

SEPSIS NO DOENTE COM CIRROSE HEPÁTICA

**Unidade de Cuidados Intensivos Polivalente
Hospital Professor Doutor Fernando da Fonseca**

Joana Carvalho e Branco

Interna do 1º ano do Internato Complementar de Gastrenterologia

Hospital Professor Doutor Fernando da Fonseca – Amadora/Sintra – Portugal

Diretor de Serviço: Dr. Paulo Freitas

Orientador de Formação: Dr. Luís Revés

Outubro-Dezembro de 2013

ÍNDICE

1 - Introdução	3
2 – Definições	4
3 – Epidemiologia	6
4 – Fisiopatologia	8
4.1. SRIS e Sepsis no doente sem cirrose	8
4.2. SRIS e Sepsis no doente com cirrose	10
5 – Clínica – disfunção de órgão induzida pela sepsis	16
6 - Tipos de infeção	21
5.1. Microrganismos	21
5.2. Localização	21
7 – Tratamento	23
7.1. Tratamento de suporte e dirigido	23
7.2. Obstinação terapêutica	29
7.3. Prevenção	29
8 - Proposta de protocolo da abordagem do doente cirrótico na UCIP	32
9 – Bibliografia	34

1. INTRODUÇÃO

O presente trabalho aborda a sepsis no doente com cirrose hepática com enfoque primordial na abordagem deste doente em contexto de cuidados intensivos.

A escolha deste tema prende-se com o facto de ser alvo de atenção de vários trabalhos publicados, constantemente, no âmbito de várias especialidades ou subespecialidades (Medicina Intensiva, Gastrenterologia, Medicina Interna, Medicina de Urgência) e com a dificuldade no diagnóstico e tratamento desta situação clínica, o que ao mesmo tempo a torna desafiante.

Foram traçados como objetivos principais: clarificação das definições universalmente aceites sobre sepsis; apresentação dos dados epidemiológicos mais recentes; a explicação fisiopatológica da maior suscetibilidade do doente cirrótico à infeção e à sepsis, focando as semelhanças e diferenças entre estas duas entidades clínicas assim como as hipóteses mais atuais sobre os mecanismos moleculares; os diferentes tipos de infeção, relativamente a etiologia microbiológica e local de infeção; o desafio diagnóstico; as lesões de órgão possíveis, especificando cada uma; o tratamento, explanando as alternativas, e controvérsias associadas, mais recentemente publicadas; as medidas preventivas, que se vêm impondo cada vez mais; e finalmente a proposta de um protocolo de abordagem da sepsis no doente com cirrose hepática aplicado à Unidade de Cuidados Intensivos Polivalente (UCIP) do Hospital Professor Doutor Fernando da Fonseca.

2. DEFINIÇÕES

A sepsis é a resposta inflamatória sistêmica deletéria – designado de síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SRIS) - à presença de infecção (Figura 1) e que pode evoluir para sepsis grave e posteriormente para choque séptico¹.

Em 2013 a *Sepsis Surviving Campaign* publicou as últimas recomendações sobre o diagnóstico e o tratamento de sepsis e choque séptico.

Infection, documented or suspected, and some of the following:
General variables
Fever ($> 38.3^{\circ}\text{C}$)
Hypothermia (core temperature $< 36^{\circ}\text{C}$)
Heart rate $> 90/\text{min}^{-1}$ or more than two sd above the normal value for age
Tachypnea
Altered mental status
Significant edema or positive fluid balance ($> 20\text{ mL/kg}$ over 24 hr)
Hyperglycemia (plasma glucose $> 140\text{ mg/dL}$ or 7.7 mmol/L) in the absence of diabetes
Inflammatory variables
Leukocytosis (WBC count $> 12,000\ \mu\text{L}^{-1}$)
Leukopenia (WBC count $< 4000\ \mu\text{L}^{-1}$)
Normal WBC count with greater than 10% immature forms
Plasma C-reactive protein more than two sd above the normal value
Plasma procalcitonin more than two sd above the normal value
Hemodynamic variables
Arterial hypotension (SBP $< 90\text{ mm Hg}$, MAP $< 70\text{ mm Hg}$, or an SBP decrease $> 40\text{ mm Hg}$ in adults or less than two sd below normal for age)
Organ dysfunction variables
Arterial hypoxemia ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$)
Acute oliguria (urine output $< 0.5\text{ mL/kg/hr}$ for at least 2 hrs despite adequate fluid resuscitation)
Creatinine increase $> 0.5\text{ mg/dL}$ or $44.2\ \mu\text{mol/L}$
Coagulation abnormalities (INR > 1.5 or aPTT $> 60\text{ s}$)
Ileus (absent bowel sounds)
Thrombocytopenia (platelet count $< 100,000\ \mu\text{L}^{-1}$)
Hyperbilirubinemia (plasma total bilirubin $> 4\text{ mg/dL}$ or $70\ \mu\text{mol/L}$)
Tissue perfusion variables
Hyperlactatemia ($> 1\text{ mmol/L}$)
Decreased capillary refill or mottling

WBC = white blood cell; SBP = systolic blood pressure; MAP = mean arterial pressure; INR = international normalized ratio; aPTT = activated partial thromboplastin time.
Diagnostic criteria for sepsis in the pediatric population are signs and symptoms of inflammation plus infection with hyper- or hypothermia (rectal temperature $> 38.5^{\circ}$ or $< 35^{\circ}\text{C}$), tachycardia (may be absent in hypothermic patients), and at least one of the following indications of altered organ function: altered mental status, hypoxemia, increased serum lactate level, or bounding pulses.
Adapted from Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al: 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003; 31: 1250-1256.

Figura 1 – Critérios de diagnóstico de SRIS e Sepsis (de Dellinger R, Levy M, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal S et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012. *Crit Care Med* 2013)

A cirrose hepática é o estadio mais avançado da doença hepática crônica e as suas complicações associadas, tais como infecção, hemorragia gastrointestinal, ascite ou encefalopatia porto-sistêmica, que se desenvolvem independentemente da etiologia subjacente.

Sepsis no doente com cirrose hepática

O prognóstico da cirrose hepática é definido através da classificação Child-Turcotte-Pugh internacionalmente utilizada. O índice MELD (*Model for End Stage Liver Disease*) também avalia a gravidade da doença hepática.

Parameter	Points assigned		
	1	2	3
Ascites	Absent	Slight	Moderate
Hepatic encephalopathy	None	Grade 1-2	Grade 3-4
Bilirubin micromol/L (mg/dL)	<34.2 (<2)	34.2-51.3 (2-3)	>51.3 (>3)
Albumin g/L (g/dL)	>35 (>3.5)	28-35 (2.8-3.5)	<28 (<2.8)
Prothrombin time			
Seconds over control	<4	4-6	>6
INR	<1.7	1.7-2.3	>2.3

CPT classification:
 Child A: score 5-6 (well compensated);
 Child B: score 7-9 (significant functional compromise);
 Child C: score 10-15 (decompensated)

Figura 2 – Classificação de Child-Turcotte-Pugh.

$$\text{MELD} = 3.78 \times \log_e \text{ serum bilirubin (mg/dL)} + 11.20 \times \log_e \text{ INR} + 9.57 \times \log_e \text{ serum creatinine (mg/dL)} + 6.43 \text{ (constant for liver disease etiology)}$$

NOTES:
 If the patient has been dialyzed twice within the last 7 days, then the value for serum creatinine used should be 4.0
 Any value less than one is given a value of 1 (i.e. if bilirubin is 0.8, a value of 1.0 is used) to prevent the occurrence of scores below 0 (the natural logarithm of 1 is 0, and any value below 1 would yield a negative result)

Figura 3 – Fórmula de cálculo do score MELD.

Há poucos anos introduziu-se o conceito de *acute on chronic (ACLF, acute on chronic liver failure)* e foram criados diferentes graus para classificação da mesma (Figura 4)².

O CLIF-SOFA é uma adaptação do índice SOFA (utilizado para definir o prognóstico em doentes admitidos em Unidade de Cuidados Intensivos, e que parece ser mais próximo da realidade que o Child-Pugh ou o MELD) e foi criado em 2009 pelo grupo CLIF (*Chronic Liver Failure*) para ser aplicado aos doentes com *ACLF* e que têm disfunção multiorgânica (Figura 5).

ACLF Grade	Definition
No ACLF	<ul style="list-style-type: none"> No organ failure Single organ failure (liver, coagulation, circulation, lungs) + creatinine <1.5 mg/dL + no hepatic encephalopathy Single cerebral failure + creatinine <1.5 mg/dL
ACLF-1	<ul style="list-style-type: none"> Single kidney failure Single organ failure (liver, coagulation, circulation, lungs) + creatinine 1.5–≤1.9 mg/dL and/or grade 1-2 hepatic encephalopathy Single cerebral failure + creatinine 1.5–≤1.9 mg/dL
ACLF-2	2 organ failures
ACLF-3	3 organ failures or more

Figura 4 – Classificação de ACLF. (Retirado de *Bacterial infections in Cirrhosis. A Position Statement based on the EASL Special Conference 2013*).

Sepsis no doente com cirrose hepática

Organ/system	0	1	2	3	4
Liver: Bilirubin, mg/dL	<1.2	≥1.2-<1.9	≥2-<5.9	≥6-<12	≥12
Kidney: Creatinine, mg/dL	<1.2	≥1.2-<1.9	≥2-<3.5	≥3.5-<5	≥5
Cerebral (HE grade)	No HE	1	2	3	4
Coagulation	INR <1.1	INR 1.1-1.25	INR 1.26-1.5	INR 1.51-2.5	INR >2.5 or platelets ≤20 x 10 ³ /μL
Circulation: MAP (mm Hg)	≥70	<70	Dopamine ≤5 or dobutamine or terlipressin	>5-≤15 or E ≤0.1 or NE ≤0.1	>15 >0.1 >0.1
Lungs: PaO ₂ /FiO ₂ or SpO ₂ /FiO ₂	>400 >512	≤400 >357-≤512	≤300 >214-≤357	≤200 >89-≤214	≤100 ≤89

Figura 5 – Índice CLIF-SOFA (Retirado de *Bacterial infections in Cirrhosis. A Position Statement based on the EASL Special Conference 2013*)

Ao analisar os parâmetros definidores de sepsis e as manifestações clínicas típicas do doente com cirrose percebe-se que muitas são sobreponíveis e daí surge a dificuldade de reconhecimento de sepsis no doente cirrótico. Assim, as definições aceites de SRIS e sepsis podem não ser inteiramente aplicadas aos doentes cirróticos por várias razões³ que serão explanadas adiante.

