

Índice

Resumo	3
Abstract.....	5
Introdução.....	7
Patogenia	8
Diagnóstico.....	11
a) Interrogatório.....	11
b) Exame físico.....	12
c) Avaliação e exames complementares.....	14
Tratamento da ascite no cirrótico	19
Conclusão	30
Agradecimentos.....	31
Lista de Abreviaturas.....	32
Bibliografia.....	33

Resumo

A ascite constitui a complicação mais comum da cirrose e ocorre em cerca de 50-60% dos doentes, após 10 anos do diagnóstico.

Acerca da patogenia da ascite, a teoria da vasodilatação arterial periférica é a mais largamente aceite. Segundo esta, o passo inicial é o desenvolvimento de hipertensão portal sinusoidal, a qual leva à vasodilatação esplâncnica. Esta, por um lado, origina um aumento da pressão hidrostática, com subsequente aumento da produção de linfa. Por outro lado, leva à diminuição do volume arterial efectivo, que desencadeia a activação de factores vasoconstritores e anti-natriuréticos, com consequente retenção de sódio e água. Estas alterações conduzem ao desenvolvimento de ascite.

Relativamente ao diagnóstico de ascite, é importante fazer um adequado interrogatório. Ao exame físico, pode-se verificar a existência de distensão abdominal, macicez móvel abdominal e sinal da onda ascítica, que apoiam o diagnóstico de ascite. A ecografia abdominal é um bom exame para a confirmação do diagnóstico de ascite. A paracentese com análise do líquido ascítico é útil na determinação da etiologia da ascite. Está indicada naqueles que apresentam pela primeira vez ascite ou que estejam hospitalizados por agravamento da ascite ou por outra complicação de cirrose. A análise inicial do líquido ascítico deve incluir a contagem diferencial de células, a determinação da concentração de proteínas totais e a determinação do gradiente de albumina soro/ascite. Existem outros exames que poderão ser pedidos, em função da suspeita clínica.

Quanto ao tratamento da ascite cirrótica, inclui cuidados nutricionais, restrição moderada de sódio, abstinência alcoólica e terapêutica específica da doença hepática de base. O tratamento depende da gravidade da ascite. Se esta for ligeira, não são

necessárias medidas acrescidas. Se for moderada, deve-se fazer terapêutica diurética. Deve-se preferir a espironolactona em monoterapia no primeiro episódio de ascite e a associação de espironolactona com furosemida na ascite recorrente. Na ascite volumosa é indicada a realização de uma paracentese de grande volume, com infusão de albumina, se forem removidos mais de 5l. Na ascite refractária há indicação para transplantação hepática. Enquanto esta não é realizada, deve-se proceder a paracentese de grande volume. O shunt porto-sistémico intra-hepático deve ser considerado nos doentes com ascite muito frequente e naqueles em que a paracentese não é indicada. O shunt peritoneo-venoso reserva-se para aqueles que não são candidatos nem a transplante hepático, nem a TIPS e não têm fácil acesso às paracenteses.

Palavras-chave: Ascite, Cirrose, Patogenia, Diagnóstico, Tratamento

Abstract

Ascites is the most common complication of cirrhosis and it occurs in about 50-60% of patients after 10 years of diagnosis.

About the pathogenesis of ascites, the theory of peripheral arterial vasodilatation is the most widely accepted. According to this, the initial step is the development of sinusoidal portal hypertension, which leads to splanchnic vasodilatation. This, on the one hand, leads to an increased of hydrostatic pressure, with subsequent increase of lymph production. On the other hand, it leads to decrease of effective arterial volume, which triggers the activation of vasoconstrictive factors and anti-natriuretic, with consequent sodium and water retention. These changes lead to development of ascites.

For the diagnosis of ascites, it is important to make an adequate interrogation. Physical examination can find abdominal distension, abdominal shifting dullness and fluid wave signal, which support the diagnosis of ascites. Abdominal ultrasonography is a good exam to confirm the diagnosis of ascites. Paracentesis with ascitic fluid analysis is useful to determine ascites's etiology. It is indicated in patients with ascites for the first time or who are hospitalized because of worsening ascites or other complication of cirrhosis. Initial analysis of ascitic fluid should include the differential cell count, determination of total protein concentration and determination of serum ascites albumin gradient. There are other tests that may to be required, which depends on clinical suspicion.

Concerning the treatment of cirrhotic ascites, it includes nutritional care, moderate sodium restriction, alcohol withdrawal and specific therapy for underlying liver disease. Treatment depends of ascites severity. If it's mild, no additional measures are necessary. If it's moderate, we should do diuretic therapy. Spironolactone

monotherapy should be preferred in the first episode of ascites and the association of spironolactone with furosemide in recurrent ascites. In large ascites, it's recommended a large-volume paracentesis with albumin infusion, if more than 5l are removed. In refractory ascites there is indication for liver transplantation. While this is not done, it should do a large-volume paracentesis. The transjugular intrahepatic porto systemic shunt should be considered in patients with very frequent ascites and to whom paracentesis is not indicated. The shunt peritoneovenous is reserved to those who are not candidates for liver transplant or TIPS and don't have easy access to paracentesis.

Keywords: Ascites, Cirrhosis, Pathogenesis, Diagnosis, Treatment

Introdução

O termo ascite designa a acumulação de líquido na cavidade peritoneal. A sua causa mais comum é a cirrose hepática, sendo esta responsável por 75-85% dos casos [19,37,42,44,50,67,78,82]. Outras causas, embora menos frequentes, incluem etiologia maligna, insuficiência cardíaca, tuberculose e pancreatite, entre outras.

Nos doentes com cirrose hepática, a ascite constitui a complicação mais comum e ocorre em cerca de 50-60% dos doentes, após 10 anos do diagnóstico [12,18,29,40,44,49,50,73,88]. A ascite está associada a uma redução na qualidade de vida, a um risco acrescido de outras complicações e a um pior prognóstico [27,40,44,82]. Nos doentes não submetidos a transplantação hepática estima-se uma sobrevida de 85% ao 1 ano e 56% aos 5 [44,82]. Nos que se tornam resistentes aos diuréticos a sobrevida é menor, sendo de 50% aos 2 anos [82,87]. A sobrevida também depende da etiologia da cirrose. Assim, o desenvolvimento de ascite no doente com cirrose está associado a uma taxa de mortalidade de 50 % aos 2 ou 5 anos, consoante a causa de cirrose seja alcoólica ou vírica (hepatite C crónica), respectivamente [42,44,73].

Neste artigo de revisão, pretende-se sumarizar a patogenia, o diagnóstico e o tratamento da ascite, no doente cirrótico.

Patogenia

Ainda não é completamente conhecido o mecanismo exacto de formação da ascite no cirrótico. Existem as seguintes 3 teorias sobre a formação da ascite no cirrótico: a teoria do enchimento vascular deficiente (“underfill”), a teoria do fluxo abundante (“overflow”) e a teoria da vasodilatação arterial periférica (também designada, por alguns autores, por “*Forward Theory*”) [13,38,89].

Segundo a **teoria do enchimento vascular deficiente**, o aumento da resistência ao fluxo portal leva ao aumento da pressão hidrostática na microcirculação esplâncnica e hepática, originando um desequilíbrio entre as pressões hidrostática e oncótica [7,13,59,89]. Assim, gera-se um aumento da filtração de líquido para o espaço intersticial, que ultrapassa a capacidade de absorção do sistema linfático e leva à formação de ascite e, conseqüentemente, hipovolémia [7,13,23,59,89]. Esta, por sua vez, leva à activação dos sistemas renina-angiotensina-aldosterona e simpático, com conseqüente retenção de sódio e água [13,59,89].

De acordo com a **teoria do fluxo abundante**, na cirrose avançada, um estímulo desconhecido promove a retenção renal de sódio, a qual é responsável pelo aumento do volume plasmático e do débito cardíaco [7,12,13,23,40,59,89]. A hipervolémia originaria um aumento da pressão portal e do fluxo de líquido para a cavidade peritoneal, desenvolvendo-se ascite [49,59,89].

