

HEPATITE VÍRICA CRÓNICA

Proposta de um Protocolo para o Tratamento/ Seguimento da Cirrose

Vicens DIAZ-BRITO, Helder CARDOSO, António SARMENTO

RESUMO

A cirrose representa a fase terminal da fibrose do parênquima hepático que tem como consequência alterações da função e do fluxo sanguíneo hepáticos. A cirrose traduz o estágio final de muitas patologias hepáticas caracterizadas por destruição celular crónica. As complicações da cirrose resultam da lesão hepatocelular e da hipertensão portal. As complicações mais frequentes são a ascite, peritonite bacteriana espontânea, encefalopatia hepática, varizes gastroesofágicas, gastropatia da hipertensão portal, hiperesplenismo, hepatocarcinoma, alterações metabólicas, síndrome hepato-renal e síndrome hepato-pulmonar. Este artigo é uma revisão bibliográfica da abordagem actual da cirrose e as suas complicações na tentativa de orientar aos clínicos para conseguir otimizar a prevenção e a terapêutica das complicações desta doença frequente.

SUMMARY

CHRONIC VIRAL HEPATITIS

Protocol Proposal for the Management of Cirrhosis

Cirrhosis is the terminal phase of hepatic fibrosis, that leads to impaired hepatic function and blood flow. Liver cirrhosis is the final stage of many hepatic diseases characterized by chronic cellular destruction. The complications of liver cirrhosis are the result of the hepatocellular lesion and portal hypertension. The most frequent complications are ascites, spontaneous bacterial peritonitis, hepatic encephalopathy, gastroesophageal varices, portal hypertensive gastropathy, hypersplenism, hepatocellular carcinoma, methabolic disorders, hepatorenal syndrome and hepatopulmonary syndrome. We review the current approach of cirrhosis and its complications in order to improve the prevention and therapeutics of this frequent disease.

V.D-B., A.S.: Serviço de Doenças Infecciosas. Hospital São João/Faculdade de Medicina do Porto. Porto

H.C.: Serviço de Gastrenterologia. Hospital de São João/Faculdade de Medicina do Porto. Porto

© 2008 CELOM

INTRODUÇÃO

A cirrose representa a fase terminal da fibrose do parênquima hepático, com formação de nódulos de regeneração e distorção da rede vascular, que tem como consequência alterações da função e do fluxo sanguíneo hepáticos. A cirrose traduz o estágio final de muitas patologias hepáticas caracterizadas por destruição celular crónica¹.

A hipertensão portal é a alteração hemodinâmica responsável pelas complicações mais graves da cirrose, incluindo ascite, encefalopatia hepática, hemorragia por varizes gastroesofágicas, disfunção renal, hiperesplenismo e síndrome hepato-pulmonar².

As complicações da cirrose (Quadro 1) resultam da lesão hepatocelular crónica e da hipertensão portal.

Quadro 1 – *Complicações da Cirrose*

Complicações da Cirrose
Varizes gastro-esofágicas
Gastropatia da hipertensão portal
Ascite
Peritonite Bacteriana Espontânea (PBE)
Encefalopatia hepática
Hiperesplenismo
Carcinoma hepatocelular
Síndrome hepatopulmonar
Síndrome hepato-renal
Alterações metabólicas
Coagulopatia
Icterícia
Edemas

A primeira abordagem é tratar a(s) etiologia(s) responsáveis pela cirrose (abstinência de álcool, terapêutica de hepatites víricas, metabólicas, tóxicas, etc.), o que pode não ser possível ou eficaz em doentes com cirrose descompensada.

O tratamento passa pela abstinência do álcool e de outros produtos hepatotóxicos, pelo controlo da hipertensão portal e pela prevenção/tratamento das complicações. A sobrevida dos doentes com cirrose alcoólica que tenham apresentado alguma complicação grave e que continuem a beber álcool é inferior a 50% aos cinco anos².

Existem sistemas diferentes que permitem avaliar o prognóstico dos doentes com cirrose hepática, sendo os mais utilizados a Escala de Child-Pugh e a Escala de MELD (*Model for End-Stage Liver Disease*).

A Escala de Child-Pugh (Quadro 2)^{3,4} avalia cinco categorias diferentes (encefalopatia, ascite, tempo de protrombina, valor sérico de bilirrubina e de albumina) e define um valor numérico dependente das alterações.

Quadro 2 – *Escala de Child-Pugh*

Escala de Child-Pugh	1 ponto	2 pontos	3 pontos
Bilirrubina Total (mg/dL)	<2	2-3	>3
Albumina (g/dL)	>35	30-35	<30
Ascite	Sem	Ligeira	Moderada
Encefalopatia (grau)	0	I-II	III-IV
T.protrombina	>50%	30-50%	<30%

Grupo A: 5-6 pontos. Bom prognóstico; **Grupo B:** 7-9 pontos. Prognóstico intermédio; **Grupo C:** 10-15 pontos. Mau prognóstico

A Escala de MELD é mais recente (2001), serve principalmente para determinar a mortalidade a curto prazo nos doentes com cirrose hepática e é utilizada na estratificação da prioridade para transplante hepático. A Escala de MELD resulta num valor numérico obtido com uma fórmula logarítmica onde as variáveis são os níveis séricos de creatinina e bilirrubina e o valor do INR (*International Normalized Ratio*)^{5,6}.

É possível calcular o valor através de páginas web como www.mayoclinic.org/meld/mayomodel6.html

A Escala de MELD, contrariamente à de Child-Pugh, é contínua, e encontra-se dividida em 34 níveis diferentes, tendo um valor mínimo de seis e máximo de 40; quanto maior o nível, pior o prognóstico. Esta escala dá uma estimativa da sobrevida a curto prazo, sendo aos 3 meses de 90% para o valor mínimo e de 4% para o máximo^{3,4}.

Este protocolo para o tratamento/seguimento de doentes com cirrose pretende orientar os clínicos para conseguir otimizar a prevenção e a terapêutica das complicações.

ASPECTOS GERAIS

O protocolo proposto para o seguimento/tratamento dos doentes com cirrose está exposto no Quadro 3.

Deverá efectuar-se consultas de 3 em 3 meses. A periodicidade poderá ser alterada dependendo do estado clínico do doente.

Durante a realização da história clínica é importante averiguar os hábitos tóxicos (álcool, drogas, fármacos), comorbilidades existentes e episódios de descompensação hepática prévios tais como o aparecimento de ascite, edemas, hemorragia digestiva (hematemeses, melenas), coagulopatia/trombocitopenia (hematomas, epistaxis, gengivorragias) e alterações de consciência ou do comportamento².

Em todas as consultas deve realizar-se o exame físico de forma metódica. Portanto, é importante registar o peso

Quadro 3 – Protocolo cirrose hepática

Protocolo Seguimento Cirrose Hepática		
Intervenção	Estudo Inicial	Seguimento
Hemograma		
Bioquímica	Sempre	Trimestral
Estudo de Coagulação		
α -fetoproteína	Sempre	Anual
Ecografia Abdominal		
EDA*	Sempre	Bianual
Radiografia Tórax	Sempre	-

EDA: Endoscopia Digestiva Alta

e os sinais vitais, especialmente tensão arterial (TA) e frequência cardíaca (FC). Também é recomendado procurar a existência de icterícia, telangiectasias, equimoses e/ou petéquias, edemas periféricos, sinais de circulação colateral, adenomegalias, e proceder-se à auscultação cardio-respiratória, ao exame neurológico (*flapping*, alterações comportamentais) e à exploração abdominal (hepato-esplenomegalia, ascite, massas).

No estudo inicial do doente com cirrose é recomendado colher sangue para a realização de hemograma (HMG), bioquímica (proteínas totais, proteinograma, albumina, AST, ALT, fosfatase alcalina, gama-GT, bilirrubina total e directa, ionograma, ureia, creatinina, glicose, colesterol total, triglicéridos, e amónia se o doente apresentar alterações neurológicas), α -fetoproteína e estudo de coagulação^{2,7}.

Também deverá realizar-se radiografia torácica, ecografia abdominal e endoscopia digestiva alta (EDA)^{2,7,8}.

Nas consultas de seguimento deverá efectuar-se hemograma, bioquímica (BQ) e estudo de coagulação trimestralmente, e ecografia abdominal e α -fetoproteína, anualmente para o rastreio de hepatocarcinoma hepático⁹.

Não há consenso quanto ao intervalo ideal para realizar novamente EDA nos doentes sem varizes esofágicas, mas numa forma geral sugere-se que esta seja efectuada cada 2 a 3 anos. Se as varizes forem pequenas este exame será efectuado cada 1 a 2 anos. É importante guardar as imagens da EDA para posteriormente avaliar a evolução das varizes^{10,11}.

