

## ASCITE - ESTADO DA ARTE BASEADO EM EVIDÊNCIAS

DAHIR RAMOS DE ANDRADE JÚNIOR<sup>1\*</sup>, FLÁVIO HENRIQUE FERREIRA GALVÃO<sup>2</sup>, SÂNIA ALVES DOS SANTOS<sup>3</sup>, DAHIR RAMOS DE ANDRADE<sup>4</sup>

Trabalho realizado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – FMUSP, S. Paulo, SP

### RESUMO

A ascite é o acúmulo de líquido livre de origem patológica na cavidade abdominal, fenômeno presente em várias doenças da prática clínica. A doença mais associada com ascite é a cirrose hepática. Na sua fisiopatologia destacam-se três teorias que ocorrem sempre em determinado paciente, porém em momentos diferentes de sua doença: vasodilatação, “overflow” e “underfill”. O conceito mais moderno sugere que as três teorias estão presentes no mesmo paciente com cirrose, dependendo do tempo de evolução de sua doença. A teoria da vasodilatação estaria presente desde a fase pré-ascítica até a ascite de longa data. A teoria do overflow seria predominante nos primeiros meses de ascite e a teoria underfill explicaria a maioria dos achados em pacientes com ascite por longo tempo. Neste artigo são comentadas em detalhes as várias doenças que produzem ascite, os métodos diagnósticos empregados na pesquisa clínica da ascite, as complicações da ascite e as opções terapêuticas disponíveis. Em cada item é mostrado o grau de evidência (A até C) presente na literatura médica.

UNITERMOS: Ascite. Cirrose hepática. Fisiopatologia. Diagnóstico e tratamento.

### \*Correspondência:

Av. Paes de Barros, nº 701  
Apto. 101  
São Paulo - SP  
CEP: 03115-020  
Telefone: (11) 3061-7029  
dahira@uol.com.br

### Definição:

Denomina-se ascite ao acúmulo de líquido livre de origem patológica na cavidade peritoneal. O termo ascite tem origem na palavra grega “askos” que significa saco ou conteúdo de um saco. Deste radical derivou “askites” e depois “ascite”. Embora a origem do líquido que se acumula na cavidade peritoneal possa variar (plasma, bile, sangue, suco pancreático, líquido intestinal, linfa, urina, etc.), a grande maioria das ascites tem como causa a cirrose hepática.

### Fisiopatologia:

#### Teorias da formação de ascite no cirrótico:

O desenvolvimento da ascite é a consequência final de uma série de anormalidades anatômicas, fisiopatológicas e bioquímicas que ocorrem em pacientes com cirrose hepática. Três teorias foram elaboradas ao longo do tempo para explicar o surgimento da ascite no cirrótico: o “underfill” (baixo-enchimento), o “overflow” (super-fluxo) e a vasodilatação. A visão moderna preconiza que as três teorias estão presentes no mesmo paciente com cirrose, em maior ou menor grau dependendo da fase e do tempo de doença. A teoria da vasodilatação estaria presente na fase pré-ascítica e seria importante em toda a evolução posterior<sup>1</sup>. A teoria do “overflow”<sup>2</sup> seria a mais importante nos primeiros meses do desenvolvimento da

ascite no cirrótico, e a teoria do “underfill”<sup>3</sup> explicaria a maior parte dos achados em pacientes com vários meses de ascite.

A teoria da vasodilatação veio harmonizar as ideias sobre a formação de ascite no cirrótico, englobando as teorias do “overflow” e do “underfill”. Nas fases iniciais da cirrose hepática haveria vasodilatação periférica e retenção renal de água e sódio. A seguir haveria “overflow” e escape de fluido para a cavidade peritoneal (vindo principalmente da superfície hepática). Provavelmente depois que a ascite começa a se formar e piora a vasodilatação periférica, o “underfill” passa a assumir papel relevante, com queda do volume efetivo circulante e estimulação permanente dos sistemas vasopressores, levando à retenção contínua de água e sódio pelos rins. A saturação da capacidade de drenagem linfática abdominal, e principalmente a limitação da drenagem linfática hepática, contribuem para o acúmulo final de líquido na cavidade peritoneal. Desta forma, diante de um paciente com ascite, podemos especular qual o mecanismo atuante de forma predominante em um determinado momento. Se a história obtida for de ascite de recente começo (até 1 a 2 meses) provavelmente a vasodilatação estará presente e o “overflow” predominará. Um paciente com ascite de longa duração (4 a 6 meses) terá grau mais acentuado de vasodilatação periférica com predomínio do “underfill”.

1. Médico Assistente do HCFMUSP. Pesquisador do LIM-54 de Bacteriologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – FMUSP, São Paulo, SP
2. Médico e Pesquisador do LIM-37 de Transplante e Cirurgia de Fígado do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – FMUSP, São Paulo, SP
3. Doutora em Ciências - Bióloga do LIM-54 de Bacteriologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - FMUSP, São Paulo, SP
4. Chefe do LIM-54 de Bacteriologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – FMUSP, São Paulo, SP (in memoriam)

### Diagnóstico diferencial

Na maior parte das casuísticas, cerca de 80% a 90% dos casos de ascite são atribuídos à cirrose hepática. Embora haja poucas estatísticas em nosso meio, a cirrose hepática foi também a causa mais frequente de ascite em 1000 casos coletados em São Paulo por Polak<sup>4</sup> perfazendo 33,3 % do total. As principais causas de ascite estão listadas no Quadro 1.

### Diagnóstico laboratorial

Além da história e do exame físico, a análise do líquido ascítico é a melhor ferramenta para definição diagnóstica dos casos de ascite. Existe um aforismo médico que recomenda: “toda ascite de recente começo ou de recente piora deve ser puncionada” (Evidência grau B). A paracentese abdominal para análise do líquido ascítico é a forma mais eficiente para confirmar a presença de ascite, diagnosticar sua causa e determinar se o líquido está infectado<sup>5</sup>. O melhor local de punção foi definido em um estudo baseado no ultrassom de abdome. Neste estudo, o quadrante inferior esquerdo se mostrou superior em relação à linha mediana, por ser a parede abdominal mais fina nesse local, e a profundidade do líquido ser maior<sup>6</sup>.

A paracentese abdominal quando feita corretamente é um procedimento seguro. Mesmo sem a administração de plasma fresco e/ou plaquetas, o risco de desenvolvimento de um grande hematoma é de 1%<sup>7</sup>. O risco de desenvolvimento de hemo-peritônio ou infecção iatrogênica é de 1:1000<sup>7,8</sup>. Em um grande estudo, os pacientes toleraram bem o procedimento até mesmo com valores altos de INR (até 8.7) e contagem baixa de plaquetas (até 19000/mm<sup>3</sup>)<sup>9</sup>. Em outro estudo, a taxa de hemorragia pelo procedimento foi de 0,19% e a taxa de morte foi de 0,016%<sup>10</sup>. Não há evidências de que o uso profilático de transfusões de plasma ou plaquetas seja necessário<sup>5</sup> (Evidência grau C).

