

Recomendações de orientação clínica da EASL para a abordagem da ascite, da peritonite bacteriana espontânea e da síndrome hepatorenal na cirrose

Associação Europeia para o Estudo do Fígado (EASL)¹

A ascite é a complicação mais frequente da cirrose, sendo que cerca de 60% dos doentes com cirrose compensada desenvolve ascite durante os primeiros 10 anos de curso da doença [1]. A ascite ocorre apenas após desenvolvimento de hipertensão portal [2] e está relacionada, em primeiro lugar, com a incapacidade para eliminar uma quantidade adequada de sódio na urina, que contribui para um balanço positivo de sódio. A evidência sugere que a retenção renal de sódio em doentes com cirrose é secundária à vasodilatação arterial esplâncnica. Isto provoca uma diminuição do volume de sangue arterial eficaz com a ativação de receptores de volume arterial e cardiopulmonar, e a ativação homeostática de sistemas vasoconstritores e de retenção de sódio (o sistema nervoso simpático e o sistema renina-angiotensina-aldosterona). A retenção renal de sódio leva à expansão do volume de líquido extracelular e à formação de ascite e edema [3-5]. O desenvolvimento de ascite está associado a um mau prognóstico e a uma redução da qualidade de vida em doentes com cirrose [6,7]. Assim, deve considerar-se o encaminhamento de doentes com ascite para transplante hepático. Há uma fundamentação subjacente para a abordagem da ascite em doentes com cirrose, uma vez que um tratamento bem-sucedido pode melhorar os resultados e os sintomas.

As recomendações de orientação clínica da EASL foram desenvolvidas por um painel de especialistas escolhidos pelo Conselho Diretivo da EASL, o qual se reuniu várias vezes para discutir e redigir estas recomendações de orientação durante 2008-2009. Estas recomendações de orientação foram escritas com base em estudos publicados e retirados do PubMed. A qualidade da evidência e as recomendações feitas nestas orientações foram classificadas de acordo com o sistema GRADE (Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation). O grau de evidência foi classificado em três níveis: A, alto; B, moderado; e C, evidência de baixa qualidade; as recomendações foram classificadas em dois níveis: forte (1) e fraco (2) (Tabela 1). Em caso de inexistência de evidência, as recomendações foram baseadas no consenso da opinião de especialista(s) na literatura, e nos pareceres do comité de redação.

1. Ascite não complicada

1.1. Avaliação de doentes com ascite

A cirrose é a causa subjacente em, aproximadamente, 75% dos doentes com ascite na Europa Ocidental e nos EUA.

1.2. Diagnóstico de ascite

A avaliação inicial de um doente com ascite deve incluir história clínica, exame físico, ecografia abdominal, e avaliação laboratorial da função hepática, da função renal, dos eletrólitos do soro e da urina, bem como a análise do líquido ascítico.

O International Ascites Club propôs associar a escolha de tratamento da ascite não complicada a uma classificação da ascite com base em critérios quantitativos (Tabela 2). Os autores das presentes recomendações de orientação concordam com esta proposta.

A paracentese diagnóstica, com uma análise adequada do líquido ascítico, é fundamental em todos os doentes investigados por ascite, antes de qualquer terapêutica, para excluir outras causas de ascite para além da cirrose e descartar a hipótese de peritonite bacteriana espontânea (PBE) na cirrose. Quando o diagnóstico de cirrose não é clinicamente evidente, pode diferenciar-se de imediato a ascite devido a hipertensão portal da ascite com outras causas através do gradiente sero-ascítico de albumina (GSAA). Se o GSAA é superior ou igual a 1,1 g/dl (ou 11 g/L), a ascite é atribuída a hipertensão portal, com uma precisão de, aproximadamente, 97% [8,9]. A concentração total de proteínas no líquido ascítico deve ser medida para avaliar o risco de PBE, uma vez que doentes com uma concentração de proteínas inferior a 15 g/L têm um maior risco de PBE [10].

Deve ser obtida uma contagem de neutrófilos para excluir a existência de PBE [10]. O líquido ascítico (10 ml) deve ser inoculado em garrafas de hemocultura à cabeceira de todos os doentes. Outros exames, como a amilase, a citologia, a PCR e a cultura de micobactérias, só devem ser feitos quando o diagnóstico não é claro ou se houver suspeita clínica de doença pancreática, malignidade ou tuberculose [8-11].

Recomendações Deve ser realizada uma paracentese diagnóstica a todos os doentes com ascite de novo de grau 2 ou 3, e a todos os doentes hospitalizados por agravamento de ascite ou qualquer complicação da cirrose (Nível A1).

Recebido em 25 de maio de 2010; aceite em 25 de maio de 2010

¹Correspondência: 7 rue des Battoirs, CH-1205 Genebra, Suíça. Tel.: +41 22 807 0360; Fax: +41 22 328 07 24.



Colaboradores: Presidente: Pere Ginés; Membros das Recomendações de Orientação Clínica: Paolo Angeli, Kurt Lenz, Søren Møller, Kevin Moore, Richard Moreau; Representante do Journal of Hepatology: Carlo Merkel; Representantes do Conselho Diretivo da EASL: Helmer Ring-Larsen e Mauro Bernardi; Revisores: Guadalupe Garcia-Tsao, Peter Hayes.

Disclaimer:

The Portuguese version of this guide is a translation of the original English version and is provided for information purposes only. In case of any discrepancy, the English original will prevail. EASL makes no warranty of any kind with respect to any translated guide.

Recomendações de Orientação Clínica

Tabela 1. Classificação de evidência e recomendações (adaptadas do sistema GRADE).

	Notas	Símbolo
Qualidade de evidência		
Alta	É muito improvável que investigação adicional mude a nossa confiança na estimativa do efeito	A
Moderada	É provável que investigação adicional tenha um impacto importante sobre a nossa confiança na estimativa do efeito e é suscetível de alterar a estimativa	B
Baixa	É muito provável que investigação adicional tenha um impacto importante sobre a nossa confiança na estimativa do efeito e é suscetível de alterar a estimativa. Qualquer estimativa do efeito é incerta	C
Recomendação		
Forte	Os fatores que influenciam a força da recomendação incluem a qualidade da evidência, os custos e os presumíveis resultados com importância para o doente	1
Fraca	Variabilidade nas preferências e valores, ou maior incerteza: é mais provável que uma recomendação fraca esteja indicada Recomendação é feita com menor certeza; maior consumo de recursos ou custos	2

Deverá ser feita uma contagem de neutrófilos e cultura do líquido ascítico (por inoculação para garrafas de hemocultura à cabeceira do doente) para excluir peritonite bacteriana (Nível A1).

É importante medir a concentração total de proteínas no líquido ascítico, uma vez que os doentes com uma concentração de proteínas no líquido ascítico inferior a 15 g/L têm um maior risco de desenvolvimento de peritonite bacteriana espontânea (Nível A1) e podem beneficiar de profilaxia antibiótica (Nível A1).

Poderá ser útil medir o gradiente sero-ascítico de albumina quando o diagnóstico de cirrose não é clinicamente evidente ou em doentes com cirrose onde se suspeita que a causa de ascite não é a cirrose (Nível A2).

1.3. Prognóstico de doentes com ascite

O desenvolvimento de ascite em doentes com cirrose indica um mau prognóstico. A mortalidade é de aproximadamente 40% a 1 ano e 50% a 2 anos [7]. Os fatores mais fiáveis na previsão de mau prognóstico incluem: hiponatremia, tensão arterial baixa, aumento da creatinina sérica e baixos níveis de sódio urinário [7,12]. Estes parâmetros não estão incluídos na classificação de Child-Turcotte-Pugh (classificação CTP) e, entre eles, apenas a creatinina sérica está incluída no Modelo para doença hepática terminal (pontuação MELD). Além disso, uma vez que a creatinina sérica tem limitações como estimativa da taxa de filtração glomerular na cirrose [13], esses valores subestimam provavelmente o risco de mortalidade em doentes com ascite [14]. Uma vez que a alocação para transplante hepático é baseada na pontuação MELD em vários países, os doentes com ascite podem não receber a devida prioridade nas listas de transplantes. Portanto, existe a necessidade de melhorar os métodos de prognóstico em doentes com ascite.

Recomendações Uma vez que o desenvolvimento de ascite de grau 2 ou 3 em doentes com cirrose está associada a uma sobrevida reduzida, o transplante hepático deve ser con-

siderado como uma potencial opção de tratamento (Nível B1).

1.4. Abordagem da ascite não complicada

Os doentes com cirrose e ascite têm um risco maior de outras complicações da doença hepática, incluindo ascite refratária, PBE, hiponatremia ou síndrome hepatorenal (SHR). A ausência de tais complicações relacionadas com a ascite classifica a ascite como não complicada [11].

1.4.1. Ascite ligeira ou de grau 1

Não existem dados sobre a história natural da ascite de grau 1 e não se sabe com que frequência os doentes com ascite ligeira ou de grau 1 irão desenvolver ascite de grau 2 ou 3.

1.4.2. Ascite moderada ou de grau 2

Doentes com ascite moderada podem ser tratados em ambulatório e não necessitam de hospitalização, excepto se apresentarem outras complicações relacionadas com a cirrose. A excreção renal de sódio não está gravemente comprometida na maioria destes doentes, mas a excreção de sódio é baixa em relação à sua ingestão. O tratamento visa neutralizar a retenção renal de sódio e conseguir um balanço de sódio negativo. Isto é feito através da redução da ingestão de sódio e do aumento da excreção renal de sódio através da administração de diuréticos. Se, por um lado, se supõe que o ortostatismo ativa os sistemas de retenção de sódio, reduzindo ligeiramente a perfusão renal [15], não se recomenda o repouso forçado na cama, uma vez que não existem ensaios clínicos que confirmem a melhoria da eficácia clínica do tratamento médico de ascite.

1.4.2.1. Restrição de sódio. Pode obter-se um balanço de sódio negativo através da redução da ingestão de sal na dieta em cerca de 10-20% dos doentes cirróticos e com ascite, particularmente naqueles com ascite inaugural [16,17]. Não há en-

Tabela 2. Graus de ascite e sugestão de tratamento.

Grau de ascite	Definição	Tratamento
Ascite de grau 1	Ascite leve apenas detetável por ecografia	Nenhum tratamento
Ascite de grau 2	Ascite moderada evidente por distensão moderada simétrica do abdómen	Restrição da ingestão de sódio e diuréticos
Ascite de grau 3	Ascite volumosa com distensão abdominal acentuada	Paracentese de grande volume seguida de restrição da ingestão de sódio e diuréticos (a menos que os doentes tenham ascite refratária)

saos clínicos controlados que comparem a restrição de sódio com a dieta sem restrição, e os resultados dos ensaios clínicos em que foram comparados diferentes regimes de restrição de sódio são controversos [17,18]. No entanto, a opinião atual é que a ingestão de sal na dieta deve ser moderadamente restrita (cerca de 80-120 mmol de sódio por dia). Uma redução mais acentuada do conteúdo de sódio na dieta é considerada desnecessária e até mesmo potencialmente prejudicial, uma vez que pode prejudicar o estado nutricional. Não existem dados que suportem o uso profilático da restrição de sal em doentes que nunca tiveram ascite. A ingestão de líquidos deve ser limitada apenas em doentes com hiponatremia dilucional.

Recomendações Uma restrição moderada da ingestão de sal é um componente importante da abordagem da ascite (ingestão de sódio de 80-120 mmol/dia, o que corresponde a 4,6-6,9 g de sal/dia) (Nível B1). Em geral, isto é equivalente a uma dieta sem sal, evitando refeições pré-preparadas.

Não há evidências suficientes para a recomendação de repouso na cama como parte do tratamento da ascite. Não há dados que sustentem o uso de restrição de líquidos em doentes com ascite quando a concentração sérica de sódio é normal (Nível B1).

1.4.2.2. Diuréticos. Os estudos mostram que a retenção renal de sódio em doentes com cirrose e ascite se deve principalmente a um aumento da reabsorção tubular de sódio, quer proximal, quer distal, e não tanto a uma redução da quantidade de sódio filtrado [19,20]. Os mediadores do aumento da reabsorção tubular proximal de sódio não são completamente conhecidos, enquanto que o aumento da reabsorção de sódio ao longo do túbulo distal está principalmente relacionado com o hiperaldosteronismo [21]. Os antagonistas da aldosterona são mais eficazes do que os diuréticos da ansa na abordagem da ascite e são os diuréticos recomendados [22]. A aldosterona estimula a reabsorção renal de sódio, aumentando a permeabilidade ao sódio da membrana luminal das células principais e a atividade da bomba de Na/KATPase na membrana basolateral. Uma vez que o efeito da aldosterona é lento, já que envolve a interação com um recetor citosólico e, em seguida, com um recetor nuclear, a dose dos antagonistas da aldosterona deve ser aumentada em intervalos de 7 dias. A amilorida, um diurético que actua no ducto coletor, é menos eficaz do que os antagonistas da aldosterona e deve ser usada apenas nos doentes que desenvolvem efeitos secundários graves com os antagonistas da aldosterona [23].

Na abordagem da ascite, há muito tempo que se discute se os antagonistas da aldosterona devem ser administrados isoladamente ou em combinação com um diurético da ansa (i.e., furosemida). Dois estudos avaliaram qual é a melhor abordagem para o tratamento: antagonistas da aldosterona num aumento gradual a cada 7 dias (100-400 mg/dia em aumentos de 100 mg/dia) com furosemida (40-160 mg/dia, em aumentos de 40 mg/dia), adicionada apenas em doentes que não reajam a doses elevadas de antagonistas da aldosterona; ou terapêutica combinada de antagonistas da aldosterona e furosemida logo a partir do início do tratamento (100 e 40 mg/dia com um aumento gradual a cada 7 dias em caso de ausência de resposta, até 400 e 160 mg/dia) [24,25]. Estes es-

tudos levaram a descobertas divergentes provavelmente devido a diferenças nas populações de doentes estudadas, particularmente no que diz respeito à percentagem de doentes com ascite inaugural nos dois estudos [26]. A partir destes estudos pode-se concluir que um regime diurético baseado na combinação de antagonistas da aldosterona e furosemida é o mais adequado para os doentes com ascite recorrente, mas não para os doentes com um primeiro episódio de ascite. Estes últimos deverão ser tratados inicialmente apenas com um antagonista de aldosterona (i.e., espironolactona, 100 mg/dia) desde o início do tratamento, aumentando gradualmente a dose a cada 7 dias até 400 mg/dia, em caso de ausência de resposta.

Em todos os doentes, a dose de diuréticos deve ser ajustada para se obter uma perda de peso não superior a 0,5 kg/dia em doentes sem edema periférico e 1 kg/dia em doentes com edema periférico, para evitar insuficiência renal induzida por diuréticos e/ou hiponatremia [27]. Após a mobilização da ascite, deve haver uma redução da dose dos diuréticos para evitar que os doentes com pouca ou nenhuma ascite tenham complicações induzidas por diuréticos. A abstinência de álcool é crucial para o controlo da ascite em doentes com cirrose relacionada com o álcool.

1.4.2.3. Complicações da terapêutica diurética. O uso de diuréticos pode estar associado a várias complicações, tais como insuficiência renal, encefalopatia hepática, distúrbios eletrolíticos, ginecomastia e câimbras musculares [20-29]. A insuficiência renal induzida por diuréticos deve-se habitualmente à depleção de volume intravascular que ocorre como resultado de uma terapêutica diurética excessiva [27]. Classicamente, a terapêutica diurética tem sido considerada um fator desencadeante de encefalopatia hepática, mas o mecanismo subjacente é desconhecido. Pode ocorrer hipocaliemia se os doentes forem tratados apenas com diuréticos da ansa. Pode desenvolver-se hipercaliemia como resultado do tratamento com antagonistas da aldosterona ou outros diuréticos poupadores de potássio, particularmente em doentes com insuficiência renal. A hiponatremia é outra complicação frequente do tratamento com diuréticos. Há alguma controvérsia quanto ao nível de hiponatremia em que se deve interromper o uso de diuréticos. No entanto, a maioria dos especialistas concorda que os diuréticos devem ser interrompidos temporariamente em doentes cujos níveis séricos de sódio desçam abaixo de 120-125 mmol/L. A ginecomastia é comum com o uso de antagonistas da aldosterona, mas geralmente não requer a descontinuação do tratamento. Finalmente, os diuréticos podem causar câimbras musculares [28,29]. Se as câimbras forem graves, deve-se reduzir a dose ou mesmo interromper os diuréticos e a infusão de albumina poderá melhorar os sintomas [29].

Uma proporção significativa de doentes desenvolve complicações induzidas por diuréticos durante as primeiras semanas de tratamento [24]. Assim, devem ser feitas medições frequentes da concentração de creatinina, de sódio e de potássio no sangue durante este período. Não será necessária uma medição de rotina de sódio na urina, exceto nos casos de ausência de resposta, nos quais a análise de sódio na urina fornece uma avaliação da resposta natriurética aos diuréticos.

Recomendações de Orientação Clínica

Recomendações Doentes com um primeiro episódio de ascite de grau 2 (moderada) deverão receber apenas um antagonista da aldosterona, como espironolactona, a partir de 100 mg/dia, devendo a dose ser aumentada gradualmente a cada 7 dias (em doses de 100 mg) até um máximo de 400 mg/dia, se não houver resposta (Nível A1). Em doentes que não respondem aos antagonistas da aldosterona, ausência de resposta definida como uma redução do peso corporal inferior a 2 kg/semana, ou em doentes que desenvolvam hipercaliemia, dever-se-á adicionar furosemina com aumento gradual da dose de 40 mg/dia até um máximo de 160 mg/dia (40 mg de cada vez) (Nível A1). Os doentes devem ser submetidos a monitorização clínica e bioquímica frequente, particularmente durante o primeiro mês de tratamento (Nível A1).

Doentes com ascite recorrente devem ser tratados com uma combinação de um antagonista de aldosterona e furosemina - a dose deve ser aumentada sequencialmente, de acordo com a resposta, tal como explicado acima (Nível A1).

A perda máxima de peso recomendada durante o tratamento com diuréticos deverá ser de 0,5 kg/dia em doentes sem edema periférico e 1 kg/dia em doentes com edema periférico (Nível A1).

O objetivo do tratamento a longo prazo é manter os doentes sem ascite com a dose mínima de diuréticos. Assim, quando a ascite tiver sido tratada na sua quase totalidade, a dose de diuréticos deverá ser reduzida e depois suspensa, sempre que possível (Nível B1).

Nos casos de doentes com insuficiência renal, hiponatremia ou distúrbios na concentração sérica de potássio, deve tomar-se precaução no início do tratamento e os doentes devem ser sujeitos a uma monitorização clínica e bioquímica frequente. Não há evidência suficiente sobre qual o nível de gravidade da insuficiência renal e hiponatremia em que não devam ser utilizados diuréticos. Os níveis de potássio no sangue devem ser corrigidos antes de se iniciar a terapêutica diurética. Geralmente, os diuréticos estão contraindicados em doentes com encefalopatia hepática evidente (Nível B1).

Todos os diuréticos devem ser interrompidos se houver hiponatremia grave (concentração sérica de sódio <120 mmol/L), insuficiência renal progressiva, agravamento de encefalopatia hepática ou câimbras musculares incapacitantes (Nível B1).

Deve-se interromper a furosemina se houver hipocaliemia grave (<3 mmol/L). Os antagonistas da aldosterona devem ser interrompidos se o paciente desenvolver hipercalemia grave (potássio sérico >6 mmol/L) (Nível B1).

