

Peritonite bacteriana espontânea na cirrose hepática: prevalência, fatores preditivos e prognóstico

F.A.F. FIGUEIREDO, H.S.M. COELHO, J.A.S. SOARES

Serviço de Clínica Médica do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro e de Gastroenterologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade Estadual do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ.

RESUMO - OBJETIVO. Investigar prevalência, fatores preditivos e prognóstico dos episódios de Peritonite Bacteriana Espontânea (PBE) na cirrose hepática.

METODOLOGIA. Estudamos, prospectivamente, 143 pacientes com cirrose hepática, ambulatoriais ou internados, que foram atendidos nos Serviços de Clínica Médica do HUCFF e de Gastroenterologia do HUPE no período de janeiro/95 a janeiro/96. Estes pacientes foram submetidos a questionário, exame físico, colheita de sangue e paracentese abdominal com colheita de líquido ascítico (LA) e, então, acompanhados por um período médio de 4 meses, onde a taxa de mortalidade foi determinada.

RESULTADOS. A prevalência de PBE foi cerca de 20%, sendo 24% PBE cultura positiva, 66% Ascite Neutrofílica cultura negativa e 10% Bacterioascite. Na análise univariada, alcançaram significância estatística ($p=0.05$) como fatores preditivos do episódio de PBE: HGI na semana anterior; passado

de encefalopatia hepática; classificação de Child; dosagens séricas de proteínas, albumina, C3, C4 e uréia; dosagens no LA de C3 e C4. Após serem introduzidas na análise multivariada, apenas HGI na semana anterior, albumina sérica e C4 do LA foram independentemente correlacionadas ao episódio de PBE ($p=0.05$). A mortalidade hospitalar e durante o acompanhamento foi de 33,3% e 53,8% para o grupo com PBE; 8,5% e 31,9% para o grupo sem PBE; respectivamente ($p=0.01$ e $p=0.04$). A probabilidade cumulativa de sobrevida foi significativamente menor no grupo com PBE.

CONCLUSÕES. A PBE é uma complicação freqüente, depende, principalmente, da gravidade da doença hepática e é um marcador de prognóstico desfavorável nos pacientes com cirrose hepática.

UNITERMOS: Ascite. Cirrose Hepática. Peritonite Bacteriana Espontânea.

INTRODUÇÃO

A infecção do líquido ascítico na ausência de qualquer fonte intra-abdominal primária de infecção é denominada Peritonite Bacteriana Espontânea (PBE). É uma complicação freqüente e grave da cirrose hepática¹⁻¹⁰. Desde que Conn e Fessel¹¹, em 1971, usaram pela primeira vez o termo Peritonite Bacteriana Espontânea, esta vem sendo reconhecida com uma freqüência cada vez maior. Estudos predominantemente retrospectivos, na década de 70, revelaram uma prevalência de PBE em cirróticos de 4 a 14% com uma mortalidade de 57 a 95%^{11,12,16}. Taxas relativamente mais altas, chegando até 26%, têm sido registradas nos estudos prospectivos realizados na década de 80, onde paracentese abdominal passou a ser realizada de rotina^{1,2,4,5,6,9,10,13}. As décadas de 80/90 assistiram a um aumento significativo do número de publicações sobre PBE. Entretanto, em nosso meio, poucos autores publicam dados a este respeito^{4,8,13-16}. Além disso, nosso conhecimento sobre os fatores determinantes, história natural e prognóstico dos episódios de PBE é incompleto.

Baseado nessa realidade, este estudo tem por objetivos: estabelecer a prevalência de PBE e suas variantes em pacientes com cirrose hepática; investigar o papel preditivo de parâmetros clínicos e laboratoriais para o diagnóstico e estabelecer a mortalidade e o prognóstico dos episódios.

METODOLOGIA

No período de janeiro/95 a janeiro/96, foram avaliados, consecutivamente, nos Serviços de Clínica Médica do HUCFF e de Gastroenterologia do HUPE, 143 pacientes que preencheram os critérios de inclusão: cirrose hepática com ascite clinicamente detectável. O diagnóstico de cirrose foi estabelecido pela presença de nódulos hepáticos à macro ou microscopia e/ou pela associação de hipertensão porta e insuficiência hepática em paciente com etiologia provável. Após consentimento pós-informação, todos os pacientes responderam a questionário e foram, posteriormente, submetidos a exame físico, colheita de sangue e paracentese abdominal com colheita de líquido ascítico (LA) para realização de exames laboratoriais e cultura

do LA pelo método otimizado¹⁷. Foram excluídos pacientes com ascite de outras etiologias e Peritonite Bacteriana Secundária (PBS).

O diagnóstico de PBE, em sentido amplo, baseou-se na presença de contagem de leucócitos polimorfonucleares (PMN) acima de 250 céls/mm³, na ausência de fonte intra-abdominal de infecção. Os pacientes com PBE foram classificados de acordo com as variantes estabelecidas: PBE cultura positiva (PMN ≥ 250 e cultura do LA+), Ascite Neutrofílica cultura negativa (ANCN = PMN ≥ 250 e cultura do LA-) e Bacterioascite Monomicrobiana (BM = PMN < 250 e cultura do LA-). A ausência destes critérios definiu o grupo com ascite estéril. Um total de 55 parâmetros clínicos e laboratoriais foram investigados quanto ao seu potencial preditivo. A seguir, os pacientes foram acompanhados em suas consultas ambulatoriais com ênfase especial na detecção de novos episódios de PBE e determinação da mortalidade.