A cirrose hepática é uma das condições subjacentes que aumenta a probabilidade de mortalidade de um doente; inclusivamente é considerada num dos índices de gravidade diariamente calculado na UCIP – o Apache II.

A inflamação e a coagulação, como parte da imunidade inata, são menores nos doentes com insuficiência crónica de órgão ou neoplasia e é mais frequente a necessidade de suporte vasopressor e de ventilação mecânica do que nos doentes sem essas patologias, independentemente da idade⁴. Estas patologias contribuem para a gravidade da resposta fisiológica à sepsis, com conseqüente pior prognóstico⁴. Há cada vez mais evidência de que a SRIS é muito frequente nos doentes com cirrose avançada e que está também ela relacionada com pior prognóstico⁵. Esta pode ser causada por infeção bacteriana oculta e pode afetar a coagulação⁵. A inflamação por si só favorece o desenvolvimento de complicações como hemorragia varicosa, encefalopatia e ACLF⁵.

Os doentes com cirrose hepática são particularmente suscetíveis a infeções bacterianas devido a uma maior translocação bacteriana, possivelmente relacionada com a disfunção hepática e com a reduzida função reticuloendotelial³.

Sabe-se que entre os doentes com sepsis, aqueles que apresentam cirrose têm duas vezes maior probabilidade de morte que os doentes sem cirrose⁶.

3. EPIDEMIOLOGIA

✘ Incidência de sepsis

A sepsis tem incidência anual estimada em 300/100000 ou 1% de todas as admissões hospitalares por qualquer causa³. A incidência da sepsis na cirrose está estimada como correspondendo a pelo menos 30 a 50% das admissões hospitalares³. Desde que são admitidos 15 a 35% dos doentes com cirrose hepática desenvolvem infeções nosocomiais comparado com um valor de 5 a 7% com a população em geral³.

✘ Incidência de cirrose hepática

A cirrose tem um grande impacto na mortalidade da população ativa visto que é a terceira causa de morte natural mais comum entre os 45 e os 65 anos, após as doenças cardiovasculares e o cancro⁷. Estima-se que 2% da população ocidental apresente cirrose⁷.

✘ Mortalidade

A mortalidade intra-hospitalar dos doentes cirróticos com infeção varia em diferentes estudos, entre 15%³ e 38%⁸, mais de duas vezes superior à dos doentes cirróticos sem infeção³ e à população em geral com infeção bacteriana (<5%)⁸.

A infeção é responsável por cerca de 30 a 50% da mortalidade na cirrose hepática³.

A taxa de mortalidade do doente cirrótico chega a 40% na sepsis grave e 70% no choque séptico⁹.

✘ Dimorfismo de género

Vários estudos epidemiológicos sugerem que o género é uma variável importante a considerar na análise da morbilidade e mortalidade por sepsis. Destes, um dos mais relevantes pertence a Wichmann *et al.*¹⁰ que analisaram prospectivamente 4218 doentes admitidos numa unidade de cuidados intensivos e concluíram que não só a incidência de sepsis/choque séptico como também a de insuficiência hepática aguda e a mortalidade associada é maior nos homens.

Sabe-se também desde há vários anos que a incidência de doença hepática crónica e cirrose é maior nos homens e que a própria progressão da fibrose hepática é mais rápida nos homens que nas mulheres¹¹.

Têm-se adiantado várias hipóteses, de entre as quais se destacam diferenças nos níveis circulantes de hormonas sexuais, na expressão hepática dos recetores hormonais e o padrão

de secreção da hormona de crescimento¹¹. Ambos os recetores hormonais estão presentes nos sinusóides hepáticos¹¹.

Pensa-se que o papel dos estrogénios como fator protetor é alcançado por alterações da vasculatura, na proliferação celular e na regulação enzimática. Por um lado os estrogénios inibem a vasoconstrição provocada pela endotelina (secretada em situações de isquémia ou endotoxínemia, como acontece na sepsis) e pelo tromboxano A₂, o que diminui a hipertensão portal, e promovem a vasodilatação com o aumento da produção de óxido nítrico; por outro lado inibem a proliferação das células estreladas, responsáveis pela deposição de colagénio (e que poderia diminuir a progressão para cirrose), e também pela estimulação da atividade da enzima hepática superóxido dismutase, que elimina radicais livres de oxigénio potencialmente prejudiciais¹¹. A testosterona aumenta os níveis do tromboxano A₂, produzindo vasoconstrição, com efeitos imunossupressores, podendo contribuir para maior suscetibilidade à sepsis nos homens⁷. Com a evidência supracitada, poderia pensar-se que a terapia com estrogénios seria benéfica em situações de cirrose e/ou sepsis, apesar do seu papel nesta última situação permanecer mal definido. Os estudos foram realizados em modelos animais, não existindo atualmente suporte científico para o seu uso¹¹. Pode argumentar-se que a terapêutica crónica com estrogénios induz também diversos efeitos adversos porém a sua utilização em situações clínicas agudas de stress hepático, com uma única toma, poderia ser válida e os efeitos adversos poderiam não vir a ser desenvolvidos, teoria proposta por Yokoyama *et al.*¹¹, porém adiantando que mais estudos experimentais deveriam ser feitos para compreender melhor os benefícios e riscos desta terapêutica.

A hormona de crescimento (GH) é outra das hormonas propostas para explicar as diferenças de género. Esta regula a atividade de várias moléculas, nomeadamente o citocromo P450, de vital importância na metabolização hepática de inúmeras substâncias e fármacos, e a apolipoproteína E¹¹. O padrão de secreção da GH varia nos dois géneros e essa diferença pode explicar o metabolismo de várias substâncias no fígado¹¹.

4. FISIOPATOLOGIA

4.1. SRIS e sepsis no doente sem cirrose hepática

A reação inflamatória constitui a resposta inicial do organismo em caso de agressão microbiana ou de lesão tecidual. Desde que se mantenha localizada ao órgão diretamente lesado esta resposta é benéfica pois protege o doente da infeção e promove a cicatrização. Em certos casos, ela generaliza-se e dá lugar à SRIS, com libertação massiva de citocinas e ativação desregulada de células inflamatórias¹². Esta síndrome é de reconhecimento obrigatório no doente com cirrose em contexto hospitalar como veremos.

A infeção atua por vários mecanismos para causar lesão tecidual e falência de órgão³. Um dos mais relevantes é a produção de citocinas, como o TNF-alfa, a IL-1 e a IL-6, que iniciam e propagam a resposta inflamatória assim como as alterações na cascata de coagulação e na cascata inflamatória³.

A SRIS inicia-se por uma resposta imunitária inata, a primeira linha de defesa do organismo, não necessitando da exposição antigénica para ser eficaz, etapa essencial ao desenvolvimento da resposta adaptativa¹².

A ativação acontece assim que os recetores de reconhecimento de padrões (PRRs – *pathogen recognition receptors*), à superfície de polimorfonucleares e macrófagos, reconhecem padrões moleculares específicos (PAMPs – *pathogen-associated molecular patterns*) que pertencem quer a agentes patogénicos quer a produtos de degradação tecidual⁸. As toxinas derivadas das bactérias, que são PAMPs – o LPS das Gram negativas e os peptidoglicanos/lipopeptidos das Gram positivas – quando se ligam aos PRR, desencadeiam o início da resposta inflamatória com a libertação de citocinas (Figura 6). Na espécie humana a principal família destes recetores PRR é a dos TLR (*toll-like receptors*) e os mais estudados são o TLR-3, que tem afinidade pelo LPS, o TLR-9, que se liga ao ADN bacteriano, e o TLR-2, que reconhece constituintes de cocos Gram positivos¹². Estas vias de sinalização conduzem à ativação do fator de transcrição nuclear NF-kB, que modula a expressão de genes implicados na resposta inflamatória, nomeadamente, os das citocinas TNF-alfa e IL-6, o da sintase do óxido nítrico, de moléculas de adesão, fatores de coagulação e proteases celulares que destroem os tecidos¹². A resposta imunitária inata é um preâmbulo indispensável à resposta adaptativa. São os TLR que se ligam às células apresentadoras de antigénio (linfócitos B e macrófagos) que posteriormente permitem a ativação das células T¹². A resposta produzida é essencialmente do tipo Th1, pró-inflamatória, mas também pode ser Th2, anti-inflamatória¹².

A libertação das citocinas durante a SRIS/sepsis, que no fígado é inicialmente mediada pelas células de Kupffer, resulta em grandes alterações fisiológicas, que constituem os critérios definidores destas condições³. A deformabilidade dos eritrócitos altera-se aumentando a viscosidade sanguínea, e estes ficam presos na microcirculação diminuindo a velocidade sanguínea e permitindo um sobrecrescimento bacteriano, por exemplo na circulação pulmonar³. Consequentemente, há também uma diminuição de até 30% do volume macrovascular efetivo. Há uma redistribuição do volume sanguíneo para a pele e sistema esquelético, com diminuição da oxigenação dos órgãos nobres, e desencadeia-se necrose e apoptose destes o que provoca ativação do fator tecidual e as consequentes alterações da coagulação³.

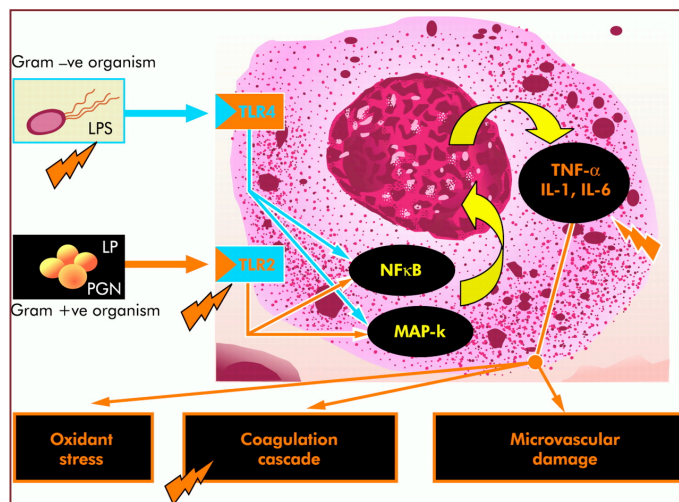


Figura 6 – Patogênese da sepsis. (Retirado de Wong F, Bernardi M, Balk R, Christman B, Moreau R, Garcia-Tsao G, et al. Sepsis in cirrhosis: Report on the 7th meeting of the International Ascites Club. Gut 2005; 54: 718-725.)

A endotoxemia altera a homeostase do cálcio, provavelmente devido a um aumento do influxo de cálcio mediado pelas catecolaminas¹³.

No decurso da SRIS certas moléculas como o TNF-alfa ativam a cascata da coagulação de uma forma intensa e a trombina gerada exerce por si só uma atividade que maximiza a reação inflamatória através da ativação de células endoteliais e consequente recrutamento de leucócitos³ e que favorece uma situação pro-trombótica, formando microtrombos e podendo ultimamente causar coagulação intravascular disseminada (CID)¹².

A proteína C ativada (PCA) induz, *in vitro*, efeitos anti-inflamatórios e anti-apoptóticos nas células endoteliais. Uma ativação reduzida desta proteína, como acontece na sepsis, contribui para a resposta pro-inflamatória sendo que nos óbitos por sepsis a sua atividade costuma estar 60% abaixo do valor normal³ e a sua administração pode melhorar as taxas de sobrevivência, como está demonstrado num estudo multicêntrico com 1600 doentes a quem foi administrada

PCA durante 96h tendo a mortalidade sido reduzida de 30,8% para 24,7% e o risco relativo de morte baixado para 19,4% em comparação com placebo¹⁴.

O óxido nítrico tem um papel paradoxal durante a sepsis: por um lado induz vasodilatação, o que contribui para hipotensão do choque séptico; por outro tem efeitos benéficos por contrariar a agregação plaquetária e bloquear a formação de radicais livres de oxigênio³. Ele é produzido pela sintase do óxido nítrico, necessitando de arginina como substrato e outros cofatores; a maior fonte endógena de arginina é o ciclo da ureia hepática, que está diminuído durante a sepsis; quando existe um déficit destes substratos geram-se grandes quantidades de superóxido dismutase que provoca oxidação lipídica, proteica e do DNA, o que, como se percebe, ocorre na sepsis³.

A paralisia imune, definida como a diminuição da expressão de HLA-DR nos monócitos, indicação disfunção imunitária, é característica da sepsis⁷.

As células endoteliais dos sinusoides hepáticos têm um papel importante na regulação imune. São estas, em conjunto com as células de Kupffer, que funcionam como células apresentadoras de antígeno, contribuindo a vigilância imune; degradam e fagocitam os antígenos, como o LPS; e estimulam também a libertação de citocinas¹³. As células endoteliais são fenestradas por poros que facilitam a transferência de lipoproteínas e macromoléculas entre o sangue e os hepatócitos. A sepsis está associada a uma hiperlipidemia, e os mecanismos propostos são a inibição da lipoproteína lípase e a produção de triglicéridos aumentada, havendo uma teoria mais recente que sugere que as células endoteliais também são relevantes, nomeadamente pelos efeitos produzidos nelas pelos PAMPs¹³. Na cirrose hepática há uma defenestração com diminuição da transferência de quilomicrons, albumina, proteínas transportadoras de fármacos e outras macromoléculas, que se vão acumular¹³.

4.2. SRIS e sepsis no doente com cirrose hepática

✘ Diferenças fisiopatológicas

A ligação entre SRIS e cirrose pode ser explicada por um lado pela predisposição à infeção dos doentes cirróticos e por outro pelas modificações fisiopatológicas induzidas pela cirrose na resposta inflamatória, estado hemodinâmica e hemostase que favorecem desenvolvimento de SRIS¹², e que se vão agora especificar.

Os doentes cirróticos, assim como qualquer doente com disfunção hepática, apresentam diminuição das concentrações séricas de fibronectina, complemento C3 e C4 e opsoninas, que

atuam como bactericidas, alteração das funções fagocitárias, do quimiotactismo dos polimorfonucleares e uma regulação negativa da expressão das moléculas MHC classe II, nomeadamente do HLA-DR, com consequente diminuição da capacidade de apresentação de antígeno, comparável à paralisia imune característica da sepsis^{8,12}.

Já na década de 1990 Byl *et al.*⁸ mostraram que na cirrose com SRIS há níveis de TNF-alfa e IL-6 mais elevados que despoletam uma resposta pro-inflamatória através da ativação leucocitária, facto confirmado mais recentemente por Rosenbloom *et al.*¹⁵. Os doentes com cirrose produzem mais citocinas pró-inflamatórias que os doentes sem cirrose em resposta ao LPS^{3,8} e esta produção é mediada pela estimulação da endotelina. A prova é que o uso de um antagonista da endotelina esteve associado a menor libertação de citocinas e menor inflamação hepática³. A IL-8, também induzida pelo LPS, aumenta a sobrevivência das células estreladas do fígado, potenciando assim o desenvolvimento da fibrose³. Foi já também posta em causa o papel da endotoxina com um estudo de Riordan *et al.*¹⁶ em que se constatou que, apesar de níveis mais elevados de citotoxina nos cirróticos, os níveis dos seus recetores, os TLR-4, não estão elevados nem o nível de endotoxina se correlaciona com os de TNF-alfa. Pelo contrário, os TLR-2, recetores dos Gram positivos, estavam aumentados e correlacionavam-se com o TNF-alfa.

A proteína C ativada, sendo produzida pelo fígado, está diminuída na cirrose, e está também reduzida na sepsis, pelo que há um agravamento sinérgico quando estas duas situações ocorrem simultaneamente, e isto pode contribuir para a sepsis grave³.

Sabe-se ainda que a produção de óxido nítrico está aumentada na cirrose e que este aumento se correlaciona com a gravidade da doença hepática. O LPS também estimula esta produção e os níveis de ambos também se correlacionam positivamente. A forma circulante do óxido nítrico durante a endotoxemia é o S-nitrosotiol, um inibidor da agregação plaquetária e este poderá ser o elo de ligação entre infeção e aumento do risco de hemorragia varicosa³.

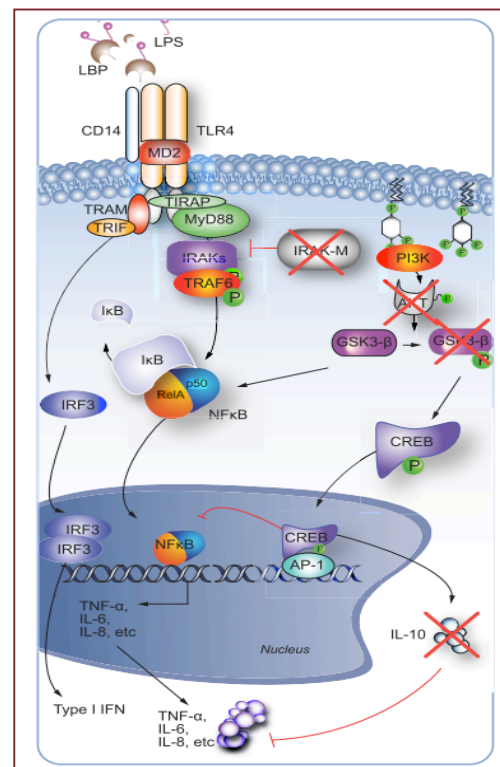


Figura 7 – Mecanismos alterados da SRIS na cirrose. (Retirado de Fernández J, Gustot T. Management of bacterial infections in cirrhosis. Journal of Hepatology 2012; S1-S12.)

Também já foi sugerido que podem existir alterações genéticas que tornam os doentes com cirrose particularmente suscetíveis à infeção. Como exemplo cita-se um estudo de 2010⁸ sobre as variantes do NOD-2 (*nucleotide-binding oligomerization domain containing 2*) que conduzem a uma diminuição do reconhecimento dum produto bacteriano e estão associadas a aumento do risco de infeção espontânea do líquido ascítico.

Todos estes défices contribuem não só para o aumento da frequência como também para a gravidade da sepsis no cirrótico⁸.

✘ O papel da translocação bacteriana

A translocação bacteriana consiste na migração de bactérias, ou de fragmentos destas, de origem intestinal em direção aos gânglios intestinais ou outros locais extra-intestinais¹². Há três fatores intestinais implicados na sua patogenia: o sobrecrescimento bacteriano consequente a uma diminuição da peristalse, alterações funcionais e estruturais da mucosa que aumentam a sua permeabilidade e um défice imunitário da mucosa^{8,12}.

De facto, as infeções, nomeadamente a infeção do líquido ascítico, que é a mais frequente das infeções na cirrose hepática, deve-se, maioritariamente a Gram negativos que provêm do intestino, confirmando esta causalidade⁸. Está demonstrado que existem endotoxinas circulantes em doentes não infetados com cirrose avançada e que são explicadas através de translocação intestinal de bactérias Gram-negativas ou de fragmentos de DNA bacteriano e da disfunção reticulo-endotelial⁵. Já foram isoladas bactérias viáveis em gânglios mesentéricos de cirróticos não infetados e particularmente em doentes com cirrose avançada⁸. Albillos *et al.*¹⁷ mostraram que em muitos doentes cirróticos com ascite há um nível sérico aumentado de lipopolissacárido *binding protein* que estimula a libertação de TNF-alfa e IL-6 e que como tal a descontaminação intestinal com norfloxacina previne o aparecimento destas alterações (ver secção “Tratamento”).

Chan *et al.*¹⁸ também evidenciaram uma relação entre os níveis aumentados de endotoxinas circulantes e monócitos ativados produtores de TNF-alfa e o agravamento paralelo da classe de Child-Pugh. O único fator preditor independente de translocação conhecido é a classe de Child-Pugh³. Os efeitos da translocação bacteriana refletem-se pela produção excessiva de óxido nítrico³.

✘ Dificuldade no diagnóstico

A gravidade da doença hepática torna estes doentes mais susceptíveis à infecção³.

Existem determinadas características inerentes ao doente cirrótico que podem dificultar o diagnóstico de infecção, tais como: 1) redução do número basal de polimorfonucleares, agravando uma leucopenia ou mascarando uma leucocitose¹², devido ao hiperesplenismo; 2) por um lado pode haver elevação basal da frequência cardíaca devido à síndrome circulatória hiperdinâmica mas por outro lado pode haver também uma diminuição basal, que mascara a taquicardia, consequente ao uso profilático de beta-bloqueantes; 3) hiperventilação basal devido à encefalopatia hepática; 4) elevação da temperatura corporal basal³, 5) pressão arterial basal mais diminuída e 6) hematócrito basal mais baixo¹⁹. A alteração dos limites de todos os parâmetros enumerados pode aumentar a sensibilidade do diagnóstico de SRIS em doentes com cirrose contudo por outro lado pode aumentar o número de falsos positivos pelo que não existe uma resolução fácil para obviar esta limitação⁵. Uma das soluções apresentadas por Cervoni *et al.*²⁰ é a utilização de um critério analítico, ao invés de critérios clínico-biológicos: a determinação da proteína C reativa (PCR). Esta é sintetizada nos hepatócitos em resposta à IL-6 (com níveis aumentados em cirróticos, como se explica adiante) e a sua síntese permanece conservada mesmo em estádios avançados de doença hepática²¹. A PCR é um bom marcador de SRIS e valores persistentemente aumentados durante os primeiros quinze dias de hospitalização constituem um excelente marcador de mortalidade aos seis meses, independentemente do MELD, como demonstrado no estudo de Cervoni *et al.*²⁰ em 148 doentes com cirrose com Child-Pugh B ou C.

Vários trabalhos experimentais sugerem que a cirrose hepática está associada a um desequilíbrio entre a resposta pro-inflamatória e anti-inflamatória favorecendo espontaneamente uma resposta inflamatória exacerbada¹².

✘ SRIS e prognóstico vital

Desde há vários anos que se analisa em vários estudos, quer retrospectivos quer prospetivos, o papel da SRIS no prognóstico vital do doente recente. O primeiro deles é de 1997, em que Yuasa *et al.*²² observaram que em 66% de 35 doentes com cirrose hepática internados por hemorragia digestiva estava presente SRIS e que nestes a mortalidade foi maior; observaram e também que esta taxa era maior consoante o maior número de critérios de SRIS, variando entre 0 se esta não estivesse presente e 67% se os quatro critérios fossem encontrados. Rolando *et al.*²² concluíram o mesmo numa população de 887 doentes cirróticos internados por insuficiência hepática aguda.

Num dos estudos mais recentes, de 2008, retrospectivo de Cazzaniga *et al.*⁵ analisaram-se 141 cirróticos admitidos num Hospital terciário e tentou estabelecer-se a relação entre presença

de SRIS e o *outcome* do doente no internamento, tendo em conta diversos parâmetros. Concluíram que os doentes com SRIS diferiram dos sem SRIS por: maior prevalência de infeção bacteriana como causa de admissão, de lesão renal, icterícia, de aumento de INR, níveis mais elevados nas classificações de Child-Pugh e MELD, e maior elevação da temperatura, frequência respiratória e frequência cardíaca. Critérios definidores de sepsis foram identificados em 56% dos doentes infetados. Dos doentes com SIRS as infeções mais frequentes foram a peritonite bacteriana espontânea (PBE) e a pneumonia. Os doentes com SRIS apresentaram maior taxa de mortalidade que aqueles sem SRIS (31% versus 4%), tiveram maior ocorrência de hemorragia relacionada com hipertensão portal (mas não de hemorragia por outras causas), de síndrome hepato-renal tipo I e de encefalopatia hepática, todas elas com significado estatístico ($p < 0,05$ definido por estes autores).

Através de dois modelos de regressão logística relacionaram-se algumas variáveis com dois desfechos possíveis – mortalidade intra-hospitalar e complicações relacionadas com hipertensão portal – tendo-se concluído que SRIS e um score de MELD >18 estão diretamente relacionados permitindo a construção de um gráfico que relaciona presença ou ausência destas duas variáveis com a mortalidade intra-hospitalar (Figura 8) o que pode ajudar bastante durante o internamento.

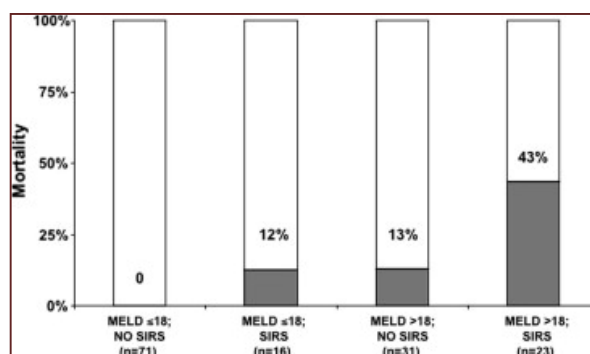


Figura 8 – Relação entre SRIS e MELD na previsão da mortalidade. (Retirado de Cazzaniga M, Dionigi E, Gobbo G, Fioretti A, Monti V, Salerno F. The systemic inflammatory response syndrome in cirrhotic patients: relationship with their in-hospital outcome. J Hepatol 2009; 51:475-82.)

Assim estes autores concluíram que a SIRS é um evento relativamente frequente nos doentes cirróticos, que a sua presença está diretamente relacionada com a gravidade da doença hepática subjacente, que pode prever o desenvolvimento de complicações relacionadas com hipertensão portal e, por fim, aumenta a probabilidade de mortalidade intra-hospitalar, independentemente da idade do doente e do *score* de MELD, constituindo um importante e facilmente acessível fator de prognóstico.

Também Weil *et al.*¹² numa revisão sobre SRIS e cirrose confirmaram, com base nos vários estudos supracitados, a SRIS como fator prognóstico.

A paralisia imune encontrada na sepsis, também pode estar presente na insuficiência hepática aguda e nos doentes cirróticos classe C na classificação de Child-Pugh⁷. A endotoxínemia, inerente a muitos episódios de sepsis por infeção bacteriana, também contribui para esta “*down regulation*”⁷. A atividade das células NK (*natural killer*) está significativamente diminuída nos cirróticos em comparação com indivíduos normais e mesmo indivíduos com doença hepática crónica. Esta diminuição está inversamente relacionada com o INR e é mais pronunciada em cirróticos com encefalopatia hepática do que sem a mesma⁷. Assim, pode concluir-se que a atividade das células NK está relacionada com a gravidade da doença hepática subjacente⁷.

5. CLÍNICA - Disfunção de órgão induzida pela sepsis

O prognóstico dos doentes internados com cirrose avançada é principalmente influenciado pelo nível de disfunção de dois órgãos específicos: o fígado e o rim⁵. No entanto, abordam-se as alterações de vários órgãos que decorrem da presença de sepsis na cirrose.

✘ Disfunção hepática

A sepsis induz frequentemente uma deterioração da função hepática, designada por *ACLF*, associada a um mau prognóstico a curto prazo⁸. Estudos animais sugerem que esta se deve a uma apoptose e/ou necrose anormais dos hepatócitos a um estímulo pro-inflamatório⁸. O estudo *CANONIC*²⁴ é o mais recente, com maior número de doentes, prospectivo, com o objectivo de estabelecer critérios de diagnóstico de *ACLF*, utilizando o score *CLIF-SOFA* para definir níveis de gravidade e agrupou-os em 3 classes – grau 1 com mortalidade prevista de 22% até ao máximo de grau 3 que pode atingir os 77%. Concluiu-se também que a infecção bacteriana era o evento precipitante mais frequente de *ACLF*, correspondendo a 33% dos casos. Entre os doentes com infecção bacteriana a *ACLF* foi mais frequente nas PBE e pneumonia que nas outras infeções.

✘ Disfunção circulatória

A cirrose está associada a um estado de hiper cinésia/hiperdinâmica circulatória, consequente à hiperprodução de óxido nítrico. Este estado provoca uma diminuição da resistência vascular periférica com diminuição da pressão arterial basal e um aumento do débito cardíaco compensatório¹⁸.

Assim, apresentam uma hiporeatividade arterial à medicação vasopressora o que dificulta o seu tratamento em UCI e sabe-se também que esta se acentua na presença de uma infecção bacteriana⁸.

✘ Lesão renal aguda

A lesão renal aguda no cirrótico infetado está presente em cerca de 30% dos casos⁸.

A cirrose descompensada é um fator de risco para lesão renal aguda, nomeadamente em caso de presença de PBE, hemorragia digestiva e infeção bacteriana no geral¹⁸.

Thabut *et al.*²⁵ estudaram uma população de 100 doentes com cirrose hepática com lesão renal aguda. Concluíram que existe uma correlação entre SRIS e lesão renal aguda e que a SRIS

poderia corresponder à via patogénica entre a presença de infeção bacteriana e o desenvolvimento de síndrome hepato-renal (SHR), já que em 53% dos casos de lesão renal em doentes com SRIS a causa da mesma era o SHR. Nestes doentes, observou-se que todos os óbitos tinham SRIS. Também Navasa *et al.*²⁶ defendem esta hipótese e mostraram, já há vários anos, numa população de 52 doentes cirróticos com PBE, que as concentrações séricas de TNF-alfa e IL-6 estavam correlacionadas com o risco de desenvolvimento de SHR.

As hipóteses avançadas são as de que a ativação da expressão de TNF-alfa, IL-6 e sintase do óxido nítrico produzem uma vasodilatação esplâncnica e arteriolar com consequente hipovolémia efetiva (reflexo de um defeito de preenchimento arterial) e diminuição da perfusão renal⁸. Assim, pode explicar-se o papel benéfico da terlipressina, um vasoconstritor. Existem várias causas de lesão renal aguda, sendo que as mais frequentes no doente cirrótico em contexto de Unidade de Cuidados Intensivos (UCI) são: 1) infeção bacteriana, 2) SHR, 3) hipovolémia, 4) fármacos nefrotóxicos, 5) doença parenquimatosa.

➤ **Síndrome hepato-renal**

Define-se como a ocorrência de lesão renal aguda num doente com cirrose hepática avançada na ausência de outra causa identificável de lesão renal aguda, tratando-se por isso de um diagnóstico de exclusão^a. Os critérios de diagnóstico, definidos em 1994 e revistos em 2007 estão representados na figura 9.

Cirrhosis with ascites
Serum creatinine >1.5 mg/dl (133 µmol/L)
Absence of shock
Absence of hypovolemia as defined by no sustained improvement of renal function (creatinine decreasing to <133 µmol/L) following at least 2 days of diuretic withdrawal (if on diuretics), and volume expansion with albumin at 1 g/kg/day up to a maximum of 100 g/day
No current or recent treatment with nephrotoxic drugs
Absence of parenchymal renal disease as defined by proteinuria <0.5 g/day, no microhaematuria (<50 red cells/high powered field), and normal renal ultrasonography

Figura 9 – Critérios de diagnóstico de SHR. (Retirado de European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. Journal of Hepatology 2010; 53: 397-417.)

Existem dois tipos de SHR:

- ✘ Tipo 1 – Lesão renal rapidamente progressiva, atingindo o dobro do valor basal de creatinina num intervalo de tempo inferior a duas semanas, associada a disfunção hepática e de outro órgão alvo. Os eventos precipitantes mais comuns são a infeção, nomeadamente a PBE (apesar de estar descrito também em infeções biliares ou gastrintestinais²⁸), e a hepatite alcoólica, apesar de o fator desencadeante ser por vezes desconhecido²⁷.

- ✘ Tipo 2 – Descrita em doentes com ascite refratária, como uma lesão renal que se agrava progressivamente em semanas e que se mantém nesse valor estacionário. Esta pode evoluir para tipo 1 na presença de fatores de descompensação, como a infeção²⁷.

A classificação AKI (*acute kidney injury*) não está validada para o SHR²⁷.

Existem quatro fatores identificados na patogénese da SHR: 1) vasodilatação esplâncnica com consequente diminuição do débito cardíaco; 2) ativação subsequente do eixo renina-angiotensina-aldosterona que causa vasoconstrição renal; 3) cardiomiopatia do doente com cirrose que conduz a uma resposta compensatória insuficiente; 4) citocinas pró-inflamatórias que alteram a microcirculação glomerular.

O SHR desenvolve-se em até 30% dos doentes com PBE. Os doentes com fatores de risco são aqueles que apresentam creatinina superior a 1 mg/dL e bilirrubina superior a 4 mg/dL, sendo que doentes com valores abaixo destes dois limites raramente desenvolvem SHR²⁸.

O prognóstico é reservado, com uma mediana de sobrevivência de apenas três meses, podendo não ultrapassar um mês se se tratar de um SHR tipo 1 em doentes com MELD alto.

O tratamento *gold-standard* da SHR é o transplante hepático pois aumenta bastante a sobrevida, podendo atingir uma mediana de 65% no SHR tipo 1; não existe benefício demonstrado no transplante combinado de fígado e rim, exceção feita para doentes que estejam durante pelo menos 12 semanas sob técnicas de depuração renal²⁷. Entretanto, os doentes devem receber tratamento farmacológico, validado em vários estudos, com albumina e terlipressina.

✘ Insuficiência respiratória

Existem diversos fatores que contribuem para a insuficiência respiratória no doente com cirrose.

A diminuição da atividade bactericida dos macrófagos alveolares, uma modificação dos subtipos linfocitários e um aumento da permeabilidade capilar foram já demonstrados na cirrose hepática. Estas alterações podem, pelo menos em parte, explicar o aumento da incidência de edema pulmonar e de ARDS e o seu mau prognóstico no cirrótico²⁹. Assim pode afirmar-se que a cirrose é um fator de mau prognóstico, apesar de não existirem estudos desenhados sobre ARDS nesta população²⁸.

A ascite sob tensão causa diminuição da capacidade pulmonar total¹⁹. As alterações do estado de consciência tornam a pneumonia de aspiração mais frequente neste subgrupo de doentes¹⁹.

Também a polipneia inerente à cirrose e agravada pela acidose metabólica característica da sepsis podem conduzir a uma falência respiratória aguda mais precocemente.

A taxa de mortalidade dos doentes com cirrose com ventilação mecânica varia entre 60 e 91%³⁰. Levesque *et al.*³⁰ estudaram uma população de 246 cirróticos que necessitaram de ventilação mecânica em consequência de diversas causas, mas maioritariamente em contexto de sepsis grave, e concluíram que existem dois fatores de risco independentes que se associam a maior mortalidade: a duração de ventilação superior a nove dias e um valor de bilirrubina total superior a 3,8 mg/dL.

✘ Insuficiência supra-renal

A insuficiência supra-renal relativa, definida como uma resposta inadequada ao stress, está associada a pior prognóstico – maior incidência de choque refratário e mortalidade – e é frequente em doentes sem cirrose com choque séptico²⁸, com uma incidência entre 20 a 60%. Em doentes com cirrose e sepsis grave ou choque séptico esta atinge os 51 a 77% e afeta grandemente o prognóstico pois a mortalidade nestes doentes é 82% em comparação com 37% nos doentes sem insuficiência supra-renal²⁷.

✘ Alterações da coagulação

A cirrose hepática induz disfunção da coagulação através da trombocitopenia consequente ao hiperesplenismo que advém da hipertensão portal, e da inibição da síntese hepática tanto dos fatores de coagulação VII, X, V e II, como dos inibidores fisiológicos da coagulação, proteína C, proteína S e antitrombina. Este desequilíbrio pode exacerbar as alterações de uma SRIS/sepsis na microcirculação¹⁸, nomeadamente através da ativação da coagulação induzida nesta situação³.

Estudos recentes têm defendido o uso de tromboelastografia, por oposição aos testes de coagulação convencionais, na avaliação da hemostase em doentes com cirrose²⁸.

✘ Encefalopatia hepática

A infeção é um fator precipitante bastante conhecido de encefalopatia hepática e é indiscutível a existência de um sinergismo entre SRIS e encefalopatia⁸. Tem sido sugerido que a SRIS por si só modula o efeito cerebral da amónia na cirrose independentemente da presença de infeção. Os fatores fisiopatológicos que podem explicar esta associação são: as citocinas inflamatórias poderão modular a difusão de amónia nas células endoteliais do sistema nervoso central; estas mesmas citocinas, que inibem *in vitro* a captação do glutamato pelos astrócitos via óxido nítrico, podem alterar a neurotransmissão glutaminérgica, que é inerentemente excitatória; as alterações da permeabilidade vascular, já descritas, podem diminuir o fluxo

sanguíneo cerebral¹². Esta deterioração pode ser reversível após tratamento da sepsis⁸. Conseguiu induzir-se um estado de encefalopatia hepática em modelos animais com cirrose após administração de LPS, o mesmo não se tendo verificado em animais sem cirrose⁸.

✘ **Hemorragia Gastrointestinal**

Pode ser explicada por aumento da pressão portal e disfunção da coagulação (já explicada acima). Está diretamente relacionada com a presença de SRIS como demonstraram Cazzaniga *et al.*⁵ em que 18% dos doentes com SRIS desenvolveram hemorragia gastrointestinal por hipertensão portal em comparação com nenhum dos doentes sem SRIS. Não houve aumento de hemorragia não varicosa (nomeadamente úlcera de stress). Para além disso, a presença de SRIS nestes doentes está, independentemente, associada a mortalidade³¹.

A presença de infeção é o único fator preditor de falha no controlo da hemorragia digestiva; em doentes com hemorragia controlada a incidência de sepsis é bastante menor³. Os cirróticos infetados têm maior quantidade de substâncias heparinóides, quer por maior produção quer por diminuição da sua *clearance*, que desaparecem assim que a infeção se resolve³.

6. TIPOS DE INFEÇÃO

6.1. Microrganismos bacterianos

Referem-se apenas as bactérias pois são de longe as mais frequentes e como tal também as mais estudadas. O microrganismo mais comumente associado a sepsis no doente com cirrose hepática é a *Escherichia coli*, seguida pelo *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus epidermidis*⁸.

6.2. Locais

As infeções mais comuns, por ordem decrescente de frequência, são: PBE, a infeção urinária, a pneumonia, as bacteriémias decorrentes de procedimentos invasivos, as infeções de tecidos moles e as bacteriémias espontâneas⁸.

Peritonite Bacteriana Espontânea (PBE)

A PBE é a infeção do líquido ascítico previamente estéril, sem outra fonte intra-abdominal aparente de infeção. Descreve-se a abordagem da PBE pela sua importância em termos de frequência, morbidade e mortalidade.

Quando foi pela primeira vez descrita, a sua mortalidade excedia os 90% porém após o desenvolvimento de um diagnóstico e tratamento precoces esta diminui para cerca de 20%²⁷. A prevalência da PBE em doentes com cirrose hepática e ascite é de 1,5-3,5% nos doentes em ambulatório e de aproximadamente 10% nos internados, sendo que metade dos episódios está presente à admissão²⁷.

Clínica e analiticamente, a infeção pode manifestar-se por: sintomas locais de peritonite (dor abdominal, náuseas, vômitos, íleus); sinais de inflamação sistémica (hipo/hipertermia, taquicardia, taquipneia); agravamento das provas hepáticas; encefalopatia hepática; choque; lesão renal; hemorragia gastrointestinal. Interessa ainda salientar que a infeção pode ser assintomática, nomeadamente nos doentes em ambulatório²⁷. Assim, o diagnóstico assenta no estudo do líquido ascítico²⁷. A cultura é negativa em até 60% dos casos pelo que tem que se recorrer à contagem de neutrófilos para estabelecer o diagnóstico²⁷. O maior nível de sensibilidade é alcançado com um limite de 250 neutrófilos/mL, apesar da maior especificidade só poder ser atingida com uma contagem de 500 neutrófilos/mL. O método utilizado deve ser o exame citobacteriológico, estando desaconselhados os métodos de fitas reagentes, conclusão de uma metanálise de 19 estudos³². Nos 40% de casos de culturas

positivas, o microrganismo mais frequentemente isolado é a *E.coli* e outros Gram negativos, seguidos dos cocos Gram positivo²⁷. Um estudo recente mostrou que 30% dos Gram negativos são resistentes a quinolonas e outros 30% a co-trimoxazol, sendo que a percentagem de resistência às quinolonas é maior nos doentes sob profilaxia com norfloxacin, o que tem implicações terapêuticas como será discutido mais adiante²⁷.

É ainda de realçar o diagnóstico diferencial da PBE: a peritonite bacteriana secundária (PBS) e a bacteriascrite. A primeira é suspeitada se o número de neutrófilos for bastante maior, nomeadamente se ultrapassar os 1000 neutrófilos/mL, principalmente com história de paracenteses anteriores recentes. A segunda é assumida quando existe uma cultura positiva com uma contagem de neutrófilos inferior a 250/mL e deve ser atribuído alto risco de evolução para PBE se o doente estiver sintomático²⁷.

7. TRATAMENTO

Os doentes com cirrose e sepsis grave ou choque séptico devem ser admitidos em Unidade de Cuidados Intensivos.

7.1. Tratamento de suporte e dirigido

✘ Initial resuscitation

Devem ser utilizados os mesmos objetivos que os preconizados pela SSC¹ para a população sem cirrose, isto é, iniciar nas primeiras seis horas após o diagnóstico fluidoterapia para evitar e corrigir a hipoperfusão, atingindo: pressão arterial média > 65 mmHg, pressão venosa central entre 8 e 12 mmHg, débito urinário > 0,5mL/Kg/hora e saturação oxigénio venosa central > 70%. No entanto, estes valores provavelmente são desajustados para o doente com cirrose já que os seus valores basais de pressão arterial são naturalmente mais baixos³².

O uso de cristaloides deve ser cuidadoso pois o volume necessário é elevado e o risco de causar edema no doente cirrótico é maior⁹. A albumina está associada a um prognóstico mais favorável nestes doentes em comparação com os doentes sem cirrose, e diminui a mortalidade quando comparada com outro tipo de fluidoterapia, sendo necessários mais ensaios randomizados e controlados para estabelecer níveis de evidência mais elevados.

✘ Vasopressores

Como já referido anteriormente os doentes com cirrose têm uma hiporeatividade arterial pelo que respondem pouco aos vasopressores ou em situações específicas e os inotrópicos não constituem alternativa já que estes doentes têm de base um débito cardíaco aumentado e como tal o aumento proporcionado por tais agentes é marginal²⁸. Ainda assim aceita-se como primeira linha o uso de noradrenalina ou dopamina, tal como nos doentes sem cirrose²⁸. Existe um estudo europeu a decorrer sobre o uso de terlipressina nestas situações.

As situações específicas para o uso de vasopressores na cirrose hepática são o SHR e a hemorragia digestiva por hipertensão portal (rotura de varizes esofágicas). Os doentes com SHR tipo 1 devem ser tratados com vasoconstritores pois estes contrariam a vasodilatação esplâncnica contribuindo para um aumento do débito cardíaco e menor ativação do eixo R-A²⁷. A terlipressina é o fármaco de escolha, por ser o mais estudado, na dose de 1mg/4-6h, podendo ser otimizada até 2mg/4-6h se não houver uma diminuição de 25% do valor de

creatinina ao fim de 3 dias de tratamento. Cerca de 40 a 50% dos doentes apresentam resposta favorável e raramente há recorrência após descontinuação do fármaco. Em doentes com resposta parcial (creatinina > 1,5 mg/dL) ou sem resposta à terlipressina, esta deve ser suspensa ao fim de 14 dias, no máximo. A única contra-indicação é a doença cardíaca isquémica. Existem alternativas, porém todas elas com poucos estudos: entre as farmacológicas, pode recorrer-se ao uso de noradrenalina (0,5-3 mg/h) ou midodrina (3-75mg/8h) juntamente com octreótido (100-200ug/8h) e entre as não farmacológicas ao TIPS ou às técnicas de substituição renal²⁷.

Aos doentes com SHR tipo 2 podem também ser administrada esta terapêutica, que atinge taxas de eficácia entre 60 e 70%, apesar de não existir um benefício tão evidente nos estudos realizados.

✘ Albumina

A albumina humana atua como um expansor de volume aumentando a pré-carga ao mesmo tempo que atenua a disfunção endotelial, aumentando a resistência vascular periférica e este efeito não é observado com expansores de plasma sintéticos²⁸.

O uso de albumina está validado para a PBE, que é a infeção que mais induz síndrome hepato-renal nos doentes com cirrose²⁸. O tratamento com albumina diminui a incidência de lesão renal, de 33% para 10%, e aumenta a sobrevida, de 71% para 90% em doentes com PBE.

Existe um estudo recente³³, de 2012, que estudou a utilização da albumina em infeções que não a PBE em doentes com cirrose e concluiu que o seu uso é benéfico. Incluiu-se uma amostra de 110 doentes à qual, depois de distribuída aleatoriamente em dois grupos, foi administrado antibiótico com albumina (1,5g/Kg em dia 1 do diagnóstico e 1g/Kg em dia 3) ou apenas antibiótico. Tanto a função renal quanto a circulatória melhoraram no grupo tratado com albumina. A incidência de SHR tipo 1 foi menos no grupo sob albumina, apesar do valor p não ser estatisticamente significativo. A probabilidade de sobrevida aos 3 meses não foi diferente nos dois grupos, no entanto, se ajustados os fatores com valor prognóstico independente, o tratamento com albumina foi um fator preditivo de sobrevida independente.

✘ Corticosteroides

As *guidelines* atuais só recomendam a utilização de corticosteroides (hidrocortisona 50 mg/6h) em doentes com fraca resposta a vasopressores¹. Um pequeno estudo de coorte, não

controlado por placebo, mostrou que os corticosteroides aumentaram a reversão do choque (de 56 para 96%) e a sobrevivência hospitalar³³. A utilização de corticosteroides nos doentes cirróticos permanece desconhecida não existindo ainda por isso uma recomendação clara²⁸.

✗ Ventilação mecânica

Pelo maior risco de ARDS está estipulado o uso de volumes correntes baixos (6mL/Kg) e pressões de plateau baixas (<30cmH₂O)²⁸.

✗ Sedação e analgesia

Os doentes ventilados mecanicamente sob sedação e analgesia devem ter interrupção diária da sedação e reinstalação se apropriado²⁸. Deve privilegiar-se o uso de fármacos com semi-vida curta como o propofol ou o remifentanil, e evitar-se as benzodiazepinas já que estas são metabolizadas pelo fígado e podem agravar o grau de encefalopatia hepática prolongando o tempo de ventilação mecânica²⁸.

✗ Encefalopatia hepática

O seu tratamento deve ser realizado recorrendo ao aumento do trânsito intestinal para eliminação da amónia que está na base do seu desenvolvimento através do uso de lactulose, lactitol ou de enemas, particularmente em doentes com nível de estado de consciência diminuído, promovendo a evacuação diária²⁸. A rifaximina é um tratamento mais eficaz que os laxantes, mas também mais dispendioso²⁸. A restrição proteica está atualmente contraindicada e o conteúdo em proteínas na dieta deve ser o mesmo que para os doentes sem cirrose²⁸.

✗ Terapêutica de substituição renal

Não existem dados publicados sobre terapêutica de substituição renal em doentes com cirrose e choque séptico pelo que se devem aplicar os mesmos princípios que para os restantes doentes: as técnicas contínuas são preferidas em doentes com instabilidade hemodinâmica para facilitar o balanço hídrico e as técnicas de suporte mais intensivo (35mL/Kg/h ou hemodialise diária intermitente) não são superiores às convencionais (20 mL/Kg/h)²⁸.

✗ Sistemas de diálise hepática

Os sistemas de diálise hepática para remover substâncias hidrossolúveis e não hidrossolúveis do plasma, tais como bilirrubina, ácidos biliares ou óxido nítrico, têm sido desenvolvidos nos

últimos anos e o mais usado é o *MARS (Molecular Adsorbent Recirculating System)*, que utiliza a albumina para remover tais substâncias⁹. O efeito final é uma melhoria do estado hemodinâmico, com aumento da pressão arterial e resistência vascular periférica, e consequente redução da vasodilatação esplâncica com aumento da irrigação hepática e diminuição da pressão venosa portal. Apesar dos benefícios teóricos tem sido difícil mostrar a sua eficácia real, existindo poucos estudos randomizados e controlados por placebo, e os que existem chegam a resultados muito contraditórios, pelo que se torna difícil a sua recomendação, assumindo-se que o papel da SRIS e da sepsis e atuação no sentido de as tratar têm um impacto maior no prognóstico destes doentes⁹.

✘ Controlo da glicémia

Não existem normas específicas para os doentes com cirrose pelo que se aplicam as gerais.

A hiperglicemia pode atuar como um procoagulante e estimular a apoptose e induzir disfunção dos neutrófilos mas por outro lado o controlo glicémico agressivo (80-110mg/dL) está associado a risco elevado de hipoglicémia. Assim, preconiza-se o controlo glicémico intermédio, com objetivos de glicémia entre 144 e 180 mg/dL, nomeadamente através da administração de insulina²⁸.

✘ Administração de hemoderivados

Não existem recomendações específicas pelo que novamente se aplicam os objetivos à população em geral – um limite de 7 g/dL é o indicado. Não deve ser utilizado plasma fresco congelado a não ser que o doente apresente hemorragia ativa⁹.

✘ Profilaxia da úlcera de stress

Deve ser instituída, quer com inibidores de bomba de prótons quer com antagonistas anti-H₂²⁸.

✘ Profilaxia do tromboembolismo

A trombocitopenia e os distúrbios graves da coagulação impedem a instituição deste tipo de profilaxia²⁸.

✘ Antibioterapia

A antibioterapia empírica deve ser iniciada na primeira hora após o diagnóstico¹. É importante ter em atenção qual o tipo de infeção e o microrganismo provavelmente causador da mesma,

e para isso há que definir se a infeção é adquirida na comunidade ou associada aos cuidados de saúde, já que nesta última situação os microrganismos multiresistentes são frequentemente implicados²⁸.

No entanto, as guidelines atuais ainda não distinguem o tratamento da infeção em infeções adquiridas na comunidade e infeções associadas aos cuidados de saúde²⁸. Apesar de tudo expõem-se também as alternativas que devem ser admitidas, ainda não validadas por estudos robustos.

Um outro aspeto a considerar é que pelo risco maior de desenvolvimento de lesão renal aguda ou síndrome hepato-renal os antibióticos nefrotóxicos, como os aminoglicosídeos, estão contraindicados²⁸.

✘ Infeções adquiridas na comunidade

- PBE

A antibioterapia empírica deve ser iniciada aquando do diagnóstico, mesmo sem os resultados do líquido ascítico²⁷. A cefotaxima endovenosa tem sido demonstrada como a melhor alternativa; trata-se de uma cefalosporina de terceira geração, com actividade contra a maior parte dos microrganismos etiológicos e que atinge elevadas concentrações no líquido ascítico²⁷. A resolução da infeção é obtida em 77-98% dos doentes²⁷, dependendo dos estudos. Está provado que a dose de 4g/dia é tão efectiva quanto a de 8g/dia e que a terapêutica com duração de cinco dias é tão eficaz quanto a de dez dias²⁷. Devem ser usadas alternativas terapêuticas em: 1) doentes sob profilaxia com norfloxacina; 2) doentes em áreas geográficas com alta taxa de prevalência às quinolonas. Nestes casos é preferível administrar amoxicilina/ácido clavulânico. Pode ser utilizada via oral desde que não haja choque séptico, hemorragia digestiva, ileus, encefalopatia hepática > grau I ou creatinina > 3 mg/dL. A resposta ao tratamento é avaliada numa segunda paracentese, às 48h do diagnóstico, e é favorável se houver uma redução > 25% no número de neutrófilos²⁸.