Após a observação simples do líquido, devemos enviá-lo para análise em laboratório. Vários estudos têm procurado padronizar quais exames devem ser solicitados neste momento, para a melhor relação custo-benefício. A contagem celular e o gradiente soro-ascite de albumina (GSAA) são testes obrigatórios (Evidência grau B), o gram e a cultura geral do líquido ascítico são indicados se infecção é suspeita (Evidência grau B). Os exames: proteína total, DHL, glicose e amilase só devem ser feitos quando não for evidente o diagnóstico de ascite por cirrose hepática. Outros testes devem ser feitos apenas com a suspeita do diagnóstico de determinadas doenças: pesquisa de células neoplásicas = suspeita de neoplasias; pesquisa e cultura para bacilo álcool-ácido resistente (BAAR) = suspeita de Tuberculose; triglicérides = dúvida diagnóstica entre ascite quilosa e pseudo-quilosa; bilirrubina = se a cor do líquido ascítico for sugestiva do escape de bile.

### Testes na Ascite

Citológico: A contagem de células com diferencial é um dos testes mais úteis realizado no líquido ascítico, para avaliação de infecção, sendo que para sua realização são necessários apenas 10µL de líquido ascítico. O citológico da ascite deveria estar disponível dentro de uma hora, enquanto a cultura demora vários dias para ficar pronta<sup>11</sup>. A contagem normal de leucócitos na ascite cirrótica não complicada é de 281 ± 25 células/mm<sup>3</sup>, sendo o limite superior de 500 células/mm<sup>3,12</sup>. O número

### Quadro 1 - Principais doenças causadoras de ascite:

<b>Doenças com hipertensão portal</b>
Cirrose
Insuficiência hepática fulminante
Retardo/Obstrução ao fluxo de saída do sangue hepático
Insuficiência cardíaca congestiva
Pericardite constrictiva
Miocardipatia restritiva
Síndrome de Budd – Chiari
Doença veno-oclusiva
<b>Neoplasias</b>
<b>Infecções</b>
Tuberculose peritoneal
Síndrome de Fitz-Hugh-Curtis
AIDS
<b>Renal</b>
Síndrome nefrótica
Nefrogênica em pacientes sob hemodiálise
<b>Endócrina</b>
Hipotireoidismo (mixedema)
Síndrome de Meigs
Struma Ovarii
Síndrome da hiperestimulação ovariana
<b>Pancreática</b>
<b>Biliar</b>
<b>Urínaria</b>
<b>Lupus eritematoso sistêmico</b>
<b>Miscelânea</b>

de leucócitos pode variar com a diurese, atingindo até 1000 células/mm<sup>3</sup>, com predomínio de linfócitos<sup>13</sup>. O limite superior de polimorfonucleares (PMN) é de 250/mm<sup>3</sup>. Os PMN têm meia vida curta (algumas horas) e são estáveis durante a diurese (ao contrário dos leucócitos totais). Pela influência da diurese na contagem celular da ascite, devemos evitar a punção diagnóstica imediatamente após uma diurese do paciente.

A contagem celular é útil para diagnosticar várias doenças relacionadas com a ascite: na peritonite bacteriana espontânea (PBE) há aumento dos leucócitos com predomínio de PMN (> 250/mm<sup>3</sup>); na tuberculose e na carcinomatose peritoneal aumentam os leucócitos na ascite com predomínio de linfócitos; na pancreatite há padrão semelhante à PBE com aumento de PMN, etc..

É importante salientar que a leucocitose periférica não leva a aumento dos PMN no líquido ascítico<sup>14</sup>. Na hepatite alcoólica, por exemplo, não deve ser feito tratamento antibiótico por suspeita de infecção na ascite apenas pela presença de leucocitose periférica. Uma fonte possível de erro na contagem de PMN é a hemorragia por uma paracentese traumática, na qual ocorre entrada de PMN do sangue na ascite. Deve ser feita correção do número de PMN nesses casos da seguinte forma: subtrair um PMN para cada 250 hemáceas/mm<sup>3</sup>.

Gradiente soro-ascite de albumina (GSAA): o GSAA mede indiretamente a pressão portal, identificando a presença de hipertensão portal<sup>15</sup>. Este índice substituiu o conceito antigo de exsudato/transudato baseado em proteína. Devemos ter o cuidado de colher a albumina do líquido e do sangue no mesmo dia. A presença de um gradiente  $\geq 1,1$  gr/dl indica que o paciente tem hipertensão portal com 97% de acurácia<sup>16</sup>. Pacientes com GSAA abaixo de 1,1 gr/dl (sem hipertensão portal) raramente desenvolvem PBE. Uma exceção a esta regra pode ocorrer em pacientes com síndrome nefrótica<sup>17</sup>.

Gram: o teste de gram tem uma positividade baixa para a pesquisa de PBE, sendo de 10% para amostras de 50 ml de ascite com centrifugação e 7% para o líquido sem centrifugação<sup>11</sup>. Estes valores baixos de detecção são explicados pela sensibilidade do teste de gram, que exige 10000 bactérias/ml para a sua positividade, enquanto que na PBE ocorre densidade baixa de até uma bactéria/ml<sup>11</sup>. Apesar da sua pouca sensibilidade, se múltiplas formas bacterianas forem vistas no teste de gram, a peritonite secundária é mais provável do que a PBE<sup>18</sup>.

Cultura: recomenda-se a coleta de cultura do líquido para todo paciente com ascite de recente começo e recente piora, mesmo sem sintomas sistêmicos. Um volume adequado, em torno de 10 ml, deve ser inoculado em frascos de hemocultura que se mostram mais sensíveis que os frascos de cultura tradicionais<sup>11</sup>. Os frascos de hemocultura aumentam a positividade da cultura em ascites, com contagem de PMN  $\geq 250$  células/mm<sup>3</sup>, de cerca de 50% (pelas técnicas convencionais) para 80%<sup>19</sup>. O volume a ser inoculado também é crítico. A inoculação de 10 ou 20 ml em frascos de hemocultura de 100 ml produz taxas de positividade de 93%, enquanto o inóculo de 1 ml tem positividade de 53%<sup>19</sup>.

