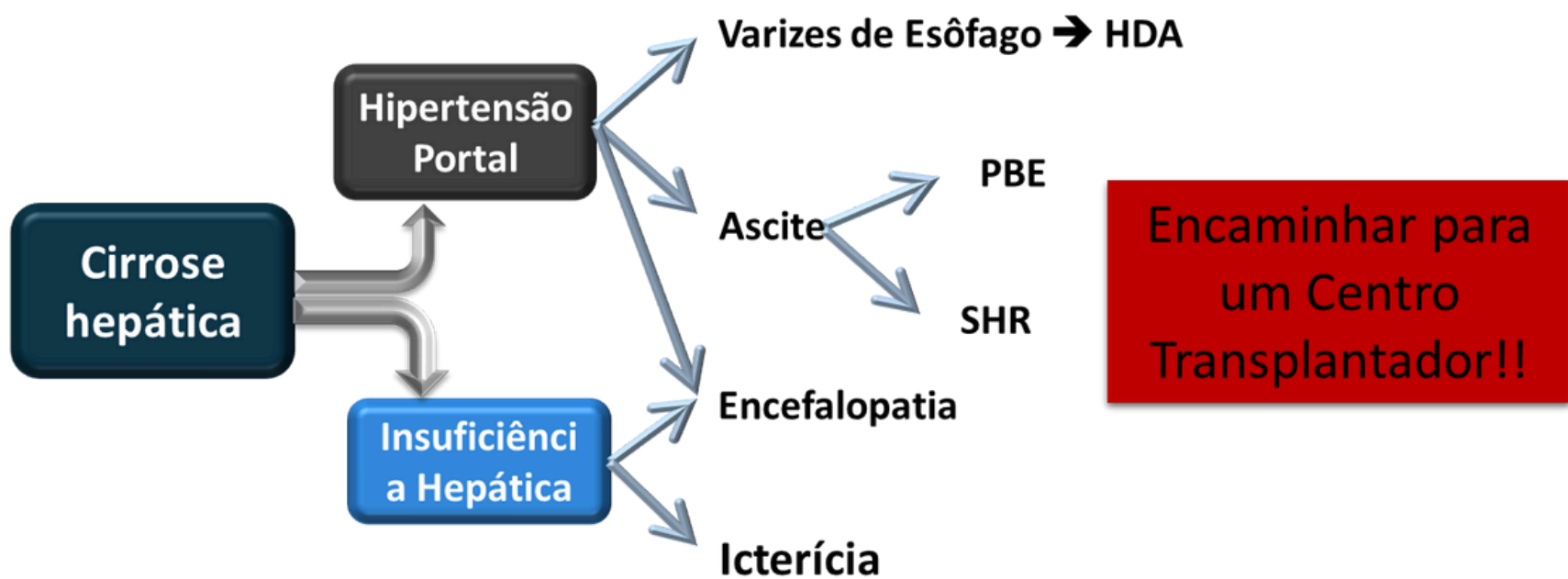
Pts at risk

806	600	450	335	275	248
843	288	133	55	26	13



D'Amico et al., Journal of Hepatology 44 (2006) 217-231

TRANSPLANTE HEPÁTICO: INDICAÇÕES



Adaptado de Garcia-Tsao et al., AGA Institute Gastro slides, 2012

ETIOLOGIAS

- Cirrose Hepática de Etiologias:
 - Viral: Hepatite Tipo B ou C
 - Autoimune
 - Alcoólica
 - Criptogenética
- NASH
- Cirrose Biliar Primária
- Colangite Esclerosante Primária
- Carcinoma Hepatocelular (CHC)
- Insuficiência Hepática Aguda Grave
- Doenças Metabólicas
 - Deficiência de alfa 1 antitripsina
 - Doença de Wilson
 - Hiperoxalúriaprimária

TRANSPLANTE HEPÁTICO: INDICAÇÕES

- Os sintomas do paciente são devidos a doença do fígado?
- Existe algum tratamento menos agressivo?
- O transplante vai “curar” o paciente?
- Existe problema técnico impeditivo?
- O paciente pode aderir ao regime médico complexo após o Tx ?
- Comorbidade que possa comprometer a sobrevivência do paciente/enxerto e tornar o Tx fútil?

QUAL O MELHOR MOMENTO PARA O TRANSPLANTE?