HIPERTENSÃO PORTAL

Hipertensão portal é definida como um aumento patológico na pressão portal. Quando o gradiente de pressão entre a veia porta e a veia cava inferior é superior a 10

mmHg podem desenvolver-se varizes e se superior a 12 mmHg podem ocorrer complicações como ascite e hemorragia por varizes^{2,8}.

As manifestações mais comuns da hipertensão portal (HTP) são o aparecimento de circulação colateral (varizes gastresofágicas e rectais, veia umbilical, colaterais da parede abdominal), a hemorragia digestiva alta (HDA) por rotura de varizes gastresofágicas, a esplenomegalia com hiperesplenismo, a ascite e a encefalopatia hepática^{2,8,12}.

Em doentes com doença hepática conhecida, o aparecimento dos sinais acima referidos traduzem HTP.

Para o diagnóstico são importantes a EDA, a ecografia abdominal com doppler ou a TAC/RMN com contraste. Estes exames destinam-se a detectar a existência de circulação colateral^{2,8}.

A determinação da HTP de forma fidedigna é realizada com a determinação do HVPG (*Hepatic Venous Pressure Gradient*) por cateterização transjugular. Este método diagnóstico invasivo só está indicado quando a etiologia da HTP não é esclarecida pelos exames auxiliares de diagnóstico anteriormente descritos^{2,8}.

VARIZES ESOFÁGICAS

O diagnóstico precoce das varizes esofágicas (VE) é básico na prevenção da HDA. O risco da formação de varizes tem relação directa com a HVPG⁸.

A) Prevenção da HDA

Existem três tipos de prevenção da HDA nos doentes com varizes esofágicas (Quadro 4).

Quadro 4 – Graus de intervenção no tratamento das Varizes Esofágicas

Varizes Esofágicas: Graus intervenção	
Intervenção	Quando
Profilaxia pré-primária	Ainda não existem VE
Profilaxia primária	Existem VE, mas nunca houve HDA
Tratamento da HDA	Hemorragia aguda ou sub-aguda
Profilaxia secundária	Após um primeiro episódio de HDA

1 – Prevenção Pré-Primária

Todos os doentes com cirrose devem fazer rastreio de varizes esofágicas com EDA na primeira consulta^{2,8,10}.

Actualmente não estão disponíveis técnicas não invasivas para determinar a HVPG. O rastreio de circulação colateral no exame físico é importante, pois o seu achado

traduz uma HVPg elevada. No entanto, a importância clínica destes achados não é clara⁸.

Não está indicada a profilaxia com bloqueadores β não selectivos em doentes cirróticos sem diagnóstico prévio de varizes esofágicas⁸.

2 – Prevenção primária

As VEs dividem-se em dois grupos dependendo do seu tamanho.

Consideram-se VE pequenas aquelas com diâmetro inferior a 5 mm.

Os doentes com VE pequenas e Classe C da escala Child-Pugh ou aqueles em que há manchas vermelhas (*red wale markings*) perto da variz visíveis na EDA têm indicação para tratamento com bloqueadores β não selectivos⁸. Nos restantes casos com VE pequenas não há indicação formal para o tratamento com bloqueadores β . Devem manter vigilância (EDA 1-2 anos)⁸.

A profilaxia com bloqueador β -adrenérgico não selectivo é o tratamento de eleição e pode ser feita com propranolol ou nadolol. A dose dos bloqueadores β deverá ser a necessária para diminuir 25% a frequência cardíaca basal^{2,8,11,13}.

A dose inicial de propranolol é 10 mg 12/12h p.o. e de nadolol é 40 mg/dia p.o. Posteriormente aumenta-se progressivamente a dose (uma vez por semana), até se atingir a frequência cardíaca pretendida, tendo sempre em consideração o risco de hipotensão assim como o resto de efeitos adversos e contra-indicações dos bloqueadores β .

Os doentes com VE médias e/ou grandes, varizes com diâmetro superior a 5 mm, têm indicação para tratamento com bloqueadores β não selectivos nas doses anteriormente descritas⁸.

Os doentes com contra-indicação ou intolerância aos bloqueadores β , devem ser orientados para tratamento endoscópico das VE, preferencialmente por laqueação elástica^{8,11}.

3 – Prevenção secundária

Deverá iniciar-se o mais cedo possível, a partir do sexto dia após o episódio de HDA⁸.

Os doentes que sobrevivem a um primeiro episódio de HDA por rotura de VEs têm um risco aproximado de 80% do repetir nos dois anos seguintes¹⁴.

Os doentes que não estavam a fazer profilaxia primária prévia deverão iniciar tratamento com bloqueadores β não selectivos. Se houver contra-indicação/intolerância aos bloqueadores β , deverá orientar-se o doente para o tratamento endoscópico das VE, preferencialmente laqueação elástica^{8,11}.

Os doentes em profilaxia primária prévia com bloqueadores β não selectivos na dose adequada devem ser orientados para o tratamento endoscópico das VE, preferencialmente laqueação elástica^{8,11}. Alguns trabalhos sugerem que a terapêutica combinada com bloqueadores β não selectivos e o tratamento endoscópico das VEs reduz a incidência de novos episódios de hemorragia das VEs¹⁵.

Nos doentes que estavam a realizar profilaxia primária e que já fizeram técnicas endoscópicas de erradicação de VE, deverá ponderar-se outras opções mais adequadas. Estas podem ser novas sessões de erradicação VE, cirurgia de derivação porto-sistémica (classe A/B da escala Child-Pugh), colocação de TIPS (*Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt*) (classe A/B da escala Child-Pugh) e referência para transplante hepático (classe B/C da escala Child-Pugh)⁸.

B) Tratamento da Hemorragia Digestiva Alta

A hemorragia digestiva alta secundária à rotura das VEs é mais frequente quando as varizes são de maior tamanho e/ou quando estas se encontram próximas da junção esófago-gástrica².

1 – HDA Aguda

É a consequência da rotura de uma ou mais varizes. Pode acontecer sem factor precipitante e sem dor, mas com hematemese intensas. É uma emergência médica, com frequência recorrente e com elevada mortalidade¹⁶.

Perante a suspeita de uma HDA aguda devemos monitorizar o doente e administrar fluidos por via endovenosa (cristalóides e/ou colóides) para atingir valores ≥ 60 mm Hg de TAM (Tensão Arterial Média). Deverá proceder-se ao estudo analítico urgente: HMG, BQ, estudo de coagulação e fenotipagem.

Poderá ser necessária a transfusão de glóbulos rubros (GR) e plasma fresco (PF). O valor de hemoglobina deverá ser de pelo menos 8 g/dl⁸.

O valor de plaquetas a partir do qual é recomendado a sua administração não é consensual⁸. Se a hemorragia for aguda e houver trombocitopenia administram-se plaquetas quando o seu valor for inferior a $20 \times 10^9/l$.

Posteriormente administra-se somatostatina, num bólus inicial de 250 $\mu g/ev$ e depois em perfusão a 250 $\mu g/ev/h$ (6 mg/24h)¹⁷.

No caso do doente apresentar sintomas de encefalopatia hepática, deve administrar-se lactulose ou lactilol na dose habitual (ver tratamento encefalopatia hepática)⁸.

É importante a realização de EDA urgente, de preferência nas primeiras 12 h após o início dos sintomas.

Depois deste episódio hemorrágico deverá iniciar-se a profilaxia secundária das VEs^{8,11}.

2 – HDA Sub-Aguda

Deveremos pensar neste diagnóstico nos casos em que há melenas, anemia, hematemese ligeiras autolimitadas e/ou dor epigástrica².

Nestes doentes é recomendado realizar estudo da anemia, que normalmente será do tipo microcítica, hipocrômica, ferripriva ou normocítica normocrômica, e vigiar perdas hemáticas macroscópicas ou realizar pesquisa de sangue oculto nas fezes (três amostras). Também é necessário realizar EDA para procura de VEs.

O tratamento será a profilaxia secundária das VEs^{8,11}.

3 – Profilaxia Antibiótica pós HDA

Nos casos de HDA esta recomendada a profilaxia antibiótica da peritonite bacteriana espontânea (PBE). O tratamento de eleição é norfloxacina 400 mg 12/12 h p.o. durante sete dias. O ceftriaxone 2 g e.v. dia também parece ser útil^{8,18-20}.

GASTROPATIA DA HIPERTENSÃO PORTAL

A gastropatia da hipertensão portal é um achado comum nos doentes com HTP, sendo responsável por cerca de um quarto do total das hemorragias, embora por menos de 10% dos episódios agudos. Está indicada a profilaxia secundária com bloqueadores β não selectivos^{8,11}.

