

Peritonite bacteriana espontânea: novas perspectivas

Spontaneous bacterial peritonitis: new perspectives

Renata Rostirola Guedes¹, Carlos Oscar Kieling², Ursula da Silveira Matte³, Sandra Maria Gonçalves Vieira⁴

RESUMO

A peritonite bacteriana espontânea (PBE) é uma das infecções mais frequentes no paciente cirrótico, estando associada à alta morbi-mortalidade. Descrita desde a metade dos anos de 1960, diretrizes recentemente publicadas apontam para o surgimento de novos conceitos relacionados à patogênese, ao diagnóstico e ao tratamento da PBE, motivo desta revisão. Dentre os principais aspectos discutidos destacam-se o conceito de translocação bacteriana patológica e a identificação de polimorfismos genéticos associados ao desenvolvimento da PBE, este último sugerindo a existência de um fator de risco adicional para a infecção. Os critérios diagnósticos e terapêuticos são revisados, sendo enfatizada a crescente ocorrência de resistência bacteriana naqueles pacientes que desenvolvem PBE nosocomial, situação na qual é sugerida uma abordagem terapêutica específica. Discute-se finalmente, as atuais indicações de profilaxia primária e secundária. Quando pertinente, serão também apresentados os aspectos relacionados à PBE que acomete o paciente pediátrico.

UNITERMOS: Cirrose, Ascite, Peritonite, Infecção.

ABSTRACT

Spontaneous bacterial peritonitis (SBP) is one of the most common infections in cirrhotic patients and is associated with high morbidity and mortality. Described since the mid-1960s, recently published guidelines point to the emergence of new concepts related to the pathogenesis, diagnosis and treatment of SBP, subject of this review. The main aspects discussed include the concept of pathological bacterial translocation and identification of genetic polymorphisms associated with the development of SBP, the latter suggesting the existence of an additional risk factor for infection. The diagnostic and therapeutic criteria are reviewed, with an emphasis on the increasing occurrence of bacterial resistance in patients who develop nosocomial SBP, in which case a specific therapeutic approach is suggested. Finally we discuss the current indications for primary and secondary prophylaxis. Where relevant, SBP-related aspects affecting the pediatric patient will also be presented.

KEYWORDS: Cirrhosis, Ascites, Peritonitis, Infection.

INTRODUÇÃO

As infecções mais comuns que acometem o paciente cirrótico são aquelas consideradas como características da própria doença, sem uma fonte conhecida de bactérias que justifiquem o seu surgimento e, por isso, chamadas de “espontâneas” (1). São exemplos de infecções espontâneas em cirróticos: a peritonite bacteriana

espontânea (PBE), o empiema pleural e a bacteremia espontânea (1). A mortalidade geral de cirróticos adultos infectados aproxima-se de 40% no período de um ano após o episódio infeccioso, o que equivale a um incremento de quatro vezes na mortalidade destes pacientes (2).

¹ Médica Pediatra com Área de atuação em Gastroenterologia Pediátrica. Mestranda do Programa de Pós Graduação em Ciências da Gastroenterologia e Hepatologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

² Doutor em Ciências da Gastroenterologia e Hepatologia. Gastroenterologista Pediátrico do Serviço de Pediatria do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

³ Doutora em Genética e Biologia Molecular. Bióloga do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Professora dos Programas de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular e em Saúde da Criança e do Adolescente da UFRGS.

⁴ Doutora em Ciências da Gastroenterologia. Professora Adjunta do Serviço de Pediatria e Puericultura e do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Gastroenterologia e Hepatologia da UFRGS.

Esta revisão tem o objetivo de realizar uma breve discussão sob os aspectos mais recentes que envolvem a patogênese, o diagnóstico e o tratamento da PBE.

REVISÃO DA LITERATURA

A infecção da ascite se constitui em uma das mais frequentes infecções que acomete o paciente cirrótico, estando associada a alta morbimortalidade (3). Pode ocorrer secundariamente a uma fonte intra-abdominal de infecção, havendo nesta situação uma contagem de leucócitos polimorfonucleares (PMN) >250 células/ml e cultura da ascite positiva, habitualmente polimicrobiana: peritonite bacteriana secundária (PBS) ou mais comumente na ausência de infecção intra-abdominal: bacteriascrite (BA) e PBE. A primeira é definida pela positividade da cultura da ascite na presença de PMN < 250 células/ml. enquanto para o diagnóstico de PBE há a necessidade de uma contagem PMN > 250 células/ml, independente do resultado da cultura (3).