Proteína: pacientes com nível de proteína na ascite  $< 1$  gr/dl tem alto risco de desenvolver PBE<sup>20</sup>. Sabe-se que pacientes com baixa taxa de proteína na ascite, portanto com uma ascite mais diluída, têm menor concentração de opsoninas no líquido ascítico<sup>21</sup>. É importante destacar que a concentração total de proteína não se altera durante um episódio de PBE<sup>22</sup>. Outro conhecimento recente indica o valor das dosagens de proteína total, glicose e DHL na ascite, para diagnosticar casos duvidosos de PBE. Pacientes com contagem de neutrófilos na ascite compatível com PBE, terão baixa probabilidade do diagnóstico se pelo menos dois dos três critérios seguintes estiverem presentes na ascite: a) proteína total  $> 1$  gr/dl; b) glicose  $< 50$  mg/dl; c) DHL maior que o limite superior para o soro. Nestes casos, a possibilidade de uma peritonite secundária aumenta. Em um estudo esses critérios ocorreram em 67% dos pacientes com peritonite secundária versus 4% dos pacientes com PBE<sup>23</sup>.

Glicose: a concentração de glicose no líquido ascítico é similar ao soro, a menos que esteja sendo consumida por células do sangue, bactérias ou células carcinomatosas<sup>22</sup>. Os neutrófilos podem consumir grandes quantidades de glicose e a concentração de neutrófilos têm correlação inversa com a concentração de glicose<sup>22</sup>. Na PBE a concentração de glicose permanece acima de 50 mg/dl, mas em casos de peritonite secundária à perfuração intestinal, a glicose pode ser indetectável<sup>23</sup>.

DHL: O DHL é uma molécula bem maior que a glicose e tem maior dificuldade de entrar no líquido ascítico. A maior parte do DHL do líquido ascítico é proveniente da lise dos PMN.

No líquido ascítico estéril de um paciente cirrótico, o DHL fica em torno de  $43 \pm 20$   $\mu$ m/ml, e estes valores sobem durante uma PBE<sup>22</sup>. A razão normal do DHL ascite/soro do cirrótico não complicado é de 0,4. Se a razão for maior que 1,0 o DHL está sendo produzido ativamente na cavidade peritoneal, geralmente por infecção ou tumor.

Amilase: a concentração da amilase na ascite do cirrótico não-complicado é de 40 UI/L e a razão ascite/soro é de 0,4. Há duas causas clássicas para o aumento de amilase no líquido ascítico: pancreatite e perfuração intestinal. Qualquer segmento do intestino pode liberar amilase quando perfurado, com exceção da vesícula biliar. Na ascite pancreática, a amilase pode chegar a 2000 UI/L e a razão ascite/soro atinge 6,0<sup>23,24</sup>.

Testes para tuberculose: a pesquisa direta de bacilo álcool-ácido resistente (BAAR) no líquido ascítico tem uma positividade muito baixa, ao redor de 2%<sup>25</sup>. A cultura do líquido ascítico tem positividade baixa quando apenas 50ml de fluido são cultivados. Com volumes maiores de líquido cultivado, em torno de 1 litro, a positividade atinge 62% a 83%<sup>25</sup>. A peritonioscopia com cultura da biopsia atinge altas taxas de positividade, ao redor de 100%. Convém salientar que a biopsia do peritônio nesses casos deve ser feita com visualização direta, e que a biopsia às cegas apresenta baixa positividade e riscos de complicação<sup>26</sup>. A concentração de proteína do líquido ascítico é  $> 3,0$  mg/dl em mais de 95% dos pacientes com peritonite tuberculosa<sup>27</sup>.

A adenosina deaminase (ADA) é uma enzima que degrada purina, sendo necessária para a maturação e diferenciação de células linfóides. Os níveis desta enzima na ascite sobem na peritonite tuberculosa. A sensibilidade e especificidade da dosagem de ADA na ascite tuberculosa é de 100% e 97%, respectivamente, utilizando-se como corte o valor de 33 UI/L<sup>28</sup>. Entretanto, a sensibilidade da determinação da ADA na ascite cai cerca de 30% em pacientes com cirrose (devido à pior imunidade humoral e celular). Portanto, a ADA tem maior utilidade para o diagnóstico de peritonite tuberculosa em pacientes não-cirróticos<sup>29</sup>. O diagnóstico de peritonite tuberculosa deve ser considerado em todos os pacientes que apresentam ascite linfocítica inexplicada, com o GSAA  $< 1.1$  g/dL<sup>30</sup>.

Triglicérides: a dosagem de triglicérides deve ser solicitada quando o líquido ascítico for leitoso. Na ascite quilosa, o nível de triglicérides é maior que 200 mg/dl, podendo atingir valores maiores que 1000 mg/dl<sup>31</sup>.

Bilirrubina: deve ser pedida a dosagem de bilirrubina em pacientes com ascite de cor marrom ou laranja escuro. A concentração normal de bilirrubina na ascite não-complicada fica em torno de 0,7 mg/dl. Se a bilirrubina do líquido for maior que a do soro (principalmente quando for maior que 6 mg/dl), e a amilase do líquido ascítico não for elevada, o médico pode suspeitar de perfuração da vesícula biliar com quadro de coleperitônio<sup>32</sup>.

Células neoplásicas: a sensibilidade da citologia em detectar carcinomatose peritoneal é de 96,7%, se três amostras são enviadas e processadas prontamente<sup>33</sup>. Entretanto, em outros importantes diagnósticos neoplásicos como nas metástases hepáticas maciças, ascite quilosa por linfoma, e no carcinoma hepatocelular, a pesquisa de células neoplásicas na ascite será usualmente negativa. De forma geral, a sensibilidade da citologia para diagnosticar ascites malignas é de 58 a 75%<sup>34</sup>.

Outros testes: grandes estudos falharam em mostrar a utilidade da determinação do pH e do lactato na ascite para fins diagnósticos<sup>35,36</sup>. Não há evidências para que estes testes sejam solicitados em nenhuma condição.

### Complicações

Peritonite bacteriana espontânea (PBE): PBE é definida como uma infecção do líquido ascítico sem evidência de fonte intraabdominal de infecção cirurgicamente tratável, sendo a mais frequente complicação da ascite na cirrose. Em um estudo brasileiro a sua prevalência entre pacientes internados com cirrose e ascite foi de 11,1% com mortalidade de 21,9%<sup>37</sup>. A PBE está incluída no grupo das infecções espontâneas do líquido ascítico que incluem também a bacterascite monomicrobiana não-neutrocítica (BMNN) e a ascite neutrocítica cultura - negativa (ANCN). Os elementos necessários para definição destas entidades são os seguintes: PBE = cultura positiva do líquido ascítico para apenas um agente microbiano (monomicrobiana) e contagem de PMN na ascite acima de 250/mm<sup>3</sup>; BMNN = cultura positiva do líquido ascítico para apenas um agente microbiano, com contagem de PMN inferior a 250/mm<sup>3</sup>; ANCN = sem crescimento bacteriano nas culturas do líquido ascítico, com contagem de PMN maior que 250/mm<sup>3</sup>.