Nos doentes com falência, contra-indicação ou intolerância da profilaxia secundária com bloqueadores β , devem-se ponderar as opções mais adequadas. As opções passam pela terapêutica endoscópica, cirurgia de derivação porto-sistémica (classe A/B da escala Child-Pugh), colocação de TIPS (classe A/B da escala Child-Pugh), referenciação para transplante hepático (classe B/C da escala Child-Pugh)⁸.

Nos episódios agudos de HDA a metodologia a seguir é a mesma que na hemorragia por rotura de VE.

ASCITE

A ascite é a acumulação patológica de líquido livre na cavidade peritoneal, e traduz um excesso corporal total de água e sódio. A etiologia mais frequente da ascite é a cirrose, e a ascite é a complicação mais frequente da cirrose. Aproximadamente 50% dos doentes com cirrose compensada têm um episódio de ascite em 10 anos²¹.

Quando aparece ascite pela primeira vez, devem identificar-se factores precipitantes como o consumo de álcool ou fármacos hepatotóxicos, dieta com excesso de sal,

má adesão terapêutica, HDA, infecção, agravamento da função hepática, trombose da veia porta ou aparecimento de hepatocarcinoma².

No exame físico abdominal pesquisam-se sinais de ascite como o sinal da onda e a macicez dos flancos variável com a posição.

Devem-se investigar sintomas ou alterações do exame físico relacionados com os diagnósticos diferenciais, como insuficiência cardíaca congestiva, neoplasia, peritonite secundária (tuberculosa, rotura víscera abdominal, etc...), insuficiência renal.

Perante a suspeita de ascite devemos realizar ecografia abdominal para confirmar o diagnóstico. Valores até 500 ml de líquido peritoneal livre podem passar despercebidos no exame físico, mas são detectáveis pela ecografia, que dá ainda informações adicionais relevantes^{2,18}.

Posteriormente devemos efectuar a paracentese diagnóstica^{2,7,18,22}. Antes desta manobra é recomendado realizar análises sanguíneas tais como HMG, BQ (perfil hepático, renal, LDH, glicose e albumina) e estudo de coagulação. Com as técnicas actuais, sabe-se que esta manobra é segura e que as complicações secundárias são pouco frequentes (1%), tendo em consideração o facto que grande parte dos doentes têm alterações da hemostase²³. Num estudo recente em que foram avaliadas 1100 paracenteses de grande volume, os doentes toleraram o procedimento sem transfusão de plasma fresco ou plaquetas, a pesar de apresentar valores de INR de até 8.7 e valores de plaquetas de até $19 \times 10^9/l^{24}$.

Para a paracentese diagnóstica são necessários cerca de 200 ml de líquido ascítico. O uso profiláctico de plasma fresco ou concentrado de plaquetas prévio a realização da paracentese não está recomendado (grau de evidência III)^{18,25}.

No líquido ascítico deverá proceder-se à contagem de células (valor absoluto e contagem diferencial) e ao doseamento de albumina e de proteínas totais. Quando suspeitada peritonite também se deve dosear a glicose, LDH, amilase¹⁸.

Também é importante realizar o estudo microbiológico com exame directo (Gram) e cultural do líquido ascítico. Este último deve ser colhido em frascos de hemocultura (aerobiose e micobactérias, nos casos suspeitos)²⁶.

O Zhiel-Neelsen é pouco sensível e o exame micobacteriológico é demorado, pelo que nos casos suspeitos estará indicada a determinação do valor da adenosina deaminase (ADA) no líquido ascítico²⁷ e a pesquisa do *Mycobacterium tuberculosis* (MT) pela técnica da *Polymerase Chain Reaction* (PCR)^{28,29}. Deve também proceder-se à pesquisa de células malignas (anatomia patológica).

1 – Análise do Líquido Peritoneal

Após a colheita do líquido ascítico procede-se a sua análise macroscópica. A cor amarelo citrino é característica da cirrose, insuficiência cardíaca e/ou síndrome nefrótica. Nos casos de peritonite bacteriana o líquido apresenta-se turvo ou purulento.

Na peritonite tuberculosa, neoplasia e/ou pancreatite o líquido é turvo e sanguinolento e/ou quiloso³⁰.

Na contagem de células (valor absoluto e contagem), os valores de polimorfonucleares (PMN) $\geq 250/\text{mm}^3$ traduzem com grande probabilidade peritonite bacteriana. Quando o predomínio celular é de linfócitos pensa-se em tuberculose ou neoplasia. Eritrócitos no líquido peritoneal sugerem o diagnóstico de peritonite tuberculosa, neoplasia, pancreatite ou paracentese traumática³⁰.

Em relação as características químicas do líquido peritoneal é importante avaliar o gradiente entre a albumina sérica e a albumina do líquido ascítico (diferença albumina sérica – albumina líquido ascítico). Este é o melhor indicador para classificar a ascite como secundária à cirrose. Valores ≥ 11 g/L são indicativos de HTP em 97% dos casos. Nos casos em que os valores são < 11 g/L a causa da ascite não é provavelmente à HTP. No entanto, doentes com HTP e ascite secundária a outra causa (ex: PBE) podem ter valores ≥ 11 g/L³¹.

Outro valor bioquímico a ter em consideração é o das proteínas totais no líquido ascítico: um valor < 25 g/L é indicativo de transudado, ao passo que um valor > 25 g/L indica um exsudado. A ascite da cirrose, da síndrome nefrótica e frequentemente da insuficiência cardíaca tem características de transudado^{18,31}.

2 – Tratamento

O tratamento da ascite secundária à cirrose deve ser suave e gradual. O objectivo do tratamento é conseguir um balanço negativo de sódio e facilitar a diurese.

Nos casos de ascite sem edema periférico o alvo a atingir é a perda de peso corporal de 0,5 kg/dia. Se além da ascite existem edemas periféricos é recomendada a perda de 1 kg/dia. Outro alvo importante é aumentar a eliminação urinária de sódio (> 25 mmol/dia)^{18, 32-34}.

Para atingir estes alvos terapêuticos é importante eliminar o factor desencadeante e iniciar dieta com restrição de sódio, < 2 g de cloreto de sódio/dia, o que permite mobilizar mais rapidamente o líquido ascítico. A restrição de líquidos está indicada apenas nos casos de hiponatremia grave ($< 120-125$ mEq/l). Nestes casos o valor recomendado é de 1000 ml/dia¹⁸.

Tradicionalmente é recomendado manter repouso na cama, mas não há estudos conclusivos neste sentido¹⁸.

O tratamento farmacológico passa pela administração de diuréticos, quando a restrição de sódio e líquidos não é suficiente.

É recomendado começar pela espironolactona, 100-200 mg/dia p.o., dose única de manhã. Aproximadamente 75% dos doentes respondem ao tratamento em poucos dias. Se há edemas periféricos associa-se a furosemida na dose de 40 mg/dia. Pode ser aumentada a dose dos dois fármacos cada três ou cinco dias em incrementos de 100 e 40 mg/dia respectivamente, sem ultrapassar os 400 mg/dia de espironolactona nem os 160 mg/dia de furosemida. A pesquisa seriada de electrólitos na urina pode ajudar a ajustar a dose dos diuréticos^{18,33,34}.

O valor de sódio a diminuir e o do potássio a aumentar significa uma inibição competitiva eficaz da aldosterona, sendo este o alvo a atingir.

Nas ascites de grande volume, quando o tratamento diurético não é eficaz, está indicada a realização da paracentese evacuadora. Durante a realização desta técnica o líquido deve ser extraído lentamente. Quando são retirados mais do que cinco litros administra-se albumina e.v., simultaneamente, na dose de oito g/litro de líquido retirado, o que evitará a disfunção circulatória secundária a paracentese^{18,34,35}. O uso da albumina nestas situações parece ser mais eficaz do que a administração de soro fisiológico, no entanto este último pode ser uma alternativa válida se o volume retirado não for superior a seis litros³⁶.

Posteriormente inicia-se uma dieta hipossalina e diuréticos.

Os efeitos adversos da espironolactona são a ginecomastia, acidose metabólica, hipercalemia e insuficiência renal. Os da furosemida são, entre outros, a hipocalemia, alcalose metabólica, hiponatremia, hipovolemia e insuficiência renal. Algumas destas alterações podem induzir encefalopatia hepática. O amilorida na dose de 10-40 mg/dia p.o. pode substituir a espironolactona nos doentes com ginecomastia^{18,34}.

A ascite refractária, definida como a ascite que não responde à restrição de sódio e doses máximas de diuréticos ou que rapidamente reaparece, ocorre em menos de 10% dos doentes cirróticos com ascite^{18,37}.

As opções terapêuticas disponíveis actualmente são as paracenteses evacuadoras seriadas, o transplante hepático, ou a TIPS (Child B). Os doentes sem condições para a realização das anteriores terapêuticas deveram ser orientados para derivação peritoneo-venosa^{18,37}.