Prevalência

A PBE desenvolve-se em 1,5-5% dos pacientes cirróticos adultos ambulatoriais e em aproximadamente 20% dos hospitalizados, sendo particularmente frequente na cirrose descompensada (4). A prevalência no grupo pediátrico parece ser semelhante (5, 6).

Fisiopatologia: onde se encontram as novas perspectivas

Diversos e interessantes mecanismos parecem estar relacionados à fisiopatogenia da PBE e atualmente constitui a base tanto para a adoção de medidas terapêuticas quanto para a identificação dos grupos de risco (Tabela 1).

O supercrescimento bacteriano intestinal (SBI), as alterações de motilidade do tubo digestivo, os defeitos estruturais da mucosa intestinal, já bem descritos no

cirrótico, facilitam o desenvolvimento de translocação bacteriana (TB). Esta quando associada a uma diminuição dos fatores de defesa locais e sistêmicos próprios da cirrose descompensada torna-se patológica (translocação bacteriana patológica: TBP) favorecendo o desenvolvimento da PBE (7). A despeito de muito frequente, este não é um fenômeno comum a todos os cirróticos descompensados parecendo haver uma susceptibilidade genética relacionada ao seu surgimento (Figura 1).

Translocação bacteriana fisiológica x patológica

A TB, definida como a migração de bactérias do lúmen intestinal para os linfonodos mesentéricos ou outros sítios extraintestinais, representa a ruptura do equilíbrio da flora intestinal normal do hospedeiro, causando uma resposta inflamatória sustentada podendo, finalmente, acarretar infecção (7). As principais bactérias envolvidas na TB são: *Escherichia coli*, *Klebsiella spp*, *enterococos* e outras espécies de estreptococos.(8)

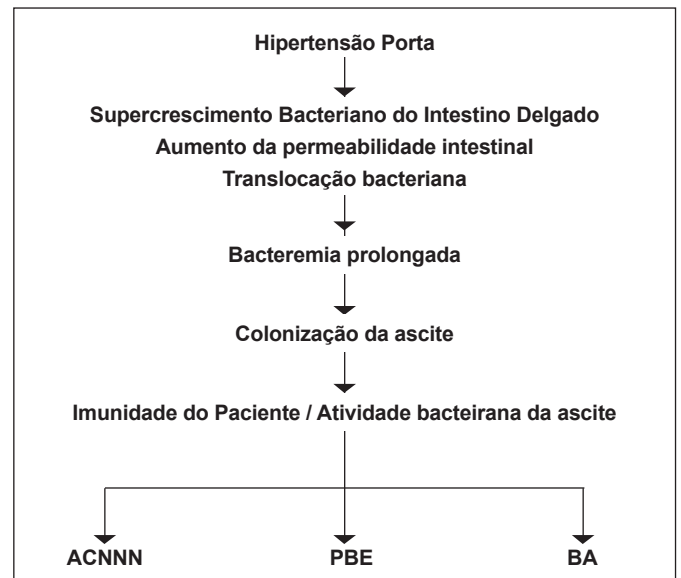


FIGURA 1 – Patogênese da Infecção da Ascite (ACNPN: ascite cultura negativa, não neutrocítica; PBE:peritonite bacteriana espontânea; BA: bacteriascrite).

TABELA 1 – Principais Fatores e Mecanismos Associados ao Desenvolvimento da Infecção da Ascite em Cirróticos

Fatores	Mecanismos
Supercrescimento Bacteriano do Intestino Delgado	Diminuição do tempo de trânsito intestinal Secreção anormal de bile Hipocloridria Baixa secreção de IgA Desnutrição
Aumento da Permeabilidade Intestinal	Dilatação vascular da mucosa intestinal Edema da lâmina própria Proliferação fibromuscular
Translocação Bacteriana	Comprometimento da integridade da mucosa intestinal Penetração de bactérias ou seus componentes na mucosa intestinal, no sistema linfático mesentérico, na circulação sistêmica.
Imunossupressão do paciente cirrótico	Diminuição da atividade fagocítica de granulócitos e monócitos Baixa imunidade humoral Baixa atividade de opsonização da ascite