1.4.3. Ascite de grau 3 ou volumosa

A paracentese de grande volume (PGV) é a abordagem recomendada para doentes com ascite de grau 3/PGV. Segue-se um resumo das principais conclusões dos estudos que comparam o uso de PGV com o uso de diuréticos em doentes com ascite de grau 3 [30-36]: (1) A PGV combinada com a infusão de albumina é mais eficaz do que os diuréticos e encurta significativamente a duração da hospitalização. (2) A PGV e a albumina são mais seguras do que os diuréticos; na maioria dos

estudos, a frequência de hiponatremia, insuficiência renal e encefalopatia hepática é mais baixa em doentes tratados com PGV do que naqueles que foram tratados com diuréticos. (3) Não houve diferenças entre as duas abordagens no que diz respeito a readmissão hospitalar ou sobrevida.

(4) A PGV é um procedimento seguro e o risco de complicações locais, como hemorragia ou perfuração intestinal, é extremamente baixo [37]. A remoção de grandes volumes de líquido ascítico está associada a disfunção circulatória, caracterizada por uma redução do volume sanguíneo efetivo, uma patologia conhecida como disfunção circulatória pós-paracentese (DCPPDCPP) [31,36,38]. A evidência actual indica que esta disfunção circulatória e/ou os mecanismos ativados para manter a homeostasia circulatória têm efeitos prejudiciais em doentes cirróticos. Em primeiro lugar, a disfunção circulatória está associada a uma rápida reacumulação de ascite [35]. Em segundo lugar, cerca de 20% dos doentes desenvolvem SHR e/ou retenção hídrica, que levam a hiponatremia dilucional [31]. Em terceiro lugar, há um aumento da pressão portal em doentes que desenvolvem disfunção circulatória após PGV, provavelmente por causa de um aumento da resistência intra-hepática, devido à ação de sistemas vasoconstritores no leito vascular hepático [39]. Finalmente, o desenvolvimento de disfunção circulatória está associado a uma sobrevida mais curta [36].

O método mais eficaz para prevenir a disfunção circulatória após PGV é a administração de albumina. A albumina é mais eficaz do que outros expansores do plasma (dextrano-70, poligelina) para a prevenção de DCPP [36]. Quando são removidos menos de 5 L de ascite, o dextrano-70 (8 g/L de ascite removido) ou poligelina (150 ml/L de ascite removido) mostram uma eficácia semelhante à da albumina.

No entanto, a albumina é mais eficaz do que estes expansores do plasma quando são removidos mais de 5 L de ascite [36]. Apesar desta maior eficácia, ensaios aleatorizados não demonstraram diferenças na sobrevida dos doentes tratados com albumina em comparação com os que foram tratados com outros expansores do plasma [36,40,41]. Seriam necessários ensaios de maiores dimensões para demonstrar o benefício da albumina na sobrevida. Embora não haja estudos sobre a melhor altura para dar albumina aos doentes tratados com PGV, parece razoável administrá-la lentamente para evitar uma possível sobrecarga cardíaca devido à existência de uma cardiomiopatia cirrótica latente e no final da PGV, quando o volume de ascite removido é conhecido e o débito cardíaco que tem vindo a aumentar começa a decrescer aos níveis basais [42].

No que diz respeito a expansores de volume do plasma alternativos, deve notar-se que, em muitos países, apoligelina já não é usada, devido ao potencial risco de transmissão de priões. Apesar de alguma evidência de que a utilização de soro fisiológico não está associada com um risco aumentado de desenvolver DCPP após a paracentese de baixo volume [40], não existem estudos aleatorizados controlados que comparem o uso de soro fisiológico com o uso de albumina em doentes que necessitam de PGV de menos de 5 L. Existem poucos dados sobre a utilização de amido como expansor do plasma em doentes com cirrose e ascite de grau 3 tratada com PGV, e há algumas preocupações sobre a possibilidade de o

amido induzir insuficiência renal [43] e acumulação hepática de amido [44].

Além disso, uma análise econômica em saúde recente sugere que é mais rentável usar albumina após PGV, em comparação com expansores de volume do plasma alternativos mais baratos, uma vez que a administração de albumina pós-paracentese está associada a um menor número de complicações relacionadas com a doença hepática, dentro dos primeiros 30 dias [41].

Embora a PGV seja o tratamento recomendado para ascite volumosa em doentes com cirrose, é importante perceber que a PGV não trata a causa subjacente da patologia, nomeadamente a retenção de água e sódio renal. Assim, os doentes tratados com PGV requerem tratamento com diuréticos após a remoção do líquido ascítico, para impedir a reacumulação de ascite [45].

A PGV deve ser realizada sob condições estéreis rigorosas, usando material estéril descartável. É do consenso geral que não existem contraindicações para a PGV, além de ascite loculada, embora alguns estudos tenham excluído vários subgrupos de doentes. As complicações hemorrágicas após PGV são pouco frequentes. Num estudo, que também incluiu doentes com INR > 1,5 e plaquetas < 50 000/μL, apenas dois doentes apresentaram hemorragias cutâneas menores, de entre 142 paracenteses [46]. Nos outros estudos, a frequência de complicações hemorrágicas em doentes com coagulopatia após PGV também é baixa, e não sustentam uma relação entre o risco de hemorragia e o grau de coagulopatia [37]. Assim, não existem dados que sustentem a utilização de plasma fresco congelado ou plaquetas antes da PGV; no entanto, em muitos centros, esses produtos são administrados se houver coagulopatia grave (tempo de protrombina inferior a 40%) e/ou trombocitopenia (menos de 40 000/μL). Contudo, recomenda-se precaução em doentes com coagulopatia grave e deve evitar-se a PGV na presença de coagulação intravascular disseminada.

Recomendações A paracentese de grande volume (PGV) é o tratamento de primeira linha em doentes com ascite volumosa (ascite de grau 3) (Nível A1). A PGV deve ser concluída numa única sessão (Nível A1).

A PGV deve ser realizada juntamente com a administração de albumina (8 g/L de líquido ascítico removido) para pre-

venir a disfunção circulatória após PGV (Nível A1).

No caso de doentes submetidos a PGV superior a 5 L, não se recomenda o uso de expansores de plasma alternativos à albumina, porque são menos eficazes na prevenção da disfunção circulatória pós-paracentese (Nível A1). Em doentes submetidos a PGV inferior a 5 L de ascite, o risco de desenvolvimento de disfunção circulatória pós-paracentese é baixo. No entanto, é do consenso geral que estes doentes também devem ser tratados com albumina devido a preocupações com o uso de expansores de plasma alternativos (Nível B1).

Após a PGV, os doentes devem receber a dose mínima de diuréticos necessária para impedir a reacumulação de ascite (Nível A1).

1.5. Medicação contraindicada em doentes com ascite

A administração de anti-inflamatórios não esteróides (AINES), tais como indometacina, ibuprofeno, aspirina e sulindac, a doentes com cirrose e ascite, está associada a um risco elevado de desenvolvimento de insuficiência renal aguda, hiponatremia e resistência aos diuréticos [47]. A diminuição da taxa de filtração glomerular deve-se a uma redução da perfusão renal secundária à inibição da síntese renal de prostaglandina. Assim, os AINES não devem ser utilizados em doentes com cirrose e ascite. Isto representa uma importante limitação terapêutica para estes doentes, quando são necessários analgésicos. Os dados preliminares mostram que a administração a curto prazo dos inibidores seletivos da ciclo-oxigenase-2 não prejudica a função renal e a resposta aos diuréticos. No entanto, são necessários mais estudos para confirmar a segurança desta medicação [48].

O uso de inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs) deve ser evitado, em doentes com cirrose e ascite, mesmo em doses baixas, uma vez que podem induzir hipotensão arterial [49] e insuficiência renal [50]. Da mesma forma, bloqueadores alfa-adrenérgicos, como a prazosina, devem ser usados com grande precaução, pois, apesar da redução na pressão portal, podem agravar ainda mais a retenção de água e de sódio renal e causar um aumento da ascite e/ou edema [51]. Entre os fármacos cardiovasculares, o uso de dipiridamol deve ser feito com precaução, uma vez que pode induzir insuficiência renal [52]. Deve evitar-se o uso de

Tabela 3. Definição e critérios de diagnóstico da ascite refratária em cirrose.

Ascite resistente a diuréticos	Ascite que não pode ser mobilizada ou recidiva precoce da mesma que não pode ser prevenida satisfatoriamente por ausência de resposta à restrição de sódio e ao tratamento com diuréticos
Ascite intratável com diuréticos	Ascite que não pode ser mobilizada ou recidiva precoce da mesma que não pode ser prevenida devido ao desenvolvimento de complicações induzidas por diuréticos que impedem a utilização de uma dosagem diurética eficaz
Requisitos	
1. Duração do tratamento	Os doentes devem estar sob terapêutica intensiva com diuréticos (espironolactona 400 mg/dia e furosemida 160 mg/dia) durante pelo menos uma semana e com uma dieta com restrição de sal, inferior a 90 mmol/dia
2. Ausência de resposta	Perda de peso média < 0,8 kg ao longo de 4 dias e eliminação de sódio urinário inferior à ingestão de sódio
3. Recorrência precoce de ascite	Reaparecimento de ascite de grau 2 ou 3, dentro de 4 semanas após a mobilização inicial
4. Complicações induzidas por diuréticos	Encefalopatia hepática induzida por diuréticos é o desenvolvimento de encefalopatia, na ausência de qualquer outro fator desencadeante Insuficiência renal induzida por diuréticos é um aumento da creatinina sérica > 100% para um valor > 2 mg/dl (177 μmol/L) em doentes com ascite que respondem ao tratamento Hiponatremia induzida por diuréticos é definida como uma diminuição do sódio sérico > 10 mmol/L para um sódio sérico < 125 mmol/L Hipocalcemia ou hipercalcemia induzida por diuréticos é definida como uma mudança no potássio sérico para < 3 mmol/L ou > 6 mmol/L, apesar das medidas terapêuticas adequadas

Modificado com a permissão de Moore KP, Wong F, Ginés P, et al. The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the International Ascites Club. *Hepatology* 2003; 38: 258-266.

Recomendações de Orientação Clínica

aminoglicosídeos, isoladamente ou em combinação com ampicilina, cefalotina ou mezlocilina, no tratamento de infecções bacterianas, porque estão associados a elevada incidência de nefrotoxicidade [53,54].

A nefrotoxicidade induzida pela administração de meio de contraste é uma causa frequente de insuficiência renal na população geral de doentes hospitalizados. No entanto, foi demonstrado que a cirrose com ascite e função renal normal não parece ser um fator de risco para o desenvolvimento de insuficiência renal induzida por meio de contraste [55]. Apesar disto, a possibilidade de administração de meio de contraste poder causar uma deterioração adicional da função renal em doentes com insuficiência renal pré-existente não pode ser excluída.

Recomendações Os anti-inflamatórios não esteróides (AINES) estão contraindicados em doentes com ascite por causa do alto risco de agravamento de retenção de sódio, hiponatremia e insuficiência renal (Nível A1).

Em geral, medicamentos que diminuem a pressão arterial ou o fluxo sanguíneo renal, tais como IECAs, antagonistas de angiotensina II, ou bloqueadores de recetores beta-adrenérgicos, não devem ser utilizados em doentes com ascite por causa do aumento de risco de insuficiência renal (Nível A1).

A utilização de aminoglicosídeos está associada a um aumento do risco de insuficiência renal. Assim, a sua utilização deve ser reservada para doentes com infecções bacterianas que não podem ser tratados com outros antibióticos (Nível A1).

Em doentes com ascite sem insuficiência renal, a utilização de meio de contraste não parece estar associada a um risco aumentado de insuficiência renal (Nível B1). Em doentes com insuficiência renal, os dados são insuficientes. No entanto, deve usar-se o meio de contraste com precaução, sendo recomendado o uso de medidas gerais de prevenção de insuficiência renal (Nível C1).

2. Ascite refratária

2.1. Avaliação de doentes com ascite refratária

De acordo com os critérios da International Ascites Club, ascite refratária é definida como "ascite que não pode ser mobilizada ou recidiva precoce da mesma (i.e. após PGV) que não pode ser prevenida satisfatoriamente com terapêutica médica" [11,56]. Os critérios de diagnóstico de ascite refratária são indicados na Tabela 3.

Quando a ascite se torna refratária à terapêutica médica, a

sobrevida média dos doentes é de aproximadamente seis meses [7,56-59]. Como consequência, os doentes com ascite refratária devem ser considerados para transplante hepático. O sistema de pontuação MELD prediz a sobrevida em doentes com cirrose [60,61]. No entanto, no caso de doentes com cirrose e ascite, outros fatores estão associados a mau prognóstico, incluindo a pressão arterial baixa, baixo nível sérico de sódio, baixa excreção urinária de sódio e Score de Child-Pugh elevado [7,57-61]. Doentes com ascite refratária poderão ter um mau prognóstico, apesar de uma pontuação de MELD relativamente baixa (por exemplo, <18) e isto pode ser de extrema importância no que diz respeito à definição de prioridades para o transplante hepático [14]. Por estas razões, tem sido sugerida a inclusão de outros parâmetros na pontuação de MELD, tais como o sódio sérico [14,61-65].

Recomendações A avaliação da resposta da ascite à terapia diurética e à restrição de sal só deve ser realizada em doentes estáveis sem complicações associadas, tais como hemorragia ou infeção. (Nível B1).

O prognóstico dos doentes com ascite refratária é mau, portanto devem ser considerados para transplante hepático (Nível B1).

2.2. Abordagem da ascite refratária

Os métodos para o tratamento de ascite refratária incluem PGV com administração de albumina, terapêutica diurética continuada (se se provar eficaz na indução de natriurese), colocação de shunt portossistémico intra-hepático transjugular (TIPS) e transplante hepático. A utilização de terapêuticas sob investigação também será discutida sumariamente.

2.2.1. Paracentese de grande volume

Existe forte evidência que indica que a realização continuada de PGV é um tratamento eficaz e seguro na ascite refratária [8,11,56,66]. A administração de albumina evita a disfunção circulatória associada à PGV (ver discussão numa secção anterior destas recomendações de orientação).

2.2.2. Diuréticos em doentes com ascite refratária

Na maioria dos doentes (>90%), os diuréticos não são eficazes na prevenção nem no retardamento da recidiva da ascite após PGV, uma vez que, por definição, os doentes têm ascite que é refratária à terapêutica diurética [56]. Deverá haver uma interrupção permanente dos diuréticos em doentes que desenvolvam complicações induzidas por diuréticos (encefalopatia hepática, insuficiência renal ou alterações eletrolí-

Tabela 4. Características e resultados de 5 ensaios controlados aleatorizados multicêntricos que comparam shunts portossistémicos intra-hepáticos transjugulares (TIPS) e paracentese de grande volume (PGV) em doentes com cirrose e ascite refratária ou recidivante.

Referência	Ascite refratária/ recidivante	Número de doentes		Melhoria da ascite (%)		Encefalopatia (%)		Sobrevida (%)	
		TIPS	LVP	TIPS	LVP	TIPS	LVP	TIPS	LVP
Lebrec et al., 1996 [89]	100/0	13	12	38	0	15	6	29	60
Rössle et al., 2000 [79]	55/45	29	31	84	43	23	13	58	32
Ginès et al., 2002 [90]	100/0	35	35	51	17	60	34	26	30
Sanyal et al., 2003 [91]	100/0	52	57	58	16	38	21	35	33
Salerno et al., 2004 [92]	68/32	33	33	79	42	61	39	59	29

Tabela 5. Principais resultados de 5 metanálises sobre ensaios controlados aleatorizados multicêntricos que comparam os efeitos dos shunts portossistêmicos intra-hepáticos transjugulares (TIPS) e de paracentese de grande volume (PGV) na ascite refratária.

Referência	Número de ensaios incluídos	Número de doentes incluídos	Heterogeneidade significativa entre ensaios	Recidiva de ascite	Encefalopatia	Sobrevida
Albillos et al., 2005 [93]	5	330	Sim	Menor no grupo TIPS. RR 0,56	Maior no grupo TIPS. RR 1,72	Não houve diferença entre os grupos. RR 0,93
Deltenre et al., 2005 [94]	5	330	Não	Menor no grupo TIPS. DifE4M: 0,41, p <0,001 DifE12M: 0,35, p <0,001	Maior no grupo TIPS. DifE: 0,17, p <0,001	Não houve diferença entre os grupos DifE1y: 0,03, p = 0,7 DifE2y: 0,07, p = 0,4
D'Amico et al., 2005 [95]	5	330	Sim	Menor no grupo TIPS. OU 0,14 (0,7-0,27)	Maior no grupo TIPS. OU 2,26 (1,35-3,76)	Não houve diferença entre os grupos Tendência de melhor sobrevida no grupo TIPS OU 0,74 (0,40-1,37)
Saab et al., 2006 [96]	5	330	?	Menor após 3 meses no grupo TIPS. OU 0,07 (0,03-0,18, p <0,01) 12 meses OU 0,14 (0,06-0,28, p <0,01)	Maior no grupo TIPS. OU 2,24 (1,39-3,6) p <0,01	30 dias OR 1,0 (0,10-0,06, p = 1) 24 meses OR 1,29 (0,65-2,56, p = 0,5)
Salerno et al., 2007 [97]	4	305	Não	Menor no grupo TIPS. 42 contra 89% no grupo PGV (p <0,0001)	Maior no grupo TIPS. (1,13 comparado a 0,63 (p = 0,006)).	Melhor sobrevida livre de transplante no grupo TIPS (p = 0,035)

DifE4M e DifE12M: Diferença nos efeitos a 4 e 12 meses. DifE1y e DifE2y OR, razão de probabilidade. RR, risco relativo.

ticas). Nos demais doentes, o tratamento deve ser continuado somente quando a excreção urinária de sódio sob terapêutica diurética for superior a 30 mmol/dia [11].

2.2.3. Shunts portossistêmicos intra-hepáticos transjugulares (TIPS)

2.2.3.1. Estudos não controlados. Os TIPS descomprimem o sistema porta como um shunt porto-cava latero-lateral inserido entre a área de alta pressão venosa portal e a área de baixa pressão venosa hepática [67].

Devido à redução da pressão venosa portal, os TIPS provaram ser eficazes no controle da ascite recorrente. A curto prazo, os TIPS induzem um aumento do débito cardíaco, da pressão atrial direita e da pressão da artéria pulmonar, levando a uma redução secundária na resistência vascular sistêmica e no volume de sangue arterial efetivo [68-79]. Com o tempo, o aumento do débito cardíaco que acompanha a colocação do TIPS tende a voltar aos níveis pré-TIPS [72,74,75]. Os efeitos benéficos sobre a função renal incluem o aumento da excreção urinária de sódio e da taxa de filtração glomerular [72,76-78]. Além disso, o TIPS pode ter efeitos benéficos sobre o balanço de nitrogênio e do peso corporal [79-81]. Os TIPS também melhoram a qualidade de vida, mas estudos aleatorizados mostram que o grau de melhoria é semelhante ao observado em doentes tratados com PGV continuadas e albumina [82]. O TIPS tem sido utilizado com sucesso em doentes com hidrotórax recorrente, mas o seu sucessoparece estar altamente relacionado com a função hepática e a idade dos doentes [83-86].

Uma das principais complicações após a colocação de TIPS é o desenvolvimento de encefalopatia hepática, que ocorre em 30-50% dos doentes [67,87]. Outras complicações incluem trombose do shunt e estenose. Os stents não revestidos complicam-se de estenose em até cerca de 80% dos casos [67,88].

2.2.3.2. Estudos controlados. Os efeitos dos TIPS sobre o controle da ascite, a frequência de encefalopatia, e a sobrevida

nos 5 ensaios controlados aleatorizados publicados até ao momento são apresentados na Tabela 4 [79,89-92]. Os TIPS foram superiores à PGV no controle da ascite, mas associaram-se a uma maior frequência de encefalopatia. Os estudos mostraram discrepâncias no que diz respeito à sobrevida.

A maioria dos ensaios excluiu os doentes com doença em estado muito avançado, indicada por níveis séricos de bilirrubina >5 mg/dl [79,91], INR>2 [91], encefalopatia hepática episódica > grau 2 ou encefalopatia persistente [90], infecções bacterianas [89,91,92], insuficiência renal [79,89-92] e insuficiência cardíaca e respiratória [79,91,92]. Devido a dados insuficientes sobre eficácia e segurança, os TIPS não podem ser recomendados em doentes com doença hepática muito avançada ou em doenças extra-hepáticas graves associadas.

2.2.3.3. Meta-análises. Os doentes dos 5 ensaios clínicos controlados aleatorizados, mencionados acima, foram incluídos de forma variável em 5 meta-análises, produzindo conclusões quase semelhantes (Tabela 5) [93-97]. Todas as meta-análises concluem que a recidiva de ascite após 3 e 12 meses é menor em doentes tratados com TIPS, em comparação com os doentes tratados com PGV. A frequência de encefalopatia hepática é maior nos doentes tratados com TIPS em todas as meta-análises. Três meta-análises mostraram não haver diferença na sobrevida entre os grupos com TIPS e PGV [93,94,96]. Uma meta-análise mostrou uma tendência para a redução da mortalidade em doentes tratados com TIPS depois de ter excluído um valor discrepante num ensaio [95] e outra meta-análise concluiu que há um aumento da sobrevida livre de transplante no grupo do TIPS [97].

2.2.4. Shunt peritoneo-venoso

Devido às complicações frequentes relacionadas com o procedimento cirúrgico, disfunção do shunt e infecções, este tratamento tem atualmente um papel muito pequeno no tratamento de doentes com ascite refratária [11].

Recomendações de Orientação Clínica

2.2.5. Outros tratamentos

Uma vez que a disfunção circulatória e a ativação dos sistemas neuro-humorais com retenção de sódio e água desempenham um papel importante na patogênese da ascite refratária, tem havido um interesse crescente na pesquisa de medicamentos que possam melhorar a função circulatória e renal, particularmente vasoconstritores e antagonistas seletivos dos receptores V2 da vasopressina, conhecidos como vaptanos. Vasoconstritores como a midrodina (agonista $\alpha 1$ -adrenérgico) ou a terlipressina melhoram a função circulatória e renal em doentes com e sem ascite refratária [98-100]. No entanto, ainda não foram publicados ensaios controlados aleatorizados de grandes dimensões que o demonstrem. A terlipressina tem o inconveniente de exigir administração endovenosa.

Em dois ensaios de fase 2, a administração de um vaptano, satavaptano, em combinação com doses fixas de diuréticos, além de melhorar os níveis séricos de sódio, foi ainda associada a redução do peso, o que sugere um efeito da medicação sobre a ascite e/ou edema [101,102]. Num outro ensaio de fase 2, a administração de satavaptano foi associada a uma redução de recidiva de ascite após a PGV [103]. Contudo, infelizmente, ensaios aleatorizados de fase 3 controlados com placebo, não conseguiram demonstrar um efeito benéfico significativo na combinação de satavaptano com diuréticos no controlo da ascite e o tratamento foi associado a um aumento da morbilidade e mortalidade, cujas causas não são claras [104].

Recomendações As paracenteses de grande volume de repetição com administração de albumina (8 g/L de ascite removida) são o tratamento de primeira linha recomendado na ascite refratária (Nível A1). Os diuréticos deverão ser interrompidos em doentes com ascite refratária que não excretem >30 mmol/dia de sódio sob tratamento diurético.

Os TIPS são eficazes no tratamento da ascite refratária, mas estão associados a um elevado risco de encefalopatia hepática, e os estudos não demonstraram de forma convincente uma melhoria da sobrevida em comparação com as paracenteses de grande volume de repetição (Nível A1).

Os TIPS devem ser considerados em doentes que necessitem de paracenteses de grande volume com elevada frequência, ou naqueles em que a paracentese é ineficaz (por exemplo, devido à presença de ascite loculada) (Nível B1).

A resolução da ascite após os TIPS é lenta e a maioria dos doentes requer administração continuada de diuréticos e restrição de sal (Nível B1).

Os TIPS não podem ser recomendados em doentes com insuficiência hepática grave (níveis séricos de bilirrubina >5 mg/dl, INR >2 , Score de Child-Pugh >11 , encefalopatia hepática atual \geq grau 2 ou encefalopatia hepática crónica), infeção ativa concomitante, insuficiência renal progressiva ou doenças cardiopulmonares graves (Nível B1).

Em doentes seleccionados, os TIPS podem ser úteis no tratamento do hidrotórax hepático sintomático recorrente (Nível B2).

3. Peritonite bacteriana espontânea (PBE)

A PBE é uma infeção bacteriana muito comum em doentes

com cirrose e ascite [10,105-107]. Quando foi descrita inicialmente, a mortalidade era superior a 90%, tendo sido reduzida para aproximadamente 20%, com o diagnóstico e tratamento precoces [6,108].

3.1. Diagnóstico de peritonite bacteriana espontânea

3.1.1. Paracentese diagnóstica: em quem e quando

O diagnóstico de PBE baseia-se na paracentese diagnóstica [10]. Todos os doentes com cirrose e ascite estão em risco de PBE e a prevalência de PBE em doentes em ambulatório é de 1,5-3,5% [109,110] e aproximadamente 10% em doentes hospitalizados [109]. Metade dos episódios de PBE estão presentes no momento da admissão hospitalar, enquanto os restantes são adquiridos durante o internamento [10].

Os doentes com PBE poderão apresentar [10,109,111]:

(1) sintomas locais e/ou sinais de peritonite: dor e/ou hipersensibilidade abdominal, vômitos, diarreia, íleus; (2) sinais de inflamação sistémica; hiper ou hipotermia, calafrios, alterações na contagem de leucócitos do sangue, taquicardia e/ou taquipneia; (3) agravamento da função hepática; (4) encefalopatia hepática; (5) choque; (6) insuficiência renal; e (7) hemorragia gastrointestinal. No entanto, é importante salientar que a PBE pode ser assintomática, particularmente em doentes de ambulatório [109,110].

3.1.2. Análise citológica do líquido ascítico

A infeção peritoneal provoca uma reação inflamatória, que resulta no aumento do número de neutrófilos no líquido ascítico. Apesar do uso de métodos sensíveis, a cultura de líquido ascítico é negativa em até 60% dos doentes com manifestações clínicas sugestivas de PBE e aumento da contagem de neutrófilos no líquido ascítico [10,106-108]. A contagem de neutrófilos no líquido ascítico obtém-se após centrifugação do líquido; realiza-se um esfregaço com corante de Giemsa e efectua-se a contagem total e diferencial de células a microscópio óptico. Isto pode ser realizado em menos de 4 h [10,107,108,112]. Historicamente, recomendavam-se contagens manuais, uma vez que as determinações de Coulter Counter de neutrófilos, eram pouco precisas para níveis baixos de neutrófilos no líquido ascítico [10]. No entanto, um estudo recente mostrou uma excelente correlação entre estas duas técnicas, mesmo para contagens baixas, sugerindo que a contagem automatizada pode substituir a contagem manual [113]. A maior sensibilidade para o diagnóstico de PBE é conseguida com um corte de 250 neutrófilos/mm³, embora um corte de 500 neutrófilos/mm³ permita obter uma maior especificidade [10,66,107]. Como pode haver algum atraso na obtenção de contagem de células do líquido ascítico, tem sido proposta a utilização de tiras de reagente (TR) para um diagnóstico rápido de PBE (revisto em [114]). Estas tiras de reagente, desenvolvidas para utilização em amostras de urina, identificam os leucócitos, detetando a sua atividade de esterase através de uma reação colorimétrica [114]. No entanto, um grande estudo prospetivo multicêntrico mostrou que a Multistix 8 SG® TR tem uma acuidade diagnóstica baixa para o diagnóstico de PBE [109]. Uma revisão crítica de 19 estudos que compara diferentes TR (ou seja, Multistix 8 SG®,

Nepthur®, Combur®, UriScan® ou Aution®) para métodos citobacteriológicos mostrou que as TR têm baixa sensibilidade e um risco elevado de resultados falsos negativos, em particular em doentes com PBE e baixa contagem de neutrófilos [114]. Assim, a utilização de tiras de reagente não pode ser recomendada para o diagnóstico rápido de PBE.

3.1.3. Cultura de líquido ascítico

Quando a cultura é positiva (aproximadamente 40% dos casos), os agentes patogénicos mais comuns incluem bactérias Gram-negativas (BGN), geralmente *Escherichia coli* e cocos Gram-positivos (sobretudo espécies de *Streptococcus* e *enterococos*) [10,105-108]. Um estudo recente mostrou que 30% das BGN isoladas são resistentes a quinolonas, e 30% são resistentes ao trimetoprim-sulfametoxazol [106]. Setenta por cento das BGN resistentes às quinolonas também são resistentes ao trimetoprim-sulfametoxazol [106]. A incidência de PBE devido a BGN resistentes às quinolonas é maior em doentes em tratamento com norfloxacin do que em doentes que nunca tenham tomado esta medicação [106]. A taxa de BGN resistentes às cefalosporinas é baixa em doentes com PBE, independentemente da profilaxia com norfloxacin [106]. Doentes sob profilaxia com norfloxacin podem desenvolver PBE causada por cocos Gram-positivos [10,106-108]. Por último, a epidemiologia das infeções bacterianas difere entre as infeções adquiridas na comunidade (em que predominam as infeções por BGN) e hospitalares (em que predominam as infeções por agentes Gram-positivos) [106].

Doentes com contagem de neutrófilos no líquido ascítico ≥ 250 células/mm³ e cultura negativa têm PBE com cultura negativa [10,115]. A sua apresentação clínica é semelhante à dos doentes com PBE com cultura positiva [10,116] e devem ser tratados de forma semelhante.

Alguns doentes têm «bacteriascrite», na qual as culturas são positivas, na presença de uma contagem normal de neutrófilos no líquido ascítico (<250 /mm³) [10]. Em alguns doentes, a bacteriascrite é o resultado da colonização bacteriana secundária da ascite, a partir de uma infeção extraperitoneal. Estes doentes costumam apresentar sintomas e sinais gerais de infeção. Noutros doentes, a bacteriascrite deve-se à colonização espontânea da ascite, e estes poderão ser clinicamente assintomáticos ou apresentar dor abdominal ou febre. Se, em alguns doentes, especialmente naqueles que são assintomáticos, a bacteriascrite representa uma colonização transitória da

ascite e espontaneamente reversível, noutros, principalmente nos que são sintomáticos, a bacteriascrite pode representar o primeiro passo para o desenvolvimento de PBE [10].

3.1.4. Empiema pleural bacteriano espontâneo

A infeção de um hidrotórax pré-existente, conhecida como empiema pleural bacteriano espontâneo, é pouco comum, embora a sua prevalência exata seja desconhecida [112]. O diagnóstico é baseado na análise do líquido pleural, obtido por toracocentese diagnóstica. No maior estudo observacional publicado até agora, o diagnóstico de empiema bacteriano espontâneo foi estabelecido quando a análise de líquido pleural mostrou uma cultura positiva e mais de 250 neutrófilos/mm³ ou uma cultura negativa e mais de 500 neutrófilos/mm³, na ausência de infeção pulmonar [117]. A cultura de líquido pleural em tubos de hemocultura foi positiva em 75% dos casos [117]. O empiema pleural bacteriano espontâneo foi associado a PBE em aproximadamente 50% dos casos [117].

3.1.5. Peritonite bacteriana secundária

Uma pequena proporção de doentes com cirrose pode desenvolver peritonite devido à perfuração ou inflamação de um órgão intra-abdominal, uma patologia conhecida como peritonite bacteriana secundária. É importante diferenciar esta patologia da PBE. Deve suspeitar-se de peritonite bacteriana secundária em doentes que tenham sinais ou sintomas abdominais localizados; na presença de uma cultura de líquido ascítico polimicrobiana; uma contagem muito elevada de neutrófilos no líquido ascítico e/ou uma alta concentração de proteínas no líquido ascítico; ou nos doentes com uma resposta inadequada ao tratamento [112]. Os doentes com suspeita de peritonite bacteriana secundária devem ser submetidos a uma investigação radiológica apropriada, como a tomografia computadorizada (TC) [112]. O uso de outros testes, tais como a medição da glucose ou lactato desidrogenase no líquido ascítico, tem sido sugerida para auxiliar no diagnóstico de peritonite bacteriana secundária [112]. No entanto, existem dados muito limitados sobre a especificidade e sensibilidade destes testes nesta definição.

Recomendações Deve ser realizada paracentese diagnóstica em todos os doentes com cirrose e ascite na admissão hospitalar para excluir PBE. Também deve ser realizada paracentese diagnóstica em doentes com hemorragia gas-

Tabela 6. Antibioterapia na peritonite bacteriana espontânea em doentes com cirrose.

Referência	Tratamentos	Número de doentes	Resolução da infeção (%)	Sobrevida hospitalar (%)
Felisart, 1985 [118]	Tobramicina (1,75 mg/kg/8h IV) mais ampicilina (2 g/4h IV) comparado a cefotaxima (2 g/4h IV)	36	56	61
		37	85*	73
Rimola, 1995 [119]	Cefotaxima (2 g/6h IV) comparado a cefotaxima (2 g/12h IV)	71	77	69
		72	79	79
Navasa, 1996 [120]	Ofloxacina (400 mg/12h PO) comparado a cefotaxima (2 g/6h IV)	64	84	81
		59	85	81
Sort, 1999 [121]	Cefotaxima (2 g/6h IV) comparado a cefotaxima (2 g/6h IV) mais albumina IV	63	94	71
		63	98	90**
Ricart, 2000 [122]	Amoxicilina/ácido clavulânico (1/0,2 g/8h) IV seguido de 0,5/0,125 g/8h PO comparado a cefotaxima (1 g/6h IV)	24	87	87
		24	83	79
Terg, 2000 [124]	Ciprofloxacina (200 mg/12h IV durante 7 dias) comparado a ciprofloxacina (200 mg/12h durante 2 dias, seguido de 500 mg/12h PO durante 5 dias)	40	76	77
		40	78	77

* p < 0,02 comparado a tobramicina mais ampicilina.

** p = 0,01 comparado a cefotaxima isolada.

Recomendações de Orientação Clínica

trointestinal, choque, febre ou outros sinais de inflamação sistêmica, sintomas gastrointestinais, bem como em doentes com agravamento da função hepática e/ou função renal e encefalopatia hepática (Nível A1).

O diagnóstico de PBE é baseado num número de neutrófilos no líquido ascítico $>250/\text{mm}^3$, determinado por microscopia (Nível A1). Atualmente não há dados suficientes para recomendar o uso dos contadores automatizados de células ou tiras de reagente para o diagnóstico rápido de PBE.

A cultura de líquido ascítico é frequentemente negativa, mesmo se for realizada em frascos de hemocultura, e não é necessária para o diagnóstico de PBE, mas é importante como orientação da terapêutica antibiótica (Nível A1).

Deverá ser feita hemocultura em todos os doentes com suspeita de PBE antes de se iniciar o tratamento com antibióticos (Nível A1).

Alguns doentes poderão ter uma contagem de neutrófilos no líquido ascítico inferior a $250/\text{mm}^3$ mas com uma cultura de líquido ascítico positiva. Esta condição é conhecida como bacteriascite. Se o doente apresentar sinais de infecção ou inflamação sistêmica, deve ser tratado com antibióticos (Nível A1). Caso contrário, o doente deve realizar uma segunda paracentese no momento da obtenção do resultado positivo. Os doentes nos quais a segunda contagem de neutrófilos no líquido ascítico é $>250/\text{mm}^3$ devem ser tratados para PBE, e os demais (ou seja, neutrófilos $<250/\text{mm}^3$) devem manter seguimento (Nível B1).

O empiema pleural bacteriano espontâneo pode complicar o hidrotórax hepático. Deve ser realizada toracocentese diagnóstica em doentes com derrame pleural e suspeita de infecção com inoculação de líquido pleural em frascos de hemocultura (Nível A1). O diagnóstico é baseado na cultura de líquido pleural positiva e no aumento da contagem de neutrófilos $>250/\text{mm}^3$ ou na cultura de líquido pleural negativa e >500 neutrófilos/ mm^3 na ausência de pneumonia (Nível B1).

Os doentes com suspeita de peritonite bacteriana secundária devem ser submetidos a investigação radiológica apropriada, como tomografia computadorizada (Nível A1). O uso de outros testes, como a medição da glucose ou da lactato desidrogenase no líquido ascítico, não pode ser recomendado para o diagnóstico de peritonite bacteriana secundária (Nível B1).

3.2. Tratamento da peritonite bacteriana espontânea

3.2.1. Antibioterapia empírica

A antibioterapia empírica deve ser iniciada imediatamente após o diagnóstico de PBE, previamente à obtenção do resultado da cultura do líquido ascítico [10,107]. Não devem ser usados antibióticos potencialmente nefrotóxicos (i.e., aminoglicosídeos) como terapêutica empírica [10]. A cefotaxima, uma cefalosporina de terceira geração, tem sido extensivamente investigada em doentes com PBE porque abrange a maioria dos agentes patogênicos habituais e por causa da sua alta concentração no líquido ascítico durante o tratamento [118-122].

A resolução da infecção é conseguida em 77-98% dos doentes.

Uma dose de 4 g/dia é tão eficaz quanto uma dose de 8 g/dia [119]. Uma terapêutica de 5 dias é tão eficaz como um tratamento de 10 dias [123] (Tabela 6).

Em alternativa, a administração de amoxicilina/ácido clavulânico, primeiro por via endovenosa, e depois por via oral, tem resultados semelhantes relativamente à resolução da infecção e à mortalidade, em comparação com cefotaxima [122], com um custo muito menor. No entanto, há apenas um estudo comparativo com uma amostra reduzida de doentes, pelo que os resultados deverão ser confirmados em estudos de maiores dimensões. A ciprofloxacina, administrada durante 7 dias por via endovenosa, ou 2 dias por via endovenosa seguida de 5 dias por via oral, resulta numa taxa de resolução de PBE e sobrevida hospitalar semelhantes, quando comparada com a cefotaxima, mas com um custo significativamente maior. [124]. No entanto, o switch terapêutico (ou seja, o uso de antibiótico por via endovenosa, inicialmente, seguido de administração oral) com ciprofloxacina é mais rentável do que a cefotaxima endovenosa [125]. O uso de ofloxacina oral mostrou resultados semelhantes aos da cefotaxima endovenosa em casos de PBE sem complicações, sem insuficiência renal, encefalopatia hepática, hemorragia gastrointestinal, íleus, ou choque [120]. A cefotaxima ou a amoxicilina/ácido clavulânico são eficazes em doentes que desenvolvem PBE sob profilaxia com norfloxacina [10].

Se a contagem de neutrófilos no líquido ascítico não diminuir para menos de 25% do valor de pré-tratamento ao fim de 2 dias de antibioterapia, existe uma alta probabilidade de falha de resposta à terapêutica [10,112]. Isso deve levantar a suspeita de infecção causada por bactérias resistentes à antibioterapia instituída, indicando a necessidade de substituição do antibiótico de acordo com a sua sensibilidade *in vitro* ou com base empírica; deve ainda levantar a suspeita de “peritonite secundária”.

Recomendações. Deve iniciar-se antibioterapia empírica imediatamente após o diagnóstico de PBE (Nível A1).

Uma vez que os agentes mais comuns de PBE são bactérias aeróbias Gram-negativas, tais como a *E. coli*, a primeira linha de antibioterapias são as cefalosporinas de terceira geração (Nível A1). Opções alternativas incluem a amoxicilina/ácido clavulânico e quinolonas, tais como a ciprofloxacina ou a ofloxacina. No entanto, o uso de quinolonas não deve ser considerado em doentes que estejam a tomar estes fármacos para a profilaxia da PBE, em áreas onde existe uma elevada prevalência de bactérias resistentes às quinolonas ou nas PBE nosocomiais (Nível B1).

A terapêutica antibiótica resolve a PBE em aproximadamente 90% dos doentes. A resolução da PBE deve ser comprovada, demonstrando uma diminuição da contagem de neutrófilos no líquido ascítico para $<250/\text{mm}^3$ e culturas estéreis de líquido ascítico, se positivas no momento do diagnóstico (Nível A1). Uma segunda paracentese 48 h após o início do tratamento pode ajudar a orientar a eficácia da antibioterapia.

Deve suspeitar-se de falência da terapêutica com antibiótico se houver agravamento dos sinais e sintomas clínicos e/ou um aumento ou redução não acentuados na contagem de neutrófilos no líquido ascítico em relação aos níveis no mo-

Tabela 7. Antibioterapia para a profilaxia da peritonite bacteriana espontânea (PBE) em doentes com cirrose^a

Referência	Tipo de profilaxia	Tratamentos	Número de doentes	Número de infeções BGN ^b	Valor p	Incidência de PBE n (%)	Valor p
Ginés, 1990 [158]	Apenas registados doentes com PBE ^c prévia	Norfloxacina contra placebo	40 40	1 10	-	5 (12) 14 (35)	0,02
Soriano, 1991 [153]	Registados doentes sem PBE prévia e com PBE ^d prévia	Norfloxacina contra nenhum tratamento	32 32	0 9	< 0,001	0 (0) 7 (22,5)	< 0,02
Singh, 1995 [161]	Registados doentes sem PBE prévia e com PBE ^d prévia	Sulfametoxazol trimetoprim contra nenhum tratamento	30 30	9 0	-	1 (3) 8 (27) ^e	0,03
Rolachon, 1995 [160]	Registados doentes sem PBE prévia e com PBE ^c prévia	Ciprofloxacina contra placebo	28 32	1 0	-	1 (4) 7 (22)	< 0,05
Novella, 1997 [154]	Apenas registados doentes sem PBE ^d prévia	Norfloxacina contínua contra profilaxia apenas nos doentes	56 53	11 13	-	1 (1,8) 9 (16,9)	< 0,01
Grangé, 1998 [155]	Apenas registados doentes sem PBE ^c prévia	Norfloxacina contra placebo	53 54	0 6	<0,04	0 (0) 5 (9)	ND
Fernández, 2007 [156]	Apenas registados doentes sem PBE ^c prévia	Norfloxacina contra placebo	35 35	13 6	-	2 (6) 10 (30)	0,02
Terg, 2008 [157]	Apenas registados doentes sem PBE ^c prévia	Ciprofloxacina contra placebo	50 50	-	-	2 (4) 7 (14)	0,076

ND, não disponível.

^a Os estudos aparecem por ordem cronológica.^b BGN significa bactérias Gram-negativas.^c Ensaio aleatorizado, controlado por placebo de dupla ocultação.^d Ensaio aleatorizado, sem ocultação.^e Incluindo um doente com bacteriemia espontânea por *Klebsiella pneumoniae*.

mento do diagnóstico. Geralmente, uma falha na antibioterapia deve-se a bactérias resistentes ou a peritonite bacteriana secundária. Se a peritonite bacteriana secundária tiver sido excluída, deve-se alterar a antibioterapia de acordo com a suscetibilidade *in vitro* dos organismos isolados, ou modificar-se para agentes empíricos alternativos de largo espectro (Nível A1).

O empiema bacteriano espontâneo deve ser tratado da mesma forma que a PBE.

3.2.2. Albumina endovenosa em doentes com peritonite bacteriana espontânea, sem choque séptico

A PBE sem choque séptico pode precipitar uma disfunção circulatória com insuficiência hepática grave, encefalopatia hepática, e síndrome hepatorenal tipo 1 (SHR) [121,126,127] e tem uma taxa de mortalidade hospitalar de aproximadamente 20%, independentemente da resolução da infeção [121,126].

Um estudo controlado aleatorizado em doentes com PBE tratados com cefotaxima mostrou que a albumina (1,5 g/kg de peso do corpo no momento do diagnóstico, seguido de 1 g/kg no dia 3) diminuiu significativamente a incidência do SHR tipo 1 (de 30% para 10%) e reduziu a taxa de mortalidade de 29% para 10% em comparação com a cefotaxima isolada.

O tratamento com albumina foi particularmente eficaz em doentes com valores basais de bilirrubina sérica $\geq 68 \mu\text{mol/L}$ (4 mg/dl) ou de creatinina sérica $\geq 88 \mu\text{mol/L}$ (1 mg/dl). Não é claro se a albumina endovenosa é útil em doentes com bilirrubina basal $< 68 \mu\text{mol/L}$ e creatinina $< 88 \mu\text{mol/L}$, uma vez que a incidência do SHR tipo 1 foi muito baixa nos dois grupos de tratamento (7% sem albumina e 0% com albumina) [121]. Estudos não aleatorizados em doentes com PBE também mostram que a incidência de insuficiência renal e morte são muito baixos em doentes com insuficiência hepática moderada e sem disfunção renal aquando do diagnóstico da PBE [128-130]. Não se sabe se os cristalóides ou colóides

artificiais podem substituir a albumina na prevenção do SHR em doentes com PBE. A albumina melhora a função circulatória em doentes com PBE, enquanto doses equivalentes de hidroxietilamido não produzem tal efeito benéfico [131]. São necessários mais estudos para avaliar a eficácia da albumina, bem como de outros expansores no tratamento da PBE. Até à conclusão de mais ensaios, a infusão de albumina é apresentada como uma terapêutica adjuvante valiosa para o tratamento da PBE.

Recomendações O SHR ocorre em aproximadamente 30% dos doentes com PBE tratados com antibióticos de forma isolada, e está associado a uma baixa sobrevida. A administração de albumina (1,5 g/kg no momento do diagnóstico e 1 g/kg no dia 3) diminui a frequência de SHR e melhora a sobrevida (Nível A1). Não é claro se a albumina é útil no subgrupo de doentes com bilirrubina sérica basal $< 68 \mu\text{mol/L}$ e creatinina $< 88 \mu\text{mol/L}$ (Nível B2). Até que novos conhecimentos estejam disponíveis, recomendamos que todos os doentes que desenvolvem PBE sejam tratados com antibióticos de largo espectro e albumina endovenosa (Nível A2).

3.3. Profilaxia da peritonite bacteriana espontânea

Uma vez que se pensa que a maioria dos episódios de PBE resulta da translocação de BGN entéricas, o agente profilático ideal deve ser seguro, acessível e eficaz em diminuir a quantidade destes organismos no intestino, preservando a flora anaeróbia protectora (descontaminação intestinal seletiva) [108]. Dado o custo elevado e o risco inevitável de desenvolvimento de organismos resistentes, o uso de antibióticos profiláticos deve ser rigorosamente restrito a doentes com risco elevado de PBE. Foram identificadas três populações de doentes de alto risco: (1) doentes com hemorragia gastrointestinal aguda; (2) doentes com baixo conteúdo de proteínas totais no líquido ascítico e sem história prévia de PBE (profilaxia primária); e (3) doentes com história prévia de PBE

Recomendações de Orientação Clínica

(profilaxia secundária).

3.3.1. Doentes com hemorragia gastrointestinal aguda

As infecções bacterianas, incluindo a PBE, são um problema grave em doentes com cirrose e hemorragia gastrointestinal aguda, ocorrendo entre 25% e 65% dos doentes com hemorragia gastrointestinal [132-141]. A incidência de infecções bacterianas é particularmente alta em doentes com cirrose avançada e/ou hemorragia grave [138,139]. Além disso, a presença de infecção bacteriana em doentes com hemorragia varicosa está associada a um aumento de falência no controlo da hemorragia [142,143], recidiva hemorrágica [136,138] e mortalidade hospitalar [139,143-145]. Foi demonstrado que a profilaxia antibiótica previne a infecção em doentes com hemorragia gastrointestinal [10,107,108] e diminui a recidiva hemorrágica [144]. Uma meta-análise [139] de cinco estudos realizados em doentes com hemorragia gastrointestinal [132,134,135,137,140] mostrou que a profilaxia antibiótica diminuiu significativamente a incidência de infecções graves (PBE e/ou septicemia) e mortalidade.

A descontaminação intestinal seletiva com norfloxacin (400 mg/12 h por via oral durante 7 dias), uma quinolona com absorção gastrointestinal relativamente fraca, que possui atividade antibacteriana contra BGN mas não contra bactérias anaeróbias ou cocos Gram-positivos, é o método utilizado mais comumente para a profilaxia de infecções bacterianas em doentes com hemorragia gastrointestinal [10,107,134]. Nos últimos anos, a epidemiologia das infecções bacterianas na cirrose mudou, com um aumento da incidência de PBE e de outras infecções provocadas por bactérias resistentes às quinolonas (ver acima) [106,146,147]. Além disso, um número substancial de infecções em doentes com hemorragia digestiva é causado por bactérias Gram-positivas, em provável relação com os procedimentos invasivos utilizados nestes doentes [106].

Um estudo recente, que compara a norfloxacin oral e a ceftriaxona endovenosa na profilaxia de infecções bacterianas em doentes com hemorragia digestiva e cirrose avançada (pelo menos dois dos seguintes: ascite, desnutrição grave, encefalopatia, ou bilirrubina >3 mg/dl), demonstrou que a ceftriaxona foi mais eficaz do que a norfloxacin na prevenção de infecções [148].

Recomendações Em doentes com hemorragia digestiva e doença hepática grave (ver texto), a ceftriaxona é o antibiótico profilático de escolha, enquanto aos doentes com doença hepática menos grave pode ser dada norfloxacin oral ou uma quinolona oral alternativa para evitar o desenvolvimento de PBE (Nível A1).

3.3.2. Doentes com baixo conteúdo de proteínas totais no líquido ascítico, sem história prévia de peritonite bacteriana espontânea

Doentes cirróticos com baixa concentração de proteínas no líquido ascítico (<10 g/L) e/ou níveis séricos de bilirrubina elevados estão em alto risco de desenvolver um primeiro episódio de PBE [10,149-152]. Diversos estudos avaliaram a profilaxia com norfloxacin em doentes sem história pré-

via de PBE (Tabela 7) [153-157]. Um ensaio-piloto, aberto e aleatorizado, comparou a profilaxia primária contínua com norfloxacin com a profilaxia apenas para doentes hospitalizados, em 109 doentes com cirrose e níveis de proteínas totais no líquido ascítico ≤15 g/L ou nível sérico de bilirrubina >2,5 mg/dl [154]. Ocorreu redução das PBE no grupo de tratamento contínuo, contudo esse grupo apresentou maior resistência da flora intestinal à norfloxacin. Noutro estudo, 107 doentes com níveis de proteínas totais no líquido ascítico <15 g/L foram aleatorizados em dupla ocultação para receber norfloxacin (400 mg/dia durante 6 meses) ou placebo [155]. É de destacar que a existência de insuficiência hepática grave não foi um critério de inclusão. O objetivo primário foi a avaliação da ocorrência de infecções por BGN. A norfloxacin diminuiu significativamente a probabilidade de desenvolvimento de infecções por BGN, mas não teve um efeito significativo na probabilidade de desenvolver PBE ou na sobrevida. No entanto, neste ensaio, o tamanho da amostra não foi calculado para detetar diferenças de sobrevida. Num terceiro estudo, 68 doentes com cirrose e níveis baixos de proteínas no líquido ascítico (<15 g/L) com insuficiência hepática avançada [escala de Child-Pugh ≥9 pontos com níveis séricos de bilirrubina ≥3 mg/dl ou insuficiência renal (nível de creatinina sérica ≥1,2 mg/dl, níveis de nitrogénio no sangue ≥25 mg/dl ou níveis séricos de sódio ≤130 mEq/L)] foram aleatorizados num ensaio em dupla ocultação, controlado por placebo, para receber norfloxacin (400 mg/dia durante 12 meses) ou placebo [156]. Os objetivos primários de avaliação do ensaio foram a sobrevida a 3 meses e a 1 ano. A norfloxacin melhorou significativamente a sobrevida a 3 meses (94% contra 62%; $p = 0,03$), mas, a 1 ano, a diferença de sobrevida não foi significativa (60% contra 48%; $p = 0,05$). A norfloxacin reduziu significativamente a probabilidade a 1 ano de desenvolvimento de PBE (7% contra 61%) e de SHR (28% contra 41%). Num quarto estudo, 100 doentes com níveis de proteínas totais no líquido ascítico <15 g/L foram aleatorizados num ensaio em dupla ocultação, controlado por placebo, para a administração de ciprofloxacina (500 mg/dia durante 12 meses) ou placebo [157].

Os doentes incluídos apresentavam insuficiência hepática moderada (pontuação de Child-Pugh de $8,3 \pm 1,3$ e $8,5 \pm 1,5$, no grupo placebo e no grupo da ciprofloxacina, respetivamente). O objetivo primário foi a avaliação da ocorrência de PBE. Embora tenha havido ocorrência de PBE em 2 (4%) dos doentes do grupo da ciprofloxacina e em 7 (14%) doentes do grupo de placebo, essa diferença não foi significativa. Além disso, a probabilidade de não desenvolver PBE não foi estatisticamente significativa ($p = 0,076$). A probabilidade de não contrair infecções bacterianas foi maior nos doentes que receberam ciprofloxacina (80% contra 55%; $p = 0,05$). A sobrevida a 1 ano foi maior nos doentes que receberam ciprofloxacina (86% contra 66%; $p < 0,04$). No entanto, não se pode descartar a possibilidade de um erro de tipo II, uma vez que o tamanho da amostra não foi calculado para detetar diferenças na sobrevida. A duração da profilaxia antibiótica primária não está estabelecida.

Recomendações Um ensaio aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, cujos participantes eram doentes com doença hepática grave (ver texto), com níveis

de proteínas no líquido ascítico inferiores a 15 g/L e sem PBE prévia, mostrou que a norfloxacina (400 mg/dia) reduziu o risco de PBE e melhorou a sobrevida. Portanto, deve ser considerada a profilaxia a longo prazo com norfloxacina nesses doentes (Nível A1).

Em doentes com doença hepática moderada, concentração de proteínas no líquido ascítico inferior a 15 g/L, e sem história prévia de PBE, a eficácia das quinolonas na prevenção de PBE ou na melhoria da sobrevida não está claramente estabelecida. São necessários estudos adicionais neste campo.

3.3.3. Doentes com peritonite bacteriana espontânea prévia

Nos doentes que sobrevivem a um episódio de PBE, a taxa de recidiva cumulativa a 1 ano é de aproximadamente 70% [108]. A probabilidade de sobrevida a 1 ano após um episódio de PBE é de 30-50% e baixa para 25-30% a 2 anos. Portanto, os doentes que recuperam de um episódio de PBE devem ser considerados para transplante hepático. Existe apenas um ensaio aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, com administração de norfloxacina (400 mg/dia por via oral) em doentes que tiveram um episódio prévio de PBE [158] (Tabela 7). O tratamento com norfloxacina reduziu a probabilidade de recidiva de PBE de 68% para 20% e a probabilidade de PBE por BGN de 60% para 3%. A sobrevida não foi um objetivo de avaliação deste ensaio. Num estudo aleatorizado aberto, que comparou a norfloxacina 400 mg/dia com a rufloxacina 400 mg/semana na prevenção da recidiva de PBE, a probabilidade de recidiva de PBE a 1 ano foi de 26% e 36%, respectivamente ($p = 0,16$) [159]. A norfloxacina foi mais eficaz na prevenção da recidiva de PBE por Enterobacteriaceae (0% contra 22%, $p = 0,01$). Três outros estudos avaliaram a eficácia da ciprofloxacina, sulfametoxazol-trimetoprim e norfloxacina, mas incluíram doentes com e sem episódios prévios de PBE [153,160,161] (Tabela 7). Todos os estudos mostraram uma redução da incidência de PBE com profilaxia antibiótica.

Não é certo se a profilaxia deve ser continuada de forma ininterrupta até ao transplante hepático ou morte em todos os doentes com PBE prévia ou se o tratamento pode ser interrompido em doentes que mostram uma melhoria da doença hepática.

Recomendações Os doentes que recuperam de um episódio de PBE têm um alto risco de desenvolver PBE recorrente. Nestes doentes, a administração de antibióticos profiláticos reduz o risco de PBE recorrente. A norfloxacina (400 mg/dia, por via oral) é o tratamento de escolha (Nível A1). Antibióticos alternativos incluem a ciprofloxacina (750 mg uma vez por semana, por via oral) ou o cotrimoxazole (sulfametoxazol 800 mg e trimetoprim 160 mg por dia, por via oral), mas a evidência não é tão forte como com a norfloxacina (Nível A2).

Os doentes que recuperam de PBE têm uma baixa sobrevida a longo prazo e devem ser considerados para transplante hepático (Nível A1).

3.3.4. Problemas relacionados com a profilaxia antibiótica prolongada

Como mencionado anteriormente, a profilaxia antibiótica prolongada (primária ou secundária) conduziu ao aparecimento de BGN resistentes a quinolonas, e até mesmo a trimetoprim/sulfametoxazol [106]. Além disso, há uma maior probabilidade de infecções por bactérias Gram-positivas em doentes que receberam profilaxia para PBE a longo prazo [156,162]. Isto reforça a necessidade de restringir o uso de antibióticos profiláticos a doentes com maior risco de PBE. O senso comum sugere que a profilaxia com quinolonas deve ser interrompida em doentes que desenvolvam infecções causadas por bactérias resistentes às quinolonas. No entanto, não há dados que o sustentem.

4. Hiponatremia

A hiponatremia é comum em doentes com cirrose descompensada e está relacionada com a redução da excreção de água, secundária à hipersecreção não osmótica de vasopressina (hormona antidiurética), o que resulta numa retenção de água desproporcional à retenção de sódio [163-166]. A hiponatremia na cirrose é definida arbitrariamente quando a concentração sérica de sódio diminui abaixo de 130 mmol/L [163], mas a redução abaixo de 135 mmol/L também deve ser considerada hiponatremia, de acordo com diretrizes recentes sobre hiponatremia na população em geral [167].

Os doentes com cirrose podem desenvolver dois tipos de hiponatremia: hipovolêmica e hipervolêmica. A hiponatremia hipervolêmica é a mais comum e é caracterizada por baixos níveis séricos de sódio, com expansão do volume de fluido extracelular, com ascite e edema.

Pode ocorrer espontaneamente ou como consequência de excesso de administração de fluidos hipotônicos (i.e., dextrose a 5%) ou secundariamente a complicações de cirrose, particularmente infecções bacterianas. Por outro lado, a hiponatremia hipovolêmica é menos comum e é caracterizada por baixos níveis séricos de sódio e ausência de ascite e edema periférico, e é mais frequentemente um efeito secundário da terapêutica excessiva com diuréticos.

A concentração sérica de sódio é um importante marcador de prognóstico na cirrose e a presença de hiponatremia está associada a uma sobrevida reduzida [64,65,168-174]. Além disso, a hiponatremia pode também estar associada a um aumento da morbidade, particularmente a complicações neurológicas, e a sobrevida reduzida após o transplante [175-177], embora os estudos mostrem resultados discrepantes no que diz respeito à sobrevida.