VI – Peritonite Bacteriana Espontânea (PBE)

A PBE é a infecção espontânea do líquido ascítico na ausência de outro foco infeccioso intrabdominal. A PBE é

uma complicação comum nos doentes com cirrose e ascite (10-30%). Deverá realizar-se paracentese diagnóstica em todos os doentes que apresentem ascite de novo e nos doentes já com ascite em que esta sob tratamento com diuréticos e dieta hipossalina, aumentou. Está também indicado efectuar paracentese nos casos de ascite com sinais e sintomas suspeitos de infecção do líquido peritoneal (dor abdominal, febre, encefalopatia, acidose, insuficiência renal, leucocitose)³⁸.

O diagnóstico de PBE baseia-se nos resultados da paracentese. Esta define-se por um valor de poliformonucleares $\geq 250/\text{mm}^3$ e pela cultura do líquido ascítico positiva¹⁸⁻³⁸.

A presença de ≥ 250 PMN/ mm^3 no líquido ascítico e exame cultural negativo designa-se por ascite neutrofílica com cultura negativa, provavelmente uma variante da PBE e deve portanto ser orientada da mesma forma^{38,39}.

A presença de < 250 PMN/ mm^3 no líquido ascítico e um exame cultural positivo designa-se por bacterioascite. Este diagnóstico só se confirma dias após da paracentese e corresponde a colonização do líquido ascítico por bactérias na ausência de reacção inflamatória do líquido peritoneal. É recomendado repetir a paracentese na altura do diagnóstico (2-3 dias após a inicial). Os resultados da segunda paracentese podem mostrar três situações distintas: a) ≥ 250 PMN/ mm^3 , fazendo-se, neste caso, o diagnóstico de PBE; b) PMN continuam $< 250/\text{mm}^3$ e o exame cultural positivo; provavelmente o mais adequado é tratar o doente como tendo uma PBE embora não haja estudos suficientes neste sentido; c) PMN $< 250/\text{mm}^3$ e o exame cultural é negativo. Neste caso não é preciso tratamento antibiótico^{38,40}.

O mecanismo de infecção da PBE parece estar relacionado com a translocação das bactérias do lúmen intestinal para os gânglios linfáticos com posterior bacteriemia e infecção do líquido ascítico⁴¹.

A PBE geralmente é uma infecção monobacteriana, sendo os agentes mais frequentes respectivamente a *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* e *Streptococcus pneumoniae*⁴².

Após realizadas as colheitas referidas no capítulo da ascite, inicia-se o tratamento.

O tratamento de eleição é cefotaxime na dose de 2 g/8 h e.v.^{18,42}. A duração do tratamento é de 5-10 dias. Num estudo foi demonstrado que tratamentos de cinco dias tinham uma eficácia sobreponível aos de 10 dias⁴³.

Outras cefalosporinas de terceira geração como o ceftriaxone e a ceftazidima entre outras, demonstraram ser igualmente eficazes^{18,38}. Tão cedo quanto possível ajustar o tratamento ao antibiograma.

Poderá ser utilizada a ofloxacina oral na dose de 400 mg 12/12 h nos doentes sem vômitos, que não estão em estado de choque, com encefalopatia hepática $<$ grau 2 e com creatinina plasmática $<$ 3 mg/dl⁴⁴. É importante lembrar que alguns doentes em profilaxia para PBE com quinolonas (ver *Profilaxia da PBE*) têm desenvolvido PBEs por cocos Gram-positivo ou bacilos Gram-negativo resistentes a estes fármacos. Nestes casos é recomendado tratar com cefotaxime⁴⁵.

Num ensaio randomizado, a albumina associada à cefotaxima demonstrou reduzir a mortalidade e a insuficiência renal quando comparada com a cefotaxima isolada⁴⁶.

Apesar de ainda serem necessários mais estudos, neste trabalho recomenda-se a administração de albumina nas seis primeiras horas após o diagnóstico (dose única de 1,5 g/kg de peso/e.v.) e no terceiro dia de internamento (1 g/kg de peso/e.v dose única)⁴⁶.

Não é preciso realizar paracentese de controlo. Unicamente estará indicada quando haja suspeita de peritonite secundária ou falta de resposta ao tratamento instituído¹⁸.

1 – Distinção entre PBE e peritonite secundária

A peritonite secundária (PS) à perfuração de vísceras abdominais (ex: úlcera duodenal) ou à presença de abscessos abdominais na ausência de perfuração (ex: abscesso perinefrítico), pode simular clinicamente uma PBE. O tratamento da PS, ao contrário da PBE, é cirúrgico. O exame do líquido peritoneal e a resposta ao tratamento antibiótico inicial pode-nos ajudar no diagnóstico⁴⁷.

São habituais no líquido peritoneal dos doentes com PS valores de PMN $\geq 250/\text{mm}^3$ (por vezes na ordem dos milhares), etiologia polimicrobiana e pelo menos um dos seguintes critérios: proteínas > 1 g/dl, LDH maior do que o limite superior normal no plasma e glicose < 50 mg/dl⁴⁷.

A realização de radiografia abdominal simples em pé pode mostrar ar livre na cavidade abdominal. A ecografia ou a TAC abdominal são úteis no diagnóstico de peritonite secundária^{47,48}.

2 – Profilaxia da PBE em doentes cirróticos com ascite e sem episódio de HDA recente

Nos doentes com cirrose e ascite os factores de risco para a PBE são a HDA, episódio anterior de PBE, valor das proteínas no líquido ascítico ≤ 1 g/dl e valor de bilirrubina no plasma $> 2,5$ mg/dl^{18,38}.

Demonstrou-se que o tratamento profilático com norfloxacina 400 mg/dia p.o. pode ser útil nos doentes com PBE previa, reduzindo o número de recorrências no primeiro ano de 70% para 20%⁴⁹.

Num estudo realizado em doentes cirróticos com ascite

e proteínas no líquido ascítico < 1 g/dl, foi comparada a incidência de PBE durante seis meses em doentes em profilaxia com norfloxacina 400 mg/dia p.o. e doentes a tratados com placebo. A incidência de recidivas foi de 0% no primeiro grupo e 9% no segundo⁵⁰.

É recomendada a profilaxia da PBE a longo termo nos doentes com história prévia de PBE e na HDA. Em relação aos doentes cirróticos com ascite, sem antecedentes de PBE ou HDA e com proteínas no líquido ascítico ≤ 1 g/dl (≤ 10 g/l) e/ou valores de bilirrubina >2,5 mg/dl mais estudos são necessários, não existindo ainda um consenso para a indicação de profilaxia^{8,18-20,38,49,50}.

Outros regimes antibióticos que podem ser úteis para a profilaxia da PBE são o cotrimoxazol 960 mg p.o. diário ou cinco vezes por semana ou ciprofloxacina 750 mg/semana p.o.^{51,52}.

Alguns doentes em profilaxia para PBE com quinolonas podem desenvolver PBEs por Gram-positivos ou por bacilos Gram-negativo resistentes a estes antibióticos⁴⁵.

ENCEFALOPATIA HEPÁTICA

A encefalopatia hepática (EH) é uma síndrome neuropsiquiátrica complexa caracterizada por alterações da consciência e do comportamento, sinais neurológicos flutuantes, *flapping* e alterações electroencefalográficas típicas.

Pode ser aguda e reversível ou crónica e progressiva. Os casos graves progridem para coma irreversível e morte².

A patogenia desta entidade é incerta mas parece que poderá estar associada a alterações na função dos astrocitos. Actualmente parece clara a relação da amónia com esta situação. No entanto outros factores poderão estar implicados. Estes são: a inibição da neurotransmissão nos circuitos GABAérgicos (ácido gamma-aminobutírico) do sistema nervoso central, alteração de neurotransmissores centrais e de aminoácidos circulantes⁵³⁻⁵⁵.

A principal fonte de amónia é o tracto gastrointestinal. Esta atinge a circulação sanguínea através da veia porta. O aumento da amónia nos doentes com doença hepática avançada é consequência da disfunção das células hepáticas e a existência do *shunt* porto-sistémico secundário à HTP.

Existem várias linhas terapêuticas para a EH baseadas nas diversas teorias patogénicas desta entidade. Ainda não existem estudos suficientes que evidenciem a eficácia das terapêuticas baseadas em teorias diferentes da implicação da amónia. O tratamento actual consensual passa pela diminuição desta substância.

Em doentes com cirrose compensada, o aparecimento de encefalopatia hepática é frequentemente consequência dum factor desencadeante (Quadro 5)^{2,56}.

Quadro 5 – Factores desencadeantes na Encefalopatia Hepática

Factores Desencadeantes na Encefalopatia Hepática	
Causa	Secundaria a
Aumento do aporte de azoto	Hemorragia gastrointestinal Excesso de proteínas na dieta Hiperazotemia Obstipação
Desequilíbrio Hidro-electrolítico/ Metabólico	Hipocaliemia Alcalose Hipoxemia Hiponatremia Hipovolemia
Fármacos	Opióides Sedativos Ansiolíticos Diuréticos Álcool
Outras	Quadro infeccioso Cirurgia Hepatite aguda (p.ex. alcoólica) Hepatopatia <i>de novo</i>

Antes de iniciar medidas terapêuticas devemos saber qual o estágio clínico da encefalopatia hepática que o doente apresenta (Quadro 6)².

Quadro 6 – Estádio da Encefalopatia Hepática

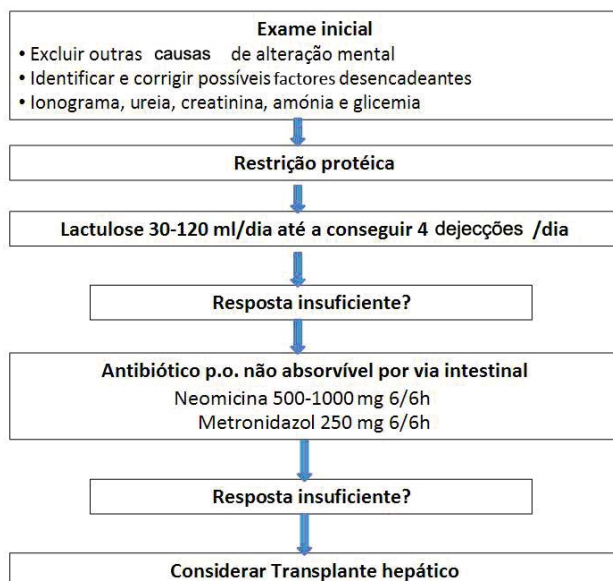
Estádio	Estado Mental	Flapping	Electroencefalograma
1	Euforia ou depressão Confusão ligeira Transtornos do sono	+/-	Ondas trifásicas
2	Letargia Confusão moderada	+	Ondas trifásicas
3	Confusão acentuada Discurso incoerente Sonolência	+	Ondas trifásicas
4	Coma	-	Actividade delta

Perante um doente com encefalopatia hepática há duas medidas a tomar. A primeira será a identificação e o tratamento do factor desencadeante. A segunda, a diminuição da produção da amónia e aumento da sua eliminação. O algoritmo do tratamento está exposto no Quadro 7^{2,57-60}.

Na fase aguda da Encefalopatia Hepática pode administrar-se lactulose na dose de 30-60 ml/h até conseguir a primeira dejectação ou, em alternativa, realizar enemas com lactulose.

A administração de flumazenil parece ser útil no tratamento da encefalopatia hepática⁶¹, mas ainda não há da-

Quadro 7 – Tratamento da Encefalopatia Hepática



dos suficientes para confirmar esta hipótese. Actualmente é recomendada apenas nos doentes que tomaram benzodiazepinas.

Nos doentes com encefalopatia hepática crónica é recomendada dieta com restrição proteica de 60-70 g/dia e o consumo de proteínas vegetais⁶². Também é aconselhada a administração de doses baixas de lactulose diária. A dose de lactulose deve ser ajustada individualmente. Normalmente iniciar com uma dose de 30-50 ml/dia dividido em três administrações.

Quadro 8 – Indicações para o Rastreio do Hepatocarcinoma

Indicações para o Rastreio do Hepatocarcinoma
Hepatite B Crónica
Asiáticos do sexo masculino com idade ≥ 40 a Asiáticos do sexo feminino com idade ≥ 50 a Africanos com idade ≥ 20 a História familiar de HCC Doentes com cirrose hepática Doentes sem cirrose com carga vírica elevada e sinais de inflamação hepática Doentes sem cirrose idosos, co-infecção VIH/VHC ou com outra patologia hepática de base
Doentes Cirróticos sem Hepatite B
Hepatite C Doença hepática alcoólica Hemocromatose hereditária Cirrose biliar primária Deficiência de α1-antitripsina Esteatose hepática não alcoólica Hepatites autoimunes

ESPLENOMEGALIA E HIPERESPLENISMO

A esplenomegalia congestiva e o hiperesplenismo são um achado comum nos doentes com cirrose. As consequências são a trombocitopenia isolada e/ou a pancitopenia^{2,63-65}.

Estudos recentes referem que a trombocitopenia nos doentes com cirrose poderia também ser explicada por deficit de uma citoquina, a trombopoietina⁶⁶.

Uma vez que a trombocitopenia resulta de um consumo periférico aumentado, medidas como a transfusão de concentrados de plaquetas, serão pouco eficazes⁶³, e só se realizam em casos de hemorragia aguda ou para a realização de técnicas invasivas.

A esplenectomia, neste contexto, parece não estar indicada⁶³.

RASTREIO DO HEPATOCARCINOMA

Nos últimos 5 a 8 anos tem-se constatado um aumento na incidência do hepatocarcinoma (HCC)⁶⁷. Diversos estudos confirmam a utilidade dos programas de rastreio do hepatocarcinoma para a detecção precoce desta neoplasia, especialmente em grupos de risco com hepatopatias crónicas⁶⁸⁻⁷¹. Os HCC de menor tamanho têm melhor prognóstico⁷²⁻⁷⁴. As indicações para o rastreio do HCC encontram-se no Quadro 8⁷⁴.

Os doentes com maior risco de HCC são os doentes com hepatite B crónica e os cirróticos. Os doentes com hepatite B crónica têm risco 100 vezes maior de apresentar HCC que a população geral⁷⁴.

O rastreio do HCC pode ser realizado com testes serológicos ou radiológicos. No rastreio serológico é utilizada a α-fetoproteína. O valor óptimo de sensibilidade e especificidade no rastreio do HCC desta proteína parece encontrar-se nos 20 ng/ml⁷⁵.

A α-fetoproteína não é unicamente um marcador específico de HCC. Doentes com hepatopatia crónica, cirrose, insuficiência hepática aguda ou crónica, e qualquer outra situação de inflamação/necrose hepática podem apresentar valores aumentados desta proteína. Foi demonstrado que o

rastreio do HCC utilizando unicamente a α -fetoproteína não é adequado⁷⁶.

O rastreio ecográfico do HCC tem uma sensibilidade entre 65 e 80% e uma especificidade superior a 90%⁷¹. Actualmente é o método indicado para o rastreio do HCC⁷⁴. O uso combinado da ecografia abdominal e α -fetoproteína aumenta o sucesso na detecção do HCC, mas também amplia o número de falsos positivos⁷⁷.

O intervalo ideal para o rastreio do HCC não é claro, mas parece ser adequado fazê-lo cada seis a 12 meses^{74,78}.

O algoritmo do rastreio do HCC encontra-se no Quadro 9⁷⁴.

TRANSPLANTE HEPÁTICO

O transplante hepático é o procedimento indicado em doentes seleccionados, cuja patologia hepática agu-