Fonte: Lata J et al, 2009

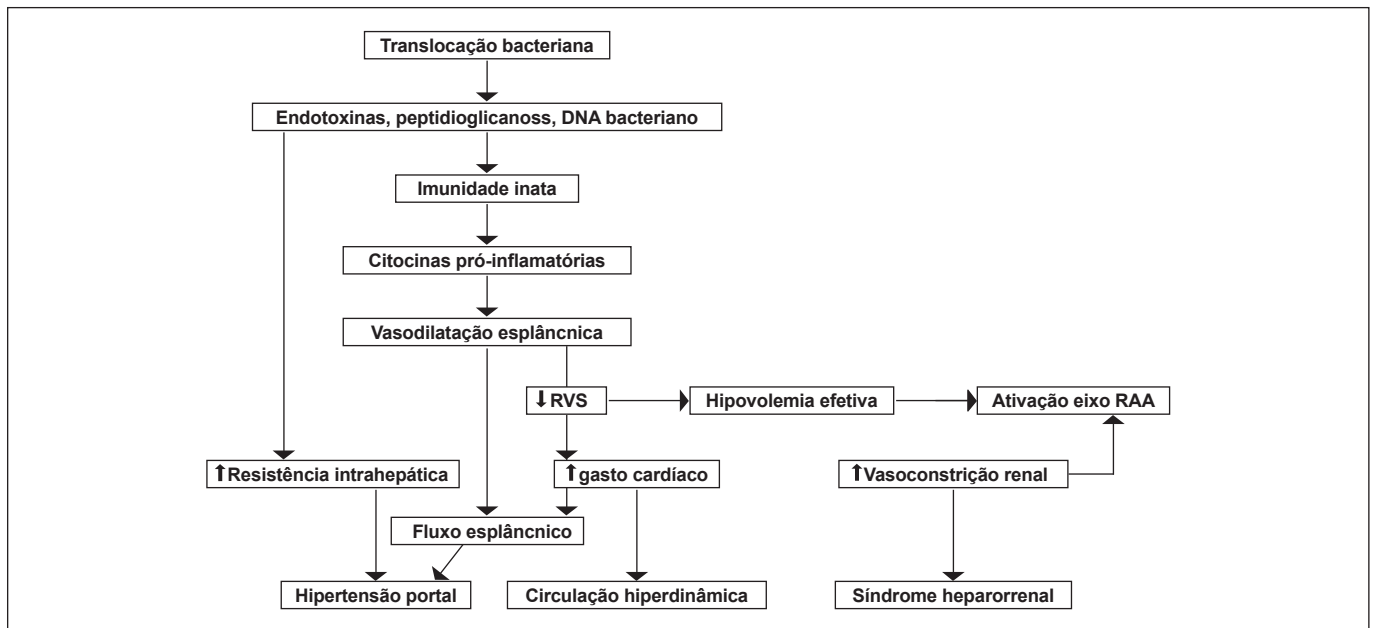


FIGURA 2 – Papel da translocação bacteriana patológica no desenvolvimento de complicações da cirrose (Bellot, 2008, adaptado).

Em condições normais, a TB para os linfonodos mesentéricos é um evento fisiológico com importante função imunológica.

A TBP está associada a respostas inflamatórias locais e sistêmicas e à disseminação de bactérias e/ou dos seus produtos além dos linfonodos mesentéricos (7, 9). Esses produtos, como o DNA bacteriano e endotoxinas, promovem uma ativação sustentada do sistema imune com liberação de citocinas pró-inflamatórias e efetores como o óxido nítrico, que agravam as alterações hemodinâmicas já presentes nos cirróticos imunologicamente comprometidos (9) (Figura 2).

A TBP é a principal causa de PBE (7) e está diretamente associada ao supercrescimento bacteriano do intestino delgado e às alterações da motilidade e permeabilidade intestinais.

Define-se supercrescimento bacteriano do intestino delgado a presença de mais de 10^5 unidades formadoras de colônias por mL de aspirado jejunal e/ou amostras colônicas. Este está frequentemente presente em estágios avançados da cirrose, (10, 11) situação na qual se observam deficiências nas defensas das células de Paneth, mudanças na função mitocondrial dos enterócitos e aumento do estresse oxidativo da mucosa intestinal (12, 13). Além de motilidade intestinal reduzida (14, 15), há diminuição de secreções pancreatobiliares e enteropatia relacionada à hipertensão portal.

Genótipo e desenvolvimento de PBE

Para muitas doença inflamatórias do aparelho digestivo, incluindo as doenças hepáticas, admite-se haver uma importante interação entre predisposição genética, desequilíbrio da imunorregulação e desen-

volvimento de doença (16). Isto é bem evidente nos pacientes acometidos por Doença de Crohn cuja interação entre células epiteliais intestinais e células imunologicamente competentes é crítica para a manutenção e perpetuação do processo inflamatório crônico, característico da doença.