Para cálculo do tamanho amostral, utilizamos a faixa de prevalência dos estudos prospectivos referidos na literatura (média 18-20%)^{1,2,4,5,6,9,10}. Análise univariada das variáveis foi feita pelo teste t de Student ou teste de Mann-Whitney para variáveis quantitativas e teste do Qui-Quadrado ou teste Exato de Fisher para variáveis qualitativas. As variáveis que alcançaram significância estatística na análise univariada (p<0.05), foram submetidas à análise multivariada pela regressão logística (SAS/STAT; SAS Institute Inc., Cary, NC, 1989). A probabilidade cumulativa de sobrevida, foi calculada pelo método de Kaplan-Meier.

RESULTADOS

A amostra compreendeu 45 pacientes do sexo feminino (31,5%) e 98 do sexo masculino (68,5%) com uma média de idade de 55 ± 12 anos (20-85 anos). Cerca de 57% dos pacientes foram admitidos no estudo advindos do ambulatório e 43% advindos da admissão hospitalar. Houve confirmação histológica de cirrose hepática em 22,4% dos casos (32/143). A etiologia da cirrose pôde ser estabelecida em 95,1% (136/143) da amostra, com 57 casos de cirrose alcoólica (39,9%), 41 casos de cirrose pós-hepatite por vírus (28,7%), 17 casos de cirrose tipo misto, isto é, álcool e vírus associados (11,9%) e 21 casos de etiologias variadas (14,7%). Todos apresentavam cirrose avançada com 46,9% de Child B (67/143) e 53,1% de Child C (76/143). A maioria dos pacientes apresentavam ascite de grau moderado a volumoso (119-83,2%).

A prevalência geral de infecção espontânea do LA foi de 29 casos em 143 pacientes (20,3%). Os 114

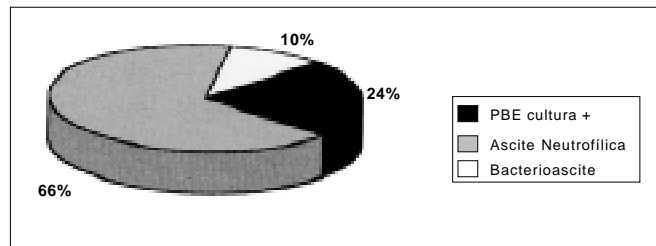


Gráfico 1 - Variantes de PBE

pacientes restantes (81,7%) preencheram os critérios de ascite estéril. Com base nos resultados das culturas e da contagem de PMN no LA, os pacientes com PBE foram agrupados nas 3 variantes clássicas (gráfico 1).

Para fins de análises posteriores, os pacientes foram agrupados em dois grandes grupos: grupo com PBE (PMN ≥ 250 céls/mm³), incluindo os casos PBE cultura positiva e ANCN, e grupo sem PBE (PMN < 250 céls/mm³), incluindo os casos de BM e ascite estéril. Sob este conceito, a nossa casuística compreendeu 26 casos com PBE (18,2%) e 117 casos sem PBE (81,8%) em 143 pacientes cirróticos com ascite. No grupo com PBE (26 pacientes), sete foram classificados como PBE cultura positiva e 19 como PBE cultura negativa ou ANCN, dando uma taxa de 27% de positividade na cultura do LA pela técnica otimizada. O espectro bacteriano encontrado revelou: quatro episódios por *E. coli*, um *Klebsiella pneumoniae*, um por *Streptococcus agalactie* e um por *Streptococcus pneumoniae*. Em 57,1% dos pacientes foi detectado bacteremia com isolamento de microrganismo similar ao isolado no LA. Em um paciente com cultura do LA negativa, as hemoculturas foram positivas para *Klebsiella pneumoniae*. Portanto, um diagnóstico bacteriológico foi obtido em 30,8% (8/26) dos casos de PBE.

O tempo médio de seguimento foi de 4 ± 3 meses, sendo 3,5 meses no grupo com PBE e quatro meses no grupo sem PBE. No período de seguimento, foram identificados 14 casos novos de PBE sintomática dentre os 109 pacientes sem PBE (12,8%), excluídos quatro pacientes que morreram durante a internação e 4 que foram perdidos do seguimento. Em relação aos 22 casos iniciais de PBE que sobreviveram, cinco pacientes apresentaram recorrência (22,7%). A tabela 1 mostra os dados clínicos e laboratoriais estudados como fatores preditivos para o diagnóstico de PBE. Ao compararmos os dados, 10 das 55 variáveis investigadas apresentaram valor significativo para predizer o episódio de PBE na análise univariada: história passada de encefalopatia hepática, hemorragia gastrointestinal (HGI) na semana anterior, classificação de Child-Pugh, proteínas e albumina sanguíneas, C3 e C4 do sangue e LA e uréia ao nível de significância de 0,05.