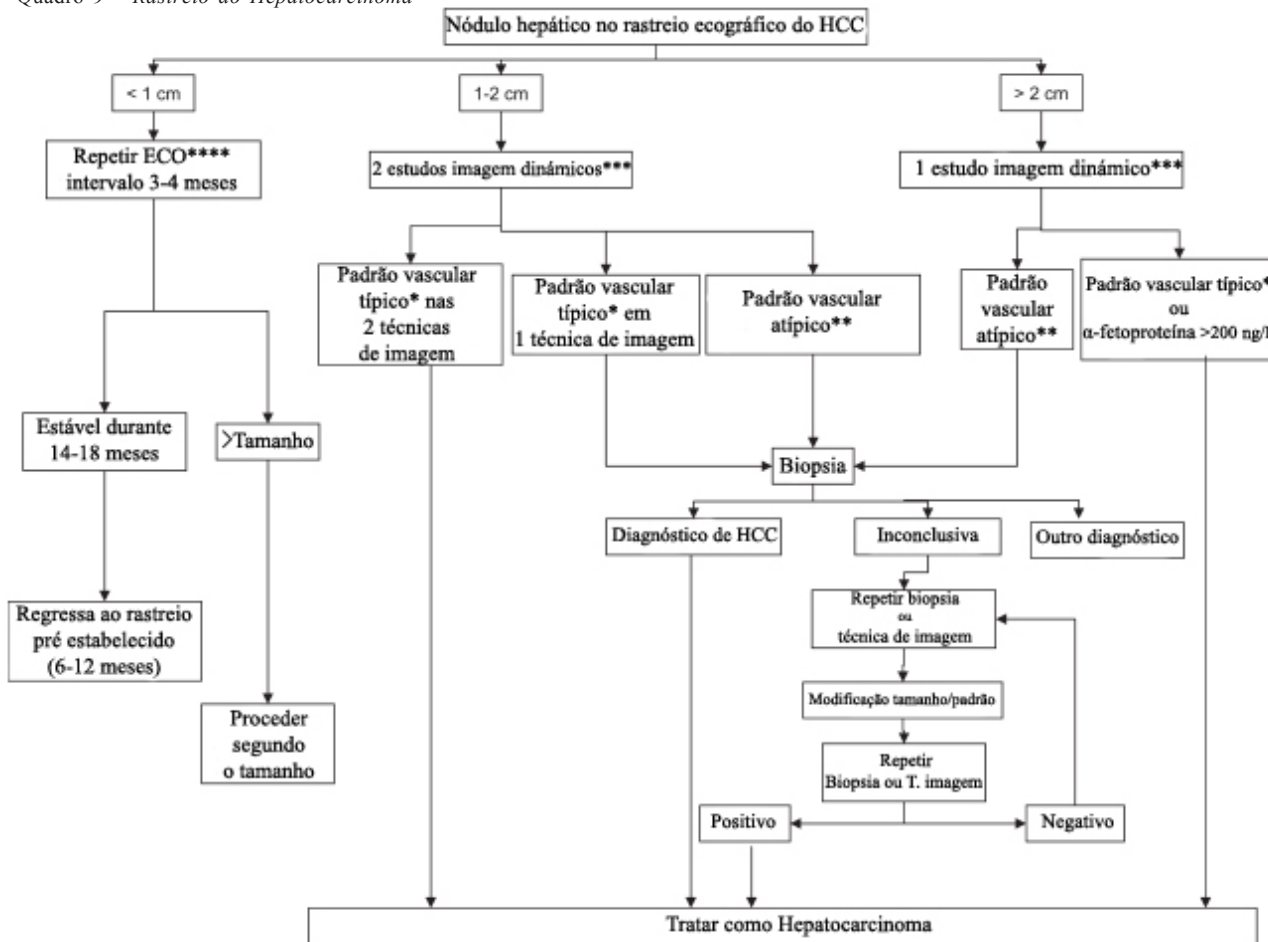
da ou crónica é progressiva e mortal, e não responde ao tratamento médico habitual. O transplante ortotópico (substituição do fígado original por aloenxerto humano, colocado no mesmo local anatómico) é a técnica mais utilizada. Duma forma geral, em doentes correctamente seleccionados a sobrevida após o primeiro ano do transplante é de 85-90% e de 60-80% após os cinco anos⁷⁹⁻⁸².

As indicações, contraindicações absolutas e relativas estão expostas nos Quadros 10, 11 e 12 respectivamente⁷⁹⁻⁸².

A Escala de MELD é o melhor predictor a curto prazo da mortalidade pré e pós-transplante. A pontuação que se obtém deste cálculo é utilizada para estabelecer a prioridade dos receptores de fígado^{5,6,81}.

As indicações mais frequentes para transplante hepático são a cirrose alcoólica, hepatites víricas e neoplasias

Quadro 9 – Rastreio do Hepatocarcinoma



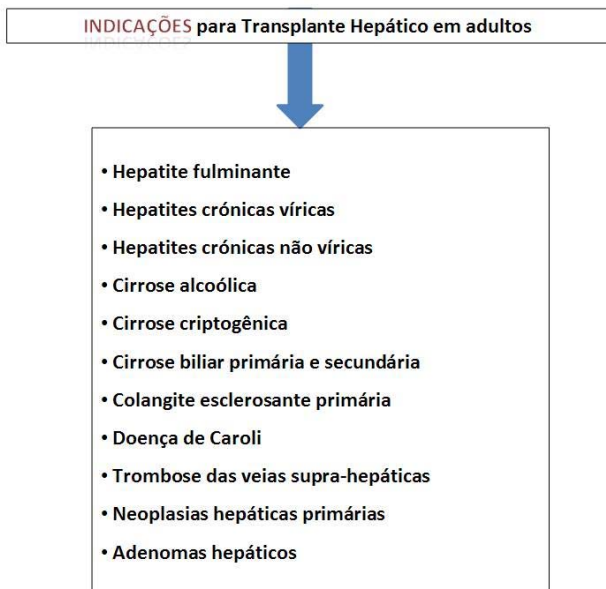
* Padrão vascular típico: lesão hipervascular na fase arterial que atenua na fase venosa.

** Padrão vascular atípico: padrões vasculares diferentes ao típico.

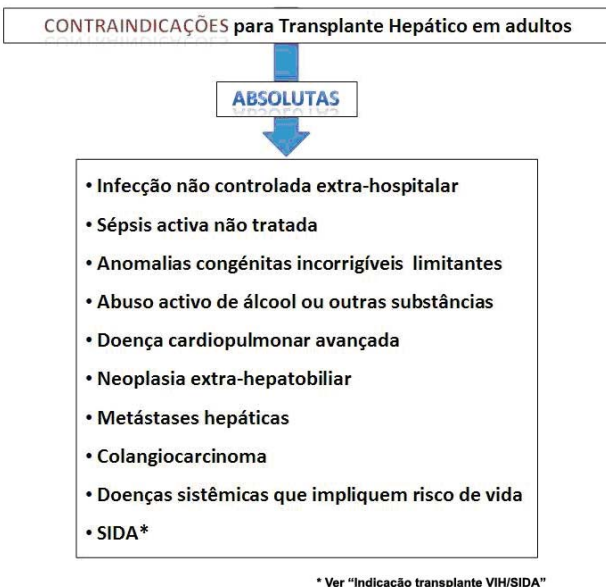
*** Estudos de imagem dinâmicos: Tomografia computadorizada trifásica ou Resonância magnética com injeção de galodínio.

**** ECO: ecografia abdominal.

Quadro 10 – Indicações para Transplante Hepático em Adultos



Quadro 11 – Contraindicações Absolutas para Transplante Hepático

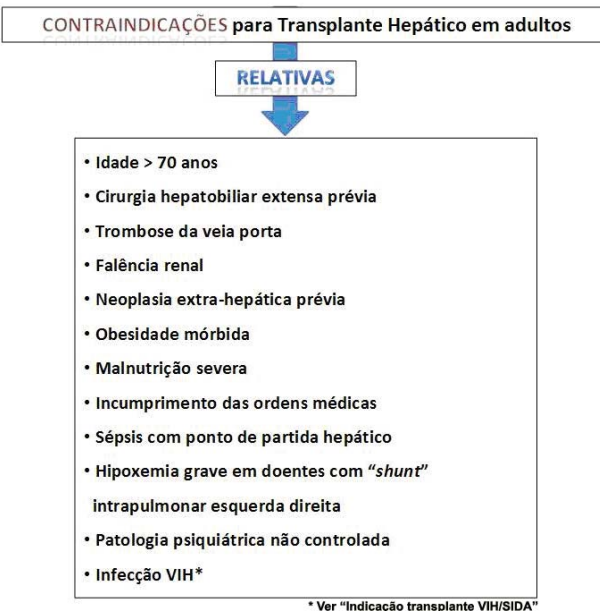


hepáticas primárias⁷⁹⁻⁸². A Polineuropatia Amiloidótica Familiar (PAF) é uma indicação frequente para transplantação hepática no nosso país. O número de transplantes de fígado em doentes com PAF em três centros de transplantes de fígado portugueses foi superior a 460 até ao final de 2003⁸³.

Os doentes com Cirrose Alcoólica em abstinência alcoólica (há mais de seis meses) e alteração dos hábitos de conducta têm indicação para transplante^{80,82}.

A hepatite B fulminante é uma indicação absoluta para transplante hepático⁷⁹⁻⁸².

Quadro 12 – Contraindicações Relativas para Transplante Hepático



Nos doentes com hepatite B crónica que tem e indicação para transplante hepático é recomendado, para evitar a re-infecção do aloenxerto, realizar terapêutica antivírica prévia à cirurgia com lamivudina ou adefovir. O alvo a atingir será a carga vírica negativa determinada por PCR. Também parece ser eficaz a profilaxia com imunoglobulina anti-hepatite B durante e após o transplante e o tratamento crónico com lamivudina ou adefovir pós-transplante. Nos doentes em que foram tomadas estas medidas tiveram resultados comparáveis aos de outras patologias, sendo a sobrevida de 80% no primeiro ano e de 65% aos três anos^{84,85}.

Os doentes com hepatite C crónica têm tido um sucesso precoce do aloenxerto e uma sobrevida semelhante aos outros subgrupos, no entanto a re-infecção do órgão transplantado é o habitual. Nestes doentes a evolução para a cirrose do enxerto é mais rápida, o tratamento anti-vírico pouco eficaz e com frequência evolui para a insuficiência tardia do órgão transplantado^{86,87}.

No doente com infecção pelo VIH o momento adequado para transplantar é incerto. A evolução para a cirrose e as suas complicações é mais rápida em doentes co-infectados com o vírus da hepatite B e/ou C^{88,89}.

As escalas de Child-Pugh ou MELD não são válidas para estes doentes, pois só teriam critérios para transplante em estádios muito avançados da doença⁶.

Actualmente calcula-se que o momento ideal para orientar os doentes com infecção pelo VIH e cirrose para o centro de transplante hepático é após o primeiro episódio de descompensação hepática⁹⁰.

Recentemente foi aprovada a indicação para transplante em doentes com cirrose e hepatite B e/ou C com infecção pelo VIH controlada ou com diagnóstico de doença definidora de SIDA realizado antes da era HAART e reversível com TARV^{90,91}.

De uma forma geral os doentes com infecção pelo VIH com linfócitos CD4⁺ >100 /mL e estirpe sensível a TARV em curso têm indicação para transplante^{90,91}.

Quando existir a necessidade de transplante hepático deverá ser contactado o Centro de Transplante Hepático local.

BIBLIOGRAFIA

1. NGUYEN T, LINGAPPA V: Liver disease. In Pathophysiology of Disease: An Introduction to Clinical Medicine, 5th ed., McPhee S.J., Ganong W. F. editors. McGraw-Hill 2006
2. RAYMOND T, PODOLSKY D: *Cirrhosis and its complications*. In Harrison's Principles of Internal Medicine, 16th ed., Kasper D., Braunwald E., Fauci A., Hauser S. editors. McGraw-Hill 2005
3. CHILD CG, TURCOTTE, JG: Surgery and Portal Hypertension. In The Liver and portal hypertension, Child, CG editor. WB Saunders
4. MANSOUR A, WATSON W, SHAYANI V, PICKLEMAN J: Abdominal operations in patients with cirrhosis: Still a major surgical challenge. *Surg* 1997;122:730
5. KAMATH PS, WIESNER RH, MALINCHOC M, KREMERS W et al: A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001;33:464-470
6. WIESNER RH, EDWARDS E, FREEMAN R, HARPER A: Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* 2003;124:91-6
7. GINES P, CARDENAS A, ARROYO A, RODES J: Management of cirrhosis and ascites. *N Engl J Med* 2004;350:1646-54
8. Portal Hypertension IV: Proceedings of the 4th Baveno International Consensus Workshop, 1th ed., Roberto de Franchis editor. Blackwell Publishing. 2006
9. SHERMAN M, PELTEKIAN KM, LEE C: Screening for hepatocellular carcinoma in chronic carriers of hepatitis B virus: Incidence and prevalence of hepatocellular carcinoma in a North American urban population. *Hepatology* 1995;22:432
10. BOSCH J, AMICO G, GARCIA-PAGAN J: *Portal Hypertension*. In Diseases of the Liver, 9th ed., Schiff E., Sorrell M., Maddrey W. editors. Lippincott Williams and Wilkins 2003
11. BOSCH J, ABRALDES JG, GROSZMANN R: Current management of portal hypertension. *J Hepatology* 2003;38:S54-S68
12. NARAYANAN MENON K, KAMATH PS: Managing the complications of cirrhosis. *Mayo Clin Proc* 2000;75:501-9
13. ROCKEY DC: Pharmacologic therapy for gastrointestinal bleeding due to portal hypertension and esophageal varices. *Current Gastroenterology Reports* 2006;8(1):7-13
14. GRAHAM DY, SMITH JL: The course of patients after variceal hemorrhage. *Gastroenterology* 1981;80:800-9
15. PEÑA J, BRULLET E, SANCHEZ-HERNANDEZ E, RIVERO M et al: Variceal ligation plus nadolol compared with ligation for prophylaxis of variceal rebleeding: a multicenter trial. *Hepatology* 2005;41:572-8
16. D'AMICO G, DE FRANCHIS R et al: Upper digestive bleeding in cirrhosis. Post-therapeutic outcome and prognostic indicators. *Hepatology* 2003;38:599-612
17. CIRERA I, FEU F, LUCA A et al: Effects of bolus injections and continuous infusions of somatostatin and placebo in patients with cirrhosis: a double-blind hemodynamic investigation. *Hepatology* 1995;22:106-11
18. RUYON B: Management of adult patients with ascites due to cirrhosis. *Hepatology* 2004;39:841-856
19. SORIANO G, GUARNER C, TOMAS A, VILLANUEVA C et al: Norfloxacin prevents bacterial infection in cirrhotics with gastrointestinal hemorrhage. *Gastroenterology* 1992;103:1267-72
20. FERNANDEZ J, RUIZ DEL ARBOL L, GOMEZ C et al: Norfloxacin vs Ceftriaxone in the prophylaxis of infections in patients with advanced cirrhosis and hemorrhage. *Gastroenterology* 2006;131:1049-56
21. GINES P, QUINTERO E, ARROYO V et al: Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. *Hepatology* 1987; 7:12-18
22. DIB N, OBERTI F, CALÈS P: Current management of the complications of portal hypertension: variceal bleeding and ascites. *Canadian Medical Association Journal* 2006;174(10):1433-43
23. RUNYON B: Paracentesis of ascitic fluid: a safe procedure. *Arch Int Med* 1986;146:2259-61
24. GRABAU C, CRAGO S, HOFF L et al: Performance standards for therapeutic abdominal paracentesis. *Hepatology* 2004;40:484
25. WOOLF S, SOX H: The expert panel on preventive services: continuing the work of the USPSTF. *Am J Prev Med* 1991;7:326-330
26. RUNYON B, ANTILLON M, AKRIVIADIS E, MCHUTCHISON J: Bedside inoculation of blood culture bottles is superior to delayed inoculation in the detection of spontaneous bacterial peritonitis. *J Clin Microbiology* 1990;28:281-2
27. RIQUELME A, CALVO M, SALECH F, VALDERRAMA S et al: Value of Adenosine Deaminase (ADA) in ascitic fluid for the diagnosis of tuberculous peritonitis. *Journal of Clinical Gastroenterology* 2006;40:705-710
28. TZOANOPOULOS D, MIMIDIS K, GIAGLIS S et al: The usefulness of PCR amplification of the IS6110 insertion element of *M. tuberculosis* complex in ascitic fluid of patients with peritoneal tuberculosis. *Eur J Int Med* 2003;14(6):367-371
29. UZUNKOY A, HARMA M, HARMA M: Diagnosis of abdominal tuberculosis: Experience from 11 cases and review of the literature. *World J Gastroenterology* 2004;10(24):3647-9
30. GLICKMAN R: Abdominal swelling and ascites. In Harrison's Principles of Internal Medicine, 16th ed., Kasper D., Braunwald E., Fauci A., Hauser S. editors. McGraw-Hill 2005
31. RUNYON, B, MONTANO, A, AKRIVIADIS, E 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
32. POCKROS P, REYNOLDS T: Rapid diuresis in patients with ascites from chronic liver disease: the importance of peripheral edema. *Gastroenterology* 1986;90:1827-33
33. GINES P, CARDENAS A, ARROYO V et al: Management of cirrhosis and ascites. *N Engl J Med* 2004;350:1646-54
34. MOORE K, WONG F, GINES P et al: The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the International Ascites Club. *Hepatology* 2003;38:258-266
35. TITO L, GINES P, ARROYO V et al: Total paracentesis associated with intravenous albumin management of patients with cir-

- rhosis and ascites. *Gastroenterol* 1990;98:146-151
36. 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;37:1147-53
 37. STANLEY M, OCHI S, LEE K, NEMCHAUSKY B et al: Peritoneovenous shunting as compared with medical treatment in patients with alcoholic cirrhosis and massive ascites. *N Engl J Med* 1989;321:1632-8
 38. RIMOLA A, GARCIA-TSAO G, NAVASA M et al: Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. *J Hepatology* 2000;32:142-53
 39. PELLETIER G, SALMON D, INK O et al: Culture-negative neutrocytic ascites: a less severe variant of spontaneous bacterial peritonitis. *J Hepatology* 1990;10:327-331
 40. PELLETIER G, LESUR G, INK O et al: Asymptomatic bacterascites: is it spontaneous bacterial peritonitis? *Hepatology* 1991; 14:112-5
 41. SUCH J, RUNYON B: Spontaneous bacterial peritonitis. *Clin Infect Dis* 1998;27:669-674
 42. FELISART J, RIMOLA A, ARROYO V et al: Randomized comparative study of efficacy and nephrotoxicity of ampicillin plus tobramycin versus cefotaxime in cirrhotics with severe infections. *Hepatology* 1985;5:457-462
 43. RUNYON B, MCHUTCHISON J, ANTILLON M et al: Short-course vs long-course antibiotic treatment of spontaneous bacterial peritonitis: a randomized controlled trial of 100 patients. *Gastroenterol* 1991;100:1737-42
 44. NAVASA M, FOLLO A, LLOVET J et al: Randomized, comparative study of oral ofloxacin versus intravenous cefotaxime in spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterol* 1996;111(4): 1147-50
 45. LLOVET J, RODRIGUEZ-IGLESIAS P, MOITINHO E et al: Spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis undergoing selective intestinal decontamination. A retrospective study of 229 spontaneous bacterial peritonitis episodes. *J Hepatology* 1997;26:88-95
 46. SORT P, NAVASA M, ARROYO V et al: Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 1999;341:403-9
 47. AKRIVIADIS E, RUNYON B: The value of an algorithm in differentiating spontaneous from secondary bacterial peritonitis. *Gastroenterol* 1990;98:127-133
 48. Dennis L, Dori F: *Intraabdominal infections and abscesses*. In Harrison's Principles of Internal Medicine, 16th ed., Kasper D., Braunwald E, Fauci A, Hauser S editors. McGraw-Hill 2005
 49. GINES P, RIMOLA A, PLANAS R et al: Norfloxacin prevents spontaneous bacterial peritonitis recurrence in cirrhosis: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatology* 1990;12:716-724
 50. GRANGE J, ROULOT D, PELLETIER G et al: Norfloxacin primary prophylaxis of bacterial infections in cirrhotic patients with ascites: a double-blind randomized trial. *J Hepatology* 1998;29:430-6
 51. ROLACHON A, CORDIER L, BACQ Y et al: Ciprofloxacin and long-term prevention of spontaneous bacterial peritonitis: results of a prospective controlled trial. *Hepatology* 1995; 22:1171-4
 52. SINGH N, GAYOWSKI T, YU V et al: Trimethoprim-sulfamethoxazole for the prevention of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 1995; 122:595-8
 53. FERENCI P: Brain dysfunction in fulminant hepatic failure. *J Hepatology* 1994; 21:487.
 54. JALAN R, SHAWCROSS D, DAVIES N: The molecular pathogenesis of hepatic encephalopathy. *Internat J Biochemistry & Cell Biol* 2003;35:1175-81
 55. HAZELL A, BUTTERWORTH R: Hepatic encephalopathy: An update of pathophysiologic mechanisms. *Proc Soc Exp Biol Med*; 1999;222(2):99-112
 56. FESSEL J, CONN H: An analysis of the causes and prevention of hepatic coma. *Gastroenterol* 1972;62:191
 57. GABDUZDA G, HALL P: Relation of potassium depletion to renal ammonium metabolism and hepatic coma. *Medicine* 1966;45:481
 58. PLAUTH M, MERLI M, KONDRUP J et al: ESPEN Guidelines for nutrition in liver disease and transplantation. *Clin Nutr* 1997;16:43-5
 59. FERENCI P, HERNETH A, STEINDL P: Newer approaches to treatment of hepatic encephalopathy. *Semin Liver Dis* 1996;16:329-338
 60. MORTENSEN PB: The effect of oral-administered lactulose on colonic nitrogen metabolism and excretion. *Hepatology* 1992;16:1350
 61. GOULENOK C, BERNARD B, CADRANEL J et al: Flumazenil vs. placebo in hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: A meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16:361-372
 62. BIANCHI G, MARCHESINI G, FABBRI A et al: Vegetable versus animal protein diet in cirrhotic patients with chronic encephalopathy. A randomized cross-over comparison. *J Intern Med* 1993;233:385-392
 63. CARO J: Hypersplenism and Hyposplenism. In Williams Hematology 7th ed., Lichtman M., Beutler E., Kipps J. editors. McGraw-Hill 2005
 64. McCORMICK P, MURPHY K: Splenomegaly, hypersplenism, and coagulation abnormalities in liver disease. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2000;14:1009-31
 65. PECK-RADOSAVLJEVIC M: Hypersplenism. *Eur J Gastroenterol Hepatology* 2001;13:317-323
 66. RIOS R, SANGRO B, HERRERO I et al: The role of thrombopoietin in the thrombocytopenia of patients with liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1311-6
 67. BOSCH F, RIBES J, DIAZ M et al: Primary liver cancer: worldwide incidence and trends. *Gastroenterol* 2004;127(5 Suppl 1):S5-S16
 68. WONG L, LIMM W, SEVERINO R et al: Improved survival with screening for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2000;6:320-5
 69. MCMAHON B, BULKOW L, HARPSTER A et al: Screening for hepatocellular carcinoma in Alaska natives infected with chronic hepatitis B: a 16-year population-based study. *Hepatology* 2000;32: 842-6
 70. ZHANG BH, YANG BH, TANG ZY: Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004; 130:417-422
 71. BOLONDI L, SOFIA S, SIRINGO S et al: Surveillance programme of cirrhotic patients for early diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma: a cost-effectiveness analysis. *Gut* 2001;48:251-9
 72. LLOVET J, BURROUGHS A, BRUIX J: Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2003;362:1907-17

73. LIU J, CHEN P, ASCH S et al: Surgery for hepatocellular carcinoma: does it improve survival? *Ann Surg Oncol* 2004;11:298-303
74. BRUIX J, SHERMAN M: Management of hepatocellular carcinoma. AASLD Practice Guideline. *Hepatology* 2005;42(5):1208-1236
75. TREVISANI F, D'INTINO P, MORSELLI-LABATE A et al: Serum alpha-fetoprotein for diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: influence of HBsAg and anti-HCV status. *J Hepatology* 2001;34:570-5
76. SHERMAN M: Alpha-fetoprotein: An obituary. *J Hepatology* 2001;34:603-5
77. ZHANG B, YANG B: Combined alpha fetoprotein testing and ultrasonography as a screening test for primary liver cancer. *J Med Screen* 1999;6:108-110
78. TREVISANI F, DE N, RAPACCINI G et al: Semiannual and annual surveillance of cirrhotic patients for hepatocellular carcinoma: effects on cancer stage and patient survival (Italian experience). *Am J Gastroenterology* 2002;97:734-744
79. HUMAR A, DUNN D: Transplantation. In Schwartz's Principles of Surgery 8th ed., Brunicaardi F., Andersen D., Billiar T. editors. McGraw-Hill 2004
80. DIENSTAG J: Liver transplantation. In Harrison's Principles of Internal Medicine, 16th ed., Kasper D., Braunwald E., Fauci A., Hauser S. editors. McGraw-Hill 2005
81. WIESNER R, RAKELA J, ISHITANI M et al: Recent advances in liver transplantation. *Mayo Clin Proc* 2003;78:197-210
82. KEEFFE M: Liver transplantation: current status and novel approaches to liver replacement. *Gastroenterology* 2001;120:749-762
83. MONTEIRO E, FREIRE A, BARROSO E: Familial amyloid polyneuropathy and liver transplantation. *J Hepatology* 2004;41:188-194
84. STEINMULLER T, SEEHOFER D, RAYES N et al: Increasing applicability of liver transplantation for patients with hepatitis B-related liver disease. *Hepatology* 2002;35:1528-1535
85. ROCHE B, SAMUEL D: Liver transplantation for hepatitis B virus-related liver disease: indications, prevention of recurrences and results. *J Hepatology* 2003;39(S1):81-89
86. SANCHEZ-FUEYO A, RASTREPO J, QUINTO L et al: Impact of the recurrence of hepatitis C virus infection after liver transplantation on the long-term viability of the graft. *Transplantation* 2002;73:56-63
87. BERENQUER M, FERRELL L, WATSON J et al: HCV-related fibrosis progression following liver transplantation: increase in recent years. *J Hepatology* 2000; 32:673-684
88. DI MARTINO V, RUFAT P, BOYER N et al: The influence of human immunodeficiency virus coinfection on chronic hepatitis C in injection drug users: a long-term retrospective cohort study. *Hepatology* 2001;34:1193-9
89. COLIN J, CAZALS-HATEM D, LORIOT M et al: Influence of human immunodeficiency virus infection on chronic hepatitis B in homosexual men. *Hepatology* 1999;29:1306-1310
90. SAMUEL D, DUCLOS VALLÉE J, TEICHER E et al: 2005. *Liver transplantation in HIV-infected patients*. In Update in Treatment of Liver Disease, 1th ed., Arroyo V., Navasa M., Forns X. editors. Ars Medica.
91. ALBERTI A, CLUMECK N, COLLINS S et al: Short statement of the first European Consensus Conference on the treatment of chronic hepatitis B and C in HIV co-infected patients. *J Hepatology* 2005;42:615-624