As células da mucosa intestinal expressam receptores capazes de reconhecer produtos e subprodutos bacterianos, desencadeando vários mecanismos de resposta imunológica. Um dos aspectos mais estudados é a expressão do gene NOD2. Polimorfismos neste gene podem resultar tanto em respostas deficientes de células NF- κ B quanto na secreção de peptídeos. Os polimorfismos R702W, G908R e 1007fs parecem estar associados às formas graves de Doença de Crohn (18); ao desenvolvimento de doença do enxerto versus hospedeiro em transplante alogênico de células tronco e o maior risco de morte por sepse (17).

Em estudo recente, Bruns et al. (19) verificaram que variantes do gene NOD2 podem contribuir para o desenvolvimento de TB, colaborando, desta forma, para a ocorrência de PBE. Nesta casuística, as mutações 1007fs e G908R associaram-se com PBE cultura-positiva, a R702W com bacteriascite e ambas à maior mortalidade no grupo acometido (19).

Quadro clínico

Os sinais e sintomas clássicos de PBE como febre, dor abdominal, presença de íleo paralítico são raramente observados e em um número não desprezível de pacientes a infecção é assintomática. (4, 5, 20, 21) Deste modo, paracentese diagnóstica deve ser realizada em todos os pacientes hospitalizados com ascite independente do seu estado clínico.

TABELA 2 – Métodos laboratoriais de diagnóstico de Peritonite Bacteriana Espontânea: comentários e posicionamento das Diretrizes sobre PBE de 2012 (3)

Métodos	Comentários	Diretrizes PBE, 2012
Contagem de PMN > 250 células/ μ L	Altamente sensível	Recomendado
Contagem de PMN > 500 células/ μ L	Altamente específico	Recomendado
Cultura (material cultivado à beira do leito, inoculado em meio líquido, mínimo de 10 mL)	Baixa detecção (aproximadamente 40%). Se positiva permite identificação da sensibilidade antimicrobiana do germe cultivado. Critério diagnóstico de bacteriascrite	Recomendado
Coloração de Gram	Baixa detecção	Não recomendado
Proteína total	<1,5g/dL	
Bioquímica: pH, glicose, LDH	Indicativa de probabilidade de recidiva	Recomendado
Fita-teste	Resultados não uniformes	Não recomendado
DNA bacteriano	Baixa sensibilidade em pacientes com quantidade baixa de PMN	Não recomendado
	Não distingue infecção de colonização da ascite. Parece ser uma evidência de translocação bacteriana	Não recomendado

Diagnóstico de infecção da ascite

O diagnóstico de PBE é laboratorial. Envolve características citológicas, bioquímicas e microbiológicas do líquido de ascite (Tabela 2).

Contagem total e diferencial de células

A contagem total e diferencial de leucócitos na ascite é um método bastante utilizado no diagnóstico de infecção, havendo uma boa correlação entre os níveis de PMN e o diagnóstico de PBE: valores ≥ 250 células/ μ L têm uma boa sensibilidade diagnóstica, enquanto que os valores ≥ 500 polimorfonucleares/ μ L são mais específicos (20).

A contagem de PMN no líquido de ascite pode ser realizada através da contagem manual, método tradicional realizado com o microscópio, ou da contagem automatizada. Diretrizes atuais não recomendam qual deve ser usado especificamente (21), porém, o segundo permite resultados mais rápidos e com baixo custo. Seu uso foi recentemente validado em pacientes cirróticos com ascite, com sensibilidade suficiente para detecção de PBE (22, 23). É importante ressaltar que são necessários equipamentos de boa qualidade que permitam resultados precisos e acurados, de preferência utilizados por técnicos em laboratórios de centros especializados.

Ressalta-se que em pacientes com ascite hemorrágica (> 10.000 hemácias/ mm^3 ascite), a contagem de PMN deve ser corrigida da seguinte maneira: subtrai-se 1 PMN para cada 250 hemácias (3).