Para o diagnóstico precoce de PBE, os pacientes com ascite devem sofrer paracentese quando de sua admissão no hospital. Graças a esta prática, aproximadamente 13% dos diagnósticos de PBE são feitos atualmente em pacientes sem sinais e sintomas de infecção<sup>38</sup>. Os sinais e sintomas clínicos de PBE podem ser muito sutis. A ascite impede o desenvolvimento de um abdome rígido ao separar as superfícies visceral e parietal do peritônio<sup>23</sup>. Quando os sintomas ocorrem, os mais comuns são: febre, dor ou dolorimento abdominal e alteração do estado mental. Entre os exames gerais, os pacientes podem apresentar leucocitose, acidose, e alteração da função renal. A febre é a manifestação mais comum de PBE, podendo ser baixa a partir de 37,8°C.

A patogênese da PBE parece se centrar no fenômeno da translocação bacteriana da flora intestinal (principal origem dos agentes causadores da PBE). Pelos conhecimentos atuais, sabemos que a atividade opsonica do líquido ascítico (importante elemento de sua defesa) se relaciona diretamente com a proteína na ascite<sup>39</sup>. Desta forma, apenas nas ascites com baixo teor proteico há o risco de desenvolvimento da PBE. Na prática clínica há apenas dois grupos de pacientes que podem desenvolver PBE: os pacientes com cirrose hepática e com síndrome nefrótica. Outra observação interessante da prática clínica é que o desenvolvimento de PBE é extremamente raro em pacientes com ascites não detectáveis clinicamente.

Peritonite secundária: deve ser diferenciada obrigatoriamente da PBE. Peritonite bacteriana secundária é definida como uma infecção do líquido ascítico em que há evidência de fonte de infecção intraabdominal de solução cirúrgica. Nesta condição, a cultura do líquido é positiva, usualmente para múltiplos microorganismos, com contagem de PMN  $\geq$  250/mm<sup>3</sup>. Na peritonite secundária os agentes causais mais freqüentes são: anaeróbios, enterococos, bactérias gram-negativas, gram-positivas e fungos.

Hérnias: há maior incidência de hérnias (umbilical, incisional, inguinal e femoral) no paciente com ascite, com prevalência de 20%<sup>40</sup>. Em um estudo com quatro anos de seguimento

de pacientes com hérnia e ascite houve 14% de encarcerações, 35% de ulcerações de pele e 7% de rompimento das hérnias<sup>40</sup>.

Derrame pleural/Hidrotórax hepático: em pacientes com cirrose e ascite, o derrame pleural pode ser detectado em cerca de 6%<sup>41</sup>. Em cerca de 70% das vezes o derrame pleural ocorre do lado direito, devido principalmente a defeitos do diafragma que permitem a passagem do líquido do abdome para o espaço pleural. Se o derrame pleural for maciço, recebe a denominação de hidrotórax hepático. Este fenômeno ocorre em pacientes com grandes defeitos no hemidiafragma direito, que podem até ser acompanhados por ascites pequenas ou indetectáveis, já que todo o líquido gerado no abdome imediatamente entra no espaço pleural. A conduta nesses casos deve ser o controle adequado da ascite, evitando-se a colocação de drenos no tórax que são difíceis de serem removidos.

Hiponatremia: pode ocorrer no início do quadro ou após o emprego de diuréticos como a espironolactona. É devido à grande queda na excreção de água livre que ocorre em muitos casos, principalmente devido aos altos níveis de ADH<sup>42</sup>. Estes pacientes devem ser submetidos a restrição da ingestão de água livre (vide abaixo).

### Tratamento da ascite no cirrótico

#### Aspectos gerais

Dentro de 10 anos do diagnóstico de cirrose compensada, aproximadamente 58% dos pacientes terão desenvolvido ascite<sup>43</sup>. O conceito de sucesso na terapêutica da ascite envolve a redução do volume do líquido ascítico e do edema periférico ao mínimo possível, sem depleção do volume intravascular. Um volume de ascite menor permite a concentração das opsoninas do líquido, melhorando a defesa local contra infecções<sup>44</sup>. Entre outros benefícios podemos mencionar a redução do risco de celulite, e o menor risco de formação de hérnias abdominais e diafragmáticas. Embora os pacientes se sintam melhor e com melhor qualidade de vida, com menos ascite e edema (menos desconforto abdominal, melhor alimentação, melhor mobilidade), não há evidências de que o tratamento da sobrecarga de volume melhore a sobrevida dos cirróticos.

Para o tratamento da ascite dos cirróticos que sofrem internação hospitalar, recomenda-se que o paciente seja colocado em repouso, com restrição de sal na dieta. Nas primeiras 24 horas devemos manter o paciente sem diuréticos e solicitar dosagem de sódio no sangue e na urina de 24 horas. O sódio urinário ajudará na compreensão de qual fase da formação da ascite está o paciente cirrótico, e, em conseqüência, de quanto diurético ele necessitará. Um paciente com cirrose que esteja na fase "overflow" predominante (ascite de recente começo) necessita pouco estímulo diurético (apenas espironolactona) para eliminar o excesso de líquido, ao contrário do paciente em fase "underfill" predominante (em geral com mais de 4 meses de ascite), que deve receber tanto diuréticos de alça, quanto espironolactona, no segundo dia de internação. O sódio sérico orienta quanto a necessidade de restrição hídrica (água livre). Devemos instituir restrição hídrica (1 a 1,5 litros/dia) naqueles pacientes com [Na] entre 120 e 125 meq/L (Evidência grau C).

Pacientes com outras causas para formação da ascite (não cirrose) usualmente não respondem ao tratamento administrado

aos cirróticos. Isto é verdade especialmente para as ascites neoplásicas, em que há muita dificuldade de mobilização do líquido ascítico com restrição de sal e uso de diuréticos<sup>45</sup>.

Entre as medidas gerais envolvidas no tratamento da ascite do cirrótico está a indicação de abstinência total de álcool, naqueles pacientes que estão em consumo ativo (Evidência grau B). Esta medida beneficia também os pacientes com outras causas associadas de hepatopatia crônica como a hepatite C. Pode haver melhora da histologia hepática mesmo em pacientes com cirrose alcoólica<sup>46</sup>, acompanhada de redução da pressão portal e da redução da ascite<sup>47,48</sup>. Outras causas de cirrose com ascite, que apresentam melhora com tratamento específico da doença hepática de base, são a hepatite autoimune e a hepatite B crônica<sup>49</sup>.

### Restrição de sódio

A remoção da ascite e do edema periférico requer a indução de balanço negativo de sódio. Além do alívio do desconforto abdominal, a remoção do excesso de líquido produz pequena redução da pressão portal<sup>50</sup>, além da melhora da atividade opsonica do líquido ascítico<sup>51</sup>.