Tabela 1 - Fatores preditivos dos episódios de PBE

Parâmetros analisados como fatores preditivos do episódio	Grupo PBE (N=26)	Grupo sem PBE (N=117)	Análise Univariada
Sexo (Fem/Masc)	6/20	39/78	0,31
Idade (anos)	54±13	56±12	0,60
Etiologia (álcool/não álcool)	13/13	61/56	0,92
Origem (externo/interno)	11/15	70/47	0,10
Gradiente de albumina (g/dL)	2,3±0,6	2,5±0,8	0,16
Passado de:			
PBE	3(11,5%)	6(5,2%)	0,22
HGI	9(34,6%)	44(38,3%)	0,73
Encefalopatia	8(30,8%)	17(14,8%)	0,05
Uso de profilaxia PBE	2(7,7%)	3(2,6%)	0,23
Tratamento da ascite:			
Paracentese	1(3,8%)	0(0%)	
Diuréticos	20(76,9%)	79(68,1%)	
Associação	3(11,5%)	21(18,1%)	0,19
Shunt	0(0%)	3(2,6%)	
Nenhum		2(7,7%)	13(11,2%)
Insuficiência renal	9(34,6%)	22(19%)	0,08
Infecção associada	3(11,5%)	13(11,2%)	0,59
Semana anterior: uso de antibiótico	4(15,4%)	17(14,7%)	0,38
Punção venosa	8(30,8%)	48(41,4%)	0,32
Paracentese	4(15,4%)	14(12,1%)	0,62
Eda	4(15,4%)	13(11,2%)	0,38
Esclerose VE	4(15,4%)	6(5,2%)	0,09
Sonda vesical	1(3,8%)	1(0,9%)	0,33
HGI recente	9(34,6%)	13(11,2%)	0,03
Volume da ascite (L/M/G)	6/17/3	18/62/37	0,11
Child-pugh (B/C)	5/21	61/54	0,002
Dosagem sanguínea:			
Proteínas (g/dL)	6,4±1,0	7,0±1,2	0,02
Albumina(g/dL)	2,9±0,6	3,4±0,6	<0,001
Glicose (mg/dL)	121±57	104±61	0,21
LDH (UI/L)	357±172	375±160	0,74
C3 (mg/dL)	81±38	104±45	0,03
C4 (mg/dL)	16±7	27±24	0,004
IgA (mg/dL)	723±407	645±322	0,64
IgG (mg/dL)	2269±744	2450±926	0,60
IgM (mg/dL)	431±501	272±131	0,24
Ferro (ug/dL)	113±35	91±55	0,17
TIBC (ug/dL)	294±108	323±104	0,60
Plaquetas (células/mm ³)	130000±85000	156000±108000	0,23
Uréia (mg/dL)	72±55	46±28	0,03
Creatinina (mg/dL)	1,6±1,3	1,3±0,7	0,71
NA(mEq/L)	135±6	136±5	0,13
K (mEq/L)	5,8±3,1	50,3±2,8	0,72
GAMAGT (UI/L)	143±132	167±222	0,73
TGO (UI/L)	85±59	73±56	0,67
TGP (UI/L)	44±25	38±32	0,66
Bb Total(mg/dL)	4,6±5,7	4,4±7,6	0,88
FA (UI/L)	156±116	216±234	0,28
Colestero mg/dL)	117±43	133±60	0,27
TAP (%)	48,1±14,7	54,5±17,1	0,08
Dosagem NO LA:			
Proteínas(g/dL)	1,1±0,5	1,6±1,1	0,07
Albumina(g/dL)	0,6±0,3	0,9±0,6	0,10
Glicose(mg/dL)	123±67	127±80	0,85
LDH(UI/L)	225±258	97±63	,0,07
C3(mg/dL)	20±11	33±21	0,004
C4(mg/dL)	3,2±1,9	5,5±3,8	<0,001
IgA(mg/dL)	112±59	152±132	0,44
IgG(mg/dL)	451±182	618±367	0,12
IgM(mg/dL)	59±43	70±49	0,32
Ferro(ug/dL)	43±35	61±45	0,20
TIBC(ug/dL)	144±86	154±97	0,18

Tabela 2 – Análise Multivariada

Variável	"Odds ratio"	P
Albumina Sérica	0,36	0,002
C4 do LA	0,66	0,022
HGI na semana anterior	4,47	0,036

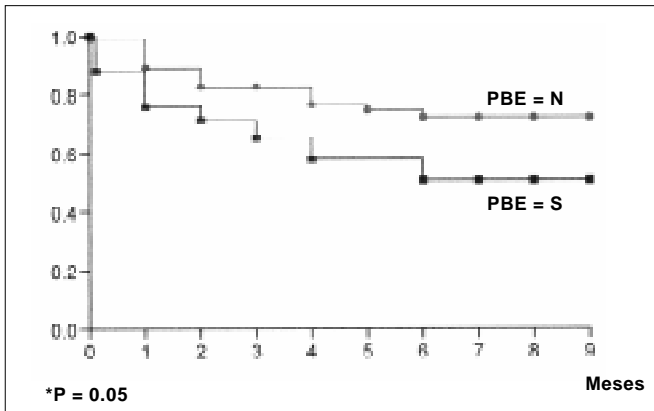


Gráfico 2 – Probabilidade de sobrevivida nos grupos com e sem/PBE

Dentre estas variáveis, somente três foram identificadas como fatores preditores independentes para o diagnóstico de PBE na análise multivariada: albumina sérica, C4 do LA e HGI na semana anterior. A combinação destes parâmetros pode prever quase 97% dos episódios de PBE. Estes foram diretamente relacionados à presença de HGI na semana anterior e inversamente relacionados à concentração de albumina sanguínea e de C4 do LA (tabela 2).

A mortalidade hospitalar geral foi de 14,5% (9/62), sendo cinco mortes no grupo da PBE (5/15 – 33,3%), comparados a quatro mortes no grupo sem PBE (4/47–8,5%) (p=0.01). Ao se analisar a mortalidade tardia, durante o seguimento, encontramos 36% (50/139), no período médio de quatro meses, sendo 53,8% no grupo com PBE (14/26) e 31,9% no grupo sem PBE (36/113) (p=0.04). Em nossa série, apenas um paciente morreu em decorrência de PBE (1/50 - 2%). Em um paciente (2%) a causa mortis não pôde ser estabelecida. Dos restantes, 34 morreram de causa hepática (68%) e 14 de causa não-hepática (28%). As curvas de probabilidade de sobrevivida estão ilustradas no gráfico 2. A probabilidade de sobrevivida dos pacientes com PBE foi de 70%, 60% e 50% em dois, quatro e seis meses de seguimento, respectivamente. Esta probabilidade foi significativamente maior no grupo sem PBE (p=0.05).