A **teoria da vasodilatação arterial periférica** é a mais largamente aceite [13,23,49,82]. Segundo esta, no cirrótico, o passo inicial é o desenvolvimento de hipertensão portal sinusoidal [7,12,28,40,49,78,79,82]. Esta ocorre em conseqüência do aumento da resistência intra-hepática, que, por sua vez, é resultado da distorção da arquitectura do fígado e do aumento do tónus vascular hepático [27,40]. A hipertensão portal sinusoidal

activa mecanismos vasodilatadores, os quais são mediados principalmente pelo óxido nítrico, levando à vasodilatação arterial e redução da resistência vascular sistémicas, sendo mais acentuadas a nível dos vasos esplâncnicos [28,40,42,49,79,82]. Outras substâncias vasodilatadoras implicadas e também libertadas localmente são: prostaciclina, peptídeo intestinal vasoactivo, glucagon, factor activador de plaquetas, substância P, monóxido de carbono, canabinóides endógenos, adrenomedulina e peptídeo relacionado com o gene da calcitonina [27,49,82]. A vasodilatação arterial esplâncnica origina, por um lado, um aumento da pressão hidrostática e da permeabilidade nos capilares esplâncnicos, o que se traduz num aumento da produção de linfa [12,27,79,82]. Segue-se um aumento do retorno linfático [13,78,79]. Por outro lado, a vasodilatação esplâncnica pode afectar o volume arterial efectivo. Inicialmente, como é moderada e dado o aumento do volume do plasma (mediado por episódios transitórios e indetectáveis de retenção de sódio e água) e do débito cardíaco compensatórios, tem apenas pequenos efeitos no volume sanguíneo arterial efectivo [12,13,23,24,27,28,42,44]. Com o agravamento da cirrose, a vasodilatação esplâncnica torna-se acentuada e verifica-se uma diminuição do volume arterial efectivo e da pressão arterial [8,28,40,44]. Então, são activados, de um modo persistente, mecanismos vasoconstrictores e anti-natriuréticos (sistema renina-angiotensina-aldosterona, sistema nervoso simpático e hormona anti-diurética), com consequente retenção de sódio e água [7,8,12,13,23,28,40,44,54,79]. Como, a determinada altura, a produção linfática excede a capacidade de reabsorção do sistema linfático e os fluidos retidos vazam continuamente para a cavidade peritoneal, desenvolve-se ascite e a sensação de enchimento vascular não é atingida, o que perpetua o processo [12,13,17,40,79,82,89]. Com a progressão da doença, pode ocorrer alteração da capacidade de excreção de água sem soluto, desenvolvendo-se hiponatremia de diluição, e pode ocorrer vasoconstrição renal, que conduz à síndrome hepato-renal [12,13,16,27,54,82].

No cirrótico, a função de síntese do fígado pode estar comprometida e desenvolver-se hipoalbuminémia. Esta é responsável por uma diminuição da pressão oncótica do sangue, de modo que contribui para a perda de líquido do compartimento vascular para a cavidade peritoneal ^[21,54]. No entanto, pensa-se que a diminuição da pressão oncótica desempenhe um papel pouco significativo na formação da ascite ^[49].

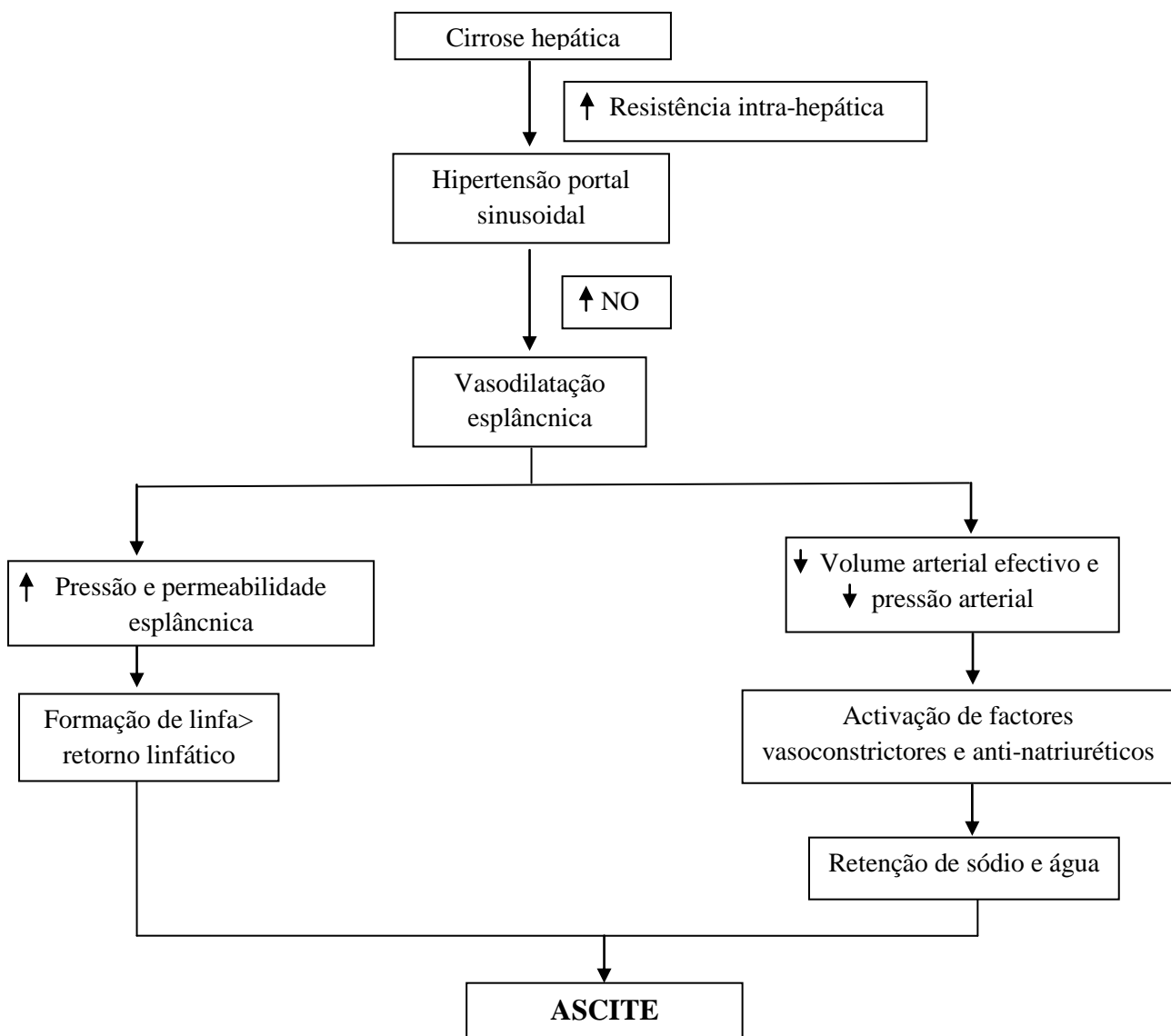


Fig. 1 – Patogénese da ascite, de acordo com a teoria mais aceite actualmente.

Diagnóstico

Geralmente, os doentes com ascite notam um aumento da circunferência abdominal, que é acompanhado, com frequência, por edema periférico [42,59]. Pode ou não ocorrer aumento do peso no doente cirrótico com ascite, uma vez que o ganho ponderal devido à ascite pode ser compensado pela perda da massa magra corporal [59,89].

Para o estabelecimento do diagnóstico de ascite, é importante fazer um adequado interrogatório e um cuidado exame físico ao doente, os quais podem ser complementados por alguns exames complementares.

Tabela 1 – Causas de Ascite	
Hipertensão portal	Pré-sinusoidal (ex. trombose da veia porta) Sinusoidal (ex. cirrose) Pós-sinusoidal (ex. doença veno-oclusiva, síndrome de Budd-Chiari, insuficiência cardíaca, pericardite constrictiva)
Maligna	Carcinomatose peritoneal Linfoma Hepatocarcinoma Mesotelioma Cancro do ovário
Inflamatória	Infecciosa (ex. tuberculose) Química (ex. peritonite por talco) Imunológica (ex. lúpus eritematoso sistémico, vasculite) Alérgica (ex. gastroenterite eosinofílica)
Outras	Síndrome nefrótica Ascite associada adialise Síndrome de hiperestimulação ovárica Obstrução do ducto torácico

[*adaptado e modificado de:* Hou W, Sanyal AJ (2009) Ascites: diagnosis and management. *Med Clin North Am* 93(4):801-17, vii]

a) Interrogatório

A quando da realização do interrogatório a um doente em que se suspeita de ascite, deve-se ter em consideração que a cirrose hepática responsável por 75-85% dos casos de ascite [19,37,42,44,50,67,78,82]. O cancro e a insuficiência cardíaca constituem,

respectivamente, as segunda e terceira causas mais frequentes de ascite ^[37,50,51]. Existem outras causas de ascite, entre as quais se encontram a síndrome nefrótica, a tuberculose peritoneal e a pancreatite (ver tabela 1). Num mesmo doente podem estar presentes 2 ou mais causas de ascite. Isto ocorre em cerca de 5% dos casos ^[59,67].

Deste modo, torna-se importante questionar o doente sobre factores de risco de doença hepática, como hábitos etílicos, consumo de drogas injectáveis, tatuagens, piercings, transfusões de sangue, viagens, relações sexuais desprotegidas, doenças auto-imunes, síndrome metabólico e história familiar de doença hepática ^[37,58,67,89]. Também é uma mais valia conhecer os antecedentes pessoais patológicos do doente, nomeadamente se há história de cancro, insuficiência cardíaca, doença renal ou tuberculose ^[58,67,89]. Os carcinomas da mama, gástrico, pancreático e do cólon são os mais frequentemente envolvidos na metastização peritoneal ^[67,89].

As queixas do doente devem ser ouvidas com atenção, uma vez que poderão fornecer indícios da etiologia da ascite. Assim, por exemplo, se um doente com provável ascite também apresentar dor abdominal, deve-se ponderar a existência de ascite maligna, hepatite alcoólica e peritonite bacteriana espontânea (PBE) ^[20,40,44].

b) Exame físico

À inspecção, o abdómen encontra-se, geralmente, distendido. Podem observar-se hérnias inguinais, umbilical e incisionais (por aumento da pressão abdominal) e veias distendidas na parede abdominal ^[42]. Pode ainda ser aparente a existência de edema dos membros inferiores ^[59,89].

À percussão abdominal, com o doente em decúbito dorsal, pode-se verificar a existência de macicez nos flancos e timpanismo central, o que sugere a presença de pelo menos 1500 ml de líquido ascítico ^[67,89]. Na ausência de macicez nos flancos, menos de

10% dos doentes têm ascite ^[67]. Quando o doente passa da posição de decúbito dorsal para o decúbito lateral, a macicez à percussão desloca-se, sendo mais evidente no flanco homónimo, em resultado do movimento do líquido ascítico livre na cavidade abdominal ^[58]. Este deslocamento da macicez tem uma sensibilidade de 83% e uma especificidade de 56% na detecção de ascite ^[42,67]. O sinal da onda ascítica também pode estar presente nas ascites volumosas ^[59,89].

À percussão torácica pode existir macicez, que sugere a existência de derrame pleural. Este é mais frequentemente localizado à direita e resulta da migração da ascite através do diafragma ^[20,42].

Tabela 2 – Achados físicos no doente com ascite e etiologia provável	
Exame físico	Etiologia provável
Aranhas vasculares, veias distendidas no abdómen, esplenomegália, eritema palmar, asterix	Doença hepática crónica
Ingurgitação jugular e pulsação sistólica nas veias jugulares ou no fígado	Insuficiência cardíaca direita
Pulso paroxal e sinal de Kussmaul	Pericardite constrictiva
Nódulo de Sister Mary Joseph ou Nódulo de Virchow	Cancro
Anasarca	Causa cardíaca ou nefrótica

Os achados físicos podem ajudar na determinação da causa de ascite (ver tabela 2). Por exemplo, podem estar presentes sinais que apoiam o diagnóstico de hepatopatia crónica, como icterícia, aranhas vasculares, ginecomastia nos indivíduos do sexo masculino, asterix, eritema palmar, circulação venosa colateral, entre outros ^[20,42,58,59].

c) Avaliação e exames complementares

Os exames complementares desempenham um papel importante na confirmação do diagnóstico de ascite, nos casos em que a clínica é duvidosa. São, ainda, importantes ferramentas na avaliação do ascítico e na determinação da etiologia da ascite.

Em termos de confirmação do diagnóstico de ascite, a ecografia abdominal é um bom exame, em termos de custo-eficácia e disponibilidade ^[58]. Tem um interesse particular nos obesos (nos quais o exame físico é menos informativo) e nos casos de ascite de pequeno volume (uma vez que detecta quantidades de líquido ascítico na ordem dos 100 ml) ^[37,42,58,67,89].

Quanto à avaliação analítica de um doente com ascite, deve incluir hemograma com plaquetas, provas da coagulação, estudo da função hepática, estudo da função renal e ionograma ^[19,27,28,37,50,79,84]. A avaliação imagiológica pode ser feita com recurso a ecografia abdominal, a tomografia computadorizada e/ou a ressonância magnética, exames esses que permitem inferir sobre a existência de hepatocarcinoma, trombose da veia porta, trombose da veia hepática, entre outros ^[27,37,44,58,67]. A endoscopia digestiva alta também é recomendada, na medida que permite identificar varizes esofágicas e gástricas, as quais são relativamente frequentes na cirrose hepática ^[27,37,44,89].

Acerca da determinação da etiologia da ascite, a paracente com análise do líquido ascítico é, provavelmente, o método mais rápido e com melhor relação custo-efectividade ^[20,38,67,89]. Está indicada nos doentes que apresentam pela primeira vez ascite ou que estejam hospitalizados por agravamento da acumulação de líquido na cavidade peritoneal ou por qualquer outra complicação de cirrose (como peritonite bacteriana espontânea, encefalopatia ou hemorragia digestiva) ^[17,19,20,27,28,37,44,60]. Deve ser realizada no quadrante inferior esquerdo, mais precisamente 3 cm (ou 2 dedos) acima e 3 cm (ou 2 dedos) medialmente à espinha ilíaca antero-superior, de acordo com

as recomendações actuais [27,37,67,74]. A paracentese é um processo seguro, estando associada a uma taxa de complicações reduzida (cerca de 1%) [38,50,64,83]. É contra-indicada, apenas, nas coagulopatias severas (como coagulação intravascular disseminada) [20,58,67,89].

Existem várias determinações que poderão ser realizadas com base no líquido ascítico. É consensual que a contagem diferencial de células e a determinação do gradiente de albumina soro/ascite sejam solicitados em todos os doentes submetidos a paracentese diagnóstica [20,27,34,38,44,45,50,67,89]. A grande maioria dos autores entende que contagem de proteínas totais deve ser incluída nos testes de rotina [20,27,34,44,45,50,67,89], enquanto que Júnior et al. (2009)^[38] referem que só deve ser realizada quando não for evidente o diagnóstico de ascite cirrótica. Em relação à cultura do líquido ascítico, as opiniões dividem-se. Por um lado, Freitas (2002)^[20], Cárdenas (2008)^[27], Lee et al. (2009)^[44], Ginès e Moore e Aithal (2006)^[50] e Yu e Hu (2001)^[89] consideram-na um teste a fazer em todos os doente. Por outro, Júnior et al. (2009)^[38], Ruyon (2009)^[67], Lee e Grap (2008)^[45] defendem que deve realizada apenas perante a suspeita de peritonite bacteriana.

Existem outros testes que podem ser realizados no líquido ascítico, quando a etiologia da ascite não é completamente esclarecida com os testes iniciais. Assim, em função da suspeita clínica, pode-se requisitar uma citologia, uma cultura em meio próprio para micobactérias, um esfregaço após coloração gram e a determinação da glicose, da amilase, da lactato desidrogenase (LDH), da proteína C reactiva, do CEA (antigénio carcino-embriónico), da adenosina-deaminase (ADA), dos triglicéridos e da bilirrubina [19,20,51,58,59,60,67,71].

Gradiente da albumina soro/ascite

Para o cálculo deste gradiente é necessário dosear a concentração de albumina quer do líquido ascítico quer do soro, a partir de amostras colhidas no mesmo dia, e subtrair o valor do primeiro pelo segundo. O gradiente de albumina soro/ascite (GASA) é muito útil na diferenciação das causas de ascite associadas a hipertensão portal das restantes, uma vez que em cerca de 97% dos casos é maior ou igual a 1,1 g/dl nos doentes com hipertensão portal e menor que esse valor nos doentes com ascite por outras etiologias ^[19,38,44,50,71,89]. A causa mais comum de ascite com um baixo valor de GASA é a carcinomatose peritoneal ^[89].

Concentração de proteínas totais

Permite avaliar o risco do doente desenvolver peritonite bacteriana espontânea, sendo que este é maior quando a concentração de proteínas totais é inferior a 1-1,5 gr/dl ^[27,38,60,63].

A determinação da concentração de proteínas totais do líquido ascítico permite a classificação do mesmo em transudato, se esse valor é inferior a 2,5gr/dl, e em exsudato, caso seja igual ou superior a 2,5 gr/dl ^[34,50,51,59,71]. Os exsudatos teriam origem em processos inflamatórios (como peritonite bacteriana, peritonite tuberculosa e pancreatite) e na carcinomatose peritoneal ^[50,71]. Já os transudatos estariam associados à cirrose, síndrome nefrótica e insuficiência cardíaca ^[50,71]. Contudo, estima-se que classifica correctamente as causas de ascite apenas em cerca de 55,6% ^[51,71]. Por isso, a classificação do líquido ascítico em transudato e exsudato foi substituída pela determinação do gradiente albumina soro-ascite, na categorização da ascite ^[42,50,71,89].

Contagem diferencial de células

É importante para avaliar a existência de peritonite bacteriana espontânea (PBE). Pensa-se que esta está presente em cerca 15% dos doentes com ascite cirrótica

hospitalizados [27,50]. A PBE é identificada quando existem mais de 250 polimorfonucleares (PMN) por mm^3 [38,51,58].

O número de leucócitos do líquido ascítico costuma estar aumentado nos casos de PBE. No entanto, a contagem de PMN é um indicador mais fidedigno do que a contagem de leucócitos no diagnóstico desta patologia, uma vez que a segunda sofre grandes variações em função da diurese, contrariamente à primeira [20,38,89]. Por sua vez, a contagem de PMN pode estar falsamente elevada aquando de uma paracentese traumática, na qual há entrada de sangue para a cavidade peritoneal. Por isso, deve ser descontado um PMN por cada 250 eritrócitos no líquido ascítico, ao valor doseado de PMN, antes de podermos inferir se o doente apresenta ou não PBE [38,60,89].

Cultura do líquido ascítico

Após colheita do material, ainda à cabeceira do doente, deve-se proceder à inoculação de 10 a 20 ml de líquido ascítico em 2 frascos de cultura [20,37,69,89]. A cultura por este método e antes do início da antibioterapia está associada a uma sensibilidade de cerca de 80%, no diagnóstico de peritonite bacteriana [38,68,69]. Os principais microrganismos patogénicos identificados são a *Escherichia Coli*, o *Streptococcus* e a *Klebsiella* [20,89].

Outros testes

O exame citológico tem uma sensibilidade de cerca de 97 % na detecção de carcinomatose peritoneal (se 3 amostras forem enviadas e analisadas prontamente) [70]. As restantes causas de ascite maligna (metástases hepáticas, hepatocarcinoma e linfoma) representam um terço dos casos de ascite maligna e estão associadas a um exame citológico negativo [70,89].

Deve-se proceder à cultura do líquido ascítico em meio apropriado para micobactérias somente quando se suspeita de tuberculose peritoneal [58]. Este teste tem

uma sensibilidade aproximada de apenas 45-50% [36,67,89]. Outro teste que se pode requisitar perante a mesma suspeita clínica é a determinação da concentração de ADA no líquido ascítico. É um teste que apesar de ter uma boa especificidade, tem uma reduzida sensibilidade nos cirróticos [36,38,48]. Assim, pode ser necessário realizar outros exames complementares nos doentes com alto risco de tuberculose, nomeadamente laparoscopia com biópsia peritoneal [48,58,67,89].

Em relação à glicose, na ascite não complicada, a concentração de glicose no soro e no líquido ascítico geralmente são semelhantes. Os níveis glicose no líquido ascítico podem estar diminuídos aquando de PBE e perfuração intestinal [20,38,89].

Quanto à concentração de LDH no líquido ascítico, esta pode ser superior à sérica, nos casos de PBE, perfuração intestinal e tumor [20,38,89].

A concentração de amilase no líquido ascítico costuma ser igual a aproximadamente 0,44 do nível sérico, na ascite não complicada [20,89]. Essa concentração e a razão da amilase ascite/soro encontram-se significativamente aumentadas na pancreatite e perfuração intestinal [20,50,89].

As características macroscópicas do líquido ascítico devem ser tidas em conta aquando da tomada de decisão de quais os testes a solicitar. Na ascite cirrótica, o líquido geralmente é transparente e amarelado [27]. Assim, perante um líquido opalescente ou francamente leitoso, deve-se suspeitar de ascite quilosa e determinar-se os níveis de triglicéridos, que serão superiores a 200mg/dl, caso essa situação se verifique [20,38,89]. Por outro lado, perante um líquido ascítico castanho-escuro deve-se determinar a concentração de bilirrubina. Se esta for superior a 6mg/dl e à concentração sérica deve-se suspeitar de perfuração biliar ou intestinal alta [20,38,66,89].

Tratamento da ascite no cirrótico

Considerações gerais

Os doentes com ascite cirrótica apresentam-se, geralmente, malnutridos, em função da diminuição da ingestão e da absorção de nutrientes, do aumento do gasto de energia e da alteração do metabolismo dos nutrientes ^[27,35,37,79]. Por isso, devem ser avaliados por um nutricionista e fazer uma terapêutica adequada.

Pensa-se que o repouso no leito leva à inibição dos mecanismos responsáveis pela retenção de sódio, contribuindo, deste modo, para uma melhoria da ascite ^[40,79,81]. No entanto, uma vez que não há estudos clínicos que comprovem a sua eficácia e que pode originar complicações (como atrofia muscular e úlceras de decúbito), o repouso no leito forçado não é recomendado no tratamento da ascite ^[19,37,40,50,67].

A restrição de líquidos está indicada, apenas, no caso de ascite associada a hiponatremia inferior a 120-130 mmol/l ^[27,34,37,38,40,58,67,81]. Existe alguma discordância em termos de quanto deve ser a restrição da ingestão de água. Segundo Sivayokan e Dillion (2004) ^[83], a ingestão de líquidos deve ser inferior a 1l/dia, segundo Sandhu e Sanyal (2005) ^[79] deve rondar 1l/dia e, por fim, segundo Ginès e Cárdenas (2008) ^[27] e Junior et al. (2009) ^[38] deve estar compreendida entre 1 a 1,5 l/dia. Assim, conclui-se que a ingestão de água não deve ultrapassar o valor 1,5 l/dia, nos doentes em que é indicada a restrição de líquidos.

Existem alguns fármacos que devem ser evitados nos doentes com cirrose e ascite. Entre eles destacam-se os anti-inflamatórios não esteróides (AINE). Estes inibem a produção de prostaglandinas, pelo que a perfusão renal diminui, diminuindo, consequentemente, a excreção urinária de sódio e acarretando um risco acrescido de desenvolvimento de insuficiência renal aguda ^[19,20,67]. Outros fármacos que devem ser

evitados nestes doentes são: os inibidores da enzima de conversão da angiotensina, os antagonistas dos receptores da angiotensina II, os bloqueadores adrenérgicos alfa-1 e os aminoglicosídeos ^[19].

O tratamento da ascite no cirrótico é influenciado pela etiologia subjacente. Por exemplo: na cirrose alcoólica a abstinência da ingestão de bebidas alcoólicas constitui um componente muito importante da terapêutica ^[34,37,38,44,58,67,83]. Também a hepatite auto-imune e a hepatite B crónica constituem causas de cirrose cujo tratamento específico melhora a ascite ^[38,58,67].

Tratamento da ascite não complicada de acordo com a severidade

O tratamento depende do grau de ascite. Foram definidos 3 graus. O grau 1 corresponde à ascite ligeira e é detectada apenas por ecografia. O grau 2 designa a ascite moderada e é evidente por distensão abdominal moderada simétrica. Por fim, o grau 3 refere-se à ascite volumosa, em que há uma marcada distensão abdominal ^[19,27,49,51,79].

Ascite de grau 1

O tratamento assenta na restrição da ingestão de sal, não sendo necessárias medidas farmacológicas ^[16,27,37,40,44].

Na ascite cirrótica, apesar dos estudos clínicos comparando diferentes regimes de ingestão de sódio apresentarem resultados controversos ^[9,19,22], actualmente, acredita-se que a ingestão diária de sódio deve ser moderadamente restrita, isto é, estar compreendida entre 80-120 mmol, o que equivale a a 4,6-6,9 g de sal ^[16,19,27,28,37,67,83]. Uma restrição mais rígida, apesar de contribuir para uma mobilização mais rápida da

ascite, torna as refeições menos saborosas, podendo, deste modo, agravar o estado nutricional destes doentes [67,79,83].

Ascite de grau 2

É recomendada a restrição moderada da ingestão de sal e terapêutica diurética [8,16,19,40].

Os antagonistas da aldosterona são mais efectivos e preferíveis aos diuréticos da ansa, no tratamento da ascite [16,37,56,83].

Nos últimos anos tem-se discutido se se deve optar pela espironolactona em monoterapia ou pela associação desse fármaco com furosemida como tratamento inicial da ascite moderada no cirrótico. Angeli et al. (2010) [5] concluíram que a associação desses diuréticos abinício é preferível ao tratamento sequencial, sendo que este último consistia em iniciar o tratamento com espironolactona, aumentar gradualmente a dose desta, se necessário, e, se mesmo assim não houvesse resposta, adicionar furosemida. Já Santos et al. (2003) [80] concluíram que o uso da espironolactona em monoterapia tem uma eficácia e uma segurança semelhantes à sua associação com furosemida, no tratamento da ascite moderada no cirrótico, e que, como a sua dosagem necessita de menos ajustamentos, pode ser mais adequada para o tratamento de doentes em ambulatório. Os resultados destes estudos não foram, pois, concordantes. Uma possível explicação para isso prende-se com o facto de haver uma diferença importante na proporção de doentes com o primeiro episódio de ascite incluídos nos dois estudos, sendo essa proporção maior no segundo estudo referido [8,19]. Com base nisto, conclui-se que a associação de espironolactona com furosemida deve ser seleccionada no tratamento dos doentes com ascite recorrente e o esquema sequencial no tratamento dos

primeiros episódios de ascite ^[19,67]. A dose inicial de espironolactona recomendada é de 100 mg/dia, podendo ser aumentada gradualmente, até aos 400 mg/dia ^[19,27,37,38,40,45,67,80]. Já a dose inicial de furosemida recomendada é de 40 mg/dia e pode ser aumentada passo a passo até aos 160 mg/dia ^[19,27,37,38,40,45,67]. Aquando da necessidade de ajustamento da(s) dose(s) do(s) diurético(s), esta deve ser feita após 3-7 dias da sua introdução ou do último ajuste ^[19,38,58,67]. Ambos devem ser administrados uma vez por dia, de manhã e, de preferência, por via oral ^[20,37,38,58]. Aquando da associação de espironolactona com furosemida, deve-se procurar manter a razão de 100 mg/ 40 mg, de modo a manter a normocaliémia ^[17,44,45,58,67]. O objectivo, nos doentes sem edema periférico, é obter uma redução do peso corporal compreendida entre 300 e 500 g/dia e, nos doentes com edema periférico, entre 800 a 1000 g/dia ^[16,19,27,28,40,51,79]. Se a perda de peso é inadequada com a terapêutica diurética, podem-se determinar os níveis de sódio na urina das 24 horas ^[16,17,37,67]. Se estes forem superiores à ingestão de sódio prescrita, deve-se desconfiar da não adesão do doente à restrição de sal ^[17,38,82]. Por outro lado, se forem inferiores, deve-se ponderar o aumento da dose do diurético ^[17,67]. Assim, a dose dos diuréticos deve ser ajustada em função da perda de peso diária e da excreção urinária de sódio.

Depois da ascite estar maioritariamente resolvida, deve-se reduzir a dose dos diuréticos de modo a minimizar o risco de surgirem efeitos secundários relacionados com esses fármacos ^[19]. As complicações do uso de diuréticos incluem insuficiência renal, encefalopatia hepática, ginecomastia, distúrbios hidroelectrolíticos (hiponatrémia, hipercaliémia, hipocaliémia) e caibrãs musculares ^[3,7,8,17,19,27,37]. Daí a necessidade de monitorização clínica e bioquímica frequentes e de cuidado acrescido no início do tratamento diurético nos doentes com insuficiência renal e distúrbios hidro-electrolíticos ^[19,38,50,67]. É necessário suspender toda a terapêutica diurética se se desenvolver

insuficiência renal progressiva, hiponatremia inferior a 120 mmol/l, encefalopatia hepática incontrolada ou recorrente ou câibras musculares incapacitantes [19,37,67,83]. Também as alterações severas da concentração sérica de potássio podem ditar a suspensão de diuréticos, mais precisamente dos antagonistas da aldosterona, caso se desenvolva hipercalemia superior a 6 mmol/l, ou da furosemida, caso se verifique hipocalcemia inferior a 3 mmol/l [19,38].

A amilorida e o triantereno são diuréticos poupadores de potássio, que estão recomendados unicamente nos doentes que desenvolvem efeitos colaterais significativos com os antagonistas da aldosterona (como ginecomastia dolorosa), uma vez que são menos eficazes que os últimos no tratamento da ascite, além de mais caros [4,16,37,38,40,58,67,83].

Ascite de grau 3

Nestes doentes, o tratamento de escolha é a paracentese de grande volume (PGV) [8,27,44,51].

Dos estudos em que se comparou a paracentese de grande volume (PGV) com os diuréticos, conclui-se que não existem diferenças significativas em termos de sobrevida e readmissão hospitalar, que a PGV com infusão de albumina é mais eficaz, está associada a menor tempo de hospitalização e é mais segura que os diuréticos e que a PGV é um procedimento seguro, tendo um risco de complicações locais muito reduzido [1,25,26,30,55,75,84]. A paracentese de grande volume está associada a disfunção circulatória, por redução do volume arterial efectivo [24,25,27,30,37,57]. Para prevenir essa disfunção, pode ser usado um expansor do plasma [25,27,30,50]. Quando a quantidade de ascite removida é inferior a 5l, o risco de desenvolver disfunção circulatória após paracentese é baixa e os expansores do plasma artificiais (como o dextrano), a solução salina e a

albumina têm uma eficácia semelhante na sua prevenção ^[19,25,53,85]. Por isso e uma vez que os expansores plasmáticos têm um preço mais atractivo que a albumina, recomenda-se, nessa situação, que se use um expansor plasmático artificial ou nenhum ^[16,21,38,40,44,51,78]. Quando são removidos mais de 5l de ascite, a albumina é mais efectiva que os outros e é recomendado o seu uso, na dose de 8 g por litro de líquido ascítico removido ^[16,19,25,27,30,37,40,50,58,67]. Contudo, a sobrevida parece ser idêntica nos doentes tratados com albumina e naqueles tratados com outros expansores do volume ^[25,53].

Após a PGV, os doentes devem fazer terapêutica diurética e restrição da ingestão de sal de modo a evitar a reacumulação de líquido ascítico ^[8,19,27,40,44,50,67,79]. Nos doentes tratados com PGV e espironolactona a ascite recorre em cerca de 18%, enquanto que naqueles submetidos apenas à PGV recorre em 93% ^[21,40,50].

Ascite refractária

A ascite refractária é definida, de acordo com o *Internacional Ascites Club*, como a ascite que não pode ser mobilizada ou aquela que recorre precocemente após paracentese terapêutica e que não pode ser prevenida satisfatoriamente pela terapêutica médica ^[51]. Pode ser dividida em 2 subgrupos: ascite resistente aos diuréticos, em que há ausência de resposta à restrição de sódio e à terapêutica diurética intensiva; e a ascite intratável com diuréticos, em que se desenvolvem complicações associadas aos diuréticos que impedem o seu uso em doses eficazes ^[7,12,19,20,24,27,78,79,82]. Para o diagnóstico de ascite refractária há que ter em conta os requisitos referidos na tabela 3.

Tabela 3 - Requisitos para o diagnóstico de ascite refractária	
Duração do tratamento	Terapia intensiva com diuréticos (espironalactona 400 mg/dia e furosemida 160 mg/dia) durante pelo menos 1 semana e uma dieta com ingestão de sal <90 mmol/dia.
Ausência de resposta	Perda de peso <0,8 Kg em 4 dias e uma eliminação de sódio urinária inferior à da ingestão.
Recorrência precoce de ascite	Reaparecimento de ascite de grau 2 ou 3 dentro de 4 semanas após a mobilização inicial
Complicações induzidas por diuréticos	<ul style="list-style-type: none"> • Encefalopatia hepática induzida por diuréticos – encefalopatia que se desenvolve na ausência de qualquer outro factor de precipitação; • Insuficiência renal induzida pelos diuréticos – subida da creatinina sérica >100% para um valor >2mg/dl (177umol/L) em doentes com ascite que estão a responder ao tratamento; • Hiponatremia induzida pelos diuréticos – diminuição do sódio sérico de cerca de 10 mmol/L, para um valor <125mmol/L); • Hipo- ou hipercalémia induzida pelos diuréticos – alteração da concentração sérica de potássio para valores <3mmol/L ou > 6 mmol/L (respectivamente), apesar da adopção de medidas apropriadas.

Adaptado e modificado de Moore KP, Wong F, Ginès et al (2003) The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the International Ascites Club. *Hepatology* 38:258–266.

A ascite refractária ocorre em quase 10% dos cirróticos com ascite [16,17,24,27,38,51,67,78,79,83] e está associada a mau prognóstico [17,19,27,52,79].

Entre as opções terapêuticas da ascite refractária encontram-se a PGV repetida com administração de albumina, a inserção de um shunt porto-sistémico intra-hepático transjugular (TIPS), a transplantação hepática e o shunt peritoneo-venoso [16,19,20,24,27,38,45,58,67,73,79,82,83].

A PGV repetida é eficaz e segura no tratamento da ascite refractária [19,50,51,67]. A PGV associada à administração albumina é considerada o tratamento de primeira linha na ascite refractária [2,14,15,19,27,31,81,82,83].

Acerca dos diuréticos, podem ser usados nos doentes com ascite refractária que excretam mais de 30 mmol/dia de sódio com a terapêutica diurética e não têm complicações induzidas por esses fármacos ^[19,51,78,79,81].

O TIPS descomprime o sistema porta (isto é, reduz a pressão portal), ao formar um canal intra-hepático de baixa resistência ao fluxo sanguíneo entre a veia porta e a veia hepática ^[10,27,37,44,78,79,87]. Vários estudos concluíram que o TIPS é mais eficaz que a PGV no controlo da ascite refractária, mas que está associado a maior frequência de encefalopatia hepática ^[2,14,31,43,62,72,76,77,80]. Em termos de sobrevida, os resultados de quatro meta-análises não foram concordantes. Em três delas concluiu-se que não existem diferenças significativas na sobrevida dos doentes com ascite refractária tratados com TIPS e aqueles tratados com PGV ^[2,15,72]. Um deles, porém, relatou um aumento significativo da sobrevida com o TIPS ^[76]. Além da encefalopatia hepática, podem ocorrer outras complicações associadas ao TIPS, nomeadamente estenose, disfunção, infecção e deslocação do shunt, hemólise intravascular, insuficiência cardíaca, insuficiência renal e falência hepática ^[19,40,78,79]. Os TIPS revestidos por politetrafluoretileno estão associados a melhoria da permeabilidade do shunt, sem aumento da incidência da encefalopatia, em relação aos shunts convencionais ^[11,27,40,58,78,79]. A escolha desta opção terapêutica deve ser considerada nos doentes que necessitam de PGV muito frequentemente (mais de 2 por mês) e naqueles em que a PGV não é indicada (como nas situações de ascite loculada e múltiplas aderências intra-peritoneais) ^[19,27,40,44,78,79]. No caso de doença hepática avançada, doenças extra-hepáticas severas concomitantes (como insuficiência cardíaca) e idade superior a 70, o uso do TIPS não é recomendado, uma vez que existem poucos dados sobre a segurança e eficácia nestes grupos de doentes, já que a maioria dos estudos os excluem

[2,12,19,27,31,58,62,77,81]. Depois da aplicação do TIPS, a maioria dos doentes necessita de restringir a ingestão de sal e usar diuréticos [19].

Como os doentes com ascite refractária têm mau prognóstico, é importante referencia-los o mais precocemente possível para transplantação hepática [34,45,67]. Este tratamento permite aumentar a sobrevida e a qualidade de vida, neste grupo de doentes [37,79]. No entanto, existe um número limitado de dadores, o que condiciona a sua aplicação [44].

Em relação ao uso do shunt peritoneo-venoso no tratamento da ascite refractária, é de referir que actualmente é um procedimento pouco utilizado e de recurso, por estar associado a alta taxa de complicações, nomeadamente obstrução, infecções e mau funcionamento [7,19,34,40,51,78,83]. Apesar de permitir um controlo da ascite mais rápido que o TIPS, tem uma menor eficácia a longo prazo [61]. É reservado apenas para os doentes com ascite refractária que não são candidatos nem a transplantação hepática, nem a TIPS e não têm fácil acesso às PGV [40,58,67,78].

Os doentes com ascite refractária devem fazer restrição da ingestão de sal [12,82].

Terapias experimentais da ascite refractária

Há ainda a referir que se estão em desenvolvimento estudos clínicos sobre a utilidade de outros fármacos, nomeadamente de antagonistas dos receptores V2 da vasopressina (como o satavaptano), de agentes vasoconstritores (como a midodrina e a terlipressina) e de agonistas alfa-2 centrais (como a clonidina), no tratamento da ascite refractária [19,27,44,67].

Alguns estudos usando o satavaptano concluíram que esse fármaco melhora a natrémia, está associado a perda de peso e reduz a recorrência de ascite após PGV [32,33,88]. No entanto, um outro estudo com esse fármaco constatou uma maior

mortalidade e morbidade nos doentes ascíticos tratados com satavaptano em associação a diuréticos ^[86].

A midodrina, um agonista alfa-1, parece melhorar a hemodinâmica e a excreção urinária de sódio, no doente cirrótico, com e sem ascite ^[6,39].

Pensa-se que a terlipressina, um agonista dos receptores V1, melhora a taxa de filtração glomerular e aumenta a natriurese, no doente com cirrose e ascite ^[41].

Quanto à clonidina, Lenarts et al. (2005) ^[46] compararam a associação desse fármaco e espironolactona com a PGV repetida mais albumina no tratamento da ascite refractária, no doente cirrótico. Verificou-se que a clonidina associada ao diurético estava associada a hospitalizações menos frequentes. Noutro estudo, concluiu-se que a associação de clonidina a espironolactona reduz o tempo necessário à mobilização da ascite e está a associado a menos complicações, comparativamente ao uso de diuréticos isoladamente ^[47].

Há necessidade de se realizarem mais estudos com estes fármacos antes de se concluir sobre a sua eficácia e segurança no doente cirrótico com ascite refractária.

Resumo da terapêutica da ascite no cirrótico

Tabela 4 – Resumo da terapêutica	
Medidas gerais	<ul style="list-style-type: none"> • Abstinência alcoólica • Cuidados nutricionais • Terapêutica específica de etiologia da cirrose
Ascite grau 1	<ul style="list-style-type: none"> • Restrição da ingestão de sódio
Ascite grau 2	<ul style="list-style-type: none"> • Restrição da ingestão de sódio • Diuréticos <ul style="list-style-type: none"> ○ Ascite recorrente: Espironolactona + furosemida abinício ○ Primeiros episódios de ascite: espironolactona (esquema sequencial)
Ascite grau 3	<ul style="list-style-type: none"> • Paracentese de grande volume + albumina, seguida de restrição da ingestão de sódio e terapêutica diurética
Ascite refractária	<ul style="list-style-type: none"> • Restrição da ingestão de sódio • Referenciação para transplantação hepática <p>Enquanto se aguarda transplante:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Paracentese de grande volume + albumina – preferível • TIPS se ascite recorrente muito frequente ou PGV não é indicada e ausência de doença hepática avançada, doenças extra-hepáticas severas e idade superior a 70 <ul style="list-style-type: none"> • Shunt peritoneo-venoso se doente não candidato a transplante hepático, nem a TIPS e não tem fácil acesso às PGV

TIPS – shunt porto-sistémico intra-hepático transjugular; PGV – paracentese de grande volume.

Conclusão

Ainda não é completamente conhecido o mecanismo exacto de formação da ascite no cirrótico. A teoria mais largamente aceite é a da vasodilatação arterial periférica, segundo a qual o passo inicial é o desenvolvimento de hipertensão portal sinusoidal.

A história e o exame físico sugerem o diagnóstico de ascite e podem fornecer indícios da etiologia desta. A ecografia abdominal é um bom exame para a confirmação do diagnóstico de ascite, enquanto a paracentese com análise do líquido ascítico é um bom método para determinação da causa de ascite. Esta deve incluir, por rotina, a determinação do gradiente de albumina soro/ascite, a determinação da concentração de proteínas totais, a contagem diferencial de células e, eventualmente, a cultura do líquido ascítico.

A terapêutica da ascite cirrótica depende do grau de ascite. Se esta for ligeira, a restrição moderada de sódio é suficiente. Se for moderada, deve-se acrescentar um ou dois diuréticos à restrição de sódio. Na ascite volumosa é indicada a realização de uma paracentese de grande volume, com infusão de albumina, se forem removidos mais de 5l. Entre as opções terapêuticas da ascite refractária encontram-se a PGV repetida com administração de albumina, a inserção de um shunt porto-sistémico intra-hepático transjugular, a transplantação hepática e o shunt peritoneo-venoso. Estão em desenvolvimento estudos clínicos sobre a utilidade de outros fármacos na ascite refractária, nomeadamente de antagonistas dos receptores V2 da vasopressina, agentes vasoconstritores e de agonistas alfa-2 centrais.

Agradecimentos

Nesta secção gostaria de agradecer a algumas pessoas que contribuíram para a minha caminhada enquanto estudante do Mestrado Integrado de Medicina da Faculdade de Coimbra e, de uma forma particular, para a realização do presente trabalho.

Assim, começo por agradecer ao Professor Doutor Luís Tomé, pela disponibilidade e orientação do presente trabalho.

Agradeço também aos meus pais e namorado, por toda a paciência, carinho e suporte.

Por fim, agradeço aos meus colegas de curso, pelos conselhos e apoio.

Bem-haja!

Lista de Abreviaturas

ADA – Adenosina Deaminase

AINE – Anti-Inflamatórios Não Esteróides

CEA – Antígeno Carcino-Embrionário

GASA – Gradiente de Albumina Soro/Ascite

LDH – Lactato Desidrogenase

PBE – Peritonite Bacteriana Espontânea

PGV – Paracentese de Grande Volume

PMN – Polimorfo-nucleares

TIPS – Shunt Porto-Sistémico Intra-hepático Transjugular

Bibliografia

1. Acharya SK, Balwinder S, Padhee AK, Nijhawan S, Tandon BN (1992) Large-volume paracentesis and intravenous dextran to treat tense ascites. *J Clin Gastroenterol* 14:31–35.
2. Albillos A, Bañares R, Gonzalez M, Catalina MV, Molinero LM (2005) A metaanalysis of transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus paracentesis for refractory ascites. *J Hepatol* 43:990–996.
3. Angeli P, Albino G, Carraro P, Dalla Pria M, Merkel C, Caregaro L, De Bei E, Bortoluzzi A, Plebani M, Gatta A (1996) Cirrhosis and muscle cramps: evidence of a causal relationship. *Hepatology* 23:264–273.
4. Angeli P, Dalla Pria M, De Bei E, Albino G, Caregaro L, Merkel C, Ceolotto G, Gatta A (1994) Randomized clinical study of the efficacy of amiloride and potassium canrenoate in nonazotemic cirrhotic patients with ascites. *Hepatology* 19:72–79.
5. Angeli P, Fasolato S, Mazza E, Okolicsanyi L, Maresio G, Velo E, Galioto A, Salinas F, D'Aquino M, Sticca A, Gatta A (2010) Combined versus sequential diuretic treatment of ascites in nonazotemic patients with cirrhosis: results of an open randomized clinical trial. *Gut* 59:98–104.
6. Angeli P, Volpin R, Piovan D, Bortoluzzi A, Craighero R, Bottaro S, Finucci GF, Casiglia E, Sticca A, Toni R, Pavan L, Gatta A (1998) Acute effects of the oral administration of midodrine, an alpha-adrenergic agonist, on renal hemodynamics and renal function in cirrhotic patients with ascites. *Hepatology* 28:937–943.

7. Arroyo V, Ginès P, Gerbes AL, Dudley FJ, Gentilini P, Laffi G, Reynolds TB, Ring-Larsen H, Schölmerich J (1996) Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 1996;23:164–176.
8. Bernardi M (2010) Optimum use of diuretics in managing ascites in patients with cirrhosis. *Gut* 59:10–11.
9. Bernardi M, Laffi G, Salvagnini M, Azzena G, Bonato S, Marra F, Trevisani F, Gasbarrini G, Naccarato R, Gentilini P (1993) Efficacy and safety of the stepped care medical treatment of ascites in liver cirrhosis: a randomized controlled clinical trial comparing two diets with different sodium content. *Liver* 13:156–162.
10. Boyer TD, Haskal ZJ (2005) The role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the management of portal hypertension. *Hepatology* 41:386–400.
11. Bureau C, Garcia-Pagan JC, Otal P, Pomier-Layrargues G, Chabbert V, Cortez C, Perreault P, Péron JM, Abrales JG, Bouchard L, Bilbao JJ, Bosch J, Rousseau H, Vinel JP (2004) Improved clinical outcome using polytetrafluoroethylene-coated stents for TIPS: results of a randomized study. *Gastroenterology* 126: 469– 75.
12. Cárdenas A, Arroyo V(2005) Refractory Ascite. *Dig Dis* 23:30-38.
13. Cárdenas A, Bataller R, Arroyo V (2000) Mechanisms of ascites formation. *Clin Liver Dis* 4: 447–465.
14. D’Amico G, Luca A, Morabito A, Miraglia R, D’Amico M (2005) Uncovered transjugular intrahepatic portosystemic shunt for refractory ascites: a meta-analysis. *Gastroenterology*129:1282–1293.

15. Deltenre P, Mathurin P, Dharancy S, Moreau R, Bulois P, Henrion J, Pruvot FR, Ernst O, Paris JC, Lebrec D (2005) Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in refractory ascites: a meta-analysis. *Liver Int* 25:349–356.
16. Dib N, Oberti F, Calès P (2006) Current management of the complications of portal hypertension: variceal bleeding and ascites. *CMAJ* 174(10):1433-43.
17. Dong MH, Saab S (2008) Complications of cirrhosis. *Dis Mon* 54(7):445-56.
18. El-Bokl MA, Senousy BE, El-Karmouty KZ, Mohammed Iel K, Mohammed SM, Shabana SS, Shalaby H (2009) Spot urinary sodium for assessing dietary sodium restriction in cirrhotic ascites. *World Journal of Gastroenterology* 15(29): 3631-3635.
19. European Association for the Study of the Liver (2010) EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol* 53(3):397-417.
20. Freitas D. (2002) Doenças do aparelho digestivo. Coimbra: Astra Zeneca.
21. Garcia-Tsao G (2001) Current management of the complications of cirrhosis and portal hypertension: variceal hemorrhage, ascites, and spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 120:726–48.
22. Gauthier A, Levy VG, Quinton A (1986) Salt or not salt in the treatment of cirrhotic ascites: a randomized study. *Gut* 27:705–709.
23. Gentilini P, Laffi G (1991) Ascites in liver diseases. *Ann Ital Med Int.* 6(1 Pt 2):148-55.
24. Gentilini P, Vizzutti F, Gentilini A, Zipoli M, Foschi M, Romanelli (2002) Update on ascites and hepatorenal syndrome. *Digest Liver Dis* 34:592-605.

25. Ginès A, Fernandez-Esparrach G, Monescillo A, et al. (1996) Randomized controlled trial comparing albumin, dextran-70 and polygeline in cirrhotic patients with ascites treated by paracentesis. *Gastroenterology* 111:1002–1010.
26. Ginés P, Arroyo V, Quintero E, Planas R, Bory F, Cabrera J, Rimola A, Viver J, Camps J, Jiménez W, et al (1987) Comparison of paracentesis and diuretics in the treatment of cirrhotics with tense ascites. Results of a randomized study. *Gastroenterology* 92:234–241.
27. Ginès P, Cárdenas A (2008) The management of ascites and hyponatremia in cirrhosis. *Semin Liver Dis* 28(1):43-58.
28. Ginès P, Cárdenas A, Arroyo V, Rodés J (2004) Management of cirrhosis and ascites. *N Engl J Med* 350(16):1646-54.
29. Ginès P, Quintero E, Arroyo V, et al (1987) Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. *Hepatology* 7(1):122-128.
30. Ginès P, Tito LV, Arroyo V, et al. (1988) Randomized comparative study of therapeutic paracentesis with and without intravenous albumin in cirrhosis. *Gastroenterology* 94:1493–1502.
31. Ginès P, Uriz J, Calahorra B, Garcia-Tsao G, Kamath PS, Del Arbol LR, Planas R, Bosch J, Arroyo V, Rodés J (2002). Transjugular intrahepatic portosystemic shunting versus paracentesis plus albumin for refractory ascites in cirrhosis. *Gastroenterology* 123:1839–1847.
32. Ginès P, Wong F, Watson H, Terg R, Bruha R, Zarski P, et al. (2010) Clinical trial: short term effects of combination of sivataptan, a selective vasopressin V receptor antagonist, and diuretics on ascites in patients with cirrhosis without hyponatremia – a randomized, double blind, placebo controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 31:834–845.

33. Ginès P, Wong F, Watson M, Ruiz-Del-Arbol L, Bilic A, Dobru D (2008) Effects of sataavaptan, a selective vasopressin V2 receptor antagonist, on ascites and serum sodium in cirrhosis with hyponatremia. *Hepatology* 48: 204–213.
34. Heidelbaugh JJ, Sherbondy M (2006) Cirrhosis and chronic liver failure: part II. Complications and treatment. *Am Fam Physician* 1;74(5):767-76.
35. Henkel AS, Buchman AL (2006) Nutricional support in patients with chronic liver disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 3:202:209.
36. Hillebrand DJ, Runyon BA, Yasmineh WG, Rynders G (1996) Ascitic fluid adenosine deaminase insensitivity in detecting tuberculous peritonitis in the United States. *Hepatology* 24:1408-1412.
37. Hou W, Sanyal AJ (2009) Ascites: diagnosis and management. *Med Clin North Am* 93(4):801-17, vii.
38. Júnior DRA, Galvão FHF, Santos SA, Andrade DR (2009) Ascite – Estado da arte baseado em evidências. *Rev Assoc Med Bras* 55(4):489-96.
39. Kalambokis G, Fotopoulos A, Economou M, Pappas K, Tsianos EV (2007) Effects of a 7-day treatment with midodrine in non-azotemic cirrhotic patients with and without ascites. *J. Hepatol.* 46: 213–21.
40. Kashani A, Landaverde C, Medici V, Rossaro L (2008) Fluid retention in cirrhosis: pathophysiology and management. *QJM.* 101(2):71-85.
41. Krag A, Møller S, Henriksen JH, Holstein-Rathlou NH, Larsen FS, Bendtsen F (2007) Terlipressin improves renal function in patients with cirrhosis and ascites without hepatorenal syndrome. *Hepatology* 46: 1863–71.
42. Kuiper JJ, van Buuren HR, de Man RA (2007) Ascites in cirrhosis: a review of management and complications. *Neth J Med* 65(8):283-288.

43. Lebrech D, Giuily N, Hadengue A, et al (1996) Transjugular intrahepatic portosystemic shunts: comparison with paracentesis in patients with cirrhosis and refractory ascites: a randomized trial. *J Hepatol* 25:135–144.
44. Lee J M, Han KH, Ahn SH (2009) Ascites and spontaneous bacterial peritonitis: na Asian perspective. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 24(9):1494–1503.
45. Lee L, Grap MJ (2008) Care and Management of the Pacient with Ascites. *Medsurg Nurs* 17(6):376-81.
46. Lenaerts A, Codden T, Henry JP, Legros F, Ligny G (2005) Comparative pilot study of repeated large volume paracentesis vs the combination on clonidine-spirolactone in the treatment of cirrhosis-associated refractory ascites. *Gastroenterol. Clin. Biol.* 29: 1137–42.
47. Lenaerts A, Codden T, Meunier JC, Henry JP, Ligny G (2006) Effects of clonidine on diuretic response in ascitic patients with cirrhosis and activation of sympathetic nervous system. *Hepatology* 44: 844–9.
48. Merrikhi A (2000) Diagnostic Value Of Adenosine Deaminase Activity and Its Isoenzymes In Tuberculous Effusions. *Shiraz E-Medical Journal* 2(4):90-96.
49. Møller S, Henriksen JS, Bendtsen F (2008) Pathogenetic background for treatment of ascites and hepatorenal syndrome. *Hepatology Int* 2:416–428.
50. Moore KP, Aithal GP (2006) Guidelines on the management of ascites in cirrhosis. *GUt* 55(suppl 6):vi1-vi12.
51. Moore KP, Wong F, Ginès P, et al. (2003) The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the International Ascites Club. *Hepatology* 38:258–266.

52. Moreau R, Deleuge P, Pessione F, Hillaire S, Durand F, Lebrec D, et al. (2004) Clinical characteristics and outcome of patients with cirrhosis and refractory ascites. *Liver Int* 24:457–464.
53. Moreau R, Valla DC, Durand-Zaleski I, et al (2006) Comparison of outcome in patients with cirrhosis and ascites following treatment with albumin or a synthetic colloid: a randomised controlled pilot trial. *Liver Int* 26: 46–54.
54. Niederberger M, Schrier RW (1992) Pathogenesis of sodium and water retention in liver disease. *Prog Liver Dis.* 10:329-47.
55. Pache I, Bilodeau M (2005) Severe hemorrhage following abdominal paracentesis for ascites in patients with liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 21:525–529.
56. Pérez-Ayuso RM, Arroyo V, Planas R, et al. (1984) Randomized comparative study of efficacy of furosemide versus spironolactone in nonazotemic cirrhosis with ascites. *Gastroenterology* 84:961–968.
57. Pozzi M, Osculati G, Boari G, et al. (1994) Time course of circulatory and humoral effects of rapid total paracentesis in cirrhotic patients with tense, refractory ascites. *Gastroenterology* 106:709–719.
58. Reshamwala PA (2010) Management of ascites. *Crit Care Nurs Clin North Am* 22(3):309-14.
59. Reynolds TB (2000) Ascites. *Clin Liver Dis* 4:151-68.
60. Rimola A, Gracia-Tsao G, Navasa M, et al. (2000) Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. International Ascites Club. *J Hepatol* 32:142–153.
61. Rosemurgy AS, Zervos EE, Clark WC, Thometz DP, Black TJ, Zwiebel BR, Kudryk BT, Grundy LS, Carey LC (2004) TIPS versus peritoneovenous shunt in

- the treatment of medically intractable ascites: a prospective randomized trial. *Ann Surg* 239:883–91.
62. Rössle M, Ochs A, Gulberg V, Siegerstetter V, Holl J, Deibert P, et al (2000) A comparison of paracentesis and transjugular intrahepatic portosystemic shunting in patients with ascites. *N Engl J Med* 342:1701–1707.
 63. Runyon BA (1986) Low-protein-concentration ascitic fluid is predisposed to spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 91(6):1343-6.
 64. Runyon BA (1986) Paracentesis of ascitic fluid. A safe procedure. *Arch Intern Med* 146(11):2259-61.
 65. Runyon BA (1987) Amylase levels in ascitic fluid. *J Clin Gastroenterol* (2):172-4.
 66. Runyon BA (1987) Ascitic fluid bilirubin concentration as a key to choleperitoneum. *J Clin Gastroenterol* (5):543-5.
 67. Runyon BA, AASLD Practice Guidelines Committee (2009) Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update. *Hepatology* 49 (6):2087-2107.
 68. Runyon BA, Antillon MR, Akriviadis EA, McHutchison JG (1990) Bedside inoculation of blood culture bottles is superior to delayed inoculation in the detection of spontaneous bacterial peritonitis. *J Clin Microbiol* 28:2811-2812.
 69. Runyon BA, Canawati HN, Akriviadis EA (1988) Optimization of ascitic fluid culture technique. *Gastroenterology* 95(5):1351-5.
 70. Runyon BA, Hoefs JC, Morgan TR (1988) Ascitic fluid analysis in malignancy-related ascites. *Hepatology* 8(5):1104-9.
 71. Runyon BA, Montano AA, Akriviadis EA, Antillon MR, Irving MA, McHutchison JG (1992) The serum-ascites albumin gradient is superior to the

- exudate-transudate concept in the differential diagnosis of ascites. *Ann. Intern. Med.* 117: 215–20.
72. Saab S, Nieto JM, Lewis SK, Runyon BA (2006) TIPS versus paracentesis for cirrhotic patients with refractory ascites. *Cochrane Database Syst Rev* 18(4):CD004889.
73. Saadeh S, Davis GL (2004) Management of ascites in patients with end-stage liver disease. *Rev Gastroenterol Disord* 4(4):175-85.
74. Sakai H, Sheer TA, Mendler MH, Runyon BA (2005) Choosing the location for non-image guided abdominal paracentesis. *Liver Int* 25:984-986.
75. Salerno F, Badalamenti S, Incerti P, et al. (1987) Repeated paracentesis and i.v. albumin infusion to treat “tense ascites” in cirrhotic patients: a safe alternative therapy. *J Hepatol* 5:102–108.
76. Salerno F, Camma C, Enea M, Rossle M, Wong F (2007) Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for refractory ascites: a meta-analysis of individual patient data. *Gastroenterology* 133:825–834.
77. Salerno F, Merli M, Riggio O, et al. (2004) Randomized controlled study of TIPS versus paracentesis plus albumin in cirrhosis with severe ascites. *Hepatology* 40:629–635.
78. Salerno F, Guevara M, Bernardi M, Moreau R, Wong F, Angeli P, Garcia-Tsao G, Lee SS (2010) Refractory ascites: pathogenesis, definition and therapy of a severe complication in patients with cirrhosis. *Liver Int* 30(7):937-947.
79. Sandhu BS, Sanyal AJ (2005) Management of ascites in cirrhosis. *Clin Liver Dis* 9(4):715-732.

80. Santos J, Planas R, Pardo A, et al (2003) Spironolactone alone or in combination with furosemide in treatment of moderate ascites in nonazotemic cirrhosis: a randomized comparative study of efficacy and safety. *J Hepatol* 39:187-192.
81. Sanyal AJ, Genning C, Reddy KR, et al. (2003) The North American study for the treatment of refractory ascites. *Gastroenterology* 124:634–641.
82. Senousy BE, Draganov PV (2009) Evaluation and management of patients with refractory ascites. *World J Gastroenterol* 15(1):67-80.
83. Sivayokan T, Dillion JF (2004) Cirrhotic ascites: a review of management. *Hosp Med* 65(1):22-6.
84. Solà R, Vila MC, Andreu M, et al. (1994) Total paracentesis with dextran 40 vs. diuretics in the treatment of ascites in cirrhosis: a randomized controlled study. *J Hepatol* 20:282–288.
85. Sola-Vera J, Miñana J, Ricart E, et al. (2003) Randomized trial comparing albumin and saline in the prevention of paracentesis-induced circulatory dysfunction in cirrhotic patients with ascites. *Hepatology* 37(5):1147-53.
86. Wong F, Bernardi M, Horsmans Y, Cabrijan Z, Watson H, Ginès P (2009) Effects of satavaptan, an oral vasopressin V2 receptor antagonist, on management of ascites and morbidity in liver cirrhosis in a long-term, placebo-controlled study. *J Hepatol* 50:S42–S43.
87. Wong F, Blendis L (2001) The pathophysiologic basis for the treatment of cirrhotic ascites. *Clinics in Liver Disease* 5(3):818-832.
88. Wong F, Ginès P, Watson H, Horsmans Y, Angeli P, Gow P, et al. (2010) Effects of a selective vasopressin V2 receptor antagonist, satavaptan, on ascites recurrence after paracentesis in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 53:283–290.

89. Yu AS, Hu KQ (2001) Management of ascites. *Clinics in Liver Disease* 5(2):541-68.