Algumas características bioquímicas do líquido de ascite foram utilizadas no diagnóstico de PBE, tais como valores de pH, atividade de desidrogenase láctica (LDH) e concentrações de glicose, proteínas totais e lactato. Diante da não uniformidade dos resultados, esta avaliação foi retirada da prática clínica (4, 20, 21). Na nossa própria experiência, a análise do pH, da concentração de glicose e da atividade de LDH no líquido de ascite de pacientes com suspeita de PBE não diferenciou pacientes com PBE, BA ou ascite não infectada (não neutrocítica, cultura negativa) (5). A concentração sérica de pro-

teínas totais pode ser de valor na determinação do risco de ocorrência e de recidiva dos episódios de PBE. (20) Níveis de proteínas totais no líquido de ascite maiores do que 1,5g/dl estão relacionados com incidências de PBE menores do que 1%. Para ascites com concentrações de proteínas totais abaixo de 1 g/dl, a incidência de PBE poderá atingir valores tão altos quanto 41% (3).

Cultura da ascite

O diagnóstico microbiológico baseia-se na cultura bacteriana convencional. A técnica de cultura preconizada para detecção de bactérias na ascite é o cultivo em meio líquido, à beira do leito do paciente, em quantidade não inferior a 10 mL (21). Enfatiza-se que a positividade da cultura da ascite não é necessária ao diagnóstico de PBE (3).

Fitas Reagentes

Considerando que o elemento chave para o diagnóstico de PBE é a presença de leucócitos, Castellote et al. (24) realizaram um estudo comparativo entre os critérios atualmente recomendados para o diagnóstico de PBE e o uso da fita-teste para detecção da esterase leucocitária, habitualmente utilizada no diagnóstico de infecção urinária. Esses autores observaram uma sensibilidade de 96%, uma especificidade de 89% e valores preditivos positivos e negativos iguais a 74% e 99%, respectivamente. (24) A utilização desse método parecia promissora principalmente por ser de simples execução e de grande disponibilidade (21).

Mais recentemente, um grande estudo multicêntrico europeu, envolvendo 1041 pacientes provenientes de 70 centros e submetidos a 2123 paracenteses, demonstrou uma baixa acurácia diagnóstica do teste, especialmente em pacientes com contagem de PMN inferior a 1000 células/ μ L (25). A última posição da EASLD e reafirmada pelas novas diretrizes é de não recomendar o uso das fitas reagentes para o diagnóstico rápido de PBE (3, 20).

Detecção de DNA bacteriano

As técnicas de biologia molecular têm sido cada vez mais utilizadas no diagnóstico de doenças infecciosas e

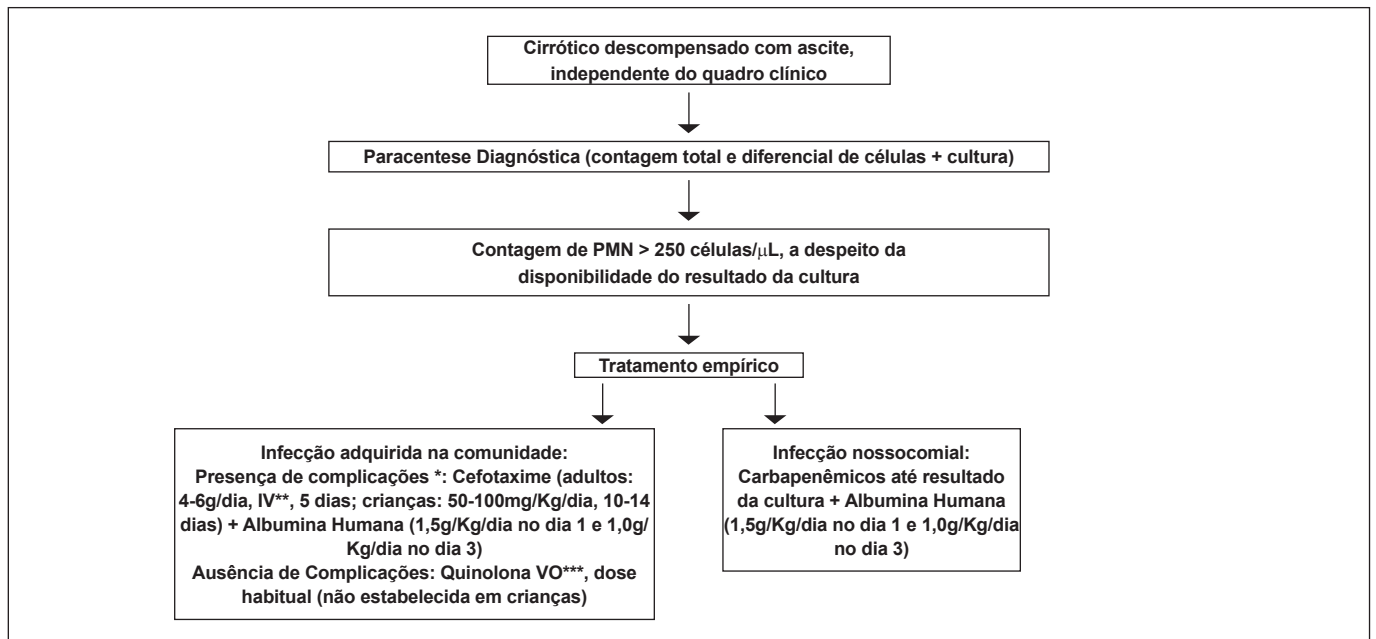


FIGURA 3 – Peritonite Bacteriana Espontânea – Conduta *choque séptico, hemorragia digestiva, íleo paralítico, encefalopatia hepática grave e/ou creatinina sérica > 3 mg/dL; **IV= intravenoso; VO= via oral

têm recebido particular atenção por sua capacidade de detecção e identificação de microrganismos não cultiváveis, de microrganismos com crescimento extremamente lento e de microrganismos que exigem meios de cultura especializados (26).

O DNA bacteriano foi detectado em ascites consideradas não infectadas (ascite cultura negativa, não neutrocítica) (27, 28), tendo sido recentemente demonstrado que estes resultados, a despeito de não diferenciarem colonização de infecção da ascite (27), estiveram fortemente associados à ativação de macrófagos peritonais e à produção local de citocinas inflamatórias (29). No modelo experimental de cirrose, fragmentos deste DNA estão presentes ao mesmo tempo na ascite, em diversos fluidos corporais e em linfonodos mesentéricos (30), evidenciando episódios de translocação bacteriana patológica. Outro dado que nos parece interessante é a demonstração de que a migração de PMN na ascite é mais pronunciada quando da presença de bactérias gram-negativas (31, 32).

Tratamento (Figura 3).

A sobrevida de um paciente com infecção da ascite depende de um alto grau de suspeição e da instituição pronta de tratamento, mesmo que empírico. Na população adulta, esta estratégia tem-se mostrado eficaz na redução da mortalidade relacionada a esta entidade (20). Não conhecemos estudos semelhantes em crianças.

Claramente há diferenças entre a PBE adquirida na comunidade e aquela nosocomial (3). Quando adquirida fora do ambiente hospitalar, o objetivo do tratamento empírico é cobrir os principais microrganismos implicados na patogênese da PBE, ou seja, gram-nega-

tivos entéricos e *Streptococcus pneumoniae*. Inicialmente, o recomendado era a associação de ampicilina com um aminoglicosídeo (33). Posteriormente, Felisart et al. demonstraram que cefotaxime era significativamente mais efetiva do que a combinação de ampicilina + tobramicina, sem causar nefrotoxicidade (34). Esse estudo estabeleceu o uso de cefotaxime como o tratamento empírico de escolha para ascite infectada (34). Esta cefalosporina, de terceira geração, tem excelente atividade contra enterobactérias (35, 36). A dose em adultos varia de 4 a 6 g/dia, sendo recomendado em pediatria, 50 a 100 mg/Kg/dia, devendo esta ser ajustada de acordo com a depuração da creatinina endógena, em pacientes com disfunção renal (36). Em pacientes adultos com PBE sem complicações (não associada a choque séptico, íleo paralítico, sangramento digestivo, encefalopatia hepática grave e/ou creatinina sérica > 3,0 mg/dL), o tratamento oral com quinolonas parece ser suficiente mas deverá ser reservado para locais onde a resistência de cepas de *E. coli* a esta classe de antibióticos é baixa (3).

Um estudo randomizado comparou cefotaxime e a combinação amoxicilina /clavulanato em 48 pacientes com cirrose e PBE: a resolução da infecção, a duração da hospitalização e as taxas de mortalidade foram semelhantes em ambos os grupos (37). Porém, o aumento da resistência dos inibidores das betalactamases limita o uso de amoxicilina/ clavulanato (3).

Quanto à duração do tratamento, o consenso atual sugere que infecções da ascite sejam tratadas por no mínimo 5 dias (4). Em pediatria, a literatura recomenda regimes mais longos, de 10 a 14 dias (38, 39).