DISCUSSÃO

Nossa amostra representa o padrão típico de cirrose hepática encontrado no Brasil, isto é, pre-

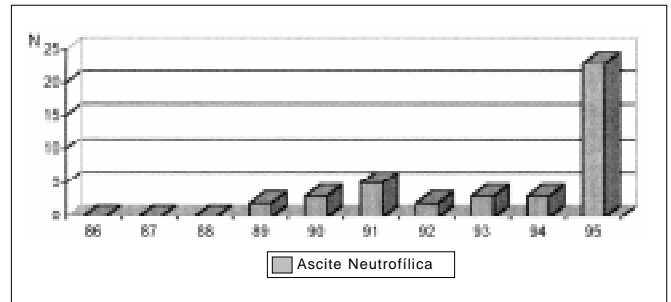


Gráfico 3 – Casos de PBE no HUCFF/ano

dominância do sexo masculino e etiologia alcoólica, fatos também evidenciados por Cali e Strauss⁴. A média de idade foi de 55 ± 12 anos (20-85), similar a relatada em outras séries^{2,8,11,18,19,20,21,22}. Apenas 25% dos pacientes obtiveram confirmação do diagnóstico de cirrose por meio de histologia, já que é difícil o diagnóstico histológico de cirrose neste grupo de pacientes com doença hepática avançada, pois a maioria apresenta distúrbio da hemostasia secundária. Nesta amostra, isto é confirmado pelo grau de ascite predominante (moderado a volumoso) e pela classificação de Child predominante (B e C).

Prevalência

A faixa de prevalência, dependente do critério diagnóstico, de 18,2 a 20,3% foi mais alta que a média de 8-14% dos estudos retrospectivos^{11,12,16} e comparável a média de 15-25% registrada nos estudos prospectivos^{1,2,4,5,6,10}. Isto nos coloca em consonância com a literatura mundial, evidenciando que esta entidade nosológica, na verdade, é mais diagnosticada quando assumimos uma postura ativa, através da realização de paracentese de rotina em pacientes cirróticos, quer na sua admissão, quer durante surgimento de sinais e sintomas sugestivos de PBE ou de descompensação da função hepática. Com a implementação deste protocolo, vimos a realidade de nosso hospital mudar em relação ao diagnóstico de PBE, nos aproximando dos grandes centros de estudo desta doença (gráfico 3). No que tange a participação das variantes de PBE no quadro geral da infecção do LA, encontramos que, enquanto Mattos¹³ e Chu⁵ obtiveram mais de 60% de culturas positivas, nosso estudo evidenciou mais de 60% de culturas negativas. Nossa prevalência geral é similar aos estudos recentes, entretanto, nossa positividade da cultura ficou abaixo das cifras referidas destas séries^{5,9,23,24}. Isto poderia ser secundário ao uso de antibióticos prévios, já que quatro pacientes com PBE utilizaram antibióticos na semana anterior ao diagnóstico, o que poderia justificar a negativação das culturas. Mesmo que estes pacientes tivessem culturas

positivas, ainda assim a nova taxa pelo método otimizado estaria baixa. O mais provável seriam problemas técnicos relacionados ao método de cultura do LA. Os frascos de hemocultura utilizados (fabricação própria) são compostos de extrato de cérebro e coração, peptonas, D(+)-glicose, cloreto de sódio e difosfato hidrogenado de sódio ("Brain heart broth" - Mikrobiologie - Merck). A ausência de polianetol sulfonado, um inibidor das opsoninas e protetor das bactérias, poderia permitir que a atividade antimicrobiana continuada do LA atuasse diminuindo o crescimento bacteriano.

As bactérias mais frequentemente isoladas, em nossa casuística, foram as bactérias entéricas Gram negativas (71,4%) seguidas pelas bactérias Gram positivas do grupo dos estreptococos (28,6%). No geral, *E. coli* foi responsável por 57,1% dos casos de PBE cultura positiva, o que ratifica os dados da literatura^{4-6,13,29-31}. Trabalho prospectivo de nosso serviço tem revelado ausência de crescimento de germes anaeróbios em 35 pacientes com PBE (resultados não publicados - FAF Figueiredo). Portanto, em nosso meio, os germes anaeróbios não parecem ter contribuição importante na etiologia da PBE.

No período de seguimento, identificamos 12,8% de episódios de PBE sintomática em quatro meses. Bolognesi *et al.*²⁵ encontraram incidência de 14% em seis meses. Llach *et al.*²⁶ evidenciaram uma probabilidade de ocorrência do primeiro episódio de PBE de 11% em um ano e 15% em três anos. Neste estudo, a probabilidade de recorrência (22,8%) foi quase o dobro em relação a probabilidade de ocorrência do primeiro episódio de PBE, mostrando que, em parte, pacientes com episódio prévio de PBE devem ser mantidos sob vigilância para o desenvolvimento de novos episódios. Estudos, com períodos de seguimento maiores como o de Titó²⁷ e de Ginès²⁸ obtiveram taxas de recorrência próxima a 70% em um ano.

Fatores Preditivos

Quando comparamos pacientes com e sem PBE, estes não diferem significativamente com respeito a variáveis demográficas. É importante notar que passado de PBE foi duas vezes mais freqüente no grupo com PBE, confirmando seu caráter recorrente. Passado de encefalopatia hepática esteve presente em 30,8% do grupo com PBE e em 14,8% do grupo sem PBE (p=0.05). De fato, foi demonstrado que a incidência de PBE é muito mais alta nos pacientes cirróticos com encefalopatia (36%) do que naqueles sem encefalopatia (10%)². Na verdade, o passado de encefalopatia hepática apenas refletiria um grau mais avançado de disfunção

hepática. Insuficiência renal (IR) esteve presente em 34,6% dos pacientes com PBE e em 19% dos pacientes sem PBE. Mattos¹³ encontrou 35% de IR em seu grupo infectado. Llovet *et al.*⁷ e Follo *et al.*²⁰ demonstraram cerca de 35% de IR na PBE. Segundo alguns autores, além de estar associada ao episódio de PBE em si, pode ser importante para prever a resolução³² e a mortalidade^{7,20,32,33} do episódio.

O tipo de terapêutica para ascite não influenciou o episódio de PBE (p=0.19). Apesar de ter sido demonstrado aumento da concentração de proteínas e de C3 e C4 do sangue e LA e aumento da atividade opsonica em pacientes que usavam diuréticos, ainda não se demonstrou o real benefício deste tipo de terapêutica na diminuição da incidência de PBE^{26,34,35}.

Dos procedimentos realizados na semana anterior ao diagnóstico de PBE, apenas esclerose de varizes de esôfago apresentou-se três vezes mais freqüente no grupo com PBE, sem, entretanto, alcançar diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos. Diferente da EDA, a esclerose endoscópica de VE é um procedimento com uma taxa significativa de bacteremia. Entretanto, esta relação ainda não está totalmente estabelecida, visto a alta freqüência de bacteremias já presentes antes dos procedimentos endoscópicos. Além disto, pode ser que as infecções bacterianas após escleroterapia estejam mais relacionadas ao episódio de hemorragia gastrointestinal do que ao próprio procedimento.

Sangramento digestivo em cirróticos é um fator predisponente bem conhecido para o desenvolvimento de infecções de origem entérica^{36,37}. Em nossa casuística, pudemos observar que episódio de hemorragia gastrointestinal recente foi muito mais freqüente no grupo com PBE (9/29-34,6%) do que no grupo sem PBE (13/116-11,2%). Este dado é similar a literatura mundial que mostra maior freqüência de infecções, principalmente PBE, em cirróticos após episódio de hemorragia digestiva^{6,33,38}. A perda sanguínea e a instabilidade hemodinâmica levam a alteração da permeabilidade intestinal aos microrganismos entéricos, propiciando um aumento da translocação bacteriana e um aumento da freqüência de infecções. Associado a isto, está o fato de que pacientes com hemorragia gastrointestinal apresentam disfunção de seu sistema imune e são tratados através de vários procedimentos invasivos que poderiam predispor a infecções.

Os pacientes com classificação de Child C tiveram um risco quase quatro vezes maior de ter PBE do que pacientes Child B. Esta significância esta-

tística alcançada corrobora nossa impressão clínica de que PBE, usualmente, desenvolve-se em pacientes com doença hepática grave e avançada. Da mesma forma, Almdal *et al.*² encontraram prevalência de PBE em 13% do grupo Child B e 26% do grupo Child C. A gravidade da doença hepática, evidenciada pela classificação de Child não apenas correlaciona-se com a ocorrência do episódio de PBE, mas também correlaciona-se com o prognóstico destes pacientes^{4,39}.

As concentrações de proteínas e albumina séricas foram significativamente menores no grupo com PBE. Isto se justifica, pois estes pacientes têm uma pior função hepática com comprometimento da capacidade de síntese destas proteínas. É amplamente sabido que pacientes cirróticos com doença avançada têm menores dosagens de proteínas séricas^{4,5,11,40-42} e que isto se correlaciona com o prognóstico.

Várias anormalidades na resposta imune têm sido descritas no paciente com cirrose, incluindo níveis de complemento sérico e do LA deficientes^{37,41-45}. Os nossos valores de C3 e C4 séricos foram similares aos de outros estudos em cirróticos^{42,46}. A mesma discussão do parágrafo anterior se aplica as dosagens de C3 e C4 séricos significativamente menores no grupo com PBE. Como complemento é requerido para opsonização dos microrganismos, espera-se que a sua deficiência leve a uma menor capacidade de depurar bactérias e predisponha à PBE. A uréia mostrou-se significativamente maior nos pacientes infectados comparados aos não infectados, entretanto, não encontramos este resultado para a dosagem sérica de creatinina. Isto pode ter ocorrido por vários fatores: pelo pequeno número de pacientes no grupo com PBE; pela uréia ser reflexo da presença de sangue no trato gastrointestinal, já que a presença de HGI foi muito mais freqüente nos pacientes infectados; pelo uso de diuréticos por se tratar de pacientes com ascite mais resistente ou pelo catabolismo causado pela própria infecção.

Embora classicamente conhecida como fator preditivo de PBE, em nossa série, notamos apenas que os valores de proteínas do LA do grupo com PBE foram menores do que os do grupo sem PBE sem, entretanto, alcançar significância estatística. Talvez o pequeno número de pacientes neste grupo seja responsável por isto ou o fato de que grande parte da amostra estava usando diuréticos o que leva a um aumento do nível de proteínas do LA. A concentração de proteínas do LA correlaciona-se com a capacidade de defesa deste. Os níveis de complemento do LA se correlacionam diretamente com os níveis de proteínas e a capacidade opsonica

do LA^{21,42,45,47}. Os nossos valores de C3 e C4 do LA foram similares aos achados na literatura³⁵. Encontramos dosagens significativamente menores de C3 e C4 no LA de pacientes com PBE. Runyon⁴² também encontrou menores valores nos cirróticos com LA infectado. Podemos concluir que baixos níveis de C3 e C4 no LA predizem o diagnóstico de PBE. Por conseguinte, cirróticos avançados têm menores níveis de complemento e estão predispostos à PBE.

Das variáveis submetidas à análise multivariada, somente dosagem de albumina sanguínea, dosagem de C4 do LA e HGI na semana anterior correlacionaram-se independentemente com PBE. O presente estudo mostra que o episódio de PBE depende fundamentalmente da gravidade da doença hepática evidenciada pela correlação inversa com a dosagem de albumina e com a concentração de complemento no LA. Além disto, dependem da presença de hemorragia gastrointestinal recente. Estes resultados são úteis para reconhecer aqueles pacientes com alto risco para PBE que devem ser alvo de medidas preventivas, já que todas variáveis são obtidas na avaliação inicial dos pacientes e podem ser feitas rotineiramente, permitindo uma rápida estimativa do prognóstico.

Prognóstico

Cali e Strauss⁴ observaram, recentemente, que a freqüência de mortes durante a hospitalização entre cirróticos com infecção bacteriana é 5 a 6 vezes maior que entre os pacientes cirróticos não infectados. A mortalidade hospitalar da PBE nas séries recentes varia de 30 a 50%^{5,10,18,24,29,32,38,48-50}, de modo similar a nossa de 33,3%. A mortalidade hospitalar de nossa série foi significativamente maior no grupo com PBE do que no grupo sem PBE, entretanto, em somente 2% dos casos a mortalidade pôde ser relacionada diretamente à PBE. Esta queda em relação a estudos da década passada^{2,27,51} deveu-se ao diagnóstico mais precoce, ao uso de antibióticos não nefrotóxicos e a diminuição do ponto de corte de 500 para 250 PMN/mm³. As principais causas de morte são relacionadas à doença hepática (HGI, Síndrome hepato-renal)^{5,9,24,28,29}. Logo, vemos que os doentes não morreram de PBE, mas que a presença desta acarretou um significado prognóstico ruim. Estes achados não são surpreendentes, já que a função do hepatócito é, provavelmente, o principal determinante da sobrevida em cirróticos e, mortes devido à PBE ou infecção somente contam por menos de 10% da mortalidade global^{25,29,32,50}. Ao analisarmos, a mortalidade durante o seguimento, observamos que também houve diferença estatisticamente significativa com maior

mortalidade durante o seguimento do grupo com PBE. Estudos com períodos de seguimento maiores (um ano) mostraram que esta taxa elevou-se acima de 70%^{27,50,51}. Isto nos leva a refletir que precisamos desenvolver os programas de transplante em nosso país e passar a incluir PBE dentre as suas principais indicações. A probabilidade de sobrevida em 9 meses foi significativamente menor no grupo com PBE (50%), quando comparado ao grupo sem PBE (75%). Titó *et al.*²⁷ encontraram uma probabilidade de sobrevida a um episódio de PBE de 38% em um ano. O desenvolvimento de PBE parece representar um ponto marcante na história natural da cirrose hepática.

CONCLUSÕES

Os resultados deste estudo nos permitem concluir que, em Hospitais Universitários do RJ, a prevalência de PBE foi de 18,2 a 20,3%. A contribuição das variantes da PBE foi de: 24% de PBE cultura positiva, 66% ANCN e 10% Bacterioascite. A taxa de ocorrência de novos episódios foi de 12,8% e de recorrência de 22,7% em quatro meses. As variáveis que apresentaram associação significativa ($p=0.05$) com PBE, na análise univariada, foram: passado de encefalopatia hepática; classificação de Child-Pugh; hemorragia gastrointestinal recente; dosagens séricas de proteínas, albumina, uréia, C3 e C4 e dosagens no LA de C3 e C4. Na análise multivariada, foram considerados como fatores preditivos para o episódio de PBE: HGI na semana anterior, dosagem de albumina sérica e dosagem de C4 do LA. A mortalidade hospitalar e durante o seguimento destes pacientes foi significativamente maior no grupo com PBE. O episódio de PBE acarreta um pior prognóstico para os pacientes, visto que apenas 50% dos pacientes tiveram probabilidade cumulativa de sobrevida em nove meses.

Nossos achados são consistentes com a hipótese de que uma associação de má resposta imune incluindo atividade opsônica e de má função hepática é o fator mais importante relacionado à ocorrência de PBE, ambas associadas à deterioração da função hepática. Portanto, a PBE é um marco de doença hepática avançada e de má sobrevida.

SUMMARY

Spontaneous bacterial peritonitis in hepatic cirrhosis: prevalence, predictive factors and prognosis

BACKGROUND. Spontaneous Bacterial Peritonitis (SBP) is a common and potentially fatal complication of cirrhosis. Multiple variants of this infection

have been described during the past decade. Few studies have investigated SBP in Brazil.

MATERIAL AND METHOD. In order to investigate prospectively prevalence, predictive factors and prognosis of the episode of SBP, we studied 143 in and outpatients with cirrhosis admitted to HUCFF and HUPE between January, 1995 and January, 1996. All patients were submitted to a questionnaire, physical examination, blood analysis and abdominal paracentesis with ascitic fluid analysis. They were followed for a mean follow-up period of 4 months and survival was determined.

RESULTS. The prevalence of SBP was 20%. Culture-positive SBP, Culture-negative Neutrocytic Ascites and Bacterascites were identified in 24%, 66% and 10%, respectively. After uni- and multivariate analysis, only anterior gastrointestinal hemorrhage, serum albumin and ascitic fluid C4 reached statistical significance ($p=0.05$) as predictive factors for the development of the SBP. The in-hospital and follow-up mortality rates were 33.3% and 53.8% for the SBP patients and 8.5% and 31.9% for the non-SBP patients, respectively ($p=0.01$ and $p=0.04$). The cumulative probability of survival in the SBP group was significantly lower than the probability of the non-SBP group ($p=0.05$).

CONCLUSIONS. We conclude that SBP is a frequent complication, depends of the severity of liver failure and is a marker for poor prognosis in patients with liver cirrhosis. [Rev Ass Med Brasil 1999; 45(2): 128-36.]

KEY WORD: Ascites. Cirrhosis. Spontaneous bacterial peritonitis.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Albillosa, Cuervas-Mons V, Millán T *et al.* Ascitic fluid polymorphonuclear cell count and serum to ascites albumin gradient in the diagnosis of Bacterial Peritonitis. *Gastroenterology* 1990; 98 (1): 134-40.
2. Almdal Tp, Skinhoj P. Spontaneous Bacterial Peritonitis in cirrhosis: incidence, diagnosis and prognosis. *Scand J Gastroenterol* 1987; 22: 295-300.
3. Attali P, Turner K, Pelletier G *et al.* pH of ascitic fluid: diagnostic and prognostic value in cirrhotic and noncirrhotic patients. *Gastroenterology* 1986; 90 (5): 1.255-60.
4. Caly WR, Strauss E. A prospective study of bacterial infections in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1993; 18: 353-8.
5. Chu Cm, Chang KY, Liaw YF. Prevalence and prognostic significance of bacterascites in cirrhosis with ascites. *Dig Dis Sci* 1995; 40 (3): 561-5.
6. Chu CM, Chiu KW, Liaw YF. The prevalence and prognostic significance of Spontaneous Bacterial Peritonitis in severe acute hepatitis with ascites. *Hepatology* 1992; 15 (5): 799-803.
7. Llovet JM, Planas R, Morillas R *et al.* Short-prognosis of cirrhotics with Spontaneous Bacterial Peritonitis: multivariate study. *Am J Gastroenterol* 1993; 88 (3): 388-92.