A restrição de sódio mais utilizada é a de 88 meq/dia (cerca de 2 gramas de sal), incluindo a soma do sal de todos os alimentos, líquidos e medicações<sup>5</sup>. Entretanto, esta dieta será efetiva na ausência de diuréticos apenas num subgrupo pequeno de pacientes, que apresentem excreção de sódio em torno de 78 meq/l (considerando que mais 10 meq sejam perdidos de fontes não urinárias). Como este subgrupo é pequeno, a maioria dos pacientes cirróticos com ascite receberá diuréticos, além da restrição de sal<sup>5</sup> (Evidência grau A).

### Remoção rápida de líquido

A velocidade com que o líquido pode ser removido na cirrose com ascite depende da presença ou ausência de edema periférico. Na indução de diurese, o líquido é perdido inicialmente do espaço vascular. Após a queda da pressão intravascular, o edema periférico passa a ser mobilizado para repor o volume plasmático. A mobilização do edema é ilimitada enquanto houver edema periférico<sup>52,53</sup>. Ao contrário, pacientes que apresentam apenas ascite sem edema periférico, mobilizam edema apenas pelos capilares peritoneais, numa taxa limitada de 500 a 900 ml/dia. Nesses pacientes, uma remoção de líquido mais rápida, com diuréticos, pode levar a queda do volume plasmático e azotemia<sup>52</sup>. Portanto, nos pacientes sem edema periférico, perdas de peso maiores que 1 Kg/dia ou 1000 ml/dia resultarão na retirada de líquido de outro compartimento. Se houver necessidade do paciente perder um volume maior em dois dias, uma paracentese deve ser realizada (vide a seguir).

### Uso de diuréticos

A opção terapêutica que tem mais sucesso é a combinação de doses únicas matinais de espironolactona e furosemide, iniciando com 100mg e 40 mg, respectivamente<sup>17</sup>. Estas doses podem ser dobradas a cada três dias se o efeito obtido não for satisfatório. Pela sua farmacologia, a espironolactona deve ser administrada sempre uma vez ao dia. Uma das vantagens dessa associação é manter a normocalemia, evitando a hipocalemia que poderia ocorrer com o uso apenas dos diuréticos de alça, e

que tem o potencial de desencadear a encefalopatia hepática. As doses máximas recomendadas são 400 mg/dia para espironolactona e 160 mg/dia para o furosemide<sup>5</sup>. Apesar do uso mais consagrado da associação espironolactona + furosemide, alguns estudos sugerem que o uso isolado de espironolactona é também muito efetivo<sup>55</sup>. Pode-se dar preferência ao uso isolado de espironolactona para os pacientes que também apresentem hipocalemia inicialmente. Um dos problemas do uso crônico de espironolactona é a ocorrência de ginecomastia dolorosa. Como alternativa para estes casos, há o amiloride (diurético poupador de potássio), que é menos efetivo que a espironolactona<sup>56</sup>. De uma forma geral, os pacientes “sensíveis a diuréticos” deveriam ser tratados preferencialmente com restrição de sal e diuréticos e não com paracenteses seriadas (Evidência grau C).

Outro conhecimento interessante é relacionado à via de administração de furosemide para os pacientes com cirrose. Há evidências de que a via intravenosa causa uma redução aguda da função renal do cirrótico e deveria ser evitada<sup>57</sup>. Por outro lado, o furosemide oral é bem absorvido no cirrótico e deve ser usado preferencialmente<sup>58</sup>.

Durante todo o período de internação do cirrótico recebendo tratamento com diuréticos, a sua função renal deve ser monitorizada a cada dois dias. Se houver surgimento de encefalopatia hepática, hiponatremia < 120 meq/l (apesar da restrição hídrica) ou creatinina > 2 mg/dl, os diuréticos devem ser suspensos e a situação deve ser reavaliada. Uma expansão com albumina pode ser tentada nos casos que não recuperam a função renal prontamente.

### Resistência aos diuréticos

A conduta de restrição de sódio mais uso de diuréticos se mostra efetiva em cerca de 90% dos pacientes cirróticos com ascite. Antes que um paciente seja qualificado como “resistente a diuréticos” ou estar apresentando “ascite refratária” precisamos avaliar qual é a sua excreção de sódio urinário em 24 horas<sup>59</sup>. Para uma dieta com 88 meq de sódio, os pacientes que excretam mais de 78 meq/dia de sódio deveriam perder peso. Se isto não acontece, a aderência à dieta hipossódica deve ser avaliada inicialmente. Se o paciente excretar menos de 78 meq/dia de sódio, e já estiver recebendo dose máxima dos diuréticos, ele será corretamente denominado de resistente a diuréticos, ou estar com ascite refratária<sup>60</sup>. Estudos randomizados mostram que menos de 10% dos pacientes cirróticos com ascite são refratários ao tratamento médico padrão<sup>61</sup>.

Este diagnóstico só deve ser feito após uma semana de tratamento intensivo com dose máxima de diuréticos, quando não for conseguido uma perda de peso maior que 200 g/dia durante os últimos quatro dias, com excreção urinária de sódio inferior a 50 meq/dia. Nos pacientes com verdadeira resistência a diuréticos, parece haver intensa ativação neuro-humoral, que resulta em vasoconstrição renal com aumentada reabsorção de sódio no túbulo proximal (influenciado por angiotensina II e noradrenalina), e no tubo coletor (aldosterona)<sup>60</sup>. Um estudo recente sugeriu um teste com 80 mg EV de furosemida em caso suspeito de resistência a diuréticos. Neste estudo os pacientes eram classificados como resistentes a diuréticos se excretavam < 50 meq de sódio na urina após 8 horas da infusão do furosemide<sup>62</sup>.

Os pacientes que se tornam resistentes a diuréticos devem sempre ser considerados para o transplante de fígado (Evidência grau B), pois cerca de 50% vão a óbito dentro de seis meses e 75% morrem em um ano<sup>63</sup>.

### Paracentese

A paracentese é a opção terapêutica correta quando o paciente cirrótico com ascite tiver indicação de perder um volume de líquido maior que 1000 ml em 24 horas, como já referido. Estudos mostram que a remoção de um volume de líquido de até cinco litros por paracentese, não tem consequências hemodinâmicas e hormonais, e a infusão concomitante de colóides não é necessária<sup>64</sup>. Para paracenteses de volume maior devemos efetuar infusão de albumina pós-procedimento na proporção de 8 a 10 gramas de albumina para cada litro de ascite<sup>65</sup> (Evidência grau B). A paracentese como opção terapêutica ou para diagnóstico das causas/complicações da ascite é um procedimento seguro. Embora aproximadamente 70% dos pacientes com ascite tenham um tempo de protrombina anormal<sup>7</sup>, complicações hemorrágicas do procedimento são incomuns, ocorrendo com CIVD e fibrinólise aparente, que afetam menos de 1:1000 paracenteses<sup>9</sup>.

Outro dado conhecido é que menos de 1% dos pacientes submetidos à paracentese requer transfusão por hemorragia relacionada com o procedimento<sup>12</sup>. Pelas evidências atuais, não se justifica a transfusão profilática de plasma ou plaquetas antes de uma paracentese<sup>9</sup>.