- Bacteriémia espontânea e empiema não relacionado com pneumonia

A antibioterapia proposta é a mesma que para a PBE²⁸.

- Infeção urinária

Pode ser medicada com cefalosporinas 3ª geração, amoxicilina/ácido clavulânico, quinolonas ou co-trimoxazol, tendo em atenção a resistência cruzada destas duas últimas classes de antibióticos²⁸.

- Pneumonia

Deve ser tratada como nos doentes sem cirrose²⁸.

A Figura 10 pretende resumir tudo aquilo que foi referido.

Type of infection	Responsible bacteria	Recommended empirical antibiotics
SBP, SBE and spontaneous bacteremia	<i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>Enterobacter spp.</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>S. viridans</i>	First-line therapy: cefotaxime 2 g/12 h IV or ceftriaxone 1 g/12-24 h IV or amoxicillin-clavulanic acid 1-0.2 g/6-8 h IV Other options: 1) Ciprofloxacin 200 mg/12 h IV or ofloxacin 400 mg/12 h PO (in uncomplicated SBP)* 2) Meropenem (1 g/8 h IV) in nosocomial infections in areas with a high prevalence of ESBL-producing Enterobacteriaceae
Urinary tract infections	<i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>E. faecalis</i> , <i>E. faecium</i>	First-line therapy: cefotaxime 2 g/12 h IV or ceftriaxone 1 g/12-24 h IV or amoxicillin-clavulanic acid 1-0.2 g/6-8 h IV in patients with sepsis. Ciprofloxacin 500 mg/12 h PO or cotrimoxazole (160-800 mg/12 h PO) in uncomplicated infections* Other options: In geographical areas with a high prevalence of ESBL-producing Enterobacteriaceae, nitrofurantoin (50 mg/6 h PO) in uncomplicated infections and carbapenems in patients with nosocomial infections and sepsis**
Pneumonia	<i>S. pneumoniae</i> , <i>M. pneumoniae</i> , <i>Legionella spp.</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i>	Community-acquired infections: ceftriaxone 1 g/12-24 h IV or amoxicillin-clavulanic acid 1-0.2 g/6-8 h IV and a macrolide or levofloxacin (500 mg/24 h IV or PO) Nosocomial and health care-associated infections [§] : meropenem (1 g/8 h IV) or ceftazidime (2 g/8 h IV) + ciprofloxacin (400 mg/8 h IV). IV vancomycin or linezolid should be added in patients with risk factors for MRSA [‡]
Soft tissue infections	<i>S. aureus</i> , <i>S. pyogenes</i> , <i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>P. aeruginosa</i>	Community-acquired infections: amoxicillin-clavulanic acid 1-0.2 g/6-8 h IV or ceftriaxone 1 g/12-24 h IV + cloxacillin (2 g/6 h IV) Nosocomial infections [§] : meropenem (1 g/8 h IV) or ceftazidime (2 g/8 h IV) + a glycopeptide

*Quinolones should not be used in patients submitted to long-term norfloxacin prophylaxis or in geographical areas with a high prevalence of quinolone-resistant Enterobacteriaceae.
**In patients with severe sepsis or septic shock a glycopeptide should be added to cover *E. faecium*.
§Empirical antibiotic therapy for nosocomial infections should be adapted to the local epidemiological pattern of resistant bacteria.
‡Ventilator-associated pneumonia, previous antibiotic therapy, nasal MRSA carriage.

SBP, spontaneous bacterial peritonitis; SBE, spontaneous bacterial empyema; ESBL, extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae

Figura 10 – Antibioterapia empírica proposta consoante o local e microrganismo de infeção. (Retirado de Fernández J, Gustot T. Management of bacterial infections in cirrhosis. Journal of Hepatology 2012;S1-S12).

✘ Infeção associada a cuidados de saúde

Estudos recentes mostram que há falência terapêutica em 26-41% dos casos de PBE com antibioterapia empírica²⁸.

Para medicar adequadamente deve ter-se em consideração o padrão de resistências em cada área geográfica²⁸.

- PBE

Onde existe uma grande prevalência de infeções por Enterobacteriáceas produtoras de beta-lactamases (*ESBL*) deve ser utilizado um carbapenemo. A tigeciclina não está recomendada pela baixa eficácia clínica demonstrada em alguns estudos. Relativamente às penicilinas com inibidores das beta-lactamases, como a piperacilina/tazobactam, não existe evidência suficiente que suporte a sua utilização, nomeadamente pelo desconhecimento da sua farmacocinética e farmacodinâmica em doentes com cirrose²⁸.

- Bacteriémia espontânea e empiema não relacionado com pneumonia

A antibioterapia proposta é a mesma que para a PBE²⁸.

- Infeção urinária

A nitrofurantoína ou a fosfomicina, para infeções não complicadas, e os carbapenemos associados aos glicopeptídeos, em infeções complicadas, devem ser as alternativas escolhidas²⁸.

- Pneumonia e celulite

Devem ser administrados os mesmos antibióticos que para a população em geral²⁸.

X Imunonutrição

A modulação da resposta hormonal à imunonutrição tem sido provada desde há mais de duas décadas como eficaz em estudos animais em que se induzem complicações sépticas³⁴. Esta imunonutrição consiste nomeadamente no aumento da quantidade certos aminoácidos, como L-arginina e L-glutamina, ácidos gordos ómega-3, vitaminas e oligoelementos, e na diminuição das quantidades de ácido gordos saturados⁷.

Através de estudos em ratos Hwang and Chen provaram que a imunonutrição na sepsis parece ser mais importante para os ratos macho que as fêmeas³⁵. Num estudo mais recente que elaboraram, também em ratos, após sepsis e cirrose induzidas em laboratório, provaram que, nos machos, a mortalidade diminuiu e os níveis de IL-10, uma importante citocina anti-inflamatória, aumentaram com a imunonutrição, mas nas fêmeas não, quando comparada com grupos-controlo⁷. No entanto, em fêmeas ooforectomizadas esta imunonutrição tornou-se importante e conseguiu diminuir a mortalidade quando comparada com fêmeas ooforectomizadas que não receberam imunonutrição, o que vem mais uma vez provar o papel imunomodulador dos estrogénios⁷.

7.2 Obstinação terapêutica

Têm sido desenvolvidos cada vez mais trabalhos com o intuito de avaliar o grau de investimento terapêutico que deve ser instituído nos doentes com cirrose.

Devido ao mau prognóstico dos doentes com cirrose hepática admitidos por sepsis grave/choque séptico numa UCI coloca-se frequentemente a questão de que fatores valorizar para seleccionar os doentes e até que ponto se deve continuar a investir⁹. Uma das propostas é calcular o índice MELD antes da descompensação sendo que se este for inferior a 15 pontos e houver perspectiva de transplantação hepática a probabilidade de recuperação é elevada e quando superior a 30, e com disfunção de três ou mais órgãos o prognóstico é bastante reservado. Nos valores intermédios é aceitável aferir a resposta após três dias de investimento agressivo pois se persistir disfunção de três ou mais órgãos o prognóstico é quase sempre fatal⁹.

7.3 Prevenção

A antibioterapia profilática tem benefícios e riscos nos doentes com cirrose hepática. A norfloxacin, um antibiótico mal absorvido e eficaz contra Gram negativos, é o fármaco mais estudado². Assumem-se três grupos de risco de doentes com cirrose que devem realizar antibioterapia profilática: 1) os com hemorragia digestiva alta aguda 2) os com ascite com baixo conteúdo em proteínas (< 1,5 g/dL) e 3) os com história prévia de PBE. Os grupos 1) e 2) constituem o grupo de profilaxia primária e 3) o de profilaxia secundária²⁷.

O uso profilático de antibióticos na prevenção de hemorragia varicosa pode reduzir a incidência de recidiva hemorrágica, especialmente nos primeiros sete dias². Este é o único grupo de doentes que tem duração desta terapia definida, já que nos outros dois grupos a duração do tratamento é discutível. Relativamente aos doentes com baixo nível de proteínas, com a evidência atual - através da análise dos cinco maiores estudos sob este assunto - o grupo da EASL²⁷ definiu que existe um nível A1 para recomendar o uso de norfloxacin em doentes com cirrose grave (>9 pontos na classificação Child-Pugh) não havendo evidência atual para recomendar a sua utilização em doentes com cirrose moderada. Um consenso publicado em fevereiro de 2014² acrescenta os doentes com <9 pontos na classificação Child-Pugh mas com bilirrubina > 3,2 g/dL e trombocitopenia < 98000/uL. Nos doentes com episódio prévio de PBE o risco de recorrência no ano seguinte é de 70% e a taxa de sobrevivência neste mesmo intervalo de tempo varia entre 30 e 50%, sendo que a antibioterapia reduziu a taxa de recorrência para 20% no único estudo randomizado, duplamente cego e controlado por placebo que existe²⁷.

Os doentes com SHR prévio beneficiam também da terapêutica com norfloxacin 400mg/dia²⁷. A rifaximina, um antibiótico de largo espectro que elimina a flora intestinal não seletivamente, tem surgido como alternativa à norfloxacin². Tem sido testado também na encefalopatia hepática, como prevenção de PBE, e nestes doentes o seu uso não aumenta a incidência de infeções por microrganismos multirresistentes nem de *Clostridium difficile*². Não existem de momento estudos comparativos entre norfloxacin e rifaximina que possam favorecer o uso de um sobre o outro².

A rifaximina pode também ser utilizada na profilaxia secundária da encefalopatia hepática⁹.

Foi provado que os beta-bloqueantes diminuem a translocação bacteriana em ratos e que por isso o seu uso profilático diminui o risco de infeção no cirrótico³.

Para facilitar o diagnóstico precoce algumas teorias avançadas sugerem, por exemplo, validar outros scores de prognóstico como MELD-PCR¹². Outras hipóteses são identificação de mutações dos recetores TLR para estratificar estratégias de profilaxia de infeção¹² e a determinação dos níveis circulantes ou no líquido ascítico de fragmentos de DNA bacteriano, na ausência de infeção que constituem um marcador prognóstico³⁶, e refletem o equilíbrio imunitário precário do cirrótico¹².

O desenvolvimento de novas armas terapêuticas é essencial, como por exemplo antagonistas dos recetores TLR¹².

8 - PROPOSTA DE PROTOCOLO DA ABORDAGEM DO DOENTE CIRRÓTICO COM SEPSIS NA UCIP

Ao internar um doente com cirrose e sepsis na UCIP devem concretizar-se os procedimentos habituais de admissão tendo em conta alguns aspetos particulares, que se salientam de seguida, de forma resumida e pragmática.

1 – Estadiar o grau de cirrose hepática e definir índices de prognóstico

- ✗ Classificação *Child-Pugh*
- ✗ *MELD*
- ✗ *CLIF-SOFA*
- ✗ *APACHE II e SAPS II*

2 – Ao abordar o doente proceder como qualquer outro doente com sepsis

- ✗ Estratégia *ABC (Airway, Breathing, Circulation)*
- ✗ Avaliar disfunção de órgão - para além de circulatório e respiratório primariamente avaliados, também hepático, renal (atenção ao maior risco de SHR), neurológico e hematológico

3 – Com a avaliação realizada definir critérios de SRIS/sepsis/sepsis grave/choque séptico segundo as guidelines SSC¹

- ✗ Ter em atenção a dificuldade do diagnóstico nestes doentes pelas alterações fisiopatológicas provocadas pela cirrose

4 - Procurar ativamente o local de infeção

- ✗ Determinar se infeção adquirida na comunidade ou associada aos cuidados de saúde
- ✗ Tentar estabelecer o microrganismo mais provável

5 – Iniciar terapêutica

- ✗ Fluidoterapia nas primeiras 6 horas após o diagnóstico; importância da limitação do uso de cristaloides e relevância do uso de albumina, quer na PBE quer nas outras infeções (a ser validado por mais estudos)
- ✗ Limitações dos usos de vasopressores e inotrópicos contra-indicados
- ✗ Antibioterapia empírica na primeira hora do diagnóstico
- ✗ Ventilação mecânica – considerar o maior risco de *ARDS*
- ✗ Corticosteróides – apenas no caso de resposta inadequada aos vasopressores

- ✗ Sedação e analgesia – preferir propofol e remifentanil; benzodiazepinas contra-indicadas
- ✗ Encefalopatia hepática – lactulose e enemas para 2-3 dejeções diárias
- ✗ Profilaxia do tromboembolismo venoso – contraindicado
- ✗ Profilaxia da úlcera de stress, controlo glicémico, administração de hemoderivados e terapêutica de substituição renal – semelhante aos doentes sem cirrose.

6 – Profilaxia

- ✗ Profilaxia para redução do risco de infeção
 - Primária, após hemorragia digestiva alta – se doença compensada norfloxacina 400 mg/12h e se doença descompensada ceftriaxone 1g/dia, ambos antibióticos durante sete dias
 - Primária, por baixo nível de proteínas em doentes com cirrose avançada ou nos com bilirrubina >3,2 mg/dL e plaquetas <98000/uL – norfloxacina 400 mg/dia até ao transplante hepático ou óbito
 - Secundária - história prévia de PBE – norfloxacina 400 mg/dia até ao transplante hepático ou óbito
- ✗ Profilaxia da encefalopatia hepática – lactulose e/ou rifaximina 1000mg/dia

7 – Considerar diariamente grau de investimento terapêutico consoante índices de gravidade e resposta terapêutica.

9 - BIBLIOGRAFIA

- 1 – Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal S et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012. *Critical Care Medicine* 2013; 41: 580-637.
- 2 – Jalan R, Fernández J, Wiest R, Schnabl B, Moreau R, Angeli P *et al.* Bacterial infections in Cirrhosis. A Position Statement based on the EASL Special Conference 2013. *Journal of Hepatology* 2014 (epub ahead of print).
- 3 - Wong F, Bernardi M, Balk R, Christman B, Moreau R, Garcia-Tsao G, et al. Sepsis in cirrhosis: Report on the 7th meeting of the International Ascitis Club. *Gut* 2005; 54: 718-725.
- 4- Dhainaut JF, Claessens YE, Janes J, Nelson DR. Underlying disorders and their impact on the host response to infection. *Clin Infect Dis.* 2005; 15:41 Suppl 7:S481-9.
- 5 – Cazzaniga M, Dionigi E, Gobbo G, Fioretti A, Monti V, Salerno F. The systemic inflammatory response syndrome in cirrhotic patients: relationship with their in-hospital outcome. *J Hepatol* 2009; 51:475-82.
- 6 – Fernández J, Gustot T. Management of bacterial infections in cirrhosis. *Journal of Hepatology* 2012; S1-S12.
- 7- Hwang TL, Chen CY. Gender different response to immunonutrition in liver cirrhosis with sepsis in rats. *Nutrients* 2012; 4:231-42.
- 8 – Gustot T, Moreau R. Sepsis severe compliquant la cirrhose. *Hepato-Gastro et Oncologie Digestive* 2011; 18:139-43.
- 9 - Ginès P, Fernández J, Durand F, Saliba F. Management of critically-ill cirrhotic patients. *Journal of Hepatology* 2012; 13-24.
- 10 - Wichmann MW, Inthorn D, Andress H J, and Schildberg F. W. Incidence and mortality of severe sepsis in surgical intensive care patients: The influence of patient gender on disease process and outcome. *Intensive Care Med* 2000. 26: 167-76.
- 11- Yokoyama Y, Nimura Y, Nagino M, Bland K, Chaudry I. Gender dimorphism in the hepatic pathophysiology. *Journal of Surgical Research* 2005; 128: 147-56.
- 12 – Weil D, Cervoni JP, Pili-Floury S, Thévenot T, Di Martino V. Le syndrome de réponse inflammatoire systémique (SRIS): un facteur pronostique majeur au cours de la cirrhose. *Hepato-Gastro et Oncologie digestive* 2011; 6:607-14.
- 13 – Cheluvappa R, Denning G, Lau G, Grimm M, Hilmer S, Couteur D. Pathogenesis of the hyperlipidemia of Gram-negative bacterial sepsis may involve pathomorphological changes in liver sinusoidal endothelial cells. *International Journal of Infectious Diseases* 2010; 14:857-67.
- 14 – Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001; 344:699-709.

- 15 - Rosenbloom AJ, Pinsky MR, Bryant JL, Shin A, Tran T, Whiteside T. Leukocyte activation in the peripheral blood of patients with cirrhosis of the liver and SIRS. Correlation with serum interleukin-6 levels and organ dysfunction. *JAMA* 1995;274:58–65.
- 16 – Riordan SM, Skinner N, Nagree A et al. Peripheral blood mononuclear cell expression of Toll-like receptors and relation to cytokine levels in cirrhosis. *Hepatology* 2003; 37: 1154-64.
- 17- Albillos A, de la Hera A, Reyes E, Monserrat J, Munoz L, Nieto M, et al. Tumor necrosis factor-alpha expression by activated monocytes and altered T-cell homeostasis in ascitic alcoholic cirrhosis: amelioration with norfloxacin. *J Hepatol* 2004;40:624–631.
- 18 – Chan CC, Hwang SJ, Lee FY et al. Prognostic value of plasma endotoxin values in patients with cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32: 942-6.
- 19 – Gustot T, Durand F, Lebrec D, Vincent J-L, Moreau R. Severe sepsis in cirrhosis. *Hepatology* 2009; 50: 2022-2033.
- 20 – Cervoni JP, Thévenot T, Weil D et al. C-reactive protein predicts short-term mortality in patients with end-stage liver disease. *J Hepatol*.
- 21 – Bota DP, Van Nuffelen M, Zakariah AN, et al. Serum levels of c-reactive protein and procalcitonin in critically ill patients with cirrhosis of the liver. *J Lab Clin Med* 2005; 146:347-51.
- 22 – Yuasa S, Kishi F, Morii K et al. Clinical study of the application of the concepts of systemic inflammatory response syndrome (SRIS) in liver cirrhosis with or without hepatocellular carcinoma with upper gastrointestinal hemorrhage – a retrospective study. *Nippon Shokakybyo Gakkai Zasshi* 1997; 94:643-8.
- 23 – Rolando N, Wade J, Davalos M, et al. The systemic inflammatory response in acute liver failure. *Hepatology* 2000; 32: 734-39.
- 24 – Moreau R, Jalan R, Gines P, Pavesi M, Angeli P, Cordoba J *et al.* Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology* 2013;144:1426-37.
- 25 - Thabut D, Massard J, Gangloff A, Carbonell N, Francoz C, Nguyen-Khac , et al. Model for end-stage liver-disease score and systemic inflammatory response are major prognostic factors in patients with cirrhosis and acute functional renal failure. *Hepatology* 2007;46:1872–1882
- 26- Navasa M, Follo A, Filella X, Jimenez W, Francitorra A, Planas R, et al. Tumor necrosis factor and interleukin-6 in spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: relationship with the development of renal failure and mortality. *Hepatology*.1998;27:1227–1232
- 27 – European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Journal of Hepatology* 2010; 53: 397-417.
- 28 – Fernández J, Gustot T. Management of bacterial infections in cirrhosis. *Journal of Hepatology* 2012;S1-S12.
- 29 – Monchi M, Bellenfant F, Cariou A *et al.* Early predictive factors of survival in the acute respiratory distress syndrome. A multivariate analysis. *Am J Resp Crit Care Med* 1998; 158:1076-81.

- 30- Levesque E, Saliba F, Ichai P, Samuel D. Outcome of patients with cirrhosis requiring mechanical ventilation in ICU. *Journal of Hepatology* 2014; 60:70-78.
- 31 - Afessa B, Kubilis PS. Upper gastrointestinal bleeding in patients with hepatic cirrhosis: clinical course and mortality prediction. *Am J Gastroenterol* 2000;95:484–489.
- 32 - Nguyen Khac E, Cadranet JF, Thévenot T, Nousbaum JB. Review article: utility of reagent strips in diagnosis of infected ascites in cirrhotic patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:282–288.
- 33 – Fernandez J, Escorsell A, Zabalza M, Felipe V, Navasa M, Mas A, *et al.* Adrenal insufficiency in patients with cirrhosis and septic shock: effect of treatment with hydrocortisone on survival. *Hepatology* 2006;44:1288-95.
- 34 - Grossmann C.J. Possible underlying mechanisms of sexual dimorphism in the immune response, fact and hypothesis. *J. Steroid Biochem* 1989;34:241–251
- 35 - Hwang TL, Chen CY. Sex difference in response to immunonutrition in sepsis. *Nutrition* 2008;24:761–766.
- 36 – Zapater P, Frances R, Gonzalez-Navajas JM, *et al.* Serum and ascetic fluid bacterial DNA: a new independent prognostic factor in noninfected patients with cirrhosis. *Hepatology* 2008; 48:1924-31.