8. Mattos AA, Lima JP. Spontaneous Bacterial Peritonitis (SBP) and its variants in a general hospital in Brazil. *J Hepatol* 1992; 16 (1): S102.
9. Pinzello G, Simonetti RG, Craxi A *et al.* Spontaneous Bacterial Peritonitis: a prospective investigation in predominantly non-alcoholic cirrhosis patients. *Hepatology* 1983; 3 (4): 545-9.
10. Wang SS, Tsai YT, Lee SD *et al.* Spontaneous Bacterial Peritonitis in patients with hepatitis b-related cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 1991; 101: 1.656-62.
11. Conn Ho, Fessel JM. Spontaneous Bacterial Peritonitis in cirrhosis: variations on a theme. *Medicine* 1971; 50 (2): 161-97.
12. Bar-Meirs, Lerner E, Conn Ho. Analysis of ascitic fluid in cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1979; 24 (2): 136-44.
13. Mattos AA. Peritonite Bacteriana *Espontânea e suas variantes: epidemiologia, diagnóstico e história natural.* GED 1994; 13 (3): 97-108.
14. Mattos AA, Lima JP. Spontaneous Bacterial Peritonitis (SBP): importance of pH ascitic determination and of the gradient blood-ascites pH (GpH). *J Hepatol* 1992; 16 (1): S102.
15. Mattos AA. *Complicações da ascite: uma ênfase especial à Peritonite Bacteriana Espontânea.* Em: Fundo Editorial BYK eds. Ascite. São Paulo, 1994; 128-170.
16. Sette Jr H, Miess, Barros Mfa *et al.* Peritonite bacteriana espontânea. *Rev Paul Med* 1986; 104(6): 292-97.
17. Runyon BA, Canawati HN, Akriviadis EA. Optimization of ascitic fluid culture technique. *Gastroenterology* 1988; 95: 1351-1355.
18. Correia JP, Conn Ho. Spontaneous Bacterial Peritonitis in cirrhosis: endemic or epidemic? *Med Clin North Am* 1975; 59: 936-81.
19. Curry N, McCallum RW, Guth PH. Spontaneous Peritonitis in cirrhotic ascites. A decade of experience. *Am J Dig Dis* 1974; 19: 685-92.
20. Follo A, Llovet JM, Navasa M *et al.* Renal impairment after Spontaneous Bacterial Peritonitis in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors and prognosis. *Hepatology* 1994; 20 (6): 1.496-501.
21. Runyon BA. Low-protein concentration ascitic fluid is predisposed to Spontaneous Bacterial Peritonitis. *Gastroenterology* 1986; 91 (6): 1.343-46.
22. Salerno F, Borroni G, Moser P *et al.* Survival and prognostic factors of cirrhotic patients with ascitis: a study of 134 outpatients. *Am J Gastroenterol* 1993; 88 (4): 514-9.
23. Hurwich DB, Lindor KD, Hay JE *et al.* Prevalence of Peritonitis and the ascitic fluid protein concentration among chronic liver disease patients. *Am J Gastroenterol* 1993; 88 (8): 1.254-7.
24. Runyonba. Monomicrobial Nonneutrocytic Bacterioascites: a variant of Spontaneous Bacterial Peritonitis. *Hepatology* 1990; 42 (4): 710-5.
25. Bolognesi M, Merkel C, Bianco S *et al.* Clinical significance of the evaluation of hepatic reticuloendothelial removal capacity in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1994; 19 (3): 628-34.
26. Llach J, Rimola A, Navasa M *et al.* Incidence and predictive factors of first episode of Spontaneous Bacterial Peritonitis in cirrhosis with ascites: relevance of ascitic fluid protein concentration. *Hepatology* 1992; 16 (3): 724-7.
27. Titó L, Rimola A, Ginés P *et al.* Recurrence of Spontaneous Bacterial Peritonitis in cirrhosis: frequency and predictive factors. *Hepatology* 1988; 8 (1): 27-31.
28. Ginés P, Rimola A, Planas R *et al.* Norfloxacin prevents Spontaneous Bacterial Peritonitis recurrence in cirrhosis: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatology* 1990; 12 (4): 716-24.
29. Gómez-Jiménez J, Ribera E, Gasser I *et al.* *Randomized trial comparing ceftriaxone with cefonicid for treatment of Spontaneous Bacterial Peritonitis in cirrhotic patients.* Antimicrob Agents and Chemother 1993; 37 (8): 1587-1592.
30. Grange JD, Amiot X, Grange V *et al.* Amoxicillin-clavulanic acid therapy of Spontaneous Bacterial Peritonitis: a prospective study of twenty-seven cases in cirrhotic patients. *Hepatology* 1990; 11 (3): 360-64.
31. Runyon BA, Umland ET, Merlin T. Inoculation of blood culture bottles with ascitic fluid: improved detection of Spontaneous Bacterial Peritonitis. *Arch Intern Med* 1987; 147: 73-5.
32. Toledo C, Salmerón JM, Rimola A *et al.* Spontaneous Bacterial Peritonitis in cirrhosis: predictive factors of infection resolution and survival in patients treated with cefotaxime. *Hepatology* 1993; 17 (1): 251-7.
33. Cummings D, Hoefs J, Runyon BA *et al.* Determinants of hospital survival in patients with Spontaneous Bacterial Peritonitis: multivariate discriminant analysis of prognostic factors (Abstracts). *Hepatology* 1984; 4 (5): 1.070.
34. Runyon BA, Van Epps DE. Diuresis of cirrhotic ascites increases its opsonic activity and may help prevent Spontaneous Bacterial Peritonitis. *Hepatology* 1986; 6: 396-9.
35. Runyon BA, Antillon MR, Montano AA. Effect of diuresis versus therapeutic paracentesis on ascitic fluid opsonic activity and serum complement. *Gastroenterology* 1989; 97: 158-162.
36. Soriano G, Guarner C, Tomas A *et al.* Norfloxacin prevents bacterial infection in cirrhotics with gastrointestinal hemorrhage. *Gastroenterology* 1992; 103: 1.267-72.
37. Sette Jr H (BARROS MFA. *Peritonite bacteriana espontânea.* Em: Medsi ed. Gastroenterologia. Rio de Janeiro, 1986; 353-359.
38. Kerr Dns, Pearson DT, Read AE. Infection of ascites fluid in patients with hepatic cirrhosis. *Gut* 1963; 4: 394-8.
39. Altman C, Grange JD, Amiot X. *et al.* Survival after a first episode of Spontaneous Bacterial Peritonitis. Prognosis of potential candidates for orthotopic liver transplantation. *J Gastroenterol-Hepatol* 1995; 10 (1): 47-50.
40. Hoefs JC, Canawati HN, Sapico FL *et al.* Spontaneous Bacterial Peritonitis. *Hepatology* 1982; 2: 399-407.
41. Rabinovitz M, Gavalier JS, KUMAR S *et al.* Role of serum complement, immunoglobulins, and cell-mediated immune system in pathogenesis of Spontaneous Peritonitis (SBP). *Dig Dis Sci* 1989; 34 (10): 1.547-52.
42. Runyon BA, Morrissey RL, Hoefs JC, Wyle FA. Opsonic activity of human ascitic fluid: a potentially important protective mechanism against Spontaneous Bacterial Peritonitis. *Hepatology* 1985; 5 (4): 634-7.
43. Kourilsky O, Leroy C, Peltier AP. Complement and liver cell function in 53 patients with liver disease. *Am J Med* 1973; 55: 783-91.
44. Romero A, Pérez-Arellano JL, González-Villarón L *et al.* Effect of transferrin concentration on bacterial growth in human ascitic fluid from cirrhotic and neoplastic patients. *Eur J Clin Invest* 1993; 23: 699-705.
45. Such J, Guarner C, Enriquez J *et al.* Low C3 in cirrhotic ascites predisposes to Spontaneous Bacterial Peritonitis. *J Hepatol* 1988; 6: 80-4.
46. Solà R, Andreu M, Coll S *et al.* Spontaneous Bacterial Peritonitis In Cirrhotic Patients Treated Using Paracentesis Or Diuretics: Results Of A Randomized Study. *Hepatology* 1995; 21 (2): 340-4.
47. Runyon BA. Patients with deficient ascitic fluid opsonic activity are predisposed to Spontaneous Bacterial Peritonitis. *Hepatology* 1988; 8 (3): 632-5.
48. Felisart J, Rimola A, Arroyo V *et al.* Cefotaxime is more effective than is ampicillin-tobramycin in cirrhotics with severe infections. *Hepatology* 1985; 5 (3): 457-62.

49. Rimola A, Soto R, Bory F *et al.* Reticuloendothelial system phagocytic activity in cirrhosis and its relation to bacterial infections and prognosis. *Hepatology* 1984; 4 (1): 53-8.
50. Terg R, Levi D, Lopez P *et al.* Analysis of clinical course and prognosis of Culture-Positive Spontaneous Bacterial Peritonitis and Neutrocytic Ascites: evidence of the same disease. *Dig Dis Sci* 1992; 37 (10): 1.499-504.
51. Ariza J, Gudiol, Dolz C *et al.* Evaluation of aztreonam in the treatment of Spontaneous Bacterial Peritonitis in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1986; 6: 906-10.