A paracentese seriada é uma opção para os casos de ascite refratária ao uso de diuréticos (Evidência grau C). Até mesmo em pacientes com ascite que não excretam sódio na urina, uma paracentese de seis litros pode manter o paciente com ascite controlada por um período de 7 a 10 dias<sup>66</sup>.

### Opções cirúrgicas

O uso dos TIPS (*transjugular intrahepatic portosystemic shunts*) deve ser reservado para pacientes com ascite refratária. Uma recente metanálise, comparando o uso dos TIPS com a paracentese em casos de ascite refratária, mostrou que os TIPS foram mais eficientes em remover a ascite, porém não produziram diferenças em relação aos parâmetros: mortalidade, sangramento digestivo, infecção e insuficiência renal aguda. Além disso, os pacientes com TIPS desenvolveram mais encefalopatia hepática<sup>67</sup>. Os "shunts" peritoneo-venosos (LeVeen or Denver) ou os "shunts" portosistêmicos cirúrgicos têm indicações muito limitadas, até mesmo para os pacientes com ascite refratária. Vários problemas, como a manutenção da permeabilidade do cateter, o número excessivo de complicações, sem vantagens na sobrevida em comparação com a terapêutica clínica, têm levado ao progressivo abandono do uso deste tipo de shunt<sup>68</sup>. O uso do TIPS tem ganhado espaço no tratamento das ascites refratárias (Evidência grau A). Alguns estudos mostram melhora em 86% dos casos, com resolução total da ascite em 57%<sup>69</sup>.

### Peritonite bacteriana espontânea

O tratamento antibiótico na PBE deve ser considerado em pacientes com contagem de PMN  $\geq 250/\text{mm}^3$  no líquido ascítico<sup>19,70</sup> (Evidência grau A). Para o tratamento da PBE ou da ascite neutrocítica, recomenda-se o uso de Cefotaxima EV na dose

de 2 gr de 8/8 horas por cinco dias<sup>5</sup>. A resposta ao tratamento deve ser reavaliada em 48 horas após o início do tratamento, com nova paracentese (Evidência grau C). Se a contagem de PMN for menor do que o valor pré-tratamento e a cultura inicial crescer apenas um agente infeccioso, o paciente provavelmente tem PBE de fato. Se a conduta estiver correta, ocorrerá redução de pelo menos 50% na contagem de PMN na ascite nos dias seguintes, acompanhada da negatificação das culturas<sup>5</sup>. Se a contagem de PMN aumentar e a cultura do líquido ascítico revelar a presença de mais de um microorganismo, o diagnóstico de PBE deve ser revisto, pois o paciente tem provavelmente uma peritonite secundária.

Apesar da recomendação clássica do uso de cefotaxima EV nos casos de PBE, uma recente revisão sobre o uso de antibióticos na PBE não foi capaz de reunir evidências suficientes para indicar um esquema antibiótico ideal para a PBE<sup>71</sup>. O uso de antibioticoterapia pode ser direcionado pelo agente isolado em cultura. O tratamento da bacterascite não-neutrocítica monomicrobiana somente deve ser feito se o paciente tiver sintomas. Para os pacientes que já apresentaram um episódio de PBE, devemos instituir profilaxia com uso crônico de norfloxacina (400 mg/dia) pela alta taxa de recidiva da PBE nesses casos<sup>72</sup>. Manter e estimular a diurese é outra medida de proteção contra PBE, por concentrar o líquido ascítico e melhorar a sua defesa contra as bactérias.

Um estudo recente sugeriu o benefício da infusão de albumina na taxa de 1,5 gr/Kg dentro de seis horas da infusão de cefotaxime para PBE, com repetição da infusão de albumina 1,0 gr/Kg no dia 3. Com esta manobra, houve redução da mortalidade de 29% para 10%<sup>73</sup>. Embora este estudo precise ser confirmado por outros, no momento a conduta da infusão concomitante de albumina ao antibiótico, na PBE, pode ser adotada (Evidência grau A). Pacientes com contagem de PMN  $< 250/\text{mm}^3$  no líquido ascítico, porém com sinais clínicos de infecção (febre, dor abdominal) deveriam receber antibioticoterapia empírica com cefotaxime 2 gr 8/8 horas EV, enquanto se aguardam as culturas<sup>74</sup> (Evidência grau B).

O ofloxacina oral na dose de 400 mg duas vezes/dia é opção para a cefotaxima EV na ausência de vômitos, choque, encefalopatia grau 2 ou maior, ou creatinina sérica maior que 3 mg/dL<sup>75</sup> (Evidência grau A).

Há evidências atuais para o benefício da administração de antibioticoterapia profilática em pacientes com baixo teor de proteína na ascite, e em pacientes que já apresentaram um episódio de PBE. Nestes casos, o norfloxacina na dose de 400 mg/dia é o mais indicado<sup>76,77</sup> (Evidência grau A).

**Conflito de interesse:** não há

### SUMMARY

#### ASCITE - STATE OF THE ART BASED ON EVIDENCES

*The accumulation of free fluid of pathological origin in the peritoneal cavity is named ascites, and, in clinical practice this phenomenon is present in several diseases. The most common cause of ascites is liver cirrhosis. In the pathophysiology of ascites three theories are noteworthy: vasodilation, overflow and underfill. The modern concept suggest that these three theories are present in the same patient with cirrhosis depending*

on the disease evolution time. The vasodilation theory would be important in the pre-ascitic phase as well as during all the ascites evolution time. The overflow theory would be important in the first months of development of ascites in cirrhosis, and the underfill theory would explain most of the findings in patients with ascites for a long time. This article comments in detailed, several diseases that produce ascites, the diagnostic methods employed in clinical investigation of ascites' complication and therapeutics options available. In each item the evidence grade (A to C) found in medical literature is shown. [Rev Assoc Med Bras 2009; 55(4): 489-96]

KEY WORDS: Ascite. Liver cirrhosis. Pathophysiology. Diagnosis and treatment.