Tabela 8. Critérios para o diagnóstico de síndrome hepatorenal na cirrose.

Cirrose com ascite
Creatinina sérica >1,5 mg/dL (133 µmol/L)
Ausência de choque
Ausência de hipovolémia definida pela ausência de melhoria sustentada da função renal (redução da creatinina para <133 µmol/L) após pelo menos 2 dias de interrupção dos diuréticos (se doente sob diuréticos), e expansão volêmica com albumina 1 g/kg/dia, até um máximo de 100 g/dia
Ausência de tratamento atual ou recente com fármacos nefrotóxicos
Ausência de doença parenquimatosa renal, definido por proteinúria <0,5 g/dia, ausência de micro-hematúria (<50 glóbulos vermelhos/campo alta ampliação), e ecografia renal normal

Recomendações de Orientação Clínica

4.1. Abordagem da hiponatremia

Considera-se geralmente que a hiponatremia deve ser tratada quando o sódio sérico é inferior a 130 mmol/L, embora não exista evidência quanto ao nível de sódio sérico em que o tratamento deve ser iniciado.

O tratamento da hiponatremia hipovolêmica consiste na administração de sódio em conjunto com a identificação do fator causal (habitualmente administração excessiva de diuréticos) e não será mais considerado nestas recomendações de orientação.

O essencial no tratamento da hiponatremia hipervolêmica é induzir um balanço negativo de água com o objetivo de reduzir o volume de água corporal total, o que resulta numa melhoria da concentração sérica de sódio. A restrição hídrica tem sido a terapêutica recomendada, mas raramente é eficaz. A experiência clínica mostra que a restrição hídrica é útil na prevenção de uma nova diminuição dos níveis séricos de sódio, embora raramente seja eficaz em melhorar a sua concentração sérica. A falta de eficácia deve-se provavelmente ao facto de que, na prática, a ingestão diária total de líquidos não pode ser limitada a menos de 1 l/dia.

Embora a administração de cloreto de sódio hipertônico tenha sido usada frequentemente na hiponatremia hipervolêmica grave, a sua eficácia é parcial, geralmente de curta duração, e aumenta a quantidade de ascite e edema. A administração de albumina parece melhorar a concentração sérica de sódio, mas é necessária informação adicional [178,179].

O tratamento orientado para a fisiopatologia da hiponatremia consiste em melhorar a excreção de água livre de soluto, que é marcadamente reduzida nestes doentes. Tentativas anteriores, usando agentes como demeclociclina ou agonistas opióides κ , foram infrutíferas por causa dos seus efeitos secundários [180-183]. Nos últimos anos, a abordagem farmacológica para o tratamento da hiponatremia hipervolêmica deu um passo em frente com a descoberta dos vaptanos, medicamentos que são ativos por via oral e causam um bloqueio seletivo dos recetores V2 da AVP nas principais células dos tubos coletores [184-186]. Estes medicamentos são eficazes para melhorar a concentração sérica de sódio em condições associadas a níveis elevados de vasopressina, tais como a síndrome de secreção inapropriada de hormona antidiurética (SIADH), insuficiência cardíaca ou cirrose [101,184,187-191]. Os resultados destes estudos demonstraram de forma consistente que a administração de vaptanos num curto período de tempo (1 semana a 1 mês na maioria dos estudos) está associada a um aumento do volume de urina e de excreção de água livre de soluto e a um aumento dos níveis séricos de sódio em 45-82% dos doentes. Não foram observadas alterações na função renal, no sódio da urina, na função circulatória, e na atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona.

O efeito secundário mais frequente é a sede. Potenciais preocupações teóricas da administração de vaptanos em doentes com cirrose incluem a hipernatremia, a desidratação, a insuficiência renal e a síndrome de desmielinização osmótica, devido a um aumento muito rápido da concentração sérica de sódio. No entanto, a frequência de hipernatremia, desidratação e insuficiência renal relatadas nos estudos tem sido muito baixa e não foi relatado nenhum caso de síndrome de

desmielinização osmótica. No entanto, estas complicações devem ser tidas em conta e o tratamento deve ser sempre iniciado no hospital sob monitorização clínica rigorosa e avaliação dos níveis séricos de sódio, para evitar aumentos de sódio superiores a 8-10 mmol/L/dia. Os vaptanos não devem ser administrados a doentes com alteração do estado mental (i.e., encefalopatia) que não podem ingerir quantidades adequadas de líquidos, por causa do risco de desidratação e hipernatremia. Os vaptanos são metabolizados por enzimas CYP3A no fígado; portanto, medicamentos que são fortes inibidores do CYP3A, como o cetoconazol, o sumo de toranja e a claritromicina, entre outros, aumentam a exposição aos vaptanos e podem estar associados a grandes aumentos na concentração sérica de sódio. Por outro lado, fármacos indutores do sistema CYP3A, tais como a rifampicina, barbitúricos e a fenitoína, podem diminuir a eficácia dos vaptanos.

Recentemente, o tolvaptano foi aprovado nos EUA para a abordagem de hiponatremia hipervolêmica grave (<125 mmol/L), associada com cirrose, ascite, insuficiência cardíaca e SIADH. Na Europa, atualmente este medicamento apenas está autorizado para o tratamento de SIADH. O conivaptano também está aprovado nos EUA para o tratamento endovenoso a curto prazo (5 dias) da hiponatremia hipervolêmica associada a diferentes patologias. O tratamento com tolvaptano inicia-se com 15 mg/dia e é aumentado gradualmente até 30 a 60 mg/dia, se necessário, de acordo com as alterações na concentração sérica de sódio. Em estudos aleatorizados, foi relatado um ligeiro aumento da frequência de hemorragia gastrointestinal em doentes que receberam tolvaptano em comparação com os doentes tratados com placebo. Não foram observadas diferenças na incidência de outros efeitos secundários. No entanto, deve salientar-se que foi administrado tolvaptano durante um período de 1 mês e os dados de segurança a longo prazo para a utilização deste fármaco ainda são muito limitados. São claramente necessários estudos controlados com placebo a longo prazo em doentes com cirrose tratados com tolvaptano. Não foi feita nenhuma avaliação prospetiva da eficácia e segurança do conivaptano em doentes com cirrose e hiponatremia.

Como discutido previamente, um estudo de fase 3 aleatorizado, controlado por placebo, em dupla ocultação, que comparou a eficácia do tratamento a longo prazo com satavaptano em combinação com diuréticos destinados a prevenir a recidiva de ascite em doentes com cirrose após PGV, mostrou um aumento da frequência de complicações e redução da sobrevivência em doentes que receberam satavaptano, em comparação com aqueles que receberam placebo [104].

Recomendações É importante diferenciar hiponatremia hipovolêmica de hipervolêmica. A hiponatremia hipovolêmica é caracterizada por baixas concentrações séricas de sódio na ausência de ascite e edema, e geralmente ocorre depois de um balanço negativo de sódio prolongado com uma grande perda de líquido extracelular. O tratamento consiste na administração de soro fisiológico e no tratamento da causa (normalmente interrupção dos diuréticos) (Nível A1).

A restrição hídrica em 1000 ml/dia é eficaz no aumento da concentração sérica de sódio apenas numa minoria de doentes com hiponatremia hipervolêmica, mas pode ser eficaz na prevenção de uma nova redução dos níveis séricos de

sódio (Nível A1).

Não há dados que sustentem o uso de soro fisiológico ou de solução salina hipertônica no tratamento de hiponatremia hipervolêmica (Nível A1). A administração de albumina pode ser eficaz, mas os dados são muito limitados para sustentar o seu uso atualmente (Nível B2).

O tratamento com vaptanos pode ser considerado em doentes com hiponatremia hipervolêmica grave (<125 mmol/L). O uso de tolvaptano é autorizado em alguns países para tratamento oral. O uso de conivaptano é autorizado apenas em alguns países para tratamento endovenoso a curto prazo. O tratamento com tolvaptano deve ser iniciado no hospital e a dose deverá ser ajustada até se alcançar um aumento lento do sódio sérico. O sódio sérico deverá ser cuidadosamente monitorizado, nomeadamente durante os primeiros dias de tratamento e sempre que é aumentada a dose do fármaco. Deve evitar-se um aumento rápido na concentração sérica de sódio ($>8-10$ mmol/dia) para prevenir a ocorrência de síndrome de desmielinização osmótica. A restrição hídrica e a administração de soro fisiológico não devem ser utilizados em combinação com os vaptanos, para evitar um aumento muito rápido da concentração sérica de sódio. Os doentes podem receber alta após estabilidade dos níveis séricos de sódio, quando já não é necessário aumento adicional da dose do fármaco. Deve evitar-se o tratamento simultâneo com fármacos que sejam potentes inibidores ou indutores de CYP3A. Desconhece-se a duração ideal do tratamento com vaptanos. A sua segurança só foi estabelecida para tratamentos a curto prazo (1 mês) (Nível B1).

5. Síndrome hepatorenal

5.1. Definição e diagnóstico da síndrome hepatorenal

Síndrome hepatorenal (SHR) é definido pela ocorrência de insuficiência renal num doente com doença hepática avançada, na ausência de uma causa detetável para a insuficiência renal [56]. Assim, o diagnóstico é essencialmente de exclusão de outras causas de insuficiência renal. Em 1994, o Internacional Ascites Club definiu os principais critérios para o diagnóstico de SHR e dividiu os casos de SHR em tipo 1 e tipo 2 [56]. Estes foram alterados em 2007 [192]. Os novos critérios de diagnóstico são apresentados na Tabela 8. Surgiram vários conceitos novos desde a primeira definição e publicação dos critérios para SHR em 1996 [56]. Estes dizem que a vasodilatação ocorre principalmente no leito arterial esplâncnico, o débito cardíaco em doentes com SHR pode ser baixo ou normal (raramente alto), mas insuficiente para as necessidades do doente, que o fator mais importante que desencadeia o SHR de tipo 1 é a infeção bacteriana, e que a função renal pode ser melhorada com terapêutica médica [192].

Existem 2 tipos de SHR. SHR tipo 1 consiste numa insuficiência renal aguda rapidamente progressiva que frequentemente se desenvolve em relação temporal com um fator desencadeante de deterioração da função hepática em conjunto com a deterioração de função de outro órgão. Ocorre habitualmente na hepatite aguda alcoólica ou em doentes com cirrose em fase terminal, na sequência de um insulto séptico, como a PBE, embora, em alguns doentes, possa ocorrer na ausência de qualquer factor desencadeante conhecido. Por convensão,

o SHR tipo 1 só é diagnosticado quando a creatinina sérica aumenta acima de 100% do valor basal para um nível final superior a 2,5 mg/dL (221 μ mol/L). O SHR tipo 2 ocorre em doentes com ascite refratária em que existe um grau estável mas moderado de insuficiência renal funcional, muitas vezes associado à retenção ávida de sódio. Os doentes com SHR tipo 2 podem eventualmente desenvolver SHR tipo 1 espontaneamente ou na sequência de um evento precipitante, como PBE [56]. Recentemente, o grupo ADQI (Acute Dialysis Quality Initiative) renomeou a insuficiência renal aguda como lesão renal aguda (AKI) [193]. No entanto, a aplicabilidade e utilidade da classificação de AKI em doentes com cirrose requer uma avaliação completa em estudos prospetivos.

Recomendações É importante para o diagnóstico de SHR identificar outras causas conhecidas de insuficiência renal na cirrose tão cedo quanto possível. As causas de insuficiência renal na cirrose que devem ser excluídas antes do diagnóstico de SHR incluem: hipovolemia, choque, doenças parenquimatosas renais e o uso concomitante de medicação nefrotóxica. Deverá suspeitar-se de doenças parenquimatosas renais se houver proteinúria ou micro-hematúria significativas, ou se a ecografia renal demonstrar anormalidades no tamanho dos rins. A biópsia renal é importante nestes doentes para ajudar a planear o tratamento futuro, incluindo a eventual necessidade de transplante combinado de fígado-rim (Nível B1).

O diagnóstico de SHR deve ser feito pela demonstração de um aumento significativo da creatinina sérica, excluindo outras causas conhecidas de insuficiência renal. Para fins terapêuticos, o SHR é normalmente diagnosticado apenas quando há um aumento de creatinina sérica >133 μ mol/L (1,5 mg/dl). Uma medição regular da creatinina sérica ao longo do tempo, particularmente em doentes hospitalizados, é útil para a identificação precoce de SHR (Nível B1).

O SHR é classificado em dois tipos: SHR tipo 1, caracterizado por uma rápida e progressiva disfunção renal (aumento da creatinina sérica igual ou superior a 100% em relação ao valor basal até um valor superior a 2,5 mg/dl em menos de 2 semanas); e SHR tipo 2, caracterizado por uma disfunção renal estável ou pouco progressiva (Nível A1).

5.2. Fisiopatologia da síndrome hepatorenal

Há quatro fatores envolvidos na patogénese do SHR. Estes são (1) o desenvolvimento de vasodilatação esplâncnica, que provoca uma redução no volume de sangue arterial efetivo e uma diminuição na pressão arterial média. (2) A ativação do sistema nervoso simpático e do sistema renina-angiotensina-aldosterona, que provoca vasoconstricção renal e uma mudança na curva de autorregulação renal [194], o que torna o fluxo sanguíneo renal muito mais sensível a alterações na pressão arterial média. (3) A deterioração da função cardíaca, pelo desenvolvimento de cardiomiopatia cirrótica, o que leva a uma limitação do aumento compensatório do débito cardíaco, secundário à vasodilatação. (4) O aumento da síntese de vários mediadores vasoativos, que podem afetar o fluxo sanguíneo renal ou a hemodinâmica da microcirculação glomerular, como os cisteinil-leucotrienos, o tromboxano A₂, os isoprostanos-F₂ e a endotelina-1; no entanto, o papel desses

Recomendações de Orientação Clínica

fatores na patogênese do SHR permanece desconhecido. A extensa discussão da fisiopatologia do SHR está fora do âmbito destas recomendações de orientação e poderá ser encontrada noutras publicações [165,195,196].

5.3. Fatores de risco e prognóstico da síndrome hepatorenal

O desenvolvimento de infecções bacterianas, particularmente PBE, é o fator de risco mais importante para o SHR [121,127,197,198]. O SHR desenvolve-se em aproximadamente 30% dos doentes que desenvolvem PBE [121]. O tratamento da PBE com infusão de albumina em conjunto com antibioterapia, reduz o risco de desenvolvimento de SHR e melhora a sobrevida [121]. O prognóstico do SHR continua a ser mau, com um tempo médio de sobrevida de todos os doentes com SHR de aproximadamente 3 meses [195,199]. Altos scores de MELD e o SHR tipo 1 estão associados a um mau prognóstico. A sobrevida média dos doentes com SHR tipo 1 não tratados é de aproximadamente um mês [200].

5.4. Abordagem da síndrome hepatorenal

5.4.1. Medidas gerais

Todos os comentários feitos nestas recomendações de orientação dizem respeito ao SHR tipo 1, a menos que especificado o contrário. Uma vez diagnosticado, o tratamento deve ser iniciado precocemente, a fim de impedir a progressão da insuficiência renal. Medidas gerais de suporte incluem a monitorização cuidadosa dos sinais vitais, monitorização das provas hepáticas renais, e avaliação clínica frequente, bem como tratamento das complicações concomitantes da cirrose. Deve evitar-se uma administração excessiva de fluidos para impedir a sobrecarga de líquidos e o desenvolvimento/progressão de hiponatremia dilucional. Não devem ser administrados diuréticos poupadores de potássio por causa do risco de hipercalemia grave

Recomendações Monitorização: Os doentes com SHR tipo 1 devem ser cuidadosamente monitorizados. Os parâmetros a serem monitorizados incluem o débito urinário, o balanço hídrico e a pressão arterial, bem como os sinais vitais gerais. Idealmente, a pressão venosa central deve ser monitorizada para ajudar a otimizar a reposição de fluidos e evitar a sobrecarga de volume. Geralmente os doentes são tratados de forma mais adequada em unidades de cuidados intensivos ou semi-intensivos (Nível A1).

Vigilância de sépsis: As infecções bacterianas devem ser identificadas precocemente, por hemocultura, urocultura e cultura de líquido ascítico, e tratadas com antibióticos. Os doentes que não têm sinais de infecção devem manter a antibioterapia profilática, se prescrita previamente. Não existem dados sobre a utilização empírica de antibióticos na infecção não comprovada em doentes que se apresentam com SHR tipo 1 (Nível C1).

Uso de betabloqueantes: Não existem dados sobre se é melhor parar ou continuar os betabloqueantes em doentes com SHR tipo 1 que estão a tomar estes medicamentos para a profilaxia de rotura de varizes (Nível C1).

Uso de paracentese: Há poucos dados sobre a utilização de paracentese em doentes com SHR tipo 1. No entanto, se os

doentes tiverem ascite sob tensão, a paracentese de grande volume com administração de albumina é útil no alívio do desconforto (Nível B1).

Uso de diuréticos: Todos os diuréticos devem ser interrompidos no momento da avaliação inicial e de diagnóstico de SHR. Não existem dados que suportem o uso de furosemida em doentes com SHR tipo 1. No entanto, a furosemida poderá ser útil para manter a produção de urina e tratar a sobrecarga de volume central, quando presente. A espirolactona é contraindicada devido ao alto risco de hipercalemia com risco de vida (Nível A1).

5.4.2. Terapêuticas específicas

Farmacoterapia Atualmente, o método mais eficaz disponível é a administração de medicação vasoconstritora. Entre os vasoconstritores utilizados, aqueles que têm sido mais amplamente investigados são os análogos da vasopressina, particularmente a terlipressina [195,201-209]. A fundamentação para o uso de análogos da vasopressina no SHR é a melhoria da marcada disfunção circulatória, causando uma vasoconstrição do leito vascular esplâncnico extremamente dilatado e aumentando a pressão arterial [210,211]. Um grande número de estudos, aleatorizados e não aleatorizados, mostraram que a terlipressina melhora a função renal em doentes com SHR tipo 1. O tratamento é eficaz em aproximadamente 40-50% dos doentes (revisto em [195,210]). Não há posologia nem dose padronizada para a administração de terlipressina devido à falta de estudos que avaliem a dose ideal. Geralmente inicia-se a terlipressina com uma dose de 1 mg/4-6 h, aumentando até um máximo de 2 mg/4-6 h, se não houver redução da creatinina sérica em pelo menos 25% em comparação com o valor basal no dia 3 de terapêutica. Mantém-se o tratamento até que a creatinina sérica tenha diminuído abaixo de 1,5 mg/dL (133 µmol/L), geralmente até cerca de 1-1,2 mg/dl (88-106 µmol/L). Habitualmente, a resposta à terapêutica é caracterizada por uma redução lenta e progressiva da creatinina sérica (abaixo de 1,5 mg/dl-133 µmol/L) e por um aumento da pressão arterial, do débito urinário e da concentração sérica de sódio. O tempo médio de resposta é de 14 dias e, habitualmente, depende da creatinina prévia aotratamento; em doentes com valor basal mais baixo de creatinina, o tempo de resposta é mais curto [212]. Níveis séricos de bilirrubina inferiores a 10 mg/dL antes do tratamento e o aumento da pressão arterial média >5 mm Hg ao dia 3 de tratamento associam-se a uma alta probabilidade de resposta à terapêutica [212]. A recidiva, após a interrupção da terapêutica, é incomum e um novo tratamento com terlipressina é geralmente eficaz. Os efeitos secundários mais frequentes do tratamento são complicações cardiovasculares ou isquémicas, que têm sido registadas numa média de 12% dos doentes tratados [195,210]. É importante sublinhar que a maioria dos estudos excluiu doentes com doenças cardiovasculares ou isquémicas graves conhecidas. Na maioria dos estudos, a terlipressina foi dada em combinação com albumina (1 g/kg no dia 1, seguido de 40 g/dia) para melhorar a eficácia do tratamento sobre a função circulatória [213].

Alguns estudos mostram que o tratamento com terlipressina melhora a sobrevida, embora outros não o indiquem. Uma

revisão sistemática recente de estudos aleatorizados que usaram terlipressina, bem como outros vasoconstritores, demonstrou que o tratamento com terlipressina está associado a um aumento da sobrevida a curto prazo [214]. A maioria dos ensaios clínicos sobre o uso de terlipressina excluiu doentes com sépsis. Desconhece-se a eficácia da terlipressina no tratamento de SHR com sépsis concomitante. Finalmente, o tratamento com terlipressina em doentes com SHR tipo 2 também está associado a uma melhoria da função renal [209,215]. No entanto, a informação existente ainda é limitada no que toca à utilização de terlipressina nestes doentes.

Além dos análogos da vasopressina, outros vasoconstritores que têm sido utilizados na abordagem de SHR tipo 1 incluem a noradrenalina e a midodrina mais octreótido, ambos em combinação com albumina. A midodrina é administrada por via oral em doses a partir de 2,5 até 75 mg/8 h e o octreótido em doses de 100 µg/8 h por via subcutânea, com um aumento de 12,5 mg/8 h e 200 µg/8 h, respetivamente, se não houver melhoria na função renal. Embora tenha sido demonstrado que esta abordagem melhora a função renal, o número de doentes reportados que usaram esta terapêutica é muito pequeno [216,217]. A noradrenalina (0,5-3 mg/h) é administrada em perfusão contínua, e a dose é aumentada para obter um aumento da pressão arterial e também melhoria da função renal em doentes com SHR tipo 1 [218].

Infelizmente, o número de doentes tratados com noradrenalina também é baixo e não foram feitos estudos comparativos aleatorizados com um grupo controlo de doentes que não tenha recebido qualquer terapêutica vasoconstritora, para avaliar a sua eficácia.

Há poucos estudos sobre a prevenção do SHR. Num estudo aleatorizado em dupla ocultação, o tratamento a curto prazo (4 semanas) com pentoxifilina (400 mg três vezes por dia) mostrou que pode impedir o desenvolvimento de SHR em doentes com hepatite alcoólica grave [219]. Num estudo mais recente, o tratamento a longo prazo com pentoxifilina não se associou a um aumento na sobrevida, mas reduziu a frequência de algumas complicações da cirrose, incluindo a insuficiência renal, embora não fosse este o objetivo primário de avaliação do estudo [220]. São necessários mais estudos para avaliar a utilidade da pentoxifilina na prevenção do SHR em doentes com cirrose. Por fim, como indicado anteriormente, um estudo aleatorizado em dupla ocultação mostrou que a norfloxacin (400 mg/dia) reduziu a incidência de SHR na cirrose avançada [156].

5.4.2.1. Shunts portossistêmicos intra-hepáticos transjugulares. Foi reportado que os shunts portossistêmicos intra-hepáticos transjugulares (TIPS) melhoram a função renal em doentes com SHR tipo 1 [77,221]. No entanto, a aplicabilidade dos TIPS neste cenário é muito limitada, porque muitos destes doentes têm contraindicações para TIPS. São necessários mais estudos para avaliar o uso dos TIPS em doentes com SHR tipo 1. Também se demonstrou que os TIPS melhoram a função renal e o controlo da ascite em doentes com SHR tipo 2 [90]. No entanto, os TIPS não foram especificamente comparados com a terapêutica médica recomendada para estes doentes.

5.4.2.2. Terapêutica de substituição renal. Tanto a hemodiálise

como a hemofiltração venosa contínua têm sido usadas para tratar doentes com SHR tipo 1 [222,223]. No entanto, a informação publicada é muito escassa e, na maioria dos estudos com SHR tipo 1 não houve diferenciação dos doentes com outras causas de insuficiência renal. Além disso, até agora não há estudos comparativos entre a terapêutica de substituição renal e outros métodos de tratamento, tais como medicação vasoconstritora. Em doentes com SHR tipo 1, especialmente em estadios precoces, não é frequente encontrar circunstâncias que exijam um tratamento imediato com terapêutica de substituição renal, como hipercaliemia grave, acidose metabólica e sobrecarga de volume. Existem relatos isolados e um pequeno estudo aleatorizado, que sugerem que os denominados sistemas artificiais de suporte hepático, quer o sistema de recirculação adsorvente molecular (MARS), quer o Prometheus, podem ter efeitos benéficos em doentes com SHR de tipo 1 [224,225]. No entanto, estas abordagens ainda devem ser consideradas investigacionais até mais dados estarem disponíveis.

5.4.2.3. Transplante hepático. O transplante hepático é o tratamento recomendado tanto para o SHR tipo 1 como tipo 2, com taxas de sobrevida de aproximadamente 65% no SHR tipo 1 [226]. A taxa de sobrevida inferior em comparação com doentes com cirrose sem SHR deve-se ao facto de que a insuficiência renal é um importante preditor de mau prognóstico após o transplante. Além disso, os doentes com SHR tipo 1 têm uma elevada taxa de mortalidade em lista de transplante e, idealmente, deve ser-lhes dada prioridade para transplante. Não parece haver nenhuma vantagem em utilizar o transplante combinado de fígado-rim em relação ao transplante hepático isolado em doentes com SHR, com a possível exceção daqueles doentes que estiveram sob terapêutica prolongada de suporte renal (>12 semanas) [227,228].

Apesar de não ter sido estudado prospectivamente, o tratamento do SHR antes do transplante (i.e., com vasoconstritores) pode melhorar os resultados após transplante [229]. A redução dos níveis de creatinina sérica após tratamento e a diminuição correspondente na pontuação do MELD não devem alterar a decisão de realizar o transplante hepático, uma vez que o prognóstico após a recuperação do SHR tipo 1 se mantém mau.

Recomendações Abordagem da síndrome hepatorenal tipo 1

Terapêutica farmacológica síndrome hepatorenal tipo 1: a terlipressina (1 mg/4-6 h bólus endovenoso) em combinação com albumina deve ser considerada o agente de primeira linha para o tratamento do SHR tipo 1. O objetivo da terapêutica é melhorar a função renal o suficiente para diminuir a creatinina sérica para menos de 133 µmol/L (1,5 mg/dl) (resposta completa). Se a creatinina sérica não diminuir pelo menos 25% ao fim de 3 dias, a dose de terlipressina deve ser aumentada de um modo gradual até um máximo de 2 mg/4 h. Para os doentes com resposta parcial (creatinina não diminui <133 µmol/L) ou naqueles doentes em que não há diminuição da creatinina sérica, o tratamento deve ser descontinuado no prazo de 14 dias (Nível A1).

As contraindicações para a terapêutica com terlipressina

Recomendações de Orientação Clínica

incluem as doenças cardiovasculares isquêmicas. Os doentes medicados com terlipressina devem ser cuidadosamente monitorizados para detectar arritmias cardíacas ou sinais de isquemia esplâncica ou digital, e sobrecarga de fluidos, e o tratamento deverá ser modificado ou interrompido em conformidade. A recidiva de SHR tipo 1 após a descontinuação da terapêutica com terlipressina é relativamente incomum. O tratamento com terlipressina deve ser repetido e é frequentemente bem-sucedido (Nível A1).

Potenciais terapêuticas alternativas para terlipressina incluem noradrenalina ou midodrina mais octreótido, ambas em associação com albumina, embora a informação sobre esta medicação em doentes com SHR tipo 1 seja muito limitada (Nível B1).

Terapêutica não-farmacológica para o síndrome hepatorenal tipo 1: Embora a inserção de TIPS possa melhorar a função renal em alguns doentes, não há dados suficientes para apoiar o uso de TIPS no tratamento de doentes com SHR tipo 1.

A terapêutica de substituição renal pode ser útil em doentes que não respondam à terapêutica vasoconstritora, e que preencham os critérios para terapêutica de suporte renal. Os dados existentes sobre sistemas artificiais de suporte hepático são muito limitados, e são necessários mais estudos antes de se poder recomendar a sua utilização na prática clínica (Nível B1).

Abordagem do síndrome hepatorenal tipo 2

A terlipressina, combinada com albumina, é eficaz em 60-70% dos doentes com SHR tipo 2. Não há dados suficientes em relação ao impacto deste tratamento no clínico (Nível B1).

Transplante hepático

O transplante hepático é o melhor tratamento tanto para o SHR tipo 1 como para o tipo 2. O SHR deve ser tratado antes do transplante hepático, uma vez que o tratamento pode melhorar os resultados pós-transplante hepático (Nível A1).

Doentes com SHR que respondam à terapêutica vasopressora devem ser tratados apenas com transplante hepático.

Doentes com SHR que não respondam à terapêutica vasopressora e que necessitem de suporte renal geralmente devem ser tratados apenas com transplante hepático, já que a maioria irá conseguir uma recuperação da função renal após o transplante hepático. Há um subgrupo de doentes que necessitam de suporte renal prolongado (>12 semanas), e é este grupo que deve ser considerado para transplante combinado de fígado e rim (Nível B2).

A prevenção da síndrome hepatorenal

Os doentes que se apresentam com PBE devem ser tratados com albumina endovenosa, uma vez que foi demonstrado que esta diminui a incidência de SHR e melhora a sobrevida (Nível A1).

Alguns dados sugerem que o tratamento com pentoxifili-

na diminui a incidência de SHR em doentes com hepatite aguda alcoólica e cirrose em estadio avançado, e que o tratamento com norfloxacin diminui a incidência de SHR na cirrose em estadio avançado, respetivamente. São necessários mais estudos (Nível B2).

Agradecimento

Os autores gostariam de agradecer a Nicki van Berckel pelo seu excelente trabalho na preparação do manuscrito.

Conflito de interesses: Kevin Moore recebeu uma bolsa/apoio financeiro da parte da Olsuka. Trabalhou como consultor para a empresa e foi pago pelos seus serviços de consultoria.

Referências:

- [1] Ginès P, Quintero E, Arroyo V, et al. Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. *Hepatology* 1987;7:122-128.
- [2] Ripoll C, Groszmann R, Garcia-Tsao G, et al. Hepatic venous gradient predicts clinical decompensation in patients with compensated cirrhosis. *Gastroenterology* 2007;133:481-488.
- [3] Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, et al. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* 1988;8:1151-1157.
- [4] Møller S, Henriksen JH. The systemic circulation in cirrhosis. In: Ginès P, Arroyo V, Rodés J, Schrier RW, editors. *Ascites and renal dysfunction in liver disease*. Malden: Blackwell; 2005. p. 139-155.
- [5] Henriksen JH, Møller S. Alterations of hepatic and splanchnic microvascular exchange in cirrhosis: local factors in the formation of ascites. In: Ginès P, Arroyo V, Rodés J, Schrier RW, editors. *Ascites and renal dysfunction in liver disease*. Malden: Blackwell; 2005. p. 174-185.
- [6] Tandon P, Garcia-Tsao G. Bacterial infections, sepsis, and multiorgan failure in cirrhosis. *Semin Liver Dis* 2008;28:26-42.
- [7] Guevara M, Cárdenas A, Uriz J, Ginès P. Prognosis in patients with cirrhosis and ascites. In: Ginès P, Arroyo V, Rodés J, Schrier RW, editors. *Ascites and renal dysfunction in liver disease: pathogenesis, diagnosis and treatment*. Malden: Blackwell; 2005. p. 260-270.
- [8] Runyon BAPractice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). Management of adult patients with ascites due to cirrhosis. *Hepatology* 2004;39:841-855.
- [9] Runyon BA, Montano AA, Akriviadis EA, et al. The serum-ascites albumin gradient is superior to the exudate-transudate concept in the differential diagnosis of ascites. *Ann Intern Med* 1992;117:215-220.
- [10] Rimola A, Gracia-Tsao G, Navasa M, et al. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. *International Ascites Club. J Hepatol* 2000;32:142-153.
- [11] Moore KP, Wong F, Ginès P, et al. The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the International Ascites Club. *Hepatology* 2003;38:258-266.
- [12] Llach J, Ginès P, Arroyo V, et al. Prognostic value of arterial pressure, endogenous vasoactive systems and renal function in cirrhotic patients admitted to the hospital for the treatment of ascites. *Gastroenterology* 1988;94:482-487.
- [13] Caregaro L, Menon F, Angeli P, et al. Limitations of serum creatinine level and creatinine clearance as filtration markers in cirrhosis. *Arch Intern Med* 1994;154:201-205.
- [14] Heuman DM, Abou-assi SG, Habib A, et al. Persistent ascites and low sodium identify patients with cirrhosis and low MELD score who are at high risk for early death. *Hepatology* 2004;40:802-810.
- [15] Ring-Larsen H, Henriksen JH, Wilken C, et al. Diuretic treatment in decompensated cirrhosis and congestive heart failure: effect of posture. *Br Med J* 1986;292:1351-1353.
- [16] Gatta A, Angeli P, Caregaro L, Menon F, Sacerdoti D, Merkel C. A pathophysiological interpretation of unresponsiveness to spironolactone in a stepped-care approach to the diuretic treatment of ascites in nonazotemic cirrhotic patients with ascites. *Hepatology* 1991;14:231-236.
- [17] Bernardi M, Laffi G, Salvagnini M, et al. Efficacy and safety of the stepped care medical treatment of ascites in liver cirrhosis: a randomized controlled clinical trial comparing two diets with different sodium content. *Liver* 1993;13:156-162.

- [18] Gauthier A, Levy VG, Quinton A. Salt or not salt in the treatment of cirrhotic ascites: a randomized study. *Gut* 1986;27:705–709.
- [19] Angeli P, Gatta A, Caregari L, et al. Tubular site of renal sodium retention in ascitic liver cirrhosis evaluated by lithium clearance. *Eur J Clin Invest* 1990;20:111–117.
- [20] Angeli P, De Bei E, Dalla Pria M, et al. Effects of amiloride on renal lithium handling in nonazotemic ascitic cirrhotic patients with avid sodium retention. *Hepatology* 1992;15:651–654.
- [21] Bernardi M, Servadei D, Trevisani F, et al. Importance of plasma aldosterone concentration on natriuretic effect of spironolactone in patients with liver cirrhosis and ascites. *Digestion* 1985;31:189–193.
- [22] Pérez-Ayuso RM, Arroyo V, Planas R, et al. Randomized comparative study of efficacy of furosemide versus spironolactone in nonazotemic cirrhosis with ascites. *Gastroenterology* 1984;84:961–968.
- [23] Angeli P, Dalla Pria M, De Bei E, et al. Randomized clinical study of the efficacy of amiloride and potassium canrenoate in nonazotemic cirrhotic patients with ascites. *Hepatology* 1994;19:72–79.
- [24] Angeli P, Fasolato S, Mazza E, et al. Combined versus sequential diuretic treatment of ascites in nonazotemic patients with cirrhosis: results of an open randomized clinical trial. *Gut* 2010;59:98–104.
- [25] Santos J, Planas R, Pardo A, et al. Spironolactone alone or in combination with furosemide in the treatment of moderate ascites in nonazotemic cirrhosis. A randomized comparative study of efficacy and safety. *J Hepatol* 2003;39:187–192.
- [26] Bernardi M. Optimum use of diuretics in managing ascites in patients with cirrhosis. *Gut* 2010;59:10–11.
- [27] Shear LS, Ching S, Gabuzda GJ. Compartmentalization of ascites and edema in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1970;282:1391–1395.
- [28] Marchesini G, Bianchi GP, Amodio P, et al. Factors associated with poor health-related quality of life of patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2001;120:170–178.
- [29] Angeli P, Albino G, Carraro P, et al. Cirrhosis and muscle cramps: evidence of a causal relationship. *Hepatology* 1996;23:264–273.
- [30] Ginès P, Arroyo V, Quintero E, et al. Comparison of paracentesis and diuretics in the treatment of cirrhotics with tense ascites. Results of a randomized study. *Gastroenterology* 1987;92:234–241.
- [31] Ginès P, Tito LV, Arroyo V, et al. Randomized comparative study of therapeutic paracentesis with and without intravenous albumin in cirrhosis. *Gastroenterology* 1988;94:1493–1502.
- [32] Salerno F, Badalamenti S, Incerti P, et al. Repeated paracentesis and i.v. albumin infusion to treat “tense ascites” in cirrhotic patients: a safe alternative therapy. *J Hepatol* 1987;5:102–108.
- [33] Fassio E, Terg R, Landeira G, Abecasis R, Salemne M, Podesta A, et al. Paracentesis with dextran 70 vs. paracentesis with albumin in cirrhosis with tense ascites. Results of a randomized study. *J Hepatol* 1992;14:310–316.
- [34] Acharya SK, Balwinder S, Padhee AK, et al. Large-volume paracentesis and intravenous dextran to treat tense ascites. *J Clin Gastroenterol* 1992;14:31–35.
- [35] Solà R, Vila MC, Andreu M, et al. Total paracentesis with dextran 40 vs. diuretics in the treatment of ascites in cirrhosis: a randomized controlled study. *J Hepatol* 1994;20:282–288.
- [36] Ginès A, Fernández-Esparrach G, Monescillo A, et al. Randomized controlled trial comparing albumin, dextran-70 and polygeline in cirrhotic patients with ascites treated by paracentesis. *Gastroenterology* 1996;111:1002–1010.
- [37] Pache I, Bilodeau M. Severe hemorrhage following abdominal paracentesis for ascites in patients with liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:525–529.
- [38] Pozzi M, Osculati G, Boari G, et al. Time course of circulatory and humoral effects of rapid total paracentesis in cirrhotic patients with tense, refractory ascites. *Gastroenterology* 1994;106:709–719.
- [39] Ruiz del Arbol L, Monescillo A, Jimenez W, et al. Paracentesis-induced circulatory dysfunction: mechanism and effect on hepatic hemodynamics in cirrhosis. *Gastroenterology* 1997;113:579–586.
- [40] Sola-Vera J, Miñana J, Ricart E, et al. Randomized trial comparing albumin and saline in the prevention of paracentesis-induced circulatory dysfunction in cirrhotic patients with ascites. *Hepatology* 2003;37: 1147–1153.
- [41] Moreau R, Valla DC, Durand-Zaleski I, et al. Comparison of outcome in patients with cirrhosis and ascites following treatment with albumin or a synthetic colloid: a randomised controlled pilot trial. *Liver Int* 2006;26: 46–54.
- [42] Panos MZ, Moore K, Vlavianos P, Chambers JB, Anderson JV, et al. Single, total paracentesis for tense ascites: sequential hemodynamic changes and right atrial size. *Hepatology* 1990;11:662–667.
- [43] Brunkhorst FM, Angel C, Bloos F, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008;358:125–139.
- [44] Christidis C, Mal F, Ramos J, et al. Worsening of hepatic dysfunction as a consequence of repeated hydroxyethylstarch infusions. *J Hepatol* 2001;35:726–732.
- [45] Fernández-Esparrach G, Guevara M, Sort P, et al. Diuretic requirements after therapeutic paracentesis in non-azotemic patients with cirrhosis. A randomized double-blind trial of spironolactone versus placebo. *J Hepatol* 1997;26:614–620.
- [46] Lin CH, Shih FY, Ma MH, Chiang WC, Yang CW, Ko PC. Should bleeding tendency deter abdominal paracentesis? *Dig Liver Dis* 2005;37:946–951.
- [47] Boyer TD, Reynolds TB. Effect of indomethacin and prostaglandin A1 on renal function and plasma renin activity in alcoholic liver disease. *Gastroenterology* 1979;77:215–222.
- [48] Clària J, Kent JD, Lopez-Parra M, et al. Effects of celecoxib and naproxen on renal function in nonazotemic patients with cirrhosis and ascites. *Hepatology* 2005;41:579–587.
- [49] Pariente EA, Bataille C, Bercoff E, Lebrec D. Acute effects of captopril on systemic and renal hemodynamics and on renal function in cirrhotic patients with ascites. *Gastroenterology* 1985;88:1255–1259.
- [50] Gentilini P, Romanelli RG, La Villa G, et al. Effects of low-dose captopril on renal haemodynamics and function in patients with cirrhosis of the liver. *Gastroenterology* 1993;104:588–594.
- [51] Albillos A, Lledo JL, Rossi I, et al. Continuous prazosin administration in cirrhotic patients: effects on portal hemodynamics and on liver and renal function. *Gastroenterology* 1995;109:1257–1265.
- [52] Llach J, Ginès P, Arroyo V, et al. Effect of dipyrindamole on kidney function in cirrhosis. *Hepatology* 1993;17:59–64.
- [53] Cabrera J, Arroyo V, Ballesta AM, et al. Aminoglycoside nephrotoxicity in cirrhosis. Value of urinary beta 2-microglobulin to discriminate functional renal failure from acute tubular damage. *Gastroenterology* 1982;82:97–105.
- [54] Haupel H, Bynum GD, Zamora E, El-Serag HB. Risk factors for the development of renal dysfunction in hospitalized patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2206–2210.
- [55] Guevara M, Fernández-Esparrach G, Alessandria C, et al. Effects of contrast media on renal function in patients with cirrhosis: a prospective study. *Hepatology* 2004;40:646–651.
- [56] Arroyo V, Ginès P, Gerbes AL, Dudley FJ, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 1996;23:164–176.
- [57] Salerno F, Borroni G, Moser P, Badalamenti S, Cassara L, Maggi A, et al. Survival and prognostic factors of cirrhotic patients with ascites: a study of 134 outpatients. *Am J Gastroenterol* 1993;88:514–519.
- [58] Guardiola J, Baliellas C, Xiol X, Fernandez EG, Ginès P, Ventura P, et al. External validation of a prognostic model for predicting survival of cirrhotic patients with refractory ascites. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2374–2378.
- [59] Moreau R, Deleuge P, Pessione F, Hillaire S, Durand F, Lebrec D, et al. Clinical characteristics and outcome of patients with cirrhosis and refractory ascites. *Liver Int* 2004;24:457–464.
- [60] Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001;33:464–470.
- [61] Durand F, Valla D. Assessment of prognosis in cirrhosis. *Semin Liver Dis* 2008;28:110–122.
- [62] Silberhumer GR, Hetz H, Rasoul-Rockenschau S, et al. Is MELD score sufficient to predict not only death on waiting list, but also post-transplant survival? *Transpl Int* 2006;19:275–281.
- [63] O’Leary JG, Lepe R, Davis GL. Indications for liver transplantation. *Gastroenterology* 2008;134:1764–1766.
- [64] Kim WR, Biggins SW, Krmers WK, et al. Hyponatremia and mortality among patients on the liver transplant waiting list. *N Engl J Med* 2008;359: 1018–1026.
- [65] Luca A, Angermayr B, Bertolini G, et al. An integrated MELD model including serum sodium and age improves the prediction of early mortality in patients with cirrhosis. *Liver Transpl* 2007;13:1174–1180.
- [66] Moore KP, Aithal GP. Guidelines on the management of ascites in cirrhosis. *Gut* 2006;55:vi1–vi12.
- [67] Boyer TD, Haskal ZJ. The role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the management of portal hypertension. *Hepatology* 2005;41:386–400.
- [68] Ochs A, Rossle M, Haag K, Hauenstein KH, Deibert P, Siegerstetter V, et al. The transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt procedure for

Recomendações de Orientação Clínica

- refractory ascites. *N Engl J Med* 1995;332:1192–1197.
- [69] Wong F, Sniderman K, Liu P, Allidina Y, Sherman M, Blendis L. Transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt: effects on hemodynamics and sodium homeostasis in cirrhosis and refractory ascites. *Ann Intern Med* 1995;122:816–822.
- [70] Sanyal AJ, Freedman AM, Luketic VA, Purdum PP, Shiffman ML, Dimeo J, et al. The natural history of portal hypertension after transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Gastroenterology* 1997;112:889–898.
- [71] Quiroga J, Sangro B, Nunez M, Bilbao I, Longo J, Garcia-Villarreal L, et al. Transjugular intrahepatic portal-systemic shunt in the treatment of refractory ascites: effect on clinical, renal, humoral, and hemodynamic parameters. *Hepatology* 1995;21:986–994.
- [72] Colombato LA, Spahr L, Martinet JP, Dufresne MP, Lafortune M, Fenyves D, et al. Haemodynamic adaptation two months after transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) in cirrhotic patients. *Gut* 1996;39:600–604.
- [73] Huonker M, Schumacher YO, Ochs A, Sorichter S, Keul J, Rössle M. Cardiac function and haemodynamics in alcoholic cirrhosis and effects of the transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt. *Gut* 1999;44:743–748.
- [74] Merli M, Valeriano V, Funaro S, Attili AF, Masini A, Efrati C, et al. Modifications of cardiac function in cirrhotic patients treated with transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS). *Am J Gastroenterol* 2002;97:142–148.
- [75] Lotterer E, Wengert A, Fleig WE. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt: short-term and long-term effects on hepatic and systemic hemodynamics in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1999;29:632–639.
- [76] Wong F, Sniderman K, Liu P, Blendis L. The mechanism of the initial natriuresis after transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Gastroenterology* 1997;112:899–907.
- [77] Guevara M, Ginès P, Bandi JC, Gilabert R, Sort P, Jimenez W, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in hepatorenal syndrome: effects on renal function and vasoactive systems. *Hepatology* 1998;28:416–422.
- [78] Gerbes AL, Gulberg V, Waggershauser T, Holl J, Reiser M. Renal effects of transjugular intrahepatic portosystemic shunt in cirrhosis: comparison of patients with ascites, with refractory ascites, or without ascites. *Hepatology* 1998;28:683–688.
- [79] Rössle M, Ochs A, Gulberg V, Siegerstetter V, Holl J, Deibert P, et al. A comparison of paracentesis and transjugular intrahepatic portosystemic shunting in patients with ascites. *N Engl J Med* 2000;342:1701–1707.
- [80] Gülberg V, Liss I, Bilzer M, Waggershauser T, Reiser M, Gerbes AL. Improved quality of life in patients with refractory or recidivant ascites after insertion of transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Digestion* 2002;66:127–130.
- [81] Plauth M, Schutz T, Buckendahl DP, et al. Weight gain after transjugular intrahepatic portosystemic shunt is associated with improvement in body composition in malnourished patients with cirrhosis and hypermetabolism. *J Hepatol* 2004;40:228–233.
- [82] Campbell MS, Brensinger CM, Sanyal AJ, et al. Quality of life in refractory ascites: transjugular intrahepatic portal-systemic shunting versus medical therapy. *Hepatology* 2005;42:635–640.
- [83] Gur C, Ilan Y, Shibolet O. Hepatic hydrothorax: pathophysiology, diagnosis and treatment – review of the literature. *Liver Int* 2004;24:281–284.
- [84] Gordon FD, Anastopoulos HT, Crenshaw W, et al. The successful treatment of symptomatic, refractory hepatic hydrothorax with transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Hepatology* 1997;25:1366–1369.
- [85] Siegerstetter V, Deibert P, Ochs A, Olschewski M, Blum HE, Rössle M. Treatment of refractory hepatic hydrothorax with transjugular intrahepatic portosystemic shunt: long-term results in 40 patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13:529–534.
- [86] Wilputte JY, Goffette P, Zech F, Godoy-Gepert A, Geubel A. The outcome after transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) for hepatic hydrothorax is closely related to liver dysfunction: a long-term study in 28 patients. *Acta Gastroenterol Belg* 2007;70:6–10.
- [87] Riggio O, Angeloni S, Salvatori FM, De Santis A, Cerini F, Farcomeni A, et al. Incidence, natural history, and risk factors of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt with polytetrafluoroethylene-covered stent grafts. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2738–2746.
- [88] Casado M, Bosch J, Garcia-Pagan JC, Bru C, Bañares R, Bandi JC, et al. Clinical events after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: correlation with hemodynamic findings. *Gastroenterology* 1998;114:1296–1303.
- [89] Lebre D, Giuily N, Hadengue A, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts: comparison with paracentesis in patients with cirrhosis and refractory ascites: a randomized trial. *J Hepatol* 1996;25:135–144.
- [90] Ginès P, Uriz J, Calahorra B, Garcia-Tsao G, AL ET. Transjugular intrahepatic portosystemic shunting versus paracentesis plus albumin for refractory ascites in cirrhosis. *Gastroenterology* 2002;123:1839–1847.
- [91] Sanyal AJ, Genning C, Reddy KR, et al. The North American study for the treatment of refractory ascites. *Gastroenterology* 2003;124:634–641.
- [92] Salerno F, Merli M, Riggio O, et al. Randomized controlled study of TIPS versus paracentesis plus albumin in cirrhosis with severe ascites. *Hepatology* 2004;40:629–635.
- [93] Albillos A, Bañares R, Gonzalez M, Catalina MV, Molinero LM. A meta-analysis of transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus paracentesis for refractory ascites. *J Hepatol* 2005;43:990–996.
- [94] Deltenre P, Mathurin P, Dharancy S, Moreau R, Bulois P, Henrion J, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in refractory ascites: a meta-analysis. *Liver Int* 2005;25:349–356.
- [95] D'Amico G, Luca A, Morabito A, Miraglia R, D'Amico M. Uncovered transjugular intrahepatic portosystemic shunt for refractory ascites: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2005;129:1282–1293.
- [96] Saab S, Nieto JM, Lewis SK, Runyon BA. TIPS versus paracentesis for cirrhotic patients with refractory ascites. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD004889.
- [97] Salerno F, Camma C, Enea M, Rossle M, Wong F. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for refractory ascites: a meta-analysis of individual patient data. *Gastroenterology* 2007;133:825–834.
- [98] Singh V, Dheerendra PC, Singh B, et al. Midodrine versus albumin in the prevention of paracentesis-induced circulatory dysfunction in cirrhotics: a randomized pilot study. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1399–1405.
- [99] Angeli P, Volpin R, Piovano D, et al. Acute effects of the oral administration of midodrine, an alpha-adrenergic agonist, on renal hemodynamics and renal function in cirrhotic patients with ascites. *Hepatology* 1998;28:937–943.
- [100] Krag A, Møller S, Henriksen JH, Holstein-Rathlou NH, Larsen FS, Bendtsen F. Terlipressin improves renal function in patients with cirrhosis and ascites without hepatorenal syndrome. *Hepatology* 2007;46:1863–1871.
- [101] Ginès P, Wong F, Watson M, Ruiz-Del-Arbol L, Bilic A, Dobru D. Effects of satavaptan, a selective vasopressin V2 receptor antagonist, on ascites and serum sodium in cirrhosis with hyponatremia. *Hepatology* 2008;48:204–213.
- [102] Ginès P, Wong F, Watson H, Terg R, Bruha R, Zarski P, et al. Clinical trial: short term effects of combination of satavaptan, a selective vasopressin V2 receptor antagonist, and diuretics on ascites in patients with cirrhosis without hyponatremia – a randomized, double blind, placebo controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:834–845.
- [103] Wong F, Ginès P, Watson H, Horsmans Y, Angeli P, Gow P, et al. Effects of a selective vasopressin V2 receptor antagonist, satavaptan, on ascites recurrence after paracentesis in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2010;53:283–290.
- [104] Wong F, Bernardi M, Horsmans Y, Cabrijan Z, Watson H, Ginès P. Effects of satavaptan, an oral vasopressin V2 receptor antagonist, on management of ascites and morbidity in liver cirrhosis in a long-term, placebo-controlled study. *J Hepatol* 2009;50:S42–S43.
- [105] Caly WR, Strauss E. A prospective study of bacterial infections in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1993;18:353–358.
- [106] Fernández J, Navasa M, Gómez J, Colmenero J, Vila J, Arroyo V, et al. Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology* 2002;35:140–148.
- [107] Wong F, Bernardi M, Balk R, Christman B, Moreau R, Garcia-Tsao G, et al. Sepsis in cirrhosis: report on the 7th meeting of the International Ascites Club. *Gut* 2005;54:718–725.
- [108] Garcia-Tsao G. Current management of the complications of cirrhosis and portal hypertension: variceal hemorrhage, ascites, and spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 2001;120:726–748.
- [109] Noursbaum JB, Cadanel JF, Nahon P, Nguyen Khac E, Moreau R, Thévenot T, et al. Diagnostic accuracy of the Multistix 8 SG reagent strip in diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 2007;45:1275–1281.
- [110] Evans LT, Kim WR, Poterucha JJ, Kamath PS. Spontaneous bacterial peritonitis in asymptomatic outpatients with cirrhotic ascites. *Hepatology* 2003;37:897–901.
- [111] Plessier A, Denninger MA, Consigny Y, Pessione F, Francoz C, Durand F, et al. Coagulation disorders in patients with cirrhosis and severe sepsis. *Liver Int* 2003;23:440–448.
- [112] Guarnier C, Soriano G. Spontaneous bacterial peritonitis. *Semin Liver Dis* 1997;17:203–217.
- [113] Angeloni S, Nicolini G, Merli M, Nicolao F, Pinto G, Aronne T, et al. Va-

- lidation of automated blood cell counter for the determination of polymorphonuclear cell count in the ascitic fluid of cirrhotic patients with or without spontaneous bacterial peritonitis. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1844–1848.
- [114] Nguyen Khac E, Cadranet JF, Thévenot T, Nousbaum JB. Review article: utility of reagent strips in diagnosis of infected ascites in cirrhotic patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:282–288.
 - [115] Runyon BA, Hoefs JC. Culture-negative neutrocytic ascites: a variant of spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 1984;4:1209–1211.
 - [116] Terg R, Levi D, Lopez P, Rafaelli C, Rojter S, Abecasis R, et al. Analysis of clinical course and prognosis of culture-positive spontaneous bacterial peritonitis and neutrocytic ascites. Evidence of the same disease. *Dig Dis Sci* 1992;37:1499–1504.
 - [117] Xiol X, Castellví JM, Guardiola J, Sesé E, Castellote J, Perelló A, et al. Spontaneous bacterial empyema in cirrhotic patients: a prospective study. *Hepatology* 1996;23:719–723.
 - [118] Felisart J, Rimola A, Arroyo V, Pérez-Ayuso RM, Quintero E, Ginès P, et al. Cefotaxime is more effective than is ampicillin–tobramycin in cirrhotics with severe infections. *Hepatology* 1985;5:457–462.
 - [119] Rimola A, Salmerón JM, Clemente G, Rodrigo L, Obrador A, Miranda ML, et al. Two different dosages of cefotaxime in the treatment of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: results of a prospective, randomized, multicenter study. *Hepatology* 1995;21:674–679.
 - [120] Navasa M, Follo A, Llovet JM, Clemente G, Vargas V, Rimola A, et al. Randomized, comparative study of oral ofloxacin versus intravenous cefotaxime in spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 1996;111:1011–1017.
 - [121] Sort P, Navasa M, Arroyo V, Aldeguer X, Planas R, Ruiz del Arbol L, et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 1999;341:403–409.
 - [122] Ricart E, Soriano G, Novella MT, Ortiz J, Sàbat M, Kolle L, et al. Amoxicillin–clavulanic acid versus cefotaxime in the therapy of bacterial infections in cirrhotic patients. *J Hepatol* 2000;32:596–602.
 - [123] Runyon BA, McHutchison JG, Antillon MR, Akriviadis EA, Montano AA. Short-course versus long-course antibiotic treatment of spontaneous bacterial peritonitis. A randomized controlled study of 100 patients. *Gastroenterology* 1991;100:1737–1742.
 - [124] Terg R, Cobas S, Fassio E, Landeira G, Ríos B, Vasen W, et al. Oral ciprofloxacin after a short course of intravenous ciprofloxacin in the treatment of spontaneous bacterial peritonitis: results of a multicenter, randomized study. *J Hepatol* 2000;33:564–569.
 - [125] Angeli P, Guarda S, Fasolato S, Miola E, Craighero R, Piccolo F, et al. Switch therapy with ciprofloxacin vs. intravenous ceftazidime in the treatment of spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis: similar efficacy at lower cost. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23: 75–84.
 - [126] Follo A, Llovet JM, Navasa M, Planas R, Forns X, Francitorra A, et al. Renal impairment after spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors and prognosis. *Hepatology* 1994;20: 1495–1501.
 - [127] Fasolato S, Angeli P, Dallagnese L, Maresio G, Zola E, Mazza E, et al. Renal failure and bacterial infections in patients with cirrhosis: epidemiology and clinical features. *Hepatology* 2007;45:223–229.
 - [128] Navasa M, Follo A, Filella X, Jiménez W, Francitorra A, Planas R, et al. Tumor necrosis factor and interleukin-6 in spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: relationship with the development of renal impairment and mortality. *Hepatology* 1998;27:1227–1232.
 - [129] Sigal SH, Stanca CM, Fernandez J, Arroyo V, Navasa M. Restricted use of albumin for spontaneous bacterial peritonitis. *Gut* 2007;56:597–599.
 - [130] Terg R, Gadano A, Cartier M, Casciato P, Lucero R, Muñoz A, et al. Serum creatinine and bilirubin predict renal failure and mortality in patients with spontaneous bacterial peritonitis: a retrospective study. *Liver Int* 2009;29: 415–419.
 - [131] Fernández J, Monteagudo J, Bargallo X, Jiménez W, Bosch J, Arroyo V, et al. A randomized unblinded pilot study comparing albumin versus hydroxyethyl starch in spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 2005;42:627–634.
 - [132] Rimola A, Bory F, Teres J, Pérez-Ayuso RM, Arroyo V, Rodés J. Oral, nonabsorbable antibiotics prevent infection in cirrhotics with gastrointestinal hemorrhage. *Hepatology* 1985;5:463–467.
 - [133] Bleichner G, Boulanger R, Squara P, Sollet JP, Parent A. Frequency of infections in cirrhotic patients presenting with acute gastrointestinal hemorrhage. *Br J Surg* 1986;73:724–726.
 - [134] Soriano G, Guarner C, Tomas A, Villanueva C, Torras X, González D, et al. Norfloxacin prevents bacterial infection in cirrhotics with gastrointestinal hemorrhage. *Gastroenterology* 1992;103:1267–1272.
 - [135] Blaise M, Pateron D, Trinchet JC, Levacher S, Beaugrand M, Porriat JL. Systemic antibiotic therapy prevents bacterial infection in cirrhotic patients with gastrointestinal hemorrhage. *Hepatology* 1994;20:34–38.
 - [136] Bernard B, Cadranet JF, Valla D, Escolano S, Jarlier V, Opolon P. Prognostic significance of bacterial infection in bleeding cirrhotic patients: a prospective study. *Gastroenterology* 1995;108:1828–1834.
 - [137] Pauwels A, Mostefa-Kara N, Debenes B, Degoutte E, Levy VG. Systemic antibiotic prophylaxis after gastrointestinal hemorrhage in cirrhotic patients with a high risk of infection. *Hepatology* 1996;24:802–806.
 - [138] Deschenes M, Villeneuve JP. Risk factors for the development of bacterial infections in hospitalized patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2193–2197.
 - [139] Bernard B, Grange JD, Khac EN, Amiot X, Opolon P, Poynard T. Antibiotic prophylaxis for the prevention of bacterial infections in cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. *Hepatology* 1999;29: 1655–1661.
 - [140] Hsieh WJ, Lin HC, Hwang SJ, Hou MC, Lee FY, Chang FY, et al. The effect of ciprofloxacin in the prevention of bacterial infection in patients with cirrhosis after upper gastrointestinal bleeding. *Am J Gastroenterol* 1998;93:962–966.
 - [141] Hou MC, Lin HC, Liu TT, Kuo BI, Lee FY, Chang FY, et al. Antibiotic prophylaxis after endoscopic therapy prevents rebleeding in acute variceal hemorrhage: a randomized trial. *Hepatology* 2004;39:746–753.
 - [142] Goulis J, Armonis A, Patch D, Sabin C, Greenslade L, Burroughs AK. Bacterial infection is independently associated with failure to control bleeding in cirrhotic patients with gastrointestinal hemorrhage. *Hepatology* 1998;27:1207–1212.
 - [143] Vivas S, Rodríguez M, Palacio MA, Linares A, Alonso JL, Rodrigo L. Presence of bacterial infection in bleeding cirrhotic patients is independently associated with early mortality and failure to control bleeding. *Dig Dis Sci* 2001;46:2752–2757.
 - [144] Soares-Weiser K, Brezis M, Tur-Kaspa R, Leibovici L. Antibiotic prophylaxis for cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;CD002907.
 - [145] Carbonell N, Pauwels A, Serfaty L, Fourdan O, Lévy VG, Poupon R. Improved survival after variceal bleeding in patients with cirrhosis over the past two decades. *Hepatology* 2004;40:652–659.
 - [146] Dupeyron C, Mangeney N, Sedrati L, Campillo B, Fouet P, Leluan G. Rapid emergence of quinolone resistance in cirrhotic patients treated with norfloxacin to prevent spontaneous bacterial peritonitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:340–344.
 - [147] Aparicio JR, Such J, Pascual S, Arroyo A, Plazas J, Girona E, et al. Development of quinolone-resistant strains of *Escherichia coli* in stools of patients with cirrhosis undergoing norfloxacin prophylaxis: clinical consequences. *J Hepatol* 1999;31:277–283.
 - [148] Fernández J, Ruiz del Arbol L, Gómez C, Durandez R, Serradilla R, Guarner C, et al. Norfloxacin vs ceftriaxone in the prophylaxis of infections in patients with advanced cirrhosis and hemorrhage. *Gastroenterology* 2006;131:1049–1056.
 - [149] Runyon BA. Low-protein-concentration ascitic fluid is predisposed to spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 1986;91:1343–1346.
 - [150] Andreu M, Solà R, Sitges-Serra A, Alia C, Gallen M, Vila M C, et al. Risk-factors for spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 1993;104: 1133–1138.
 - [151] Llach J, Rimola A, Navasa M, Ginès P, Salmerón JM, Ginès A, et al. Incidence and predictive factors of first episode of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis with ascites: relevance of ascitic fluid protein concentration. *Hepatology* 1992;16:724–727.
 - [152] Guarner C, Solà R, Soriano G, Andreu M, Novella MT, Vila C, et al. Risk of a first community-acquired spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotics with low ascitic fluid protein levels. *Gastroenterology* 1999;117:414–419.
 - [153] Soriano G, Guarner C, Teixidó M, Such J, Barrios J, Enríquez J, et al. Selective intestinal decontamination prevents spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 1991;100:477–481.
 - [154] Novella M, Solà R, Soriano G, Andreu M, Gana J, Ortiz J, et al. Continuous versus inpatient prophylaxis of the first episode of spontaneous bacterial peritonitis with norfloxacin. *Hepatology* 1997;25:532–536.
 - [155] Grange JD, Roulot D, Pelletier G, Pariente EA, Denis J, Ink O, et al. Norfloxacin primary prophylaxis of bacterial infections in cirrhotic patients with ascites: a double-blind randomized trial. *J Hepatol* 1998;29:430–436.
 - [156] Fernández J, Navasa M, Planas R, Montoliu S, Monfort D, Soriano G, et al. Primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis delays hepa-

Recomendações de Orientação Clínica

- torena syndrome and improves survival in cirrhosis. *Gastroenterology* 2007;133:818–824.
- [157] Terg R, Fassio E, Guevara M, Cartier M, Longo C, Lucero R, et al. Ciprofloxacin in primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a randomized, placebo-controlled study. *J Hepatol* 2008;48:774–779.
 - [158] Ginès P, Rimola A, Planas R, Vargas V, Marco F, Almela M, et al. Norfloxacin prevents spontaneous bacterial peritonitis recurrence in cirrhosis: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatology* 1990;12:716–724.
 - [159] Bauer TM, Follo A, Navasa M, Vila J, Planas R, Clemente G, et al. Daily norfloxacin is more effective than weekly rifaximin in prevention of spontaneous bacterial peritonitis recurrence. *Dig Dis Sci* 2002;47:1356–1361.
 - [160] Rolachon A, Cordier L, Bacq Y, Noursbaum JB, Franza A, Paris JC, et al. Ciprofloxacin and long-term prevention of spontaneous bacterial peritonitis: results of a prospective controlled trial. *Hepatology* 1995;22: 1171–1174.
 - [161] Singh N, Gayowski T, Yu VL, Wagener MM. Trimethoprim-sulfamethoxazole for the prevention of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 1995;122:595–598.
 - [162] Campillo B, Dupeyron C, Richardet JP, Mangeney N, Leluan G. Epidemiology of severe hospital acquired infections in patients with liver cirrhosis: effect of long-term administration of norfloxacin. *Clin Infect Dis* 1998;26: 1066–1070.
 - [163] Ginès P, Berl T, Bernardi M, et al. Hyponatremia in cirrhosis: from pathogenesis to treatment. *Hepatology* 1998;28:851–864.
 - [164] Arroyo V, Clària J, Saló J, Jiménez W. Antidiuretic hormone and the pathogenesis of water retention in cirrhosis with ascites. *Semin Liver Dis* 1986;6:353–369.
 - [165] Ginès P, Cardenas A, Schrier RW. Liver disease and the kidney. In: Schrier Robert W, editor. *Diseases of the kidney & urinary tract*. 8th ed., vol. III. Lippincott Williams & Wilkins; p. 2179–2205.
 - [166] Angeli P, Wong F, Watson H, Gines P. Hyponatremia in cirrhosis: results of a patient population survey. *Hepatology* 2006;44:1535–1542.
 - [167] Hyponatremia treatment guidelines 2007. Expert panel recommendations. *Am J Med* 2007;120:S1–S21.
 - [168] Arroyo V, Rodés J, Gutiérrez-Lizárraga MA, Revert L. Prognostic value of spontaneous hyponatremia in cirrhosis with ascites. *Am J Dig Dis* 1976;21:249–256.
 - [169] Cosby RL, Yee B, Schrier RW. New classification with prognostic value in cirrhotic patients. *Miner Electrolyte Metab* 1989;15:261–266.
 - [170] Porcel A, Diaz F, Rendón P, Macias M, Martín-Herrera L, Girón-González JA. Dilutional hyponatremia in patients with cirrhosis and ascites. *Arch Intern Med* 2002;162:323–328.
 - [171] Biggins S, Rodriguez HJ, Bachetti P, Bass NM, Robert JP, Terrault NA. Serum sodium predicts mortality in patients listed for liver transplantation. *Hepatology* 2005;41:32–39.
 - [172] Ruf AE, Kremers WK, Chavez LL, Descalzi VI, Podesta LG, Villamil FG. Addition of serum sodium into the MELD score predicts waiting list mortality better than MELD alone. *Liver Transpl* 2005;11:336–343.
 - [173] Biggins SW, Kim WR, Terrault NA, et al. Evidence-based incorporation of serum sodium concentration into MELD. *Gastroenterology* 2006;130: 1652–1660.
 - [174] Londoño MC, Cardenas A, Guevara M, et al. MELD score and serum sodium in the prediction of survival of patients with cirrhosis awaiting liver transplantation. *Gut* 2007;56:1283–1290.
 - [175] Londoño MC, Guevara M, Rimola A, et al. Hyponatremia impairs early posttransplantation outcome in patients with cirrhosis undergoing liver transplantation. *Gastroenterology* 2006;130:1135–1143.
 - [176] Dawas MF, Lewsey JD, Neuberger J, et al. The impact of serum sodium concentration on mortality after liver transplantation: a cohort multicenter study. *Liver Transpl* 2007;13:1115–1124.
 - [177] Yun BC, Kim WR, Benson JT, Biggins SW, Therneau TM, Kremers WK, et al. Impact of pretransplant hyponatremia on outcome following liver transplantation. *Hepatology* 2009;49:1610–1615.
 - [178] McCormick PA, Mistry P, Kaye G, Burroughs AK, McIntyre N. Intravenous albumin infusion is an effective therapy for hyponatraemia in cirrhotic patients with ascites. *Gut* 1990;31:204–207.
 - [179] Jalan R, Mookerjee R, Cheshire L, Williams R, et al. Albumin infusion for severe hyponatremia in patients with refractory ascites: a randomized clinical trial. *J Hepatol* 2007;46:232A, [Abstract].
 - [180] Troyer A, Pilloy W, Broekaert I, Demanet JC. Demeclocycline treatment of water retention in cirrhosis. *Ann Intern Med* 1976;85:336–337.
 - [181] Pérez-Ayuso RM, Arroyo V, Camps J, Jiménez W, Rodamilans M, Rimola A, et al. Effect of demeclocycline on renal function and urinary prostaglandin E2 and kallikrein in hyponatremic cirrhotics. *Nephron* 1984;36:30–37.
 - [182] Carrilho F, Bosch J, Arroyo V, Mas A, Viver J, Rodés J. Renal failure associated with demeclocycline in cirrhosis. *Ann Intern Med* 1977;87:195–197.
 - [183] Gadano A, Moreau R, Pessione F, Trombino C, Giuly N, Sinnassamy P, et al. Aquaretic effects of niravoline, a kappa-opioid agonist, in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2000;32:38–42.
 - [184] Quittnat F, Gross P. Vaptans and the treatment of water-retaining disorders. *Semin Nephrol* 2006;26:234–243.
 - [185] Ginès P. The vaptans: a promising therapy in the management of advanced cirrhosis. *J Hepatol* 2007;46:1150–1152.
 - [186] Decaux G, Soupart A, Vassart G. Non-peptide arginine-vasopressin antagonists: the vaptans. *Lancet* 2008;371:1624–1632.
 - [187] Schrier RW, Gross P, Gheorghade M, Berl T, Verbalis JG, Czerwiec FS, et al. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. *N Engl J Med* 2006;355:2099–2112.
 - [188] Afdhal N, Cardenas A, Ginès P, et al. Randomized, placebo-controlled trial of tolvaptan, a novel V2-receptor antagonist, in hyponatremia: results of the SALT 2 trial with emphasis on efficacy and safety in cirrhosis. *Hepatology* 2005;42:LB19A, [Abstract].
 - [189] O’Leary JG, Favis G. Conivaptan increases serum sodium in hyponatremic patients with end stage liver disease. *Liver Transpl* 2009;15:1325–1329.
 - [190] Gerbes A, Güllberg V, Ginès P, et al. The VPA Study Group. Therapy of hyponatremia in cirrhosis with a vasopressin receptor antagonist: a randomized double-blind multicenter trial. *Gastroenterology* 2003;124:933–939.
 - [191] Wong F, Blei AT, Blendis LM, Thuluvath PJ. A vasopressin receptor antagonist (VPA-985) improves serum sodium concentration in patients with hyponatremia: a multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *Hepatology* 2003;37:182–191.
 - [192] Salerno F, Gerbes A, Ginès P, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut* 2007;56:1310–1318.
 - [193] Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, et al. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the second international consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) group. *Crit Care* 2004;8:R204–R212.
 - [194] Stadlbauer V, Wright GA, Banaji M, et al. Relationship between activation of the sympathetic nervous system and renal blood flow autoregulation in cirrhosis. *Gastroenterology* 2008;134:111–119.
 - [195] Ginès P, Schrier RW. Renal failure in cirrhosis. *N Engl J Med* 2009;361:1279–1290.
 - [196] Dagher L, Moore K. The hepatorenal syndrome. *Gut* 2001;19:729–737.
 - [197] Thabut D, Massard J, Gangloff A, Carbonell N, Francoz C, Nguyen-Khac E, et al. Model for end-stage liver disease score and systemic inflammatory response are major prognostic factors in patients with cirrhosis and acute functional renal failure. *Hepatology* 2007;46:1872–1882.
 - [198] Terra C, Guevara M, Torre A, Gilabert R, Fernández J, Martín-Llahí M, et al. Renal failure in patients with cirrhosis and sepsis unrelated to spontaneous bacterial peritonitis: value of MELD score. *Gastroenterology* 2005;129: 1944–1953.
 - [199] Ginès A, Escorsell A, Ginès P, Saló J, Jiménez W, Inglada L, et al. Incidence, predictive factors, and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites. *Gastroenterology* 1993;105:229–236.
 - [200] Alessandria C, Ozdogan O, Guevara M, Restuccia T, Jiménez W, Arroyo V, et al. MELD score and clinical type predict prognosis in hepatorenal syndrome: relevance to liver transplantation. *Hepatology* 2005;41:1282–1289.
 - [201] Kew MC, Varma RR, Sampson DJ, Sherlock S. The effect of octapressin on renal and intrarenal blood flow in cirrhosis of the liver. *Gut* 1972;13: 293–296.
 - [202] Lenz K, Hörtnagl H, Druml W, Reither H, Schmid R, Schneeweiss B, et al. Ornipressin in the treatment of functional renal failure in decompensated liver cirrhosis. Effects on renal hemodynamics and atrial natriuretic factor. *Gastroenterology* 1991;101:1060–1067.
 - [203] Guevara M, Ginès P, Fernández-Esparrach G, et al. Reversibility of hepatorenal syndrome by prolonged administration of ornipressin and plasma volume expansion. *Hepatology* 1998;27:35–41.
 - [204] Güllberg V, Bilzer M, Gerbes AL. Long term therapy and retreatment of hepatorenal syndrome type 1 with ornipressin and dopamine. *Hepatology* 1999;30:870–875.
 - [205] Moreau R, Durand F, Poynard T, et al. Terlipressin in patients with cirrho-

- sis and type 1 hepatorenal syndrome: a retrospective multicenter study. *Gastroenterology* 2002;122:923–930.
- [206] Fabrizi F, Dixit V, Martin P. Metaanalysis: terlipressin therapy for hepatorenal syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:935–944.
- [207] Gluud LL, Kjaer MS, Christensen E. Terlipressin for hepatorenal syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;4:CD005162.
- [208] Sanyal AJ, Boyer T, Garcia-Tsao G, et al. A randomized prospective double blind, placebo controlled study of terlipressin for type 1 hepatorenal syndrome. *Gastroenterology* 2008;134:1360–1368.
- [209] Martin L, Lahi M, Pepin MN, Guevara M, et al. Terlipressin and albumina vs albumina in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome: a randomized study. *Gastroenterology* 2008;134:1352–1359.
- [210] Moreau R, Lebrec D. The use of vasoconstrictors in patients with cirrhosis: type 1 HRS and beyond. *Hepatology* 2006;43:385–394.
- [211] Ginès P, Guevara M. Therapy with vasoconstrictor drugs in cirrhosis: the time has arrived. *Hepatology* 2007;46:1685–1687.
- [212] Nazar A, Pereira GH, Guevara M, Martin-Llahí M, Pepin MN, et al. Predictors of response to therapy to terlipressin and albumin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome. *Hepatology* 2010;51:219–226.
- [213] Ortega R, Ginès P, Uriz J, et al. Terlipressin therapy with and without albumina for patients with hepatorenal syndrome: results of a prospective, nonrandomized study. *Hepatology* 2002;36:941–948.
- [214] Gluud LL, Christensen K, Christensen E, Krag A. Systematic review of randomized trials on vasoconstrictor drugs for hepatorenal syndrome. *Hepatology* 2010;51:576–584.
- [215] Alessandria C, Venon WD, Marzano A, Barletti C, Fadda M, Rizzetto M. Renal failure in cirrhotic patients: role of terlipressin in clinical approach to hepatorenal syndrome type 2. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;47:401–404.
- [216] Angeli P, Volpin R, Gerunda G, Craighero R, Roner P, Merenda R, et al. Reversal of type 1 hepatorenal syndrome with the administration of midodrine and octreotide. *Hepatology* 1999;29:1690–1697.
- [217] Wong F, Pantea L, Sniderman K, Midodrine, octreotide, albumin, and TIPS in selected patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome. *Hepatology* 2004;40:55–64.
- [218] Duvoux C, Zanditenas D, Hézode C, Chauvat A, Monin JL, Roudot-Thoraval F, et al. Effects of noradrenalin and albumin in patients with type I hepatorenal syndrome: a pilot study. *Hepatology* 2002;36:374–380.
- [219] Akriviadis E, Bortla R, Briggs W, Han S, Reynolds T, Shakil O. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2000;119:1637–1648.
- [220] Lebrec D, Thabut D, Oberti F, Perarnau JM, Condat B, Barraud H, et al. Pentoxifylline does not decrease short term mortality but does reduce complications in patients with advanced cirrhosis. *Gastroenterology* 2010;138:1755–1762.
- [221] Brensing KA, Textor J, Perz J, Schiedermaier P, Raab P, Strunk H, et al. Long-term outcome after transjugular intrahepatic portosystemic-stent shunt in non-transplant cirrhotics with hepatorenal syndrome: a phase II study. *Gut* 2000;47:288–295.
- [222] Keller F, Heinze H, Jochimson F, Passfall J, Schuppan D, Büttner P. Risk factors and outcome of 107 patients with decompensated liver disease and acute renal failure (including 26 patients with hepatorenal syndrome): the role of hemodialysis. *Ren Fail* 1995;17:135–146.
- [223] Capling RK, Bastani B. The clinical course of patients with type 1 hepatorenal syndrome maintained on hemodialysis. *Ren Fail* 2004;26: 563–568.
- [224] Mitzner SR, Stange J, Klammt S, Risler T, Erley CM, Bader BD, et al. Improvement of hepatorenal syndrome with extracorporeal albumin dialysis MARS: results of a prospective, randomized, controlled clinical trial. *Liver Transpl* 2000;6:287–289.
- [225] Laleman W, Wilmer A, Evenepoel P, Elst IV, Seegers M, Zaman Z, et al. *Crit Care* 2006;10:R108.
- [226] Gonwa TA, Morris CA, Goldstein RM, Husberg BS, Klintmalm GB. Long-term survival and renal function following liver transplantation in patients with and without hepatorenal syndrome – experience in 300 patients. *Transplantation* 1991;51:428–430.
- [227] Jeyarajah DR, Gonwa TA, McBride M, et al. Hepatorenal syndrome: combined liver kidney transplants versus isolated liver transplant. *Transplantation* 1997;64:1760–1765.
- [228] Charlton MR, Wall WJ, Ojo AO, Ginès P, Textor S, Shihab FS, et al. International liver transplantation expert panel. Report of the first international liver transplantation society expert panel consensus conference on renal insufficiency in liver transplantation. *Liver Transpl* 2009;15:S1–S34.
- [229] Restuccia T, Ortega R, Guevara M, Ginès P, Alessandria C, Ozdogan O, et al. Effects of treatment of hepatorenal syndrome before transplantation on posttransplantation outcome. A case–control study. *J Hepatol* 2004;40: 140–146.