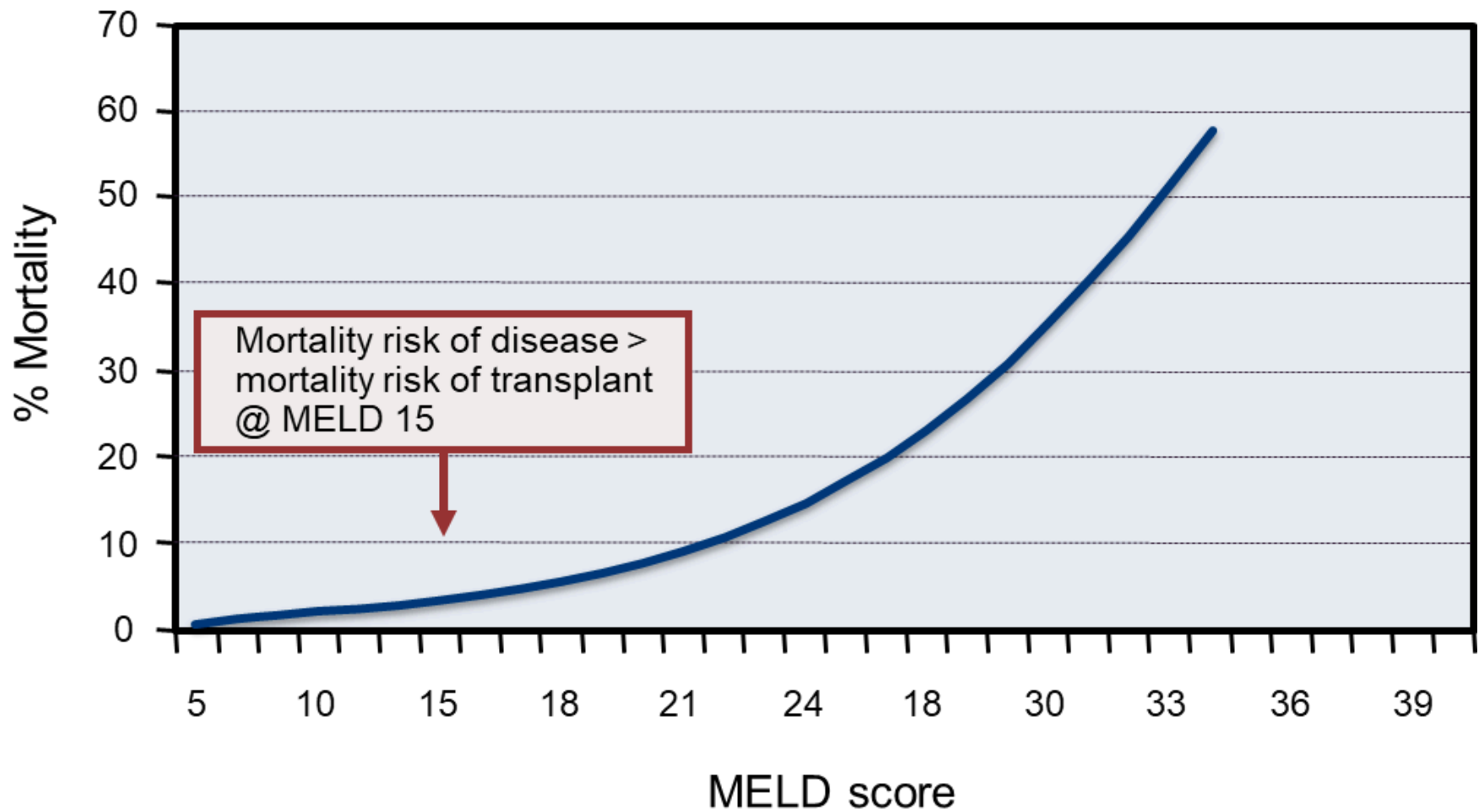
UNOS Model for End-stage Liver Disease (MELD) Score As a Predictor of Mortality

- MELD score based on Creatinine, Bilirubin, and INR
- Range = 6 (lowest risk) to 40 (highest risk)
- Predicts 3 months survival
- Also used in organ allocation process

$$\text{MELD} = 0.957 \times \text{Log e (creatinina mg/dl)} + 0,378 \times \text{Log e (bilirrubina mg/dl)} + 1,120 \times \text{Log e (INR)} + 0,643 \times 10$$

TRANSPLANTE HEPÁTICO: INDICAÇÕES

Predicted 3-Month Mortality by MELD Score



TRANSPLANTE HEPÁTICO: INDICAÇÕES

- Momento para encaminhamento para avaliação de LT



- A REFERÊNCIA PRECOCE É MELHOR
- Insuficiência hepática fulminante: imediata
- - Insuficiência hepática aguda (encefalopatia com coagulopatia) em pacientes sem doença hepática crônica conhecida
- Cirrose hepática: - Descompensação (ascite, encefalopatia, varizes)
- - MELD > 10 ou CPT > 7 (medidas de gravidade)
- HCC (critérios de Milão)

TRANSPLANTE HEPÁTICO: INDICAÇÕES

- Cirrose Hepática de Etiologias:
 - Viral: Hepatite Tipo B ou C
 - Autoimune
 - Alcoólica
 - Criptogenética
- NASH
- Cirrose Biliar Primária
- Colangite Esclerosante Primária
- Carcinoma Hepatocelular (CHC)
- Doenças Metabólicas (Deficiência de alfa 1 antitripsina, Doença de Wilson, Hiperoxalúria primária)
- Insuficiência Hepática Aguda Grave

TRANSPLANTE HEPÁTICO: INDICAÇÕES

King's college hospital indicators of poor prognosis ALF

Acetaminophen-induced disease

Arterial pH <7.3 (irrespective of the grade of encephalopathy)

OR

Grade III or IV encephalopathy AND

Prothrombin time >100 seconds AND

Serum creatinine >3.4mg/dL (301 μ mol/L)

All other causes of fulminant hepatic failure

Prothrombin time >100 seconds (irrespective of the grade of encephalopathy)

OR

Any **three** of the following variables (irrespective of the grade of encephalopathy)

1. Age <10 years or >40 years

2. Etiology: non-A, non-B hepatitis, halothane hepatitis, idiosyncratic drug reactions

3. Duration of jaundice before onset of encephalopathy >7 days

4. Prothrombin time >50 seconds

5. Serum bilirubin >18 mg/dL (308 μ mol/L)

TRANSPLANTE HEPÁTICO: CONTRA INDICAÇÕES

- Dano cerebral irreversível
- Insuficiência de múltiplos órgãos não corrigível por transplante de fígado
- Infecção fora do sistema hepatobiliar
- Abuso ativo de álcool ou substâncias (menos de 6 meses de abstinência)
- Doença cardíaca, pulmonar ou neurológica avançada não relacionada a hepatopatia
- Malignidade fora do fígado (não câncer de pele)
- Alterações psicossociais graves.