## REFERÊNCIAS

- Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, Epstein M, Henricksen JH, Rodés J. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology*. 1988;8:1151-7.
- Lieberman FL, Denison EK, Reynolds TB. The relationship of plasma volume, portal hypertension, ascites, and renal sodium retention in cirrhosis: the overflow theory of ascites formation. *Ann N Y Acad Sci USA*. 1970;170:202-12.
- Sherlock S, Shaldon S. The aetiology and management of ascites in patients with hepatic cirrhosis: A review. *Gut*. 1963;4:95-105.
- Polak M. Ascite: fisiopatologia, classificação e conduta diagnóstica. São Paulo: Farmasa; 1987.
- Runyon BA. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis. *Hepatology*. 1998;27:264-72.
- Sakai H, Sheer TA, Mendler MH, Runyon BA. Choosing the location for non-image guided abdominal paracentesis. *Liver Int*. 2005;25:984-6.
- Runyon BA. Paracentesis of ascitic fluid: a safe procedure. *Arch Intern Med*. 1986;146:2259-61.
- McVay PA, Toy PT. Lack of increased bleeding after paracentesis and thoracentesis in patients with mild coagulation abnormalities. *Transfusion*. 1991;13:164-71.
- Grabau CM, Crago SF, Hoff LK, Simon JA, Melton CA, Ott BJ, et al. Performance standards for therapeutic abdominal paracentesis. *Hepatology*. 2004;40:484-8.
- Pache I, Bilodeau M. Severe haemorrhage following abdominal paracentesis for ascites in patients with liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21:525-9.
- Runyon BA, Canawati HN, Akriviadis EA. Optimization of ascitic fluid culture technique. *Gastroenterology*. 1988;95:1351-5.
- Bar - Meir S, Lerner E, Conn HO. Analysis of ascitic fluid in cirrhosis. *Dig Dis Sci*. 1979;24:136-44.
- Hoefs JC. Increase in ascites WBC and protein concentrations during diuresis in patients with chronic liver disease. *Hepatology*. 1981;1:249-54.
- Antillon MR, Runyon BA. Effect of marked peripheral leukocytosis on the leukocyte count in ascites. *Arch Intern Med*; 1991;151:509-10.
- Hoefs, JC. Serum protein concentration and portal pressure determine the ascitic fluid protein concentration in patients with chronic liver disease. *J Lab Clin Med*. 1983;102:260-73.
- Runyon BA, Montano AA, Akriviadis EA, Antillon MR, Irving MA, McHutchison JG. The serum-ascites albumin gradient is superior to the exudate-transudate concept in the differential diagnosis of ascites. *Ann Intern Med*. 1992;117:215-20.
- Ackerman Z. Ascites in nephrotic syndrome: Incidence, patients characteristics, and complications. *J Clin Gastroenterol*. 1996;22:31-4.
- Runyon BA, Hoefs JC. Ascitic fluid analysis in the differentiation of spontaneous bacterial peritonitis from gastrointestinal tract perforation into ascitic fluid. *Hepatology*. 1984;4:447-50.
- Tanrikulu AC, Aldemir M, Gurkan F, Suner A, Dagli CE, Ece A. Clinical review of tuberculous peritonitis in 39 patients in Diyarbakir, Turkey. *J Gastroenterol Hepatol*. 2005;20:906-9.
- Runyon BA. Low-protein-concentration ascitic fluid is predisposed to spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology*. 1986;91:1343-6.
- Runyon BA. Patients with deficient ascitic fluid opsonic activity are predisposed to spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology*. 1988;8:632-5.
- Runyon BA, Hoefs JC. Ascitic fluid analysis before, during, and after spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology*. 1985;5:257-9.
- Akriviadis EA, Runyon BA. Utility of an algorithm in differentiating spontaneous from secondary bacterial peritonitis. *Gastroenterology*. 1990;98:127-33.
- Runyon BA. Amylase levels in ascitic fluid. *J Clin Gastroenterol*. 1987;9:172-4.
- al Karawi MA, Mohamed AE, Yasawy MI, Graham DY, Shariq S, Ahmed AM, et al. Protean manifestation of gastrointestinal tuberculosis: Report on 130 patients. *J Clin Gastroenterol*. 1995;20:225-32.
- Marshall JB. Tuberculosis of the gastrointestinal tract and peritoneum. *Am J Gastroenterol*. 1993;88:989-99.
- Manohar A, Simjee AE, Haffjee AA, Pettengell KE. Symptoms and investigative findings in 145 patients with tuberculous peritonitis diagnosed by peritonoscopy and biopsy over a five year period. *Gut*. 1990;31:1130-2.
- Dwivedi M, Misra SP, Misra V, Kumar R. Value of adenosine deaminase estimation in the diagnosis of tuberculous ascites. *Am J Gastroenterol*. 1990;85:1123-5.
- Hillebrand DJ, Runyon BA, Yasmineh W, Rynders GP, et al. Ascitic fluid adenosine deaminase insensitivity in detecting tuberculous peritonitis in the United States. *Hepatology*. 1996;24:1408-12.
- Sanai FM, Bzeizi KI. Systematic review: tuberculous peritonitis-presenting features, diagnostic strategies and treatment. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22:685-700.
- Rector WG Jr. Spontaneous chylous ascites of cirrhosis. *J Clin Gastroenterol*. 1984;6:369-72.
- Runyon BA. Ascitic fluid bilirubin concentration as a key to the diagnosis of choleperitoneum. *J Clin Gastroenterol*. 1987;9:543-5.
- Runyon BA, Hoefs JC, Morgan TR. Ascitic fluid analysis in malignancy-related ascites. *Hepatology*. 1988;8:1104-9.
- DiBonito L, Falconieri G, Colautti I, Bonifacio D, Dudine S. The positive peritoneal effusion. A retrospective study of cytopathologic diagnoses with autopsy confirmation. *Acta Cytol*. 1993;37:483-8.
- Albillos A, Cuervas-Mons V, Millan I, Ctom T, Montes J, Barrios C, et al. Ascitic fluid polymorphonuclear cell count and serum to ascites albumin gradient in the diagnosis of bacterial peritonitis. *Gastroenterology*. 1990;98:134-40.
- Runyon BA, Antillon MR. Ascitic fluid pH and lactate: Insensitive and nonspecific tests in detecting ascitic fluid infection. *Hepatology*. 1991;13:929-35.
- Coral G, de Mattos AA, Damo DF, Viégas AC. Prevalence and prognosis of spontaneous bacterial peritonitis. Experience in patients from general hospital in Porto Alegre, RS, Brazil (1991-2000). *Arq Gastroenterol*. 2002;39:158-62.
- Runyon BA. Monomicrobial nonneutrocytic bacterascites: A variant of spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology*. 1990;12:710-5.
- Runyon BA, Morrissey R, Hoefs JC, Wyle F. Opsonic activity of human ascitic fluid: a potentially important protective mechanism against spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology*. 1985;5:634-37.
- Belghiti J, Rueff B, Fekete F. Umbilical hernia in cirrhotic patients with ascites. *Gastroenterology*. 1983;84:1363.
- Sherlock S. Diseases of the liver and biliary system. Ascites. 6<sup>th</sup> ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1981. p.116-33.
- Andrade DR. Estudo da excreção de água livre, água ligada a solutos, sódio e potássio e da filtração glomerular, em pacientes cirróticos com ascite, pela prova da sobrecarga de água [doutorado]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 1966.
- Gines P, Quintero E, Arroyo V, Teres J, Bruguera M, Rimola A, et al. Compensated cirrhosis: Natural history and prognostic factors. *Hepatology*. 1987;7:122-8.
- Runyon BA, Van Epps DE. Diuresis of cirrhotic ascites increases its opsonic activity and may help prevent spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology*. 1986;6:396-9.
- Pockros PJ, Esrason KT, Nguyen C, Duque J, Woods S. Mobilization of malignant ascites with diuretics is dependent on ascitic fluid characteristics. *Gastroenterology*. 1992;103:1302-6.
- Wensing G, Lotterer E, Link I, Hahn EG, Fleig WE. Urinary sodium balance in patients with cirrhosis: Relationship to quantitative parameters of liver function. *Hepatology*. 1997;26:1149-55.
- Reynolds TB, Geller HM, Kuzma OT, Redeker AG. Spontaneous decrease in portal pressure with clinical improvement in cirrhosis. *N Engl J Med*. 1960;263:734-9.
- Runyon BA. Historical aspects of treatment of patients with cirrhosis and ascites. *Semin Liver Dis*. 1997;17:163-73.
- Malekzadeh R, Mohamadnejad M, Rakhshani N, Nasser-Moghaddam S, Merat S, et al. Reversibility of cirrhosis in chronic hepatitis B. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2:344-7.
- Garcia-Pagan JC, Salmeron JM, Feu F, Luca A, Gines P, Pizcueta P, et al. Effects of low-sodium diet and spironolactone on portal pressure in patients with compensated cirrhosis. *Hepatology*. 1994;19:1095-9.
- Runyon BA, Antillon MR, McHutchison JG. Diuresis increases ascitic fluid opsonic activity in patients who survive spontaneous bacterial peritonitis. *J Hepatol*. 1992;14:249-52.
- Pockros PJ, Reynolds TB. Rapid diuresis in patients with ascites from chronic liver disease: The importance of peripheral edema. *Gastroenterology*. 1986;90:1827-33.
- Stiehm AJ, Mendler MH, Runyon BA. Detection of diuretic-resistance or diuretic-sensitivity by spot urine Na/K ratios in 729 specimens from cirrhotics with ascites: approximately 90 percent accuracy as compared to 24-hr urine Na excretion (abstract). *Hepatology*. 2002;36:222A.

54. Fogel MR, Sawhney VK, Neal EA, Miller RG, Knauer CM, Gregory PB. Diuresis in the ascitic patient: A randomized controlled trial of three regimens. *J Clin Gastroenterol.* 1981;3:73-80.
55. Santos J, Planas R, Pardo A, Durandez R, Cabre E, Morillas RM, 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;39:187-92.
56. Angeli P, Dalla Pria M, De Bei E, Albino G, Caregaro L, Merkel C, et al. Randomized clinical study of the efficacy of amiloride and potassium canrenoate in nonazotemic cirrhotic patients with ascites. *Hepatology.* 1994;19:72-9.
57. Daskalopoulos G, Laffi G, Morgan T, Pinzani M, Harley H, Reynolds TB, et al. Immediate effects of furosemide on renal hemodynamics in chronic liver disease with ascites. *Gastroenterology.* 1987;92:1859-63.
58. Sawhney VK, Gregory PB, Swezey SE, Blasehke TF. Furosemide disposition in cirrhotic patients. *Gastroenterology.* 1981;81:1012-6.
59. Runyon BA. Historical aspects of treatment of patients with cirrhosis and ascites. *Semin Liver Dis.* 1997;17:163.
60. Runyon BA. Refractory ascites. *Semin Liver Dis.* 1993;13:343-51.
61. Perez-Ayuso RM, Arroyo V, Planas R, Gaya J, Bory F, Rimola A, Rivera F, et al. Randomized comparative study of efficacy of furosemide vs. spironolactone in nonazotemic cirrhosis with ascites. *Gastroenterology.* 1983;84:961-8.
62. Stassen WN, McCullough AJ. Management of ascites. *Semin Liver Dis.* 1985;5:291-307.
63. Bories P, Garcia-Compean D, Michel H, Bourel M, Capron JP, Gauthier A, et al. The treatment of refractory ascites by the LeVeen shunt: a multi-center controlled trial (57 patients). *J Hepatol.* 1986;3:212-8.
64. Peltekian KM, Wong F, Liu PP, Logan AG, Sherman M, Blendis LM. Cardiovascular, renal, and neurohormonal responses to single large-volume paracentesis in patients with cirrhosis and diuretic-resistant ascites. *Am J Gastroenterol.* 1997;92:394-9.
65. Salerno F, Badalament S, Incerti P. Repeated paracentesis and i.v. albumin infusion to treat "tense" ascites in cirrhotic patients. A safe alternative therapy. *J Hepatol.* 1987;5:102-8.
66. Runyon BA. Care of patients with ascites. *N Engl J Med.* 1994;330:337-42.
67. Saab S, Nieto JM, Lewis SK, Runyon BA. TIPS versus paracentesis for cirrhotic patients with refractory ascites. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2006, Issue 4. Art. No: CD004889. DOI: 10.1002/14651858.CD004889.pub2.
68. Gines P, Arroyo V, Vargas V, Planas R, Casafont F, Panes J, et al. Paracentesis with intravenous infusion of albumin as compared with peritoneovenous shunting in cirrhosis with refractory ascites. *N Engl J Med.* 1991;325:829-35.
69. Wong F, Sniderman K, Liu P, Allidina Y, Sherman M, Blendis L. Transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt. Effects on hemodynamic and sodium homeostasis in cirrhosis and refractory ascites. *Ann Intern Med.* 1995;122:816-22.
70. Aguado JM, Pons F, Casafont F, San Miguel G, Valle R. Tuberculous peritonitis: a study comparing cirrhotic and noncirrhotic patients. *J Clin Gastroenterol.* 1990;12:550-4.
71. Soares-Weiser K, Brezis M, Leibovici L. Antibiotics for spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotics. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2001, Issue 3. Art. No.: CD002232. DOI: 10.1002/14651858.CD002232.
72. Mattos AA. Ascite: Clínica e Terapêutica. In: Gayotto LCC, Alves VAF, editores. *Doenças do Fígado e Vias Biliares.* Atheneu: São Paulo; 2001. p.629-44.
73. Spahr L, Villeneuve JP, Tran HK, Pomier-Layrargues G. Furosemide induced natriuresis as a test to identify cirrhotic patients with refractory ascites. *Hepatology.* 2001;33:28-31.
74. Hoefs JC, Canawati HN, Sapico FL, Hopkins RR, Weiner J, Montgomerie JZ. Spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology.* 1982;2:399-407.
75. 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;111:1011-7.
76. Gines 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;12:716-24.
77. Soriano G, Teixedo M, Guarner C, Such J, Barrios J, Enriquez J, et al. Selective intestinal decontamination prevents spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology.* 1991;100(2):477-81.

---

Artigo recebido: 09/09/08  
Aceito para publicação: 16/02/09

---