O tratamento de PBE de origem nosocomial deve ter enfoque especial devido à crescente resistência a cefalos-

porinas de 3ª geração e quinolonas, que podem chegar a taxas de 23-44% e 38-50%, respectivamente (3). Além disso, são cada vez maiores as incidências de bactérias produtoras de betalactamases de espectro estendido (ESLB) e de bactérias gram-positivas multirresistentes, como *Enterococcus faecium* e *Staphylococcus aureus* meticilina-resistentes (MRSA). Conforme dados de algumas séries, a maioria dos pacientes com PBE causada por estes micro-organismos não responde ao tratamento com antibióticos empíricos de primeira linha e evolui para o óbito nos primeiros 5 dias após o diagnóstico (40). Desta maneira, pacientes cirróticos com PBE de possível origem nosocomial (hospitalização nos últimos 3 meses e/ou tratamento terapêutico ou profilático prévio para PBE) devem ser inicialmente tratados com carbapenêmicos, sendo este regime desescalonado o mais breve possível (3).

Aproximadamente um terço dos pacientes com PBE desenvolve hipovolemia e insuficiência renal, o que parece se configurar em um fator preditor de mortalidade (41, 42). Sort P et al., em um estudo prospectivo, randomizado, demonstraram que a infusão de albumina humana melhorou significativamente o prognóstico desses pacientes (43). A mortalidade hospitalar foi de 29% no grupo tratado exclusivamente com cefotaxime comparada com 10% no grupo que recebeu cefotaxime + 1,5 g/Kg de albumina nas primeiras 6 horas de tratamento seguido de 1 g/Kg no terceiro dia. (43) Os autores recomendam o uso de albumina no tratamento da PBE, tendo esta orientação sido reforçada no último consenso da EASLD (43, 44). Os efeitos da albumina nesta situação parecem estar relacionados à redução dos níveis de citocinas inflamatórias no plasma e na ascite de pacientes com PBE (45). Um óbice a esta abordagem, especialmente em países em desenvolvimento, é o alto custo da albumina. Estudo recente, no nosso meio, demonstrou que regimes com dose menores (1g/kg no primeiro dia e 0,5g/kg no terceiro) foram tão efetivos quanto o regime tradicional no que se refere à prevenção de disfunção renal e síndrome hepatorenal (46).

A paracentese deve ser repetida, dentro de 48 horas após iniciado o tratamento antimicrobiano da PBE, visando identificar precocemente situações de falha terapêutica. Recomenda-se reavaliar o tratamento na ausência de queda mínima de 25% na contagem de PMN da ascite. (20)

Prevenção da PBE

Os antibióticos orais têm sido recomendados para pacientes adultos com alto risco de desenvolverem PBE (aqueles em recuperação de um episódio de PBE, com sangramento digestivo e/ou aqueles com < 1,5 g/L de proteínas totais na ascite) (20). Especificamente em pacientes adultos com hemorragia digestiva, o uso de antibióticos profiláticos está relacionado com a diminuição significativa de novas infecções, a redução da mortalidade e a duração do tempo de hospitalização (47).

O uso de norfloxacin como profilaxia secundária está bem estabelecida na literatura (48). A utilização de ciprofloxacina (750mg; uma vez por semana) é recomendada por alguns (49), porém, uma crítica feita a esta conduta é a frequente indução de resistência antimicrobiana. No grupo de pacientes com hemorragia digestiva está indicado o uso de ceftriaxone intravenoso. (50)

Ainda é controversa a indicação de profilaxia primária para PBE em pacientes apenas com o critério de proteínas na ascite < 1,5mg/dl. Em estudo publicado por Terg et al., a profilaxia primária não atingiu significância estatística em prevenir PBE. (51) Já Fernandez et al (49) selecionaram pacientes com proteínas na ascite < 1,5mg/dl e mais um dos seguintes critérios: insuficiência hepática grave definida como escore de Child-Pugh ≥ 9 e bilirrubina sérica ≥ 3 mg/dl; ou disfunção renal definida como creatinina sérica $\geq 1,2$ mg/dl, uréia ≥ 25 mg/dL ou sódio sérico ≤ 130 mEq/l (49). Nestes pacientes considerados de alto risco, norfloxacin reduziu a probabilidade de PBE em 1 ano de 61% para 7% ($p < 0,001$) e aumentou a taxa de sobrevida em 1 ano de 48% para 60% ($p < 0,05$).

A despeito de não haver estudos relacionados à profilaxia da PBE em pediatria, é prática nossa, utilizar sulfametoxazol + trimetropim na dose de 5mg/kg de trimetropim 3 vezes por semana para pacientes com episódio prévio de PBE e que apresentem proteínas totais na ascite < 1,5 g/dL (dados não publicados).

Prognóstico da PBE

A PBE é uma situação clínica de importante gravidade com uma mortalidade geral de aproximadamente 40% (4, 52). A sobrevida em 1 ano é de 40% e em 2 anos de somente 20%, sendo esta ainda menor em adultos com escore Child-Pugh > 10. A taxa de recorrência em 1 ano é de aproximadamente 50% (4).

Na casuística brasileira de França et al., (53) a probabilidade cumulativa de sobrevida de pacientes com PBE tratados com ceftriaxone foi de aproximadamente 70% em 1 mês e 30% em 1 ano. Estiveram relacionados à sobrevida a resolução do episódio de PBE e os valores de INR inferiores a 2 (53).

Estamos conduzindo um estudo prospectivo com o objetivo de avaliar a sobrevida do fígado nativo em pacientes pediátricos um ano após o primeiro episódio de PBE. Foram estudados 24 episódios de PBE. Aproximadamente 93% dos pacientes perderam o seu fígado nativo, durante o período de observação do estudo (Figura 4), sugerindo que também no grupo pediátrico esta é uma situação associada a um prognóstico bastante reservado (dados não publicados).

Curiosamente, na população adulta, a existência de episódios prévios de PBE não parece influenciar a sobrevida de pacientes no período pós transplante.

No que se refere à infecção da ascite de uma maneira geral, os piores prognósticos parecem estar associados à aquisição de peritonite bacteriana secundária (54).

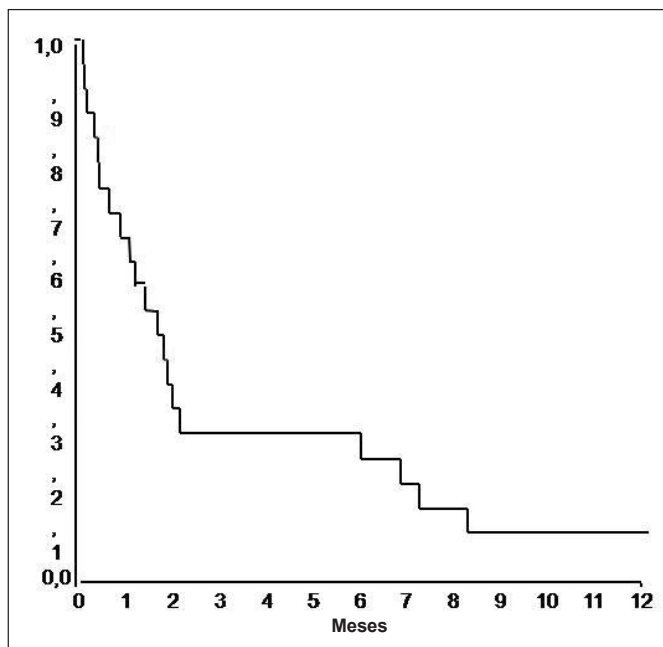


FIGURA 4 – Sobrevivência cumulativa do fígado nativo após primeiro Peritonite Bacteriana Espontânea em crianças e adolescentes – setor de Gastroenterologia Pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Relação estimada de 3:1 até 4:1. (1, 4, 5) O quadro clínico típico é de dor abdominal, massa em quadrante superior direito e icterícia (3). Diagnóstico pode ser feito utilizando ecografia abdominal, tomografia de abdome e colangiopressonância magnética. O diagnóstico de cisto de colédoco costuma ser realizado nos primeiros anos de vida, sendo que 60% são reconhecidos na primeira década (7) e menos de 20% após os vinte anos de idade. A apresentação na idade adulta é rara, sendo o achado relacionado a complicações do cisto. Tratamento consiste em ressecção cirúrgica do cisto, em virtude da alta taxa de transformação maligna (3-26%) dos cistos em colangiocarcinoma (8, 9).

COMENTÁRIOS FINAIS

A PBE é uma complicação grave da ascite, associada à elevada mortalidade inclusive na criança. Vários mecanismos patogênicos relacionados ao seu desenvolvimento têm emergido sendo a migração de bactérias da parede intestinal para os linfonodos mesentéricos e a circulação sistêmica (translocação bacteriana patológica), o mais relevante. A disseminação sistêmica destas bactérias parece estar diretamente relacionada a uma incapacidade de resposta imunológica local, a qual poderá ser geneticamente determinada. A presença de variantes do gene NOD2 em pacientes com cultura positiva da ascite, seja por PBE ou por BA, mas associado à maior mortalidade pode ser uma das respostas a alguns

dos questionamentos referentes ao tema: nos pacientes cirróticos com PBE, há algum outro determinante de sobrevida que não a instituição precoce e adