

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA:  
CIÊNCIAS EM GASTROENTEROLOGIA

**SOLUÇÃO DE ALBUMINA EM DOSE REDUZIDA  
VERSUS DOSE CONVENCIONAL ASSOCIADA A  
ANTIBIÓTICO NO TRATAMENTO DA PERITONITE  
BACTERIANA ESPONTÂNEA: AVALIAÇÃO DO  
PROGNÓSTICO CLÍNICO**

Tese de Doutorado

ALEXANDRE DE ARAUJO

Dezembro de 2009

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA:  
CIÊNCIAS EM GASTROENTEROLOGIA

**SOLUÇÃO DE ALBUMINA EM DOSE REDUZIDA  
VERSUS DOSE CONVENCIONAL ASSOCIADA A  
ANTIBIÓTICO NO TRATAMENTO DA PERITONITE  
BACTERIANA ESPONTÂNEA: AVALIAÇÃO DO  
PROGNÓSTICO CLÍNICO**

Tese de Doutorado

Tese apresentada como parte dos  
requisitos para obtenção do título  
de Doutor em Medicina

ALEXANDRE DE ARAUJO

ORIENTADOR: PROF. DR. MÁRIO REIS ÁLVARES-DA-SILVA

Dezembro de 2009

xxx Araujo, Alexandre de

**Solução de albumina em dose reduzida versus dose convencional associada a antibiótico no tratamento da peritonite bacteriana espontânea: avaliação do prognóstico clínico**

/ Alexandre de Araujo / Porto Alegre:UFRGS, PPG: Ciências em Gastroenterologia, 2009

Vi, 80f. : Il:29 cm

Orientador: Mário Reis Álvares-Da-Silva

Tese (doutorado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação: Ciências em Gastroenterologia, 2009.

Referências bibliográficas: f.35-42

1. Peritonite 2. Cirrose 3. Ascite 4. Albumina 5. Ensaio Clínico randomizado 6. Gastroenterologia-Tese I. Álvares-Da-Silva, Mário Reis II. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, programa de Pós-Graduação: Ciências em Gastroenterologia. III. Título.

XYU:AI 846

## DEDICATÓRIA

À minha esposa, **Gabriela**, que eu amo muito. Minha companheira em todos momentos, que mesmo em situações adversas esteve ao meu lado buscando o meu bem.

Ao meu pai **Marcílio** e à minha mãe **Liéte**, pelo seu carinho, amor e dedicação. Eu tenho orgulho dos meus pais e sou iluminado pela família que tenho e educação que recebi.

## **AGRADECIMENTOS ESPECIAIS**

Ao meu orientador, Prof. Dr. **Mário Reis Álvares-da-Silva**, por sua inteligência, compreensão, paciência e busca incessante pelo saber. Agradeço pelos ensinamentos prestados, pelas oportunidades oferecidas, pela possibilidade de participação na pesquisa. Eis um exemplo de sucesso na medicina.

Ao Prof. Dr. **Sérgio Gabriel Silva de Barros**, pela sua amizade, incentivo à pesquisa, sabedoria. Agradeço pelos ensinamentos prestados na vida profissional e pessoal. Agradeço pelas oportunidades e incentivos recebidos no programa de Pós Graduação.

Ao Prof. Dr. **Renato Fagundes**, pela seu incentivo à procura de boa prática na pesquisa.

Ao Dr. **Antônio de Barros Lopes**, pelo seu apoio contínuo, amizade, criatividade e participação ativa no estudo científico.

## **AGRADECIMENTOS**

Aos professores do Serviço de Gastroenterologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Profs. Drs. Carlos Fernando Francesconi, Hugo Cheinquer, Luiz Edmundo Mazzoleni, Ismael Maguilnik, e aos contratados deste Serviço, Drs. Ilton Vicente Stella, Helenice Pankowsky Breyer, Cristina Flores, Cristina Antonini Arruda e Matheus Trucollo Michalczuk que participaram da minha formação, transmitiram ensinamentos e prestaram o apoio necessário.

Às minhas irmãs Patrícia e Ana Karina que participaram da minha educação.

Aos meus padrinhos Pedro Paulo e Júlia que me deram apoio fundamental em Porto Alegre.

À família da minha esposa, especialmente à minha sogra Verônica, pela amizade, carinho e compreensão.

Aos meus avós, que inúmeras vezes apoiaram a minha carreira.

Aos meus amigos, que compartilham poucos momentos fora do ambiente de trabalho mas que propiciam um convívio extremamente agradável.

Aos acadêmicos da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Gabriel Veber da Silva e Patrícia Ananias, pelo apoio na coleta e organização dos dados.

Ao Farmacêutico Sandro Ness, responsável pelo projeto na Farmácia de Medicamentos especiais e responsável pelo preparo do medicamento em estudo

Ao Fernando Augusto Soares, secretário do serviço de Gastroenterologia do HCPA por seu trabalho e amizade.

À Moema Goulart e Jamile Ladeira, secretárias do Programa de Pós-Graduação de Gastroenterologia da UFRGS, por seu trabalho, organização, educação e disponibilidade.

Ao estatístico Mathias, pela assistência prestada.

Aos pacientes e suas famílias, que participaram da pesquisa.

Aos colegas de pós graduação, em especial aos que compartilharam o mesmo orientador e ajudaram de alguma maneira na realização desse projeto.

Aos funcionários da farmácia de Medicamentos Especiais do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, por realizarem o preparo do medicamento em estudo.

# **SUMÁRIO**

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

## **LISTA DE TABELAS**

## **LISTA DE FIGURAS**

## **RESUMO**

## **ABSTRACT**

### **1. INTRODUÇÃO**

- 1.1 Definição 1
- 1.2 Patogênese 2,3
- 1.3 Manifestações Clínicas 4,5,6
- 1.4 Diagnóstico 6,7
- 1.5 Tratamento 7

### **2. JUSTIFICATIVA 8**

### **3. OBJETIVOS**

- 3.1 Objetivo Geral 8
- 3.2 Objetivos Específicos 8,9

### **4. PACIENTES E MÉTODOS 9-15**

- 4.1 Delineamento do estudo e desfechos 10
- 4.2 Cálculo do tamanho da amostra 10
- 4.3 Randomização 11
- 4.4 Cegamento 11
- 4.5 Grupos de alocação 12



- 4.6 Registro 12
- 4.7 Protocolo 12,13
- 4.8 Variáveis analisadas 14
- 4.9 Análise estatística 14
- 4.10 Aspectos éticos 15
- 4.11 Financiamento 15

## **5. RESULTADOS 16-23**

## **6. DISCUSSÃO 24-37**

- 6.1 Do protocolo do estudo 24-28
- 6.2 Do conhecimento atual do tratamento de pacientes com cirrose e PBE  
28,29
- 6.3 Dos resultados e sua interpretação 29-35
- 6.4 Dos pontos positivos do estudo 35
- 6.5 Das limitações do estudo 35,36
- 6.6 Da aplicabilidade clínica 36,37

## **7. CONCLUSÕES 37,38**

## **8 . REFERÊNCIAS 38-46**

## **ANEXOS**

- Anexo 1. Inscrição no clinical Trials
- Anexo 2. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
- Anexo 3. Ficha individual de coleta de dados
- Anexo 4. Artigos publicados
- Anexo 5. Poster apresentado no AASLD Metting 2009 – prêmio Presidential

## Poster of Distinction

## LISTA DE ABREVIATURAS

ADR: Albumina em dose reduzida

ADU: Albumina em dose usual

AASLD: *American Association for the Study of Liver Diseases*

BCLC: *Barcelona-Clinic Liver Cancer*

BUN: *Blood Urea Nitrogen*

CAPES: Coordenadoria de Aperfeiçoamento do Pessoal de Nível Superior

Cl<sub>cr</sub>: Clearance da creatinina

Clip: *Cancer of the Liver Italian Program*

CD4: linfócitos T CD4

C3 e C4: frações do Complemento

ECR: Ensaio Clínico Randomizado

FAM: Força do Aperto de Mão

FIPE: Fundo de incentivo à pesquisa e eventos

GPPG: Grupo de Pesquisa e Pós Graduação

GPVH: Gradiente de pressão venosa hepática

HES: *hydroxyethyl starch 200/0.5*

IAC: *International Ascites Club*

IL-6: Interleucina 6

IMAR: *ischemia-modified albumin ratio*

INR: International

I<sup>125</sup>: Iodo 125

LA: Líquido de ascite

MARS: *Molecular Adsorbents Recirculating System*

MELD: *Model for End Stage Liver Disease*

NOx: produtos derivados do óxido nítrico

p: valor p (alfa)

PAM: pressão arterial média

PBE: Peritonite bacteriana espontânea

PMN: Polimorfonucleares

SHR: Síndrome Hepato-renal

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

TCLE: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TFG: Taxa de filtração glomerular

TNF alfa: Fator de necrose tumoral alfa

UFRGS: Universidade Federal do Rio Grande do Sul

## **LISTA DE TABELAS**

**Tabela I.** Características dos pacientes na inclusão do estudo conforme o grupo de tratamento alocado

**Tabela II.** Insuficiência renal e mortalidade conforme o grupo de alocação

**Tabela III.** Impacto da perda de função renal na mortalidade e nos níveis séricos de renina

**Tabela IV.** Análise univariada e multivariada para identificar preditores de mortalidade na peritonite bacteriana espontânea

**Tabela V.** Insuficiência renal e mortalidade conforme o grupo de alocação em pacientes de alto risco de desenvolver complicações relacionadas à peritonite bacteriana espontânea

**Tabela VI.** Comparação dos estudos que analisaram diferentes regimes de expansão plasmática na peritonite bacteriana espontânea

## LISTA DE FIGURAS

**Figura 1.** Protocolo do estudo com visualização dos fatores em estudo e desfechos

**Figura 2.** Análise de sobrevida através da curva de Kaplan-Meier conforme o grupo de alocação

**Figura 3.** Atividade da renina sérica no início e final do tratamento conforme grupo de alocação

**Figura 4.** Impacto da perda de função renal na atividade sérica de renina no início e final do tratamento da peritonite bacteriana espontânea

**Figura 5.** Impacto da perda de função renal na mortalidade de pacientes com peritonite bacteriana espontânea

## RESUMO

**Introdução:** Peritonite bacteriana espontânea (PBE) é uma complicação comum e grave da cirrose. Albumina humana intravenosa (A-IV) previne insuficiência renal (IR) e melhora a sobrevida. Não existe informação da eficácia de menores doses de albumina. Esse estudo foi desenhado com o objetivo de realizar comparação direta de diferentes doses de A-IV em pacientes com PBE em relação à prevenção de IR e mortalidade em 90 dias.

**Pacientes e Métodos:** selecionamos cinquenta e um episódios de PBE que foram randomicamente alocados para receber A-IV na dose usual (ADU) de 1,5 g/Kg no diagnóstico e 1 g/Kg 48 horas após, ou em dose reduzida (ADR) de 1 g/Kg e 0,5 g/Kg, respectivamente. Ambos os grupos foram tratados com cefotaxime. IR foi definida quando a creatinina sérica foi > 1,5 mg/dl ou teve um aumento > 50% em pacientes com creatinina inicial > 1,5 mg/dl.

**Resultados:** nesse ensaio clínico randomizado Jadad 5, não houve diferenças significativas entre os grupos nas características basais. Média do MELD foi 19 no grupo ADR e 19,9 no grupo ADU ( $p=0,58$ ). IR hospitalar ocorreu em 11 episódios no grupo ADR (42,3%) e em 11 episódios no grupo ADU (44% -  $p=0,903$ ). Mortalidade hospitalar foi 23,1% no grupo ADR e 20% no grupo ADU ( $p=0,789$ ). Mortalidade em 90 dias foi similar em ambos os grupos ( $p=0,931$ ). Níveis da atividade de renina plasmática foram similares nos dias 1 e 7 em ambos os grupos (média dos níveis 12,1 e 13,4 no dia 1 e 8,51 e 8,01 no dia 7). Mortalidade foi maior em pacientes que tiveram IR (10/22=45,45% versus 1/29=3,44% -  $p<0,001$ ).

**Conclusão:** albumina em doses menores foi tão efetiva e segura quanto o regime usual na prevenção de morte e IR em pacientes cirróticos com PBE.



## ABSTRACT

**Background and rationale:** Spontaneous bacterial peritonitis (SBP) is a common and severe complication of cirrhosis. Intravenous albumin (IV-A) helps to prevent renal failure (RF) and improves survival. No information exists on the efficacy of lower doses of albumin. This study was designed to allow direct comparison among different doses of IV-A in patients with SBP in order to prevent RF and 90 days mortality. We enrolled fifty-one episodes of SBP that were randomly assigned to receive IV-A in the standard regimen (SR) of 1.5 g/kg at diagnosis and 1 g/kg 48 hours later, or in the dose reduced regimen (DRR) of 1.0 g/kg and 0.5 g/kg, respectively. Both groups were treated with cefotaxime. RF was defined as serum creatinine (SCr) > 1.5 mg/dl or an increase > 50% in patients with initial SCr > 1.5 mg/dl.

**Main results:** In this Jadad 5 scored trial, there were no significant differences between the groups in baseline data. MELD median was 19.0 in DRR and 19.9 in SR patients ( $p=0.58$ ). RF during in-hospital stay was recognized in 11 DRR (42.3%) and 11 SR patients (44% -  $p=0.903$ ). Inpatient mortality was 23.1% for DRR and 20% for SR ( $p=0.789$ ). Ninety days mortality rates were similar in both groups ( $p=0.931$ ). Plasma renin activity levels were similar at days 1 and 7 in both groups (median levels 12.1 and 13.4 on day 1 and 8.51 and 8.01 on day 7). Mortality rates were higher in patients who developed RF (10/22=45.45% versus 1/29=3.44% -  $p<0.001$ ).

**Conclusion:** albumin in lower doses was as effective and safe as standard regimen for the prevention of death and RF in cirrhotic patients with SBP.

# 1 – INTRODUÇÃO

## 1.1 – Definição

Peritonite bacteriana espontânea (PBE) pode ser definida como a infecção espontânea do líquido de ascite (LA), sem que haja um foco infeccioso intra-abdominal aparente (GARCÍA-TSAO *et al*, 2001; MOORE *et al*, 2003; RUNYON, 2009). Apesar do termo PBE estar difundido na literatura médica, justifica-se observar que essa é uma infecção no líquido de ascite, causada por bactérias, e conceitua-se como espontânea visto que não há foco infeccioso intra-abdominal aparente, apesar das inúmeras alterações fisiopatológicas que expliquem a possibilidade de bactérias alcançarem o LA. Encontra-se descrição de relatos iniciais dessa infecção em 1960 (CONN, 1964), porém em análise retrospectiva o primeiro caso descrito foi a morte Beethoven. Houve intensa discussão sobre a *causa mortis*, considerando sífilis, intoxicação por chumbo, doença de Whipple, hepatite infecciosa e cirrose alcoólica. Sua doença terminal foi caracterizada por ascite, icterícia, dor abdominal e edema de membros inferiores. Os dados da necropsia de Beethoven demonstraram cirrose alcoólica, necrose papilar renal, pancreatite e possivelmente diabetes mellitus. Análise toxicológica de seu cabelo demonstrou níveis elevados de chumbo. No século 18 e início do século 19 costuma-se adicionar chumbo ilegalmente a vinhos baratos para suavizá-los e revigorá-los. Esses achados fortemente sugerem que a insuficiência hepática secundária ao álcool associada com peritonite bacteriana espontânea e perda de função renal foram as causas da morte (MAI, 2006).

A prevalência de PBE em pacientes cirróticos que necessitam internação é de 10 a 30%, todavia ela é menor em pacientes ambulatoriais, especialmente quando assintomáticos. NOUSBAUM *et al*, 2007, encontraram nesta última população uma prevalência de apenas 0,66%. Quando inicialmente descrita, a PBE apresentava uma mortalidade superior a 90%. Entretanto, com o reconhecimento precoce e o início rápido do tratamento, a mortalidade por episódio encontra-se hoje em torno de 20% (GARCÍA-TSAO *et al*, 2001), embora sua recorrência em 1 ano seja ainda bastante elevada, em torno de

70% (GINÉS *et al*, 2004). No nosso meio, uma coorte de mais de 90 pacientes demonstrou prevalência de PBE de 11,1% e mortalidade de 21,9%. A infecção foi de origem comunitária na sua maioria (61,4%), com taxas de mortalidade maiores nos episódios adquiridos no hospital (27,9% versus 18,6%). O controle da infecção, documentado pela análise do LA 48 h após início do tratamento antibiótico, foi documentado na quase totalidade dos episódios (91,1%). Houve evolução desfavorável com maior frequência quando essa resposta não foi obtida, com mortalidade de 80% (CORAL *et al*, 2002).

## 1.2 – Patogênese

A infecção do LA é hematogênica e na maioria dos casos monomicrobiana (SHERLOCK, DOOLEY 2002). O mecanismo mais provável de acesso das bactérias ao LA é a translocação, processo que consiste na passagem de bactérias do trato intestinal para áreas extraintestinais. Em pacientes com cirrose e PBE, a translocação ocorre pela transferência de bactérias através de neutrófilos e macrófagos pela parede intestinal para os linfonodos mesentéricos e, a seguir, via circulação linfática, para a corrente sanguínea e só então para o LA (SOLA *et al*, 2002; RUNYON 2004) . Este tipo de contaminação foi demonstrado em modelos animais e em estudos em humanos com cirrose (LLOVET *et al*, 1998; CICERA *et al*, 2001; BAUER *et al*, 2002).

Os motivos pelos quais ocorre importante translocação bacteriana em cirróticos, acredita-se, envolvem três principais mecanismos, quais sejam: a) comprometimento da imunidade local e sistêmica; b) supercrescimento bacteriano intestinal; e c) aumento da permeabilidade intestinal (SOLA *et al*, 2002).

Os mecanismos de defesa imune nos cirróticos estão prejudicados, através da diminuição da atividade do sistema reticulo-endotelial, causada principalmente pelo *shunt* intra-hepático funcional ou anatômico; alterações na função de neutrófilos e macrófagos e deficiência nos níveis séricos de

complemento e outras proteínas com capacidade de opsonização, como fibronectina (SOLA *et al*, 2002).

Fatores bacterianos têm especial importância na patogênese da infecção do LA. Demonstrou-se ocorrer supercrescimento bacteriano em experimentos utilizando animais com indução de cirrose e ascite e em estudos de pacientes com cirrose. O mecanismo considerado mais relevante para contribuição dessa modificação do crescimento bacteriano é a diminuição da motilidade intestinal (BAUER *et al*, 2002; LLOVET *et al*, 1998). Existe comprovação de que o uso de drogas pró-cinéticas diminui o supercrescimento bacteriano devido ao aumento do trânsito intestinal. As causas da diminuição da motilidade do intestino delgado na cirrose não são conhecidas, todavia o aumento da produção de óxido nítrico, o aumento do tônus simpático, as mudanças estruturais provocados na parede intestinal e o estresse oxidativo podem contribuir para essa dismotilidade (BAUER *et al*, 2002).

A barreira intestinal sofre alterações estruturais e funcionais nesses pacientes, possivelmente relacionadas a estase venosa causada pela hipertensão portal, dessa maneira aumentando a permeabilidade intestinal para bactérias entéricas. As alterações estruturais são demonstradas através de biópsias intestinais de pacientes com cirrose, evidenciando edema, congestão vascular e inflamação, além de aumento dos espaços intercelulares. Alterações funcionais confirmando o aumento da permeabilidade intestinal também foram identificadas em estudos de substâncias marcadas com tecnécio em pacientes com cirrose (SOLA *et al*, 2002).

Quando as bactérias chegam ao LA, o determinante final da infecção desse líquido é sua capacidade antimicrobiana. Muitas alterações imunes no hospedeiro favorecem o desenvolvimento de PBE. Tem-se demonstrado que níveis baixos de proteína no LA correlacionam-se com baixa capacidade de opsonização e maior chance de infecção, especialmente quando proteínas totais no LA são menores que 1 – 1,5 g/dl. Também nota-se diminuição dos níveis de frações do complemento C3 e C4 em cirróticos, predispondo a infecção no LA. Os fatores propostos para a hipocomplementenemia detectada nos cirróticos são: 1) mecanismo de formação de ascite transudativo com baixa concentração de proteínas; 2) insuficiência hepática, tendo como consequência

diminuição da produção de fatores do complemento; 3) consumo desses fatores pela exposição hepática contínua de bactérias ou seus produtos; 4) diluição, devido a grandes volumes de ascite (SOLA *et al*, 2002).

A translocação explica porque a maioria dos casos de PBE, ao redor de 70%, é causada por bactérias da flora intestinal, especialmente bacilos gram-negativos aeróbios, sendo a *Escherichia coli* o germe mais frequente (50%). Porém, a concentração bacteriana no LA é baixa (RUNYON 2009).

A translocação bacteriana está associada com exacerbação da circulação hiperdinâmica basal característica de cirróticos. Inúmeros mediadores inflamatórios e citocinas participam desse processo, tendo efeito inicial importante o óxido nítrico promovendo vasodilatação esplâncnica e sistêmica com redução do volume plasmático efetivo. Os eventos fisiopatológicos relacionados com as complicações da PBE estão fortemente vinculados com a insuficiência hemodinâmica estabelecida, caracterizada por vasodilatação periférica, redução do volume arterial efetivo, aumento da ativação de vários sistemas neuro-hormonais, entre os quais sistema renina-angiotensina-aldosterona, sistema simpático e sistema do hormônio anti-diurético, além de disfunção miocárdica relacionada a maior atuação de substâncias cardiodepressoras. Ativação de sistemas vasoconstritores contra-regulatórios em alguns territórios estabelece o mecanismo fisiopatológico relacionado com algumas complicações, em especial a Síndrome Hepato-renal (SHR) (TANDON & GARCIA-TSAO, 2008).

### **1.3 – Manifestações clínicas**

A PBE apresenta-se de forma variável, dependente do estágio em que a infecção se encontra (ANADOM & ARROYO, 2003). As manifestações clínicas usualmente são sutis e por isso um alto índice de suspeição deve existir para identificar PBE precocemente. Ocorre em geral nos cirróticos com ascite de grande volume. Pacientes com cirrose usualmente apresentam hipotermia. Por isso, qualquer episódio de febre deve ser investigado incluindo análise do LA. Alteração do estado mental pode ser leve, porém a frequência de encefalopatia

nessa situação é de aproximadamente 54%. Dor abdominal pode ser contínua e é diferente daquela provocada por ascite tensa. Dor à palpação abdominal é freqüente. Todo paciente cirrótico com ascite hospitalizado deve ser submetido à paracentese diagnóstica devido a prevalência considerável dessa infecção, ocorrendo em até 1/3 desses pacientes, associado à possibilidade de apresentação oligossintomática ou assintomática (KOULAOUZIDIS *et al*, 2009). Manifestações menos frequentes, porém mais temidas, podem estar associadas, entre elas hemorragia digestiva, choque séptico e hipotermia (ANADOM & ARROYO, 2003).

### **1.3.1 – Síndrome da resposta inflamatória sistêmica, disfunção renal e insuficiência hemodinâmica**

A translocação bacteriana, que representa o mecanismo fisiopatogênico da PBE, exacerba a circulação hiperdinâmica característica dos cirróticos com essa complicação. Quando ocorre um desequilíbrio entre os mecanismos de defesa comumente diminuídos nesses pacientes e o potencial virulento das bactérias translocadas, inicia-se o processo infeccioso caracterizado por ativação crescente de mediadores inflamatórios podendo desenvolver a síndrome de resposta inflamatória sistêmica/sepsis, que com freqüência demonstra na sua evolução disfunção hemodinâmica, insuficiência renal, coagulopatia e encefalopatia hepática. Disfunção de múltiplos órgãos e sistemas culminando com óbito são os eventos sequenciais observados em um número significativo de cirróticos com infecção.

Insuficiência renal ocorre em aproximadamente 30% dos cirróticos com PBE, apesar do tratamento antibiótico adequado. Insuficiência renal no cenário de infecção, na ausência de choque séptico, correlaciona-se fortemente com SHR. Disfunção renal associada à infecção relaciona-se com piora da vasodilatação esplâncnica e sistêmica provocando maior diminuição do volume plasmático efetivo e ativação de sistemas neuro-hormonais (renina-angiotensina-aldosterona) causando predomínio de vasoconstrição renal. (TANDON & GARCIA-TSAO, 2008). A mensuração da atividade plasmática da

renina identifica pacientes com disfunção hemodinâmica e correlaciona-se com o risco de insuficiência renal. As taxas de mortalidade de cirróticos com PBE associam-se positivamente com a presença de insuficiência renal, sendo sua ocorrência o principal marcador indicativo de óbito (RUIZ-DEL-ARBOL *et al*, 2003; TANDON & GARCIA-TSAO, 2008).

#### **1.4 – Diagnóstico**

Considera-se que um indivíduo tenha PBE quando há contagem igual ou superior a 250 polimorfonucleares (PMN)/mm<sup>3</sup> no LA. O diagnóstico dá-se de forma independente do resultado da cultura do LA, que tem baixo rendimento e fornece resultados tardios, mesmo que as amostras sejam inoculadas em meios de hemocultura no momento da colheita. A evolução clínica é semelhante em pacientes cirróticos com ascite e  $\geq 250$  PMN nesse líquido independente do resultado da cultura do líquido de ascite. Outras técnicas já foram estudadas no diagnóstico da doença, como a dosagem de citocinas no líquido de ascite, sem resultados satisfatórios, ou ainda a pesquisa do DNA bacteriano (VIEIRA *et al*, 2007), técnica mais complexa e que não permite diferenciar entre infecção e colonização bacteriana.

É interessante fazer-se referência a duas entidades distintas: a) ascite neutrofílica, no paciente que apresenta PMN igual ou maior que 250/mm<sup>3</sup>, porém com cultura negativa; e b) bacterascite, quando o resultado da cultura do líquido de ascite é positivo, monomicrobiano, mas não há resposta neutrofílica, ou seja, número de PMN menor do que 250/mm<sup>3</sup>. Aos primeiros corresponde o mesmo quadro clínico e prognóstico daqueles pacientes com elevação dos PMN e cultura positiva, podendo estar relacionado com a limitação de sensibilidade da cultura do líquido de ascite na PBE. Esse termo, atualmente, é obsoleto. (KOULAOUZIDIS *et al*, 2009). Aos últimos caberia a observação e controle dos PMN no LA em paracenteses subsequentes. Essa condição pode envolver sem tratamento mas também pode progredir para PBE, de acordo com o equilíbrio entre fatores imunes do hospedeiro versus fatores de virulência bacterianos.



O diagnóstico diferencial de PBE é fundamental para o manejo adequado dessa complicação. Entre as hipóteses possíveis, a peritonite bacteriana secundária (PBS) talvez seja a de maior interesse. Caracteriza-se por infecção do líquido de ascite secundária a alguma fonte infecciosa intra-abdominal. PBS deve ser considerada quando o líquido de ascite demonstrar dosagem de glicose baixa, elevação da dosagem de LDH e crescimento de múltiplos germes. A presença de 2 de 3 critérios na análise do LA sugere fortemente PBS: PT > 1 g/dl, glicose < 50 mg/dl, LDH > limite superior da normalidade do LDH sérico (ANADOM & ARROYO, 2003).

### **1.5 – Tratamento**

O tratamento é via de regra empírico, posto que é iniciado imediatamente após o diagnóstico de PBE baseado na contagem de PMN no LA, independente do resultado da cultura desse líquido. O antibiótico recomendado é cefotaxima por via endovenosa por ao menos 5 dias, em associação à infusão de albumina nas doses de 1,5 g/kg e 1,0 g/kg, respectivamente, no primeiro e terceiro dias. Ao uso de albumina atribuem-se menores disfunção hemodinâmica e perda de função renal, bem como diminuição da mortalidade intra-hospitalar e nos primeiros 90 dias subseqüentes ao episódio (SORT *et al*, 1999). Esta recomendação tem sido discutida mais recentemente, especialmente para pacientes com bilirrubina sérica abaixo de 4 mg/dl, tempo de protrombina menor que 60% do controle e ureia normal. Provavelmente a albumina deva ser restrita a casos mais graves, com creatinina acima de 1 mg/dl e bilirrubina sérica superior a 4 mg/dl (WONG *et al*, 2005; SIGAL *et al*, 2007). Por outro lado, o tratamento antibiótico por via oral poderia ser utilizado em casos selecionados, naqueles pacientes sem encefalopatia grave, perda de função renal, choque ou vômitos (NAVASA *et al*, 1996).

## **2 – JUSTIFICATIVA**

O tratamento e prognóstico da PBE apresentaram melhora significativa nos últimos anos. A utilização de albumina intravenosa associada ao tratamento antibiótico trouxe benefício relevante na diminuição de insuficiência renal e mortalidade. Entretanto, essa recomendação é baseada em somente um estudo que utilizou dose arbitrária de albumina. Além disso, a albumina, por ser um derivado do plasma humano, é um produto caro e de disponibilização restrita na maior parte dos hospitais. Ademais, tem sido sugerido no tratamento da PBE, recentemente, o uso de albumina humana apenas em um subgrupo de pacientes de alto risco. O significado prognóstico e a gravidade da PBE no curso clínico da cirrose, o recurso escasso e valioso que representa a albumina, e a inexistência de estudos que tenham avaliado doses diversas da arbitrada, justificam este estudo.

## **3 – OBJETIVOS**

### **3.1 – Objetivo geral**

Comparar regime de albumina em dose reduzida com o regime padrão na prevenção da perda de função renal e morte em pacientes portadores de cirrose e peritonite bacteriana.

### **3.2 – Objetivos específicos**

Comparar a perda de função renal intra-hospitalar e em 90 dias aferida através da dosagem sérica de creatinina em indivíduos cirróticos após episódio de peritonite bacteriana espontânea tratados com regime de albumina em dose reduzida àqueles tratados com o regime padrão.

Comparar a atividade sérica da renina em pacientes tratados com regime de albumina em dose reduzida àqueles tratados com regime padrão.

Comparar a atividade sérica de renina antes e após tratamento com albumina em ambos os grupos.

Comparar a mortalidade intra-hospitalar e em 90 dias em indivíduos cirróticos após episódio de peritonite bacteriana espontânea tratados com regime de albumina em dose reduzida àqueles tratados com o regime padrão.

Identificar variáveis preditoras de mortalidade na peritonite bacteriana espontânea.

#### **4 – PACIENTES E MÉTODOS**

Pacientes atendidos no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), hospital universitário e terciário, no período de março de 2006 a maio de 2009, com diagnóstico de cirrose e peritonite bacteriana espontânea, foram selecionados e convidados para participar desse estudo. Preencheram critérios de inclusão aqueles com idade entre 18 e 80 anos, portadores de cirrose com diagnóstico baseado em critérios clínicos (ultrassonografia abdominal, endoscopia digestiva, exames laboratoriais) ou através do exame anatomo-patológico e com diagnóstico de PBE através do critério citológico, ou seja, LA com contagem de PMN igual ou superior a 250/mm<sup>3</sup>, independente do resultado da cultura do LA e sem foco infeccioso intra-abdominal detectado. Os indivíduos incluídos esclareceram suas dúvidas, compreenderam os procedimentos do estudo e firmaram seu consentimento de participação no estudo através da assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

Foram excluídos pacientes com detecção de outro foco infeccioso associado, choque e/ou uso de droga vasoativa e hemorragia digestiva até 5 dias antes da randomização; aqueles com encefalopatia hepática grau III ou IV conforme classificação de West-Haven; portadores de insuficiência cardíaca congestiva detectada através de sinais clínicos como congestão pulmonar, edema periférico e turgência jugular associado a exame complementar prévio

demonstrando disfunção ventricular esquerda moderada a grave; pacientes com insuficiência renal tendo creatinina sérica maior que 3 mg/dl; portadores de nefropatia orgânica; aqueles com neoplasia avançada com expectativa de sobrevida menor que 90 dias; desidratação com manifestações clínicas como turgor cutâneo diminuído ou hipotensão postural causada por abuso de diuréticos ou diarreia em período até 5 dias antes da randomização. Também foram excluídos indivíduos em tratamento antibiótico até 5 dias antes da inclusão no estudo, exceto utilização de sulfametoxazol-trimetoprim para profilaxia de PBE e portadores do vírus da imunodeficiência humana com contagem sérica de CD4 inferior a 200/mm<sup>3</sup>. O diagnóstico de PBS foi afastado através de ausência de foco infeccioso intra-abdominal detectado por exame clínico ou exame de imagem abdominal (US ou tomografia computadorizada) e por características do líquido de ascite (gli > 50 mg/dl, dosagem de LDH no LA < dosagem sérica e PT < 1 g/dl).

#### **4.1 Delineamento do estudo e desfechos**

Foi realizado um ensaio clínico randomizado, controlado, duplo-cego. Os desfechos primários foram perda de função renal e mortalidade, os quais foram aferidos em 2 momentos: intra-hospitalar e em 90 dias. Perda de função renal foi considerada se ocorresse um aumento da creatinina sérica acima de 1,5 mg/dl e/ou elevação maior que 50% na creatinina sérica basal. Atividade plasmática de renina foi aferida como desfecho secundário. Foram previstas duas análises interinas do estudo, após inclusão de 20 e 40 pacientes, respectivamente, com objetivo de manter a segurança dos indivíduos incluídos.

#### **4.2 Cálculo do tamanho da amostra**

A variável utilizada para cálculo do tamanho da amostra foi creatinina sérica. O estudo foi desenhado com objetivo de identificar não inferioridade entre os grupos. Considerou-se como clinicamente não inferior a variação de até um desvio padrão a partir da média de creatinina sérica. Com isso,

utilizando um alfa de 0,05 e um poder de 80%, obteve-se a estimativa de 24 pacientes por grupo.

### **4.3 Randomização**

Pacientes selecionados para o estudo que preencheram critérios de inclusão e não apresentaram critérios de exclusão foram submetidos a randomização 1:1 sendo alocados para tratamento em um de dois braços do estudo. A randomização foi feita através de contato telefônico com o representante da equipe de farmacêuticos da Farmácia de Medicamentos Especiais do HCPA, que recebia os dados de identificação e peso do paciente. A alocação ao grupo de tratamento foi realizada através de designação por envelopes selados gerados por sorteio em blocos de dez.

### **4.4 Cegamento**

Médicos pesquisadores, pacientes e médicos assistentes foram cegados para o grupo de alocação de tratamento administrado. Após designação do grupo de tratamento, o farmacêutico responsável preparou a albumina humana na Farmácia de Medicamentos Especiais. A dose calculada foi obtida através do peso do paciente e grupo de tratamento designado. A albumina foi preparada em frascos de 1000 e 500 ml para infusão no primeiro e terceiro dias de tratamento, respectivamente. Utilizou-se solução salina para completar o volume desses frascos. Após o preparo da solução, um revestimento contendo a identificação do paciente foi colocado no frasco, proporcionando embalagens com a mesma coloração, volume e aparência para ambos os grupos. O tempo de infusão da solução de albumina humana no primeiro e terceiro dias foi de quatro horas independente do grupo de alocação.

## 4.5 Grupos de alocação

Albumina intra-venosa diluída em solução salina foi utilizada associada ao antibiótico no tratamento da PBE em diferentes doses, conforme o grupo de alocação:

- a) albumina em dose reduzida (ADR): 1 g/kg no primeiro dia e 0,5 g/kg no terceiro dia de tratamento.
- b) albumina em dose usual (ADU): 1,5 g/kg no primeiro dia e 1 g/kg no terceiro dia de tratamento.

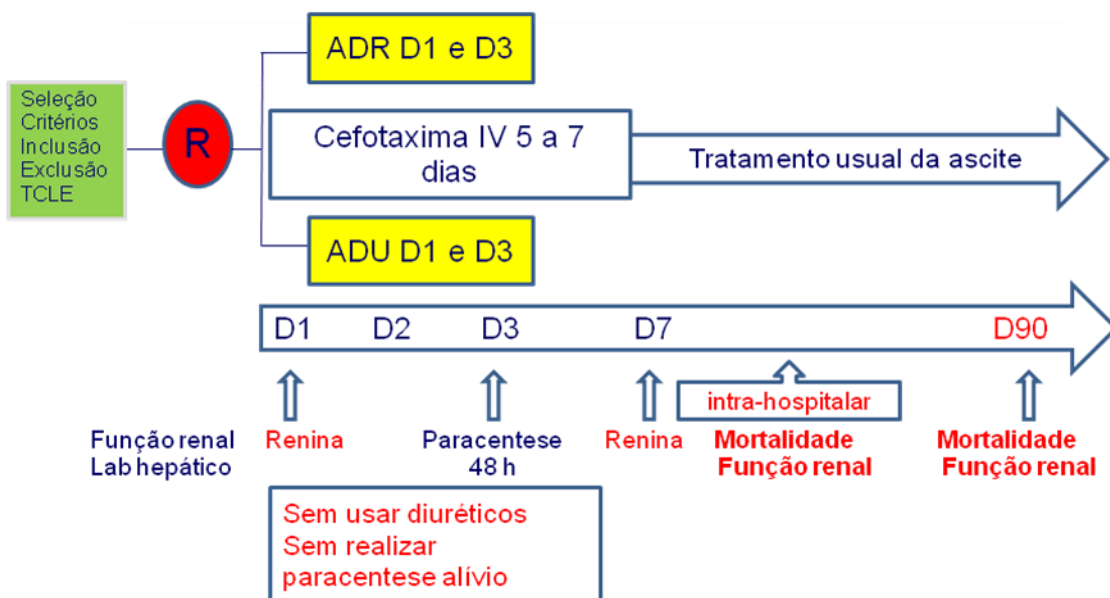
## 4.6 Registro

Esse estudo foi registrado no órgão de registro de estudos clínicos Clinical Trials (clinicaltrials.gov), sob número NCT00852800, com descrição dos procedimentos previstos, população estudada e desfechos, com o seguinte título: *Effect of Intravenous **Albumin** (Standard Versus Dose Reduced Regimen) On Renal Impairment and Mortality in Spontaneous Bacterial Peritonitis*. Recebeu denominação de *Alternate Study*, sendo o acrônimo formado pelas letras em destaque no título (anexo 1).

## 4.7 Protocolo

Pacientes selecionados para o estudo foram submetidos a exame físico e exames complementares (hematológicos, bioquímicos, culturas de sangue, urina e líquido de ascite, radiografia de tórax) antes do início do tratamento. Exclusão de outro foco infeccioso foi realizada através da análise dos exames iniciais. Todos os pacientes receberam cefotaxima intravenosa por 5 a 7 dias como esquema antibiótico inicial, tendo dose ajustada conforme função renal, calculada através da estimativa do clearance de creatinina utilizando-se a fórmula de Cockcroft-Gault : 2 g 6/6 h se  $Cl_{cr} > 50$  ml/min, 2 g 8/8 h se  $Cl_{cr} 10 - 50$  ml/min and 2 g 24/24 h se  $Cl_{cr} < 10$  ml/min. Paracentese diagnóstica foi

realizada 48 horas após o início do tratamento, sendo considerado resposta citológica uma queda de pelo menos 25% da contagem de PMN. O esquema antibiótico foi alterado se não ocorresse resposta citológica ou considerando o resultado da cultura do LA ou sangue. Diuréticos não foram utilizados até 5 dias após o início do tratamento, assim como paracentese de alívio maior que 3 litros não foi realizada nesse período. Após o tratamento da PBE, os pacientes receberam antibiótico profilático (norfloxacina ou sulfametoxazol-trimetoprim) e tratamento habitual da ascite (restrição de sódio e diuréticos para pacientes com ascite grau 2 e restrição de sódio e paracentese de alívio com reposição de albumina para pacientes com ascite grau 3, de acordo com a classificação do Clube Internacional de Ascite – RIMOLA *et al*, 2000). Aferição de função renal foi realizada através da dosagem sérica de creatinina, ureia, sódio e potássio, com frequência diária nos pacientes com perda de função renal e a cada três dias nos demais, até a alta hospitalar. Atividade plasmática da renina foi aferida no início e no final do tratamento. Após a alta hospitalar, os pacientes foram acompanhados ambulatorialmente com aferição dos desfechos programados em 90 dias após inclusão no estudo.



**Figura 1. Protocolo do estudo com visualização dos fatores em estudo e desfechos**

TCLE: Termo de consentimento livre e esclarecido; ADR: albumina em dose reduzida; ADU: albumina em dose usual; R: randomização

#### **4.8 Variáveis analisadas**

Na inclusão dos pacientes foram coletados os seguintes dados: sexo, data de nascimento, idade, etiologia da cirrose, data da PBE, creatinina sérica, sódio sérico, tempo de protrombina e INR, bilirrubinas séricas. Child-Pugh, calculado através da fórmula descrita por Pugh et al, 1973 e *Model for end stage Liver Disease (MELD)*, obtido através da fórmula disponível em [www.unos.org](http://www.unos.org), foram os escores de gravidade utilizados.

Atividade plasmática da renina foi avaliada pelo método radioimunoensaio, utilizando como marcador I<sup>125</sup>, sendo aferida no início e no final do tratamento da PBE (primeiro dia, antes da infusão de albumina e sétimo dia).

Dosagem sérica de creatinina, realizada através do método Jaffé sem desproteinização, equipamento modular Roche, foi realizada com frequência diária em pacientes com perda de função renal e a cada 3 dias nos demais até a alta hospitalar; também foi mensurada na consulta ambulatorial após 3 meses da inclusão no estudo.

Medida de pressão arterial média (PAM), realizada com esfigmomanômetro manual, foi registrada no primeiro dia de tratamento, utilizando-se as primeiras três aferições com intervalo de até 6 horas.

#### **4.9 Análise Estatística**

Os resultados foram apresentados como média e desvio-padrão para variáveis contínuas e percentagem para variáveis categóricas. Foi utilizado o teste de Qui-Quadrado para comparação de variáveis categóricas e o teste t de Student para análise de variáveis contínuas. Realizou-se avaliação de preditores de mortalidade, através da análise univariada inicialmente sendo selecionadas as variáveis com p-valor abaixo de 0,2 e então aplicação de análise multivariada através do critério Foward likelihood ratio. Análise de sobrevida foi realizada através de Kaplan-Meier utilizando o teste Log Rank. Os dados foram analisados com o programa SPSS versão 12.



#### **4.10 Aspectos éticos**

Os pacientes convidados a participar do estudo foram informados verbalmente e por escrito acerca do projeto. Inicialmente foram expostos os objetivos, procedimentos e intervenções previstos, de forma a ficarem claros a participação, os riscos e benefícios relacionados. Aqueles que manifestarem sua concordância receberam o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) - anexo 2. A confirmação da concordância do paciente após leitura do TCLE implicou na assinatura deste documento, assim como a assinatura do investigador. O trabalho foi submetido ao Grupo de Pesquisa e Pós Graduação do HCPA, com aprovação pelo comitê de ética em pesquisa sob número 05-352.

#### **4.11 Financiamento**

Foi fornecido auxílio financeiro do Fundo de incentivo à pesquisa e eventos (FIPE) para custeio dos serviços da farmácia hospitalar, com valor total de R\$ 2.580,00. A albumina humana não apresentou ônus pois utilizou-se o fármaco que seria disponibilizado na prática clínica habitual. Os exames complementares e a consulta ambulatorial de seguimento após a alta foram considerados como prática assistencial desses pacientes.

O programa de pós-graduação em gastroenterologia forneceu auxílio financeiro para o aluno para custear gastos de transporte aéreo e hospedagem para participação e apresentação do presente estudo no *AASLD Meeting 2009*, com valor total de R\$ 6.000,00. O GPPG do HCPA custeou a inscrição do referido evento, no valor equivalente a R\$ 300,00.

## 5 – RESULTADOS

Foram incluídos 51 episódios de PBE ocorridos em 43 pacientes no período de março de 2006 a maio de 2009, sendo 26 alocados para o grupo ADR e 25 para o grupo ADU. Quatro pacientes apresentaram PBE recorrente e foram incluídos no estudo a cada episódio – foram considerados como variáveis independentes clinicamente, sem influência no prognóstico do evento a seguir. Desses quatro pacientes, um apresentou recorrência precoce de PBE em 2 ocasiões, no terceiro mês de seguimento.

A avaliação de todos episódios de PBE incluídos demonstrou média de idade dos pacientes de 53 anos. Houve predomínio de homens (53%). Quanto à etiologia da cirrose, hepatite C foi identificada na maioria dos casos (68,6%); álcool isolado ou em associação com hepatite C correspondeu a 39,2% da amostra e hepatite B a apenas 7,8%.

A classificação conforme os escores prognósticos utilizados demonstrou tratar-se de pacientes com elevada gravidade, sendo a maioria Child-Pugh C (78,4%) e apresentando média do MELD 19,49. Os valores da média de PAM foram semelhantes entre os grupos ( $79,81 \pm 13,94$  mmHg *versus*  $77,76 \pm 9,08$  mmHg,  $p=0,539$ ). Não houve diferença significativa em nenhuma variável entre os grupos na inclusão (tabela I).

Todos os pacientes incluídos no estudo tiveram acompanhamento e aferição dos desfechos definidos previamente. A ficha de coleta de dados é apresentada no anexo 3. Os dados brutos estão apresentados no anexo 4. O artigo encaminhado para publicação apresenta-se no anexo 5.

Em relação à perda de função renal, sua ocorrência intra-hospitalar foi idêntica entre os grupos – 11 casos de PBE em cada grupo apresentaram esse desfecho (42,3% *versus* 44%,  $p=0,903$ ). Após a alta hospitalar, em visita ambulatorial 3 meses após o diagnóstico de PBE, não houve diferença significativa entre os grupos nas taxas de perda função renal (5,3% *versus* 11,1%,  $p=0,604$ ).

As taxas de mortalidade intra-hospitalar foram similares entre os grupos (23,1% no grupo ADR versus 20% no grupo ADU,  $p=0,789$ ). Durante o seguimento de 3 meses, ocorreram 7 óbitos em cada grupo (26,9% versus 28%,  $p=0,931$ ). (Tabela II). A sobrevida em 3 meses foi avaliada através do teste de Kaplan- Meier, observando-se curvas semelhantes entre os grupos ADR e ADU ( $p=0,844$ ). (Fig 2).

**Tabela I. Características dos pacientes na inclusão do estudo conforme o grupo de tratamento alocado**

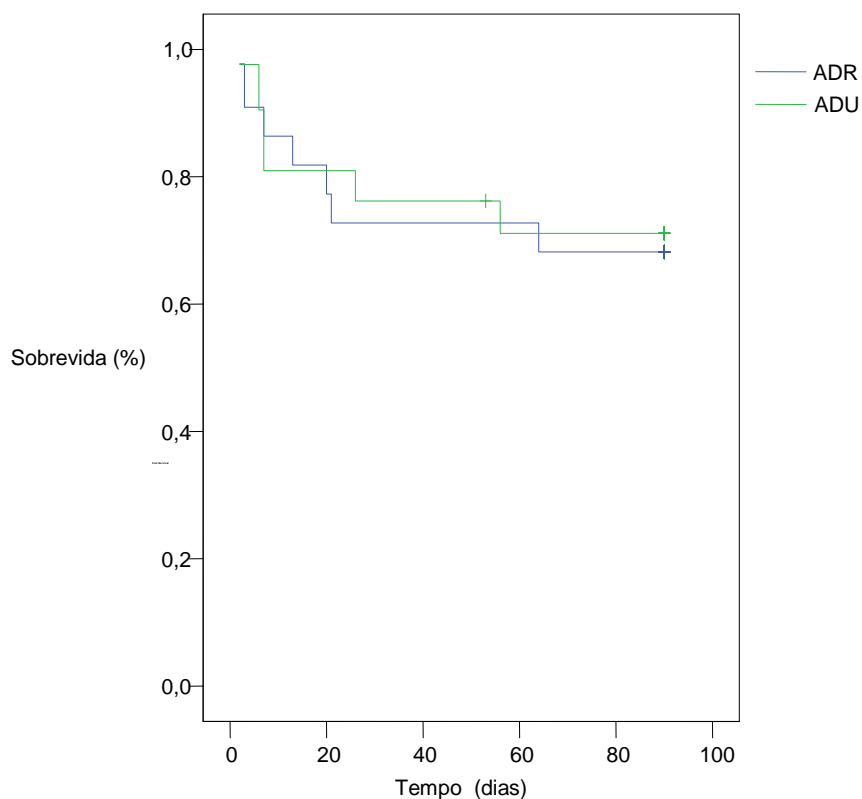
	ADR	ADU	P
Episódios de PBE/pctes	26/22	25/21	
Idade	56,66 ± 15,45	54,45 ± 10,04	0,626
Sexo masculino (n, %)	14/53,8	14/56	0,878
MELD	19,04 ± 6,62	19,96 ± 5,38	0,589
Child-Pugh	10,35 ± 1,85	11,08 ± 1,65	0,143
PAM mmHg	79,81 ± 13,94	77,76 ± 9,08	0,539
Etiologia HCV %	69,2	68	0,925
Etiologia alcoólica %	45,5	38,1	0,625
Etiologia HBV %	9,1	4,8	0,574
Creatinina sérica – mg/dl	1,30 ± 0,65	1,21 ± 0,44	0,582
Sódio sérico – mg/dl	135,27 ± 4,93	133,36 ± 5,70	0,206
Ureia sérica – mg/dl	43,13 ± 22,10	52,47 ± 33,48	0,364
Bilirrubina sérica – mg/dl	4,36 ± 3,03	5,66 ± 4,56	0,235
INR	1,65 ± 0,47	1,75 ± 0,43	0,482
Albumina sérica – g/dl	2,69 ± 0,50	2,62 ± 0,50	0,613
Carcinoma Hepatocelular	3	5	0,465
Atividade da renina sérica ng/ml/min	12,10	13,38	0,636

ADR: grupo albumina em dose reduzida, ADU: grupo albumina em dose usual, PBE: peritonite bacteriana espontânea, MELD: *Model for end stage liver disease*, Child-Pugh: escore prognóstico<sup>xx</sup>, PAM: pressão arterial média

**Tabela II. Insuficiência renal e mortalidade conforme o grupo de alocação**

	ADR	ADU	P
<b>Insuficiência renal</b>			
Hospitalar n(%)	11 (42,3%)	11 (44%)	0,903
3 meses n (%)	1 (5,3%)	2 (11,1%)	0,604
<b>Mortalidade</b>			
Hospitalar n (%)	6 (23,1%)	5 (20%)	0,789
Até 3 meses n (%)	7 (26,9%)	7 (28%)	0,931

Insuficiência renal: creatinina sérica > 1,5 mg/dl e/ou aumento > 50% do nível usual



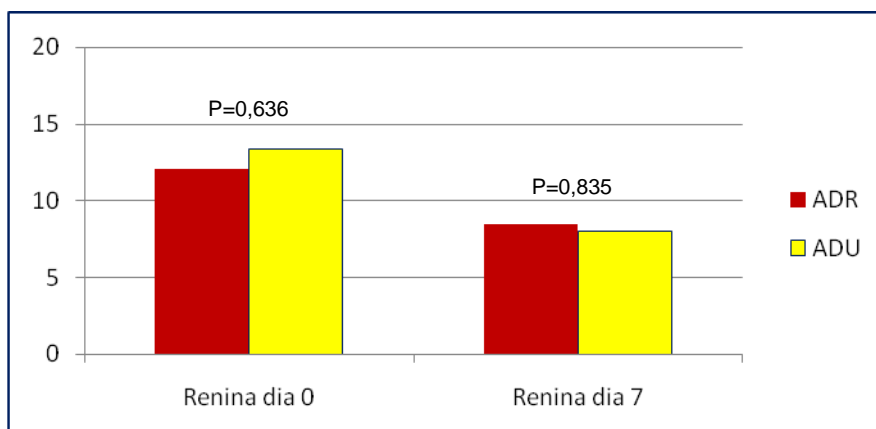
**Figura 2. Análise de sobrevida através da curva de Kaplan-Meier conforme o grupo de alocação**

Em relação à atividade plasmática da renina, não houve diferença significativa entre sua média no grupo ADR em comparação com o grupo ADU no dia 0 ou dia 7 (12,102 *versus* 13,381 no dia 0,  $p=0,636$  e 8,510 *versus* 8,015 no dia 7,  $p=0,835$ , respectivamente). (Fig 3) Todavia, os níveis séricos de renina foram significativamente maiores em episódios de PBE que evoluíram com perda de função renal (16,39  $\pm$  10,05 *versus* 9,94  $\pm$  8,17 no dia 0,  $p=0,015$  e 13,16  $\pm$  8,72 *versus* 5,56  $\pm$  5,86 no dia 7,  $p=0,001$ ). (Tabela III, Fig 4).

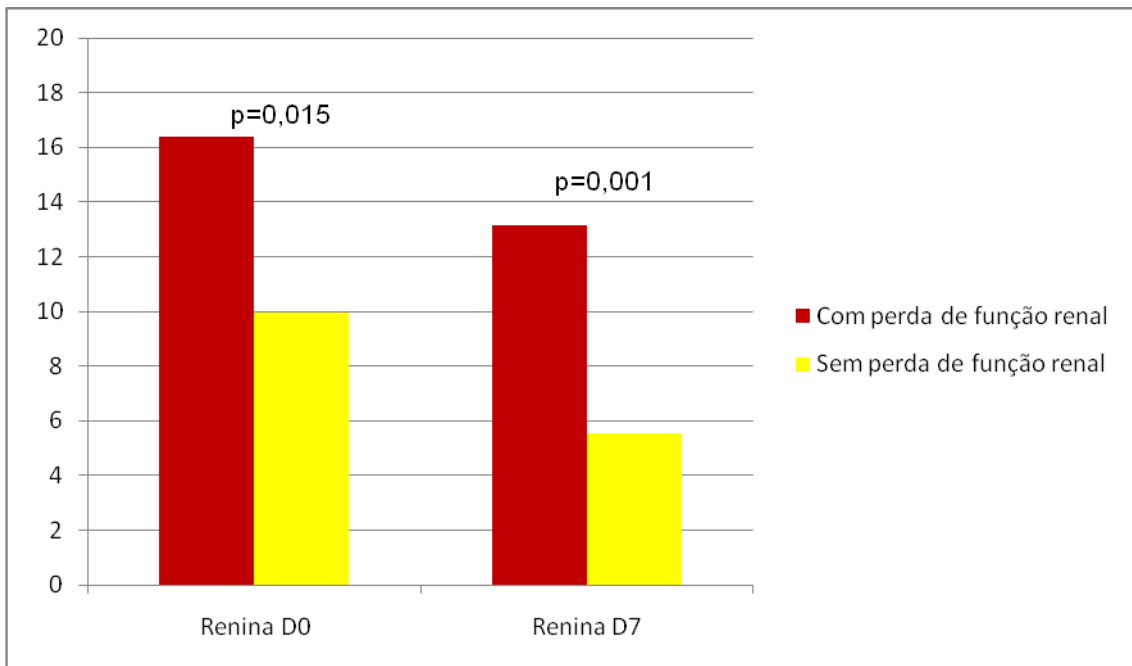
Episódios de PBE em pacientes que apresentaram mortalidade hospitalar tiveram significativamente maiores taxas de perda de função renal (10/11, 90,9% *versus* 1/11, 9,1%,  $p<0,0001$ ). (Fig 5)

**Tabela III. Impacto da perda de função renal na mortalidade e na atividade plasmática da renina**

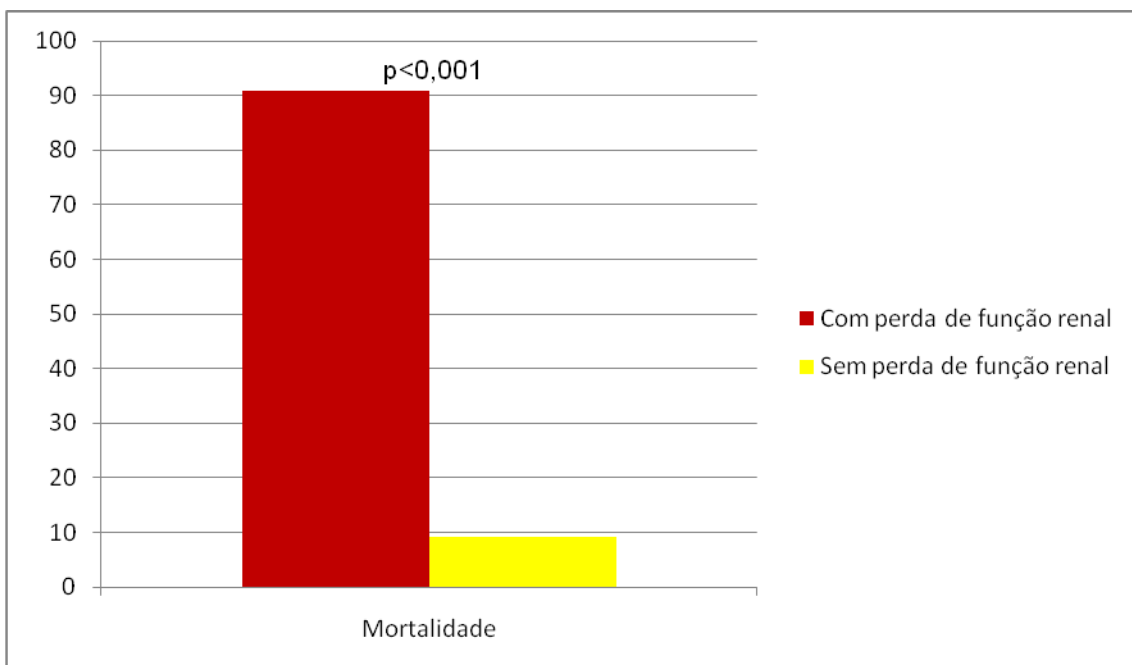
	Perda de função renal hospitalar		P
	Sim	Não	
<b>Mortalidade n (%)</b>	10 (90,9%)	1 (9,1%)	<0,001
<b>Renina dia 0 (ng/ml/h)</b>	16,39 ± 10,05	9,94 ± 8,17	0,015
<b>Renina dia 7 (ng/ml/h)</b>	13,16 ± 8,72	5,56 ± 5,86	0,001



**Figura 3. Atividade plasmática da renina no início e final do tratamento conforme grupo de alocação**



**Figura 4. Impacto da perda de função renal na atividade plasmática da renina no início e final do tratamento da peritonite bacteriana espontânea**



**Figura 5. Impacto da perda de função renal na mortalidade de pacientes com peritonite bacteriana espontânea**

Realizou-se análise univariada para identificar variáveis relacionadas com perda de função renal. Foram verificados os valores séricos de uréia, sódio, bilirrubina total, INR e creatinina. Observou-se diferença com significância estatística em todas essas variáveis, exceto bilirrubina sérica. Realizou-se, a seguir, análise multivariada, sendo a creatinina a única variável independente preditora de morte (creatinina sérica em pacientes que apresentaram óbito em comparação com aqueles que não apresentaram:  $1,76 \pm 0,59$  versus  $1,12 \pm 0,46$ ,  $p=0,009$ ). (Tabela IV).

**Tabela IV. Análise univariada e multivariada para identificar preditores de mortalidade na peritonite bacteriana espontânea**

	Mortalidade hospitalar			
	Sim	Não	p t Student	p regressão log
<b>Ureia sérica – mg/dl</b>	73,38 ± 42,02	38,70 ± 13,80	0,053	0,069
<b>Sódio sérico – mg/dl</b>	131,27 ± 6,81	135,18 ± 4,64	0,031	0,619
<b>Bilirrubina sérica – mg/dl</b>	4,51 ± 3,41	5,12 ± 4,01	0,656	
<b>INR</b>	2,01 ± 0,51	1,61 ± 0,40	0,009	0,065
<b>Creatinina sérica – mg/dl</b>	1,76 ± 0,59	1,12 ± 0,46	<0,001	0,009



Existe um subgrupo de pacientes que apresenta maior risco de evoluir com perda de função renal ou morte. Foram considerados pacientes de alto risco aqueles com creatinina sérica > 1 mg/dl e/ou bilirrubina sérica > 4 mg/dl. Com isso, foram analisados 19 episódios de PBE no grupo ADR e 22 episódios de PBE no grupo ADU. A taxa de mortalidade em 3 meses foi semelhante (7 mortes em cada grupo, 36,8% versus 31,8%, p=0,754). Perda de função renal intra-hospitalar ocorreu em 11 episódios de PBE em cada grupo (57,9% versus 50%, p=0,756). (Tabela V) Nos episódios de PBE de pacientes considerados de baixo risco, não houve óbitos.

**Tabela V. Insuficiência renal e mortalidade conforme o grupo de alocação em pacientes de alto risco de desenvolver complicações relacionadas à peritonite bacteriana espontânea\***

	ADR	ADU	p
<b>Insuficiência renal</b>			
<b>Hospitalar n(%)</b>	8 (42,11%)	11 (50%)	0,756
<b>Mortalidade</b>			
<b>Hospitalar n (%)</b>	6 (31,6%)	5 (22,7%)	0,725
<b>Até 3 meses n (%)</b>	7 (36,8%)	7 (31,8%)	0,754

\* Alto risco: creatinina sérica > 1 mg/dl e/ou bilirrubina sérica > 4 mg/dl

Insuficiência renal: creatinina sérica > 1,5 mg/dl e/ou aumento > 50% do nível usual

## 6 – DISCUSSÃO

### 6.1 Do protocolo de estudo

O presente estudo foi desenhado com o objetivo de comparar uma dose reduzida de albumina humana intravenosa no tratamento da PBE pretendendo preencher critérios de não-inferioridade. Tratando-se de estudo comparando dois esquemas terapêuticos, realizou-se um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, que representa a forma mais robusta para esclarecer essa questão de pesquisa. Optou-se por dose reduzida de albumina humana devido ao alto custo desse produto associado a dificuldade de sua disponibilização ou obtenção por tratar-se de derivado do plasma humano. Além disso, o único ensaio clínico que avaliou albumina na PBE utilizou dose arbitrária e entre suas conclusões sugeriu que esquema alternativo desse expansor plasmático fosse testado. (SORT *et al* 1999). O manejo ideal da PBE relaciona-se com sua identificação precoce e tratamento adequado. Para diagnóstico de PBE no presente estudo utilizou-se o critério citológico, baseado na contagem de PMN no líquido de ascite, independente da cultura do LA, conforme recomendação consensual do *International Ascites Club* (IAC) (RIMOLA *et al*, 2000). A rapidez diagnóstica na PBE correlaciona-se com seu tratamento precoce e menor probabilidade de complicações. Todavia, em algumas situações, o exame citológico pode ser demorado ou estar indisponível. Por isso, outras estratégias terapêuticas devem ser lembradas. No nosso meio, foi realizado estudo avaliando o desempenho diagnóstico e a custo-utilidade de fitas reagentes no diagnóstico rápido de PBE, em período de sobreposição com o início do estudo em tela. Foi demonstrado acurácia adequada de fitas reagentes no diagnóstico de PBE, com relação custo-utilidade favorável, tornando-se uma opção diagnóstica interessante. (ARAUJO *et al*, 2008).

Dentre as complicações relacionadas com PBE, a mais frequente e com maior impacto prognóstico é a perda de função renal. SHR é uma insuficiência renal funcional que ocorre em cirróticos avançados com disfunção circulatória sistêmica grave. SHR tipo 1 é rapidamente progressiva e associa-se com evento precipitante, comumente PBE, sendo a complicação da cirrose com pior

prognóstico (ARROYO *et al*, 2008). Nosso estudo foi desenhado considerando como desfechos primários perda de função renal e morte. Perda de função renal foi definida através da dosagem sérica de creatinina superior a 1,5 mg/dl. Esse ponto de corte foi utilizado pois é o valor que tem sido considerado como insuficiência renal em cirróticos conforme a maioria dos estudos e consensos. Apesar da dosagem de creatinina sérica não representar o marcador ideal para aferir função renal em cirróticos, sua utilização ainda é a mais útil e amplamente aceita. Avaliação da taxa de filtração glomerular (TFG) através do clearance de inulina é mais acurada e o padrão áureo para mensurar função renal nesses doentes. Fórmulas para estimar TFG como Cockcroft-Gault e *Modification of a Diet in Renal Disease* e a mensuração do clearance da creatinina superestimam a TFG. Em cirróticos com desnutrição e baixa massa muscular, a produção de creatinina pode ser menor e isso subestimar a perda de função renal, portanto permitindo a identificação somente de doentes com insuficiência renal acentuada. (MOORE *et al* 2003, SALERMO *et al* 2007, GINÈS and SCHRIER, 2009). Em relação ao estado nutricional de pacientes com cirrose, sabe-se que a prevalência de desnutrição é elevada nessa população, mesmo em cirróticos menos graves, e correlaciona-se com pior prognóstico relacionado a complicações maiores, como ascite não controlada, encefalopatia hepática (EH), PBE e SHR. Dentre os testes disponíveis para avaliar estado nutricional em cirróticos, a dinamometria avaliando a força do aperto da mão não dominante (FAM) apresenta bom desempenho para identificar indivíduos desnutridos e prognosticar sua evolução (ÁLVARES-DA-SILVA and SILVEIRA, 2005). Considerou-se a avaliação nutricional dos pacientes incluídos no estudo Alternate através da FAM. Todavia, como não é infrequente a apresentação de EH com manifestações neuromotoras em indivíduos com PBE, poderia-se ter dificuldade de aplicação do teste ou viés de aferição quando aplicado, sendo portanto não incluído no protocolo. Atividade plasmática da renina foi analisada como desfecho secundário. Sua mensuração foi obtida pois identifica a disfunção hemodinâmica que pode ocorrer na PBE, além de ter associação com perda de função renal (RUIZ-DEL-ARBOR *et al*, 2003). Sua análise foi efetuada antes e após o tratamento com antibiótico e albumina, com a finalidade de avaliar o impacto dessas intervenções na sua atividade plasmática.

No estudo em questão, houve grande preocupação no cegamento dos grupos, pois esse é o primeiro ensaio clínico duplo-cego referente ao uso de albumina na PBE. Pacientes, médicos assistentes e pesquisadores foram cegados. Por isso, a albumina humana foi preparada cuidadosamente pelo farmacêutico responsável da Farmácia de Medicamentos Especiais. Foram utilizados frascos de 1000 ml e 500 ml para infusão de albumina no primeiro e terceiro dias de tratamento, respectivamente. Utilizou-se solução salina para completar o volume dos frascos após preparo da albumina conforme o peso do paciente e grupo de alocação. Esses foram revestidos, permitindo a apresentação de frascos de mesmo volume, aparência e coloração para ambos os grupos. Dessa maneira, impossibilitou-se quebra de cegamento. Optou-se pelo uso de solução salina (NaCl 0,9%) para completar o volume dos frascos de preparo de albumina para manter exatamente o mesmo volume da solução a ser infundida independente da dose de albumina utilizada. Não há descrição de interferência significativa de solução salina, em pequeno volume como foi utilizado, nas variáveis e nos desfechos de interesse do atual estudo. Solução salina já foi comparada com albumina no tratamento de SHR tendo desempenho inferior. (PHILLIPS *et al*, 2003).

O presente estudo incluiu pacientes considerando episódios de PBE, permitindo, dessa maneira, inclusão repetida de paciente com PBE recorrente. Essa estratégia justifica-se considerando que as variáveis e desfechos aferidos são independentes, portanto, sem interferência nos eventos da PBE subsequente. Quatro pacientes apresentaram recorrência de PBE sendo incluídos em mais de uma ocasião no estudo. Um desses pacientes teve recorrência precoce em 2 ocasiões, ou seja, no terceiro mês de seguimento, porém manteve a característica de independência das variáveis, sem qualquer interferência nos eventos posteriores. Os demais episódios de recorrência ocorreram além do período de 3 meses. Em relação aos critérios de inclusão utilizados, também cumpre salientar que foi permitido inclusão de pacientes com carcinoma hepatocelular, sem restrição a critérios de estadiamento. Houve apenas registro de exclusão de pacientes com doença avançada, incluindo neoplasias, com expectativa de sobrevida menor que 90 dias. Considerando que a expectativa de vida descrita para pacientes com carcinoma hepatocelular

com estadiamento *Barcelona-Clinic Liver Cancer* (BCLC) C ou D, Okuda III ou *Cancer of the Liver Italian Program* (Clip) 6 pode variar de 3 a 6 meses, não houve restrição para incluir indivíduos com esse estadiamento. (EL SERAG *et al*, 2008; LLOVET *et al*, 2004). Quanto a gravidade dos pacientes incluídos e seu prognóstico, as ferramentas utilizadas para sua verificação foram a classificação de Child-Pugh e o escore de MELD. Entretanto, há limitações na sua utilização. O escore MELD pode subestimar a gravidade de cirróticos que apresentam hipertensão portal predominante em relação ao déficit de síntese hepática. Recentemente, tem-se sugerido a incorporação da dosagem de sódio no cálculo do MELD numa tentativa de melhorar seu desempenho prognóstico nesse subgrupo de pacientes. (DURAND and VALLA, 2008; BIGGINS *et al*, 2006). Dentre as medidas utilizadas para estimar prognóstico na hepatopatia crônica, merece destaque a mensuração do gradiente de pressão venosa hepática (GPVH), que demonstra estreita correlação com o risco de complicações, inclusive carcinoma hepatocelular (RIPPOLL *et al*, 2007; RIPPOLL *et al*, 2009; RIPPOLL, 2007; VOROBIOFF, 2007). Foi considerado utilizar esse recurso na nossa análise, porém no momento que o estudo foi desenhado não tínhamos disponibilidade técnica para incluir essa medida no protocolo de pesquisa. Atualmente, há possibilidade de obter medida de GPVH nos pacientes atendidos no nosso meio, porém ainda não de maneira sistemática.

O protocolo do estudo atual definiu não utilizar diuréticos ou realizar paracentese de alívio de grande volume durante o tratamento da PBE pois essas condutas poderiam influenciar na piora de função renal dos pacientes incluídos, sendo assim um fator de confusão na análise desse desfecho. Após o tratamento da PBE, pacientes receberam tratamento usual da ascite conforme preconizado pelo IAC e pelo consenso da *American Association for the Study of Liver Diseases* (AASLD) (MOORE *et al*, 2003; RUNYON, 2009). Também é relevante citar que optou-se pela mensuração da atividade plasmática da renina como desfecho secundário. Essa escolha foi tomada considerando-se estudos prévios demonstrando a utilidade desse parâmetro na avaliação de disfunção renal e insuficiência hemodinâmica em pacientes com PBE. Há citocinas e mediadores inflamatórios que também correlacionam-se

com as alterações hemodinâmicas e gravidade presentes nesse cenário, entre os quais interleucina-6 (IL-6), fator de necrose tumoral alfa (TNF alfa) e produtos do óxido nítrico (NOx). Não foi incluído no protocolo a análise desses fatores pois o mecanismo do efeito da albumina intravenosa na PBE ainda está em debate, com seus efeitos relacionados a expansão volêmica e/ou com efeitos anti-oxidantes e capacidade de ligação e remoção de endotoxinas. Com isso, considerando os conhecimentos disponíveis à época da elaboração do estudo, julgou-se necessário esclarecimento maior dos efeitos da albumina não relacionados com expansão volêmica para então considerar sua interpretação em diferentes doses na PBE. Recentemente, as propriedades anti-inflamatórias da albumina tem sido melhor compreendidas. O uso de albumina na PBE associa-se a redução de citocinas, endotoxinas e redução da produção de óxido nítrico, demonstrados por menores concentrações séricas e no líquido de ascite de TNF alfa, IL-6 e NOx. Entretanto, a capacidade funcional da albumina é significativamente diminuída em cirróticos descompensados, com dano à albumina circulante não reversível com *Molecular Adsorbents Recirculating System* (MARS). Métodos que mensuram menor capacidade funcional da albumina, como *ischemia-modified albumin ratio* (IMAR), correlacionam-se com maior mortalidade (CHEN *et al*, 2009; JALAN *et al*, 2009).

## **6.2 Do conhecimento atual do tratamento de pacientes com cirrose e PBE**

O tratamento de pacientes com PBE consiste na administração de antibióticos associado a infusão de albumina humana. Há 10 anos houve comprovação dos benefícios da albumina na PBE e desde então sua utilização é universal. Utilizando busca no PubMed com os termos *albumin, randomized controlled trial, cirrhosis, spontaneous bacterial peritonitis*, encontramos apenas 10 referências, entre as quais encontra-se o trabalho de SORT *et al*, 1999, que demonstrou redução da perda de função renal e mortalidade nos pacientes com PBE tratados com albumina associada ao antibiótico. Observa-se outra referência de FERNANDEZ *et al*, 2005, que conduziram um estudo piloto, randomizado, não cego, comparando albumina com expansor plasmático

sintético, com desfechos favoráveis somente no grupo tratado com albumina. As demais referências não são relacionadas com o tipo expansor volêmico utilizado na PBE. Em análise no órgão de registro de estudos clínicos (clinicaltrials.gov), utilizou-se a busca com os termos *albumin*, *spontaneous bacterial peritonitis*. Foram identificados cinco estudos, sendo apenas dois analisando o uso de albumina na PBE, dentre os quais um é o estudo *Alternate*, em discussão. A segunda referência é um estudo randomizado, aberto, de grupos paralelos, com um braço recebendo albumina em regime usual e outro braço recebendo a dose de albumina habitual no primeiro dia de tratamento e dose adicional se houver insuficiência renal ou risco de desenvolvê-la. Na análise da literatura nacional, utilizando a ferramenta de busca Scielo, com os termos albumina e peritonite bacteriana espontânea, observou-se apenas uma referência, que descreve uma coorte de 143 pacientes com cirrose, avaliados de janeiro de 1995 a janeiro de 1996, com objetivo de descrever a incidência e o prognóstico da PBE (FIGUEIREDO *et al*, 1999).

### **6.3 Dos resultados e sua interpretação**

O presente estudo incluiu 51 episódios de PBE ocorridos em 43 pacientes atendidos em um centro universitário terciário no período de março de 2006 a maio de 2009, em um ensaio clínico randomizado, duplo cego, comparando dose habitual com dose reduzida de albumina na PBE, com objetivo de identificar desfechos semelhantes entre os grupos, caracterizando o critério de não-inferioridade. Foram realizadas duas análises interinas, com 20 e 40 pacientes incluídos, observando-se resultados similares entre os grupos em relação aos desfechos perda de função renal e mortalidade intra-hospitalar e em 3 meses e atividade de renina sérica, sem diferença estatística significativa. Essas duas análises intermediárias permitiram garantir segurança aos pacientes incluídos no braço de tratamento experimental e também possibilitaram manter o estudo até completar a inclusão do número desejado de pacientes, sem quebra de cegamento até sua conclusão.

Os resultados obtidos demonstraram desempenho similar de ADR em comparação com ADU em relação aos desfechos mortalidade e perda de função renal intra-hospitalar e em 90 dias. Também houve diminuição da disfunção hemodinâmica semelhante entre os grupos demonstrado por níveis similares da atividade plasmática da renina. Não houve diferença estatística significativa entre os grupos na análise das variáveis consideradas para desfecho primário ou secundário. Esses resultados foram apresentados no *60th Annual Meeting Of The American Association For The Study Of Liver Diseases 2009*, em Boston, na sessão de pôster, sob o título: *Effect of Intravenous Albumin (Standard vs Dose Reduced Regimen) on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis: a double blind randomized clinical trial – interim analysis of the alternate study* (Araujo A *et al*, 2009), tendo sido destacado como *Presidential Poster of Distinction*.

Esse estudo traz uma discussão para a literatura, pois após 10 anos do ensaio clínico clássico conduzido por SORT *et al* que trouxe um avanço no tratamento da PBE, propõe-se um debate acerca do regime de albumina a utilizar nessa situação. Nosso estudo tem algumas semelhanças com aquele, pois trata-se de ensaio clínico, com o fator em estudo sendo a utilização de albumina e com análise de desfechos duros. O critério utilizado para considerar insuficiência renal foi semelhante, assim como os critérios de inclusão. Todavia, algumas diferenças devem ser salientadas. O estudo de SORT *et al* não foi duplo-cego, pois somente os investigadores não tinham conhecimento do tratamento alocado; não houve placebo ou controle no grupo que não recebeu albumina; não foi descrito se ocorreu reposição de solução cristalóide de forma protocolar no grupo que não recebeu albumina. Quanto aos desfechos, observou-se taxas de perda de função renal e mortalidade intra-hospitalar maiores no estudo atual. Essa diferença pode estar relacionada com a gravidade dos pacientes incluídos. Não há descrição do percentual de pacientes Child-Pugh C naquele estudo. No presente estudo, a maioria dos pacientes com PBE incluídos apresentavam escore de Child-Pugh C. Além disso, na inclusão o valor médio da PAM foi menor e o valor médio do escore Child-Pugh foi maior no nosso estudo. A mortalidade em 3 meses foi



semelhante em ambos estudos. A alta frequência e gravidade de insuficiência renal após um episódio de PBE é relacionada com insuficiência hemodinâmica induzida pela infecção associada à disfunção hemodinâmica já presente no cirrótico com ascite. Esse efeito combinado ultrapassa a capacidade compensatória de vasodilatadores renais causando diminuição da perfusão renal e da taxa de filtração glomerular. Esses eventos são relacionados com a ativação adicional do sistema renina-angiotensina-aldosterona já bastante estimulado em pacientes com cirrose e ascite. A mensuração da atividade plasmática da renina representa a avaliação desse sistema. Disfunção circulatória, insuficiência renal e mortalidade estão fortemente relacionados na PBE. Há relação positiva entre insuficiência renal e aumento da atividade plasmática de renina. Ocorre aumento significativo da atividade plasmática da renina em pacientes com piora de função renal e não ocorrem mudanças significativas naqueles sem perda de função renal (SORT *et al*, 1999). No estudo atual, os valores da atividade plasmática da renina foram menores após o tratamento da PBE e não houve diferença entre os grupos em ambas aferições. Isso representa o efeito não inferior da solução de albumina com dose reduzida em comparação com dose usual na prevenção de disfunção hemodinâmica e piora de função renal. Sort *et al* também demonstraram efeito benéfico da albumina no eixo renina-angiotensina-aldosterona correlacionando-se com menor disfunção hemodinâmica e menor risco de insuficiência renal e morte.

Já houve discussão referente ao tipo de expansor plasmático na PBE. FERNÁNDEZ *et al*, 2005, realizaram um estudo piloto, randomizado, não cego, com inclusão de 10 pacientes em cada braço, comparando albumina humana em regime padrão com expansor plasmático sintético *hydroxyethyl starch 200/0.5 (HES)*. O protocolo e a metodologia do estudo foram altamente qualificados, com análise de medidas hemodinâmicas e marcadores relacionados com função endotelial. Os resultados demonstraram que albumina teve melhor efeito na expansão volêmica central em comparação com HES, demonstrado por aumento das pressões cardiopulmonares e melhora do trabalho cardíaco. Também houve aumento da pressão arterial média no grupo tratado com albumina, apesar da diminuição da frequência cardíaca,

provavelmente relacionado com aumento da resistência vascular periférica por sua atuação na circulação arterial periférica, efeito que não foi demonstrado com HES. Em relação à função endotelial, foi demonstrado que albumina diminuiu a ativação endotelial em pacientes com PBE, demonstrado através da observação de diminuição dos níveis de antígeno de Von Willebrand e por não ocorrer aumento de derivados do óxido nítrico, efeitos não observados no grupo tratado com HES. Os autores concluíram que albumina melhora a função circulatória em pacientes com PBE, através de expansão sustentada do volume sanguíneo circulante, aumento do trabalho cardíaco e da resistência vascular periférica, além de efeito inibitório na função endotelial. Esses efeitos não foram observados com o expansor sintético utilizado, que não pode ser utilizado em substituição à albumina na PBE. Em análise da atividade plasmática da renina, houve redução após tratamento com albumina, efeito não observado no grupo em comparação, demonstrando o efeito protetor de albumina na disfunção hemodinâmica e piora de função renal.

Existem outros estudos comparando albumina com outros expansores plasmáticos, entre eles solução salina, dextran 70 e poligelina, porém apenas na prevenção de disfunção circulatória induzida por paracentese de grande volume, com efeitos favoráveis para a albumina (GINÈS *et al*, 1996; SOLAVERA *et al*, 2003).

A Tabela VI resume os principais estudos publicados acerca do tema e os compara ao estudo em discussão.

**Tabela VI: Comparação dos estudos que analisaram diferentes regimes de expansão plasmática na peritonite bacteriana espontânea**

Autor/Ano	N	Expansor	Desenho	Cegamento	Desfechos
<b>Sort et al, 1999</b>	126	ADU x não albumina	ECR	Uni-cego	IR  Mortalidade
<b>Fernandez et al, 2005</b>	20	ADU x HES	Randomizado  Piloto	Aberto	Hemodinâmica  Função endotelial
<b>Sigal et al*</b>	80  Estimado	ADU x ADU D3 se IR	Randomizado	Aberto	IR  Mortalidade  Albumina
<b>Presente estudo</b>	51	ADU x ADR	ECR	Duplo-cego	IR  Mortalidade

ADU: albumina em dose usual; ADR: albumina em dose reduzida; ECR: ensaio clínico randomizado; HES: *hydroxyethyl starch*; IR: insuficiência renal

\*Estudo incluindo pacientes, com previsão de término em 2010, conforme [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov), acessado em out/09

Além das considerações já apresentadas, o estudo de SORT *et al* nos traz outro achado interessante. Na análise estratificada, considerando variáveis com valor preditivo independente para mortalidade hospitalar, observou-se que não houve mortes naqueles pacientes com *Blood Urea Nitrogen* (BUN) < 30 mg/dl e bilirrubina sérica < 4 mg/dl, independente do grupo de alocação cefotaxima ou cefotaxima associada a albumina. Essa taxa de mortalidade permaneceu a mesma independente do valor do prolongamento do tempo de protrombina em relação ao controle maior ou menor que 60%. Portanto, isso gerou a hipótese que existe um grupo de pacientes com maior risco para evolução desfavorável e que o uso de albumina melhora o prognóstico desses pacientes e não modifica o desfecho de pacientes de baixo risco, que têm bom prognóstico. Essa hipótese foi formulada a partir da observação de subgrupos

de um estudo, gerado a partir da identificação de preditores de mortalidade por análise univariada e multivariada, porém sem definição prévia de análise comparativa estratificada ou com cálculo amostral considerando esses substratos de pacientes incluídos. Por isso, alguns subgrupos apresentam número pequeno de pacientes.

Em avaliação da hipótese de pacientes com alto e baixo risco de complicações na PBE, aliado ao elevado custo e difícil disponibilização de albumina, outros autores estudaram o uso restrito de albumina na PBE e os preditores de insuficiência renal e mortalidade. SIGAL *et al*, 2007, realizaram um estudo em 2 centros avaliando o uso restrito de albumina para pacientes de alto risco. A definição de alto risco foi creatinina sérica > 1 mg/dl ou bilirrubina sérica > 4 mg/dl. Foram avaliados 18 episódios de PBE em 15 pacientes no grupo de baixo risco, o qual foi tratado com antibiótico e não recebeu albumina. No grupo de alto risco foram incluídos 26 episódios de PBE em 21 pacientes, que foram tratados com antibiótico e albumina no regime usual. Quanto aos resultados, não houve perda de função renal ou morte no grupo de baixo risco; não houve deteriorização hemodinâmica e ocorreu redução da atividade de renina sérica após tratamento da infecção, demonstrando melhora da redução do volume arterial efetivo apenas com controle da infecção nesse grupo. Em contrapartida, no grupo de alto risco observou-se insuficiência renal em 57% e mortalidade em 24% dos pacientes incluídos. Os autores indicam que albumina na PBE seja restrita a pacientes de alto risco. Esse foi o primeiro estudo que comparou utilização ou não de albumina na PBE conforme estratificação de risco. TERG *et al*, 2009, em coorte retrospectiva, analisaram 127 cirróticos com PBE atendidos entre 1995 e 1998 em duas unidades hospitalares de fígado, tratados com antibióticos e sem expansão plasmática. Desses, 64% foram classificados como de alto risco para insuficiência renal e morte, através do mesmo critério proposto por SIGAL *et al*. As taxas de insuficiência renal e mortalidade foram significativamente maiores nos pacientes de alto risco.

Considerando essas informações, realizamos uma análise de episódios de PBE em pacientes de alto risco de desenvolvimento de complicações no estudo atual, os quais foram a maioria da amostra. Utilizou-se os mesmos critérios descritos anteriormente para estratificação de risco. Foram avaliados

19 episódios de PBE no grupo ADR e 22 episódios de PBE no grupo ADU. Insuficiência renal hospitalar ocorreu em 42,1% e 50%, respectivamente ( $p=0,756$ ). Em relação à mortalidade, na avaliação intra-hospitalar ocorreram 6 óbitos no grupo ADR e 5 óbitos no grupo ADU ( $p=0,725$ ). No seguimento até 3 meses, ocorreram 7 óbitos em cada grupo (36,8% versus 31,8%, respectivamente,  $p=0,754$ ). Não houve óbitos no grupo de baixo risco. Apesar de análise de subgrupo, os resultados impressionam pela manutenção do desempenho similar de ADR comparada com ADU. Também deve-se destacar que esses resultados são semelhantes aos encontrados por SIGAL *et al*, que foi o único trabalho avaliando a utilização restrita de albumina na PBE conforme estratificação de risco. Todavia, SIGAL *et al* utilizaram dose habitual de albumina e os resultados apresentados no estudo atual mostram desempenho semelhante do esquema alternativo com dose reduzida de albumina em pacientes com alto risco de complicações associadas à PBE.

#### **6.4 Dos pontos positivos do estudo**

Para responder a uma questão de pesquisa, procura-se o melhor nível de evidência existente. Quando o estudo atual foi projetado, não havia nenhum estudo similar para esclarecer a questão de pesquisa proposta. Esse é o primeiro ensaio clínico randomizado, duplo cego, comparando diferentes doses de albumina na PBE. Não há outros estudos semelhantes publicados ou em execução. O único estudo identificado com utilização de esquema de albumina diferente do habitual na PBE está registrado no [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov), atualmente recrutando pacientes e trata-se de estudo randomizado, sem cegamento, já comentado anteriormente.

#### **6.5 – Das limitações do estudo**

O cálculo amostral realizado para selecionar os pacientes foi baseado na dosagem de creatinina sérica e foi considerado como critério de não inferioridade variação de até um desvio padrão em relação à média. Com isso, as inclusões no estudo ultrapassaram o estimado pelo cálculo amostral.

Entretanto, o número de pacientes avaliados foi pequeno. Estudos subsequentes com amostra maior podem ser de valor para definir a adequação desta nova conduta.

## **6.6 – Da aplicabilidade clínica**

As condutas médicas tem sido progressivamente seguidas por recomendações baseadas em evidências científicas, embora existam opiniões diversas. Com isso, para esclarecer as questões de pesquisa e alcançar o rigor metodológico necessário, o desenvolvimento de evidências que apóiam o uso de novas intervenções médicas passa por vários estágios. Para levar em conta esses estágios nas decisões clínicas, as evidências são caracterizadas em níveis de evidências, que respaldam os graus de recomendações a serem dados sobre a adoção ou não da intervenção médica em questão. Os níveis de evidências são categorizados de I a V, sendo o nível I o de maior rigor científico, representado por ensaio clínico randomizado (ECR) com quesitos de qualidade, como ser duplo-cego, ter alocação sigilosa, completar acompanhamento de  $\geq 80\%$  e explicitar poder adequado ( $\geq 0,80$   $\alpha=0,05$ ) para um desfecho clínico ou revisão sistemática (RS) de ECR com desfecho clínico (ROUQUAYROL, ALMEIDA FILHO, 2003).

A qualidade de ensaios clínicos randomizados deve ser verificada para identificar o nível de evidência que estão categorizados. JADAD *et al*, 1996, descreveram um instrumento para analisar a qualidade de um ensaio clínico randomizado. Essa avaliação considera aspectos relacionados diretamente ao controle de viés, tais como a descrição da randomização, cegamento e retiradas ou perdas. Também aspectos não relacionados diretamente ao controle de viés são avaliados, entre eles a definição dos objetivos do estudo, o detalhamento dos desfechos aferidos, a descrição de critérios de inclusão e exclusão, o cálculo amostral com poder adequado, a descrição detalhada das intervenções, a presença de pelo menos um grupo de comparação, a monitorização de eventos adversos e a demonstração da análise estatística utilizada. Através dessas características, pode-se calcular um escore com análise dos itens randomização, cegamento e seguimento (retiradas ou

abandonos), atribuindo-se até 2 pontos nos 2 primeiros itens e até 1 ponto no último item se estiverem descritos e forem apropriados. Com isso, o escore de Jadad varia de 0 a 5. É considerado estudo de qualidade superior aquele com escore 3 ou maior; estudos com escore menor ou igual a 2 são considerados de baixa qualidade. O estudo em questão classifica-se como qualidade superior, com escore Jadad 5. Houve descrição de todos os itens relacionados ou não com vieses. Está categorizado como nível de evidência I.

## **7 – CONCLUSÕES**

De acordo com os métodos aplicados e os resultados obtidos, podem ser feitas as seguintes afirmações:

Regime de albumina em dose reduzida apresentou desempenho similar ao regime de albumina em dose padrão na prevenção de perda de função renal e morte nos pacientes portadores de cirrose e peritonite bacteriana espontânea.

As taxas de perda de função renal intra-hospitalar e em 90 dias avaliadas através da creatinina sérica em indivíduos cirróticos após episódio de peritonite bacteriana espontânea tratados com albumina em dose reduzida ou albumina em dose padrão foram semelhantes.

Os valores da atividade de renina sérica em pacientes tratados com regime de albumina em dose reduzida e albumina em dose padrão aferidos no início e no final do tratamento da peritonite bacteriana espontânea não tiveram diferenças significativas.

Os valores da atividade sérica de renina foram menores após o tratamento com albumina em ambos os grupos.

Não houve diferença significativa de mortalidade intra-hospitalar e em 90 dias em indivíduos cirróticos após episódio de peritonite bacteriana espontânea tratados com regime de albumina em dose reduzida ou em dose padrão.

Creatinina sérica foi a única variável independente preditora de mortalidade na peritonite bacteriana espontânea.

## 8 – REFERÊNCIAS

ÁLVARES-DA-SILVA MR, SILVEIRA TR. Comparison between handgrip strength, subjective global assessment, and prognostic nutritional index in assessing malnutrition and predicting clinical outcome in cirrhotic outpatients. *Nutrition* 2005; 21(2):113-7

ANADON MN, ARROYO V. Ascites and Spontaneous Bacterial Peritonitis –In: Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC, eds, *Schiff's Diseases of the liver*, 9<sup>th</sup> edition, vol1, Philadelphia, Lippincott, pp 559-594.

ARAUJO A, LOPES AB, MICHALCZUK MT, STIFFT J, NARDELLI E, ESCOBAR G, ROSSI G, ÁLVARES-DA-SILVA MR. Is there yet any place for reagent strips in diagnosing spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients? An accuracy and cost-effectiveness study in Brazil. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23 (12):1895-1900

ARAUJO A, ROSSI G, LOPES AB, NESS SR, ÁLVARES-DA-SILVA MR. Effect of intravenous albumin (standard vs dose reduced regimen) on renal impairment na mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis: a Double blind randomized clinical Trial – interim analysis of the Alternate Study. *Hepatology* 2009; 50(4):446-47

ARROYO V, FERNADEZ J, GINÈS P. Pathogenesis and Treatment of Hepatorenal Syndrome. *Semin Liver Dis* 2008;28:81-95.

BIGGINS SW, KIM WR, TERRAULT NA, SAAB S, BALAN V, SCHIANO T, BENSON J, THERNEAU T, KREMERS W, WIESNER R, KAMATH P,



KLINTMALM G. Evidence-Based Incorporation of Serum Sodium Concentration Into MELD. *Gastroenterology* 2006;130:1652–1660

BAUER TM, SCHWACHA H, STEINBRUCKNER B, BRINKMANN FE, DITZEN AK, APONTE JJ, PELZ K, BERGER D, KIST M, BLUM HE. Small intestinal bacterial overgrowth in human cirrhosis is associated with systemic endotoxemia. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2364-2370.

CÁRDENAS A. Hepatorenal syndrome: a dreaded complication of end-stage liver disease. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:460-67.

CHEN TA, TSAO YC, CHEN A, LO GH, YU HC, CHENG LC, HSU PI, TSAI WL. Effect of intravenous albumin on endotoxin removal, cytokines, and nitric oxide production in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *Scand J Gastroenterol* 2009;44(5):619-25.

CICERA I, BAUER TM, NAVASA M, VILA J, GRANDE L, TAURA P, FUSTER J, GARCIA-VALDECASAS JC, LACY A, SUAREZ MJ, RIMOLA A, RODES J. Bacterial translocation of enteric organisms in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2001;34:32-37.

CONN HO. Spontaneous peritonitis and bacteremia in laennec's cirrhosis caused by enteric organisms. A relatively common but rarely recognized syndrome. *Ann Intern Med* 1964; 60: 568-580.

CORAL G, MATTOS AA, DAMO DF, VIÉGAS AC. Prevalence and prognosis of spontaneous bacterial peritonitis. Experience in patients from a general hospital in Porto Alegre, RS, Brazil (1991-2000). *Arq Gastroenterol* 2002; 39(3):158-62.

DURAND F, VALLA D. Assessment of the prognosis of cirrhosis: Child–Pugh versus MELD. *Journal of Hepatology* 2005; 42:100–107

DURAND F, VALLA D. Assessment of Prognosis of Cirrhosis. *Semin Liver Dis* 2008;28:110–122.

EL-SERAG HB, MARRERO JA, RUDOLPH R, REDDY KL. Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2008;134:1752–1763

FERNÁNDEZ J, NAVASA M, GARCIA-PAGAN JC, G-ABRALDES J, JIMÉNEZ W, BOSCH J, ARROYO V. Effect of intravenous albumin on systemic and hepatic hemodynamics and vasoactive neurohormonal systems in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *J Hepatol* 2004; 41:384-90.

FERNANDEZ J, MONTEAGUDO J, BARGALLO X, JIMENEZ W, BOSCH J, ARROYO V. NAVASA M. A Randomized Unblinded Pilot Study Comparing Albumin Versus Hydroxyethyl Starch in Spontaneous Bacterial Peritonitis. *Hepatology* 2005;42:627-634.

FIGUEIREDO FAF, COELHO HSM, SOARES JAS. Peritonite bacteriana espontânea na cirrose hepática: prevalência, fatores preditivos e prognóstico. *Rev Ass Med Brasil* 1999; 45(2): 128-36

FOLLO A, LLOVET JM, NAVASA M, PLANAS R, FORNS X, FRANCITORRA A, RIMOLA A, GASSULL MA, ARROYO V, RODÉS J. Renal impairment after spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors and prognosis. *Hepatology* 1994; 20: 1495-501.

GARCIA-TSAO G. Current Management of the Complications of Cirrhosis and Portal Hypertension: Variceal Hemorrhage, Ascites, and Spontaneous Bacterial Peritonitis. *Gastroenterology* 2001;120:726–748.

GINÈS P, SCHRIER R. Renal Failure in Cirrhosis. *N Eng J Medicine* 2009; 361: 1279-90.

GINÈS P, CÁRDENAS A, ARROYO V, RODÉS J. Management of cirrhosis and ascites. *N Engl J Med* 2004; 350:1646-54.

GINÈS A, FERNÁNDEZ-ESPARRACH G, MONESCILLO A, VILA C, DOMÈNECH E, ABECASIS R, ANGELI P, RUIZ-DEL-ARBOL L, PLANAS R, SOLÀ R, GINÈS P, TERG R, INGLADA L, VAQUÉ P, SALERMO F, VARGAS V, CLEMENTE G, QUER JC, JIMÉNEZ W, ARROYO V, RODÉS J. Randomized trial comparing albumin, dextran 70, and polygeline in cirrhotic patients with ascites treated by paracentesis. *Gastroenterology* 1996;111(4):1002-10.

GRANGÉ JD, AMIOT X. Nitric oxide and renal function in cirrhotic patients with ascites: from physiopathology to practice. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2004; 16:567-70.

JADAD AR, MOORE A, CARROL D, JENKINSON C, REYNOLDS DJM, GAVAGHAN DJ, MACQUAY HJ. Assessing the Quality of Reports of Randomized Clinical Trials: Is Blinding Necessary? *Controlled Clinical Trials* 1996; 17:1-12

JALAN R, SCHNURR K, MOOKERJEE RP, SEN S, CHESHIRE L, HODGES S, MURAVSKY V, WILLIAMS R, MATTHES G, DAVIES NA. Alterations in the functional capacity of albumin in patients with decompensated cirrhosis is associated with increased mortality. *Hepatology* 2009 Aug;50(2):555-64.

KOULAOUZIDIS A, BHAT S, SAEED AA. Spontaneous bacterial peritonitis. *World J Gastroenterol* 2009; 15(9): 1042-1049

LLOVET JM, FUSTER J, BRUIX J. OF THE BARCELONA-CLINIC LIVER CANCER GROUP. The Barcelona Approach: Diagnosis, Staging, and Treatment of Hepatocellular Carcinoma. *Liver Transplantation* 2004; 10(2) Suppl 1:115–20

LLOVET JP, BARTOLI R, MARCH F, PLANAS R, VINADO B, CABRE E, ARNAL J, COLL P, AUSINA V, GASSULL MA. Translocated intestinal bacteria cause spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic rats: molecular epidemiologic evidence. *J Hepatol* 1998;28:307-313.

MAI FM. Beethoven's terminal illness and death. *J R Coll Physician Edinb* 2006 Oct;36(3):258-63.

MOORE K, WONG F, GINÈS P, BERNARDI M, OCHS A, SALERNO F, ANGELI P, PORAYKO M, MOREAU R, GARCIA-TSAO G, JIMENEZ W, PLANAS R, ARROYO V. The Management of Ascites in Cirrhosis: Report on the Consensus Conference of the International Ascites Club. *Hepatology* 2003; 38: 258-66.

MOORE K, AITHAL GP. Guidelines on the management of ascites in cirrhosis. *Gut* 2006;55(Suppl VI):vi1–vi12.

NAVASA M, FOLLO A, FILELLA X, JIMENEZ W, FRANCITORRA A, PLANAS R, RIMOLA A, ARROYO V, RODES J. Tumor Necrosis Factor and Interleukin-6 in Spontaneous Bacterial Peritonitis in Cirrhosis: Relationship With the Development of Renal Impairment and Mortality. *Hepatology* 1998; 27:1227-1232.

NAVASA M, FOLLO A, LLOVET JM, CLEMENTE G, VARGAS V, RIMOLA A, MARCO F. Randomized, comparative study of oral ofloxacin versus intravenous cefotaxime in spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 1996;111:1011–1017.

NOUSBAUM JB, CADRANEL JF, NAHON P, KHAC EM, MOREAU R, THÉVENOT T, SILVAIN C, BUREAU C, NOUEL O, PILETTE C, PAUPARD T, VANBIERVLIET G, OBERTI F, DAVION T, JOUANNAUD V, ROCHE B, BERNARD PH, BEAULIEU S, DANNE O, THABUT D, CHAGNEAU-DERRODE

C, DE LÉDINGHEN V, MATHURIN P, PAUWELS A, BRONOWICKI JP, HABERSETZER F, ABERGEL A, AUDIGIER JC, SAPEY T, GRANGÉ JD, TRAN A. Diagnostic Accuracy of the Multistix 8 SG Reagent Strip in Diagnosis of Spontaneous Bacterial Peritonitis. *Hepatology* 2007; 45:1275-1281.

PHILLIPS KT, OHSFELDT R, VOIGT M. Albumin versus crystalloid therapy in the management of hepatorenal syndrome: a model for using meta analysis in cost effectiveness studies and the design of clinical trials. *AMIA Annu Symp Proc* 2003:970

PUGH RN, MURRAY-LYON IM, DAWSON JL, PIETRONI MC, WILLIAMS R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973;60:646–649.

RIMOLA A, GARCIA-TSAO G, NAVASA M, PIDDOCK LJV, PLANAS R, BERNARD B, INADOMI JM AND THE INTERNATIONAL ASCITES CLUB. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. *Journal of Hepatology* 2000; 32: 142-153

RIPPOLL C, GROSZMANN RJ, GARCIA-TSAO G, BOSCH J, GRACE N, BURROUGHS A, PLANAS R, ESCORSELL A, GARCIA-PAGAN JC, MAKUCH R, PATCH D, MATLOFF DS, THE PORTAL HYPERTENSION COLLABORATIVE GROUP. Hepatic venous pressure gradient predicts development of hepatocellular carcinoma independently of severity of cirrhosis. *Journal of Hepatology* 2009; 50: 923-28

RIPPOLL C, GROSZMANN RJ, GARCIA-TSAO G, BOSCH J, GRACE N, BURROUGHS A, PLANAS R, ESCORSELL A, GARCIA-PAGAN JC, MAKUCH R, PATCH D, MATLOFF DS, THE PORTAL HYPERTENSION COLLABORATIVE GROUP. Hepatic venous pressure gradient predicts clinical decompensation in patients with compensated cirrhosis. *Gastroenterology* 2007; 133:481-88

RIPOLL C. Hepatic Venous Pressure Gradient and Outcomes in Cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41:330-35.

RUIZ-DEL-ARBOL L, URMAN J, FERNÁNDEZ J, GONZÁLEZ M, NAVASA M, MONESCILLO A, ALBILLOS A, JIMÉNEZ W, ARROYO V. Systemic, Renal, and Hepatic Hemodynamic Derangement in Cirrhotic Patients With Spontaneous Bacterial Peritonitis. *Hepatology* 2003 Nov;38(5):1210-8.

ROUQUAYROL MZ, DE ALMEIDA FILHO N. Epidemiologia e Saúde. 6ª Ed. *Medsa*, 2003

RUNYON BA. Management of Adult Patients with Ascites Due to Cirrhosis: An Update. *Hepatology* 2009; 49:2087-2107

RUNYON BA. Early events in spontaneous bacterial peritonitis. *Gut* 2004;63:782-784.

RUNYON BA. Management of Adult Patients with Ascites Due to Cirrhosis: An Update. *Hepatology* 2009; 49: 2087-2107.

SALERNO F, GERBES A, GINÈS P, WONG F, ARROYO V. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut* 2007;56:1310-8.

SIGAL SH, STANCA CM, FERNANDEZ J, ARROYO V, NAVASA M. Restricted use of albumin for spontaneous bacterial peritonitis. *Gut* 2007;56;597-599.

SHERLOCK S, DOOLEY J. Ascitis – In Sherlock S, Dooley J, eds, *Disease of the Liver & Biliary System*, 11<sup>th</sup> edition, 2002, Copyright, pp 111-128.

SOLA R, SORIANO G. Why do bacteria reach ascitic fluid? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14: 351-354.

SOLA-VERA J, MIÑANA J, RICART E, PLANELLA M, GONZÁLES B, TORRAS X, RODRÍGUES J, SUCH J, PASUCAL S, SORIANO G, PÉREZ-MATEO M, GUARNER C. Randomized trial comparing albumin and saline in the prevention of paracentesis-induced circulatory dysfunction in cirrhotic patients with ascites. *Hepatology*, 2003 May;37(5):1147-53.

SORT P, NAVASA M, ARROYO V, ALDEGUER X, PLANAS R, RUIZ-DEL-ARBOR L, CASTELLS L, VARGAS V, SORIANO G, GUEVARA M, GINÈS P, RODÉS J. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 1999; 341: 403-9.

TANDON P, GARCIA-TSAO G. Bacterial Infections, Sepsis, and Multiorgan Failure in Cirrhosis. *Semin Liver Dis* 2008;28:26-42.

TERG R, GADANO A, CARTIER M, CASCIATO P, LUCERO R, MUNOZ A, ROMERO G, LEVI D, TERG G, MIGUEZ C, ABECASIS R . Serum creatinine and bilirubin predict renal failure and mortality in patients with spontaneous bacterial peritonitis: a retrospective study. *Liver Int* 2009; 29(3):415-9

VIEIRA SMG, SILVEIRA TR, MATTE U, KIELING CO, FERREIRA CT, TANIGUCHI A, OLIVEIRA FS, BARTH AL. Amplification of Bacterial DNA Does Not Distinguish Patients with Ascitic Fluid Infection From Those Colonized by Bacteria. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 44:603–607, 2007.

VOROBIOFF JD. Hepatic Venous Pressure in Practice – How, When and Why. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41:336-43

WONG F, BERNARDI M, BALK R, CHRISTMAN B, MOREAU R, GARCIA-TSAO G, PATCH D, SORIANO G, HOEFS J, NAVASA M AND ON BEHALF OF THE INTERNATIONAL ASCITES CLUB. Sepsis in cirrhosis: report on the 7<sup>th</sup> meeting of the international ascites club. *Gut* 2005; 54: 718-725.



## ANEXOS

### Anexo 1 – Inscrição do estudo no clinicaltrials.gov

**ClinicalTrials.gov**  
Protocol Registration System



Protocol Registration Receipt  
02/26/2009

Effect of Intravenous Albumin (Standard Versus Dose Reduced Regimen) On Renal Impairment and Mortality in Patients With Cirrhosis and Spontaneous Bacterial Peritonitis

This study is enrolling participants by invitation only.

Sponsored by:	Hospital de Clinicas de Porto Alegre
Information provided by:	Hospital de Clinicas de Porto Alegre
ClinicalTrials.gov Identifier:	NCT00852800

#### ► Purpose

Spontaneous bacterial peritonitis (SBP) is a common and severe complication of cirrhosis. The most serious complication of SBP is the hepatorenal syndrome (HRS), which occurs in up to 30 percent of patients, with high mortality. Intravenous albumin (1.5 g/kg at diagnosis and 1 g/kg 48 hours later – standard regimen) helps to prevent HRS and improves survival. No information exists on the efficacy of lower doses of albumin. This study was designed to allow direct comparison among different doses of intravenous albumin in patients with SBP – standard (SR) vs dose reduced regimen (DRR) – in order to prevent renal failure and mortality.

Condition	Intervention	Phase
Renal Impairment All Cause Mortality	Drug: Albumin	Phase 4

Study Type: Interventional

Study Design: Treatment, Parallel Assignment, Double Blind (Subject, Investigator, Outcomes Assessor), Randomized, Dose Comparison, Efficacy Study

Official Title: Effect of Intravenous Albumin (Standard vs Dose Reduced Regimen) On Renal Impairment and Mortality in Patients With Cirrhosis and Spontaneous Bacterial Peritonitis: A Double Blind Randomized Clinical Trial

Further study details as provided by Hospital de Clinicas de Porto Alegre:

Primary Outcome Measure:

- renal impairment [Time Frame: within first 90 days] [Designated as safety issue: Yes]

Secondary Outcome Measures:

- Mortality [Time Frame: within the first 90 days] [Designated as safety issue: Yes]

Enrollment: 41

Study Start Date: March 2006

Primary Completion Date: March 2006

Arms	Assigned Interventions
Active Comparator: Standard regimen Albumin in standard regimen (1,5 g/Kg IV on day 1 and 1 g/kg IV on day 3)	Drug: Albumin 1,5 g/kg IV on day 1 and 1 g/kg IV on day 3
Experimental: Dose reduced regimen Albumin in dose reduced regimen (1 g/kg IV on day 1 and 0,5 g/kg IV on day 3)	Drug: Albumin 1 g/kg IV on day 1 and 0,5 g/kg IV on day 3

Patients with cirrhosis who had spontaneous bacterial peritonitis (SBP) and who are admitted from March 2006 to a single university hospital were evaluated for inclusion in the study. The study was approved by the investigational review board, and patients gave written informed consent to participate. Inclusion criteria were a cytological diagnosis of SBP, in the absence of findings suggestive of secondary peritonitis; age between 18 and 80 years; no antibiotic treatment within one week before the diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis (except for prophylactic treatment with norfloxacin or trimethoprim/sulfamethoxazole); the absence of other infections, shock, gastrointestinal bleeding, grade 3 or 4 hepatic encephalopathy, cardiac failure, and any disease (e.g., advanced neoplasia) that could affect the short term prognosis; a serum creatinine level of no more than 3 mg per deciliter (265 µmol per liter); and the absence of potential causes of dehydration (such as diarrhea or an intense response to diuretic treatment) within one week before the diagnosis of peritonitis.

Patients were randomly assigned to one of two groups: standard regimen (SR) vs dose reduced regimen (DRR). Randomization was performed independently with the use of sealed envelopes containing the treatment assignments, which were based on random numbers generated by computer. All the investigators were unaware of the treatment assignments.

Physical examination and routine laboratory tests (blood-cell counts and liver and renal tests) and measurement of plasma rennin activity were performed on day 1 of therapy in all patients. Laboratory measurements were repeated every three days until discharge. Renin activity was repeated on day 7. Intravenous cefotaxime was given daily in doses that varied accordingly to creatinine. Albumin was given at a dose of 1.5 or 1 g per kilogram of body weight on day 1, followed by 1 or 0,5 g per kilogram on day 3 (SR vs DRR). Albumin was prepared in a bottle with same color, volume and aspect in both groups. Diuretic treatment was not given until day 5 of treatment and therapeutic paracentesis > 3 liters was not allowed until the infection had resolved. Response to cefotaxime was considered when the polymorphonuclear-cell count in ascitic fluid reduced by at least 50%. Antibiotic

treatment was modified when no response to cefotaxim occurred according to the in vitro susceptibility of the isolated organism or was modified empirically in patients with negative blood and ascitic-fluid cultures. Prophylactic norfloxacin or trimethoprim/sulfamethoxazole therapy was initiated after the resolution of infection and was maintained throughout the follow-up period. Renal failure at the time of enrollment was diagnosed when the serum creatinine level was more than 1.5 mg per deciliter. Renal impairment was defined as a nonreversible deterioration of renal function during hospitalization. In patients without renal failure at enrollment, renal impairment was diagnosed when serum creatinine level increased by more than 50 percent of the pretreatment value, to level higher than 1.5 mg per deciliter. In patients with preexisting renal failure, an increase in serum creatinine level by more than 50 percent from base line was required for a diagnosis of renal impairment. After the resolution of infection, patients with tense ascites were treated with total paracentesis and the administration of albumin, regardless of treatment assignment, followed by sodium restriction and diuretic therapy, and those with moderate ascites were treated only with sodium restriction and diuretics. After discharge from the hospital, patients were followed until 90 days after enrollment.

## ► Eligibility

Ages Eligible for Study: 18 Years to 80 Years

Genders Eligible for Study: Both

Inclusion Criteria:

- cytological diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis
- age between 18 and 80 years
- written informed consent

Exclusion Criteria:

- findings suggestive of secondary peritonitis
- antibiotic treatment within one week before the diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis (except for prophylactic treatment with norfloxacin or trimethoprim/sulfamethoxazole)
- other infections, shock, gastrointestinal bleeding, grade 3 or 4 hepatic encephalopathy, cardiac failure, and any disease (e.g., advanced neoplasia) that could affect the short term prognosis
- creatinine level of more than 3 mg per deciliter
- potential causes of dehydration (such as diarrhea or an intense response to diuretic treatment) within one week before the diagnosis of peritonitis

## ► Contacts and Locations

Locations

Brazil, Rio Grande do Sul

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil, 90035-903

Investigators

Principal Investigator: Mário R Álvares-da-Silva

Hospital de Clínicas de Porto

Study Chair:	Alexandre Araujo	Alegre Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Study Chair:	Gabriela Rossi	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Study Chair:	Antônio B Lopes	Hospital de Clínicas de Porto Alegre

## More Information

### Results Publications:

Responsible Party: Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Mário Reis Álvares-da-Silva)

Study ID Numbers: 05-352

Health Authority: Brazil: National Committee of Ethics in Research

## **Anexo 2 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**

A peritonite bacteriana espontânea (PBE) é uma complicação freqüente e grave de pacientes com cirrose e ascite. Usualmente ocorre diminuição da função dos rins nessa situação. O tratamento com albumina humana diminui a probabilidade de alteração nos rins e morte. O presente trabalho tem como objetivo comparar o uso de dose menor de albumina com as doses habituais na peritonite bacteriana espontânea.

Os pacientes atendidos no HCPA com cirrose e diagnóstico de PBE através de punção do líquido de ascite no período de outubro de 2005 a dezembro de 2006 serão convidados a participar do estudo. A punção do líquido de ascite é feita através de agulha fina introduzida no abdômen após anestesia local. O procedimento provoca mínimo desconforto e apresenta poucos riscos, e está indicado rotineiramente em todo paciente cirrótico com ascite que necessite internar. Os pacientes participarão do estudo recebendo antibiótico e albumina na dose habitual ou dose reduzida, de acordo com sorteio. Será monitorizada a perda de função renal através de exames laboratoriais por coleta de sangue e será feito acompanhamento médico até 90 dias após a inclusão no estudo. É esperado que o tratamento com dose reduzida de albumina seja tão eficaz quanto o tratamento convencional, com diminuição nos custos para o sistema de saúde.

A assinatura nesse consentimento informado dá autorização aos pesquisadores do estudo de utilizarem os dados obtidos somente para fins científicos, incluindo a divulgação dos mesmos. Os dados de identificação dos pacientes serão mantidos em sigilo. É permitido aos pacientes incluídos no estudo, desistirem de participar a qualquer momento, sem prejuízo de seu tratamento médico.

Eu, ....., RG no..

.....

assinou e identifico este documento, declaro ter recebido explicação clara e completa sobre a pesquisa acima mencionada. Declaro ser de livre vontade minha participação nesta pesquisa.

Assinatura:

Hospital de Clínicas de Porto Alegre - Rua: Ramiro Barcelos, 2350 Fone:  
2101-8307

Porto Alegre,.....de.....de 200.....

Pesquisador responsável:

\_\_\_\_\_  
Alexandre de Araujo (99964796)

\_\_\_\_\_  
Mário Reis Álvares-da-Silva (99652322)

### Anexo 3 – Ficha Individual de coleta de dados

Prontuário: \_\_\_\_\_ Iniciais: \_\_\_\_\_ No paciente: \_\_\_\_\_  
Data Nasc:    /    /    Data diagnóstico:    /    /    Sexo: \_\_\_\_\_

Diagnóstico de cirrose:

AP     critérios clínicos e laboratoriais

Causa da Cirrose:

HCV     HBV     Álcool     HAI

Outras:

Child-Pugh

MELD

PBE no passado:  1- Sim    2- Não

Uso ATB profilático:  1- Sim    2- Não

Qual ATB:  1- Norfloxacina

2- SMZ-TMP

3- ambos em seqüência

4- outros:

---

Tipo de paracentese:

alívio     diagnóstica

Sintomas:

assintomático     dor abdominal     febre

↑ volume abdominal     perda de função renal     choque

EH     acidose     outros:

Procedimento:

sem intercorrências     cite intercorrência:

Aspecto do líquido de ascite:

hemorrágico     purulento     quiloso

citrino     outros:

Fitas reagentes:

Choiceline:

MTX:

Contagem global de células:

Eritrócitos:

Citológico diferencial:

Neutrófilos:

Linfócitos:

Outros:

Albumina → sérica:

ascite:

gradiente:

Proteínas totais (ascite):

Glicose (ascite):

LDH (ascite):

Ecografia abdominal:

Rx tórax:

U cr Na K HCO<sub>3</sub>  
BT BD albumina

Ht: Hb: Leuc: Plaq: TP  
Dosagem renina plasmática

Hemocult aeróbica: ( ) Negativa ( ) Positiva → qual:

Hemocult anaeróbica: ( ) Negativa ( ) Positiva → qual:

Bacteriológico LA:

Bacterioscópico LA:

D3 U cr Na K

D6 U cr Na K

D7 dosagem de renina plasmática

D9 U cr Na K



Anexo 4 – Artigos publicados

Anexo 5 – Poster apresentado no AASLD Meeting 2009 – prêmio  
*Presidential Poster of Distinction*

---

 #301

**EFFECT OF INTRAVENOUS ALBUMIN (STANDARD VS DOSE REDUCED REGIMEN) ON RENAL IMPAIRMENT AND MORTALITY IN PATIENTS WITH CIRRHOSIS AND SPONTANEOUS BACTERIAL PERITONITIS: A DOUBLE BLIND RANDOMIZED CLINICAL TRIAL - INTERIM ANALYSIS OF THE ALTERNATE STUDY**

Alexandre Araujo<sup>1,2</sup>, Gabriela Rossi<sup>1,2</sup>, Antônio B. Lopes<sup>1,2</sup>, Sandro R. Ness<sup>1</sup>, Mário R. Álvares-da-Silva<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Gastroenterology, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil. <sup>2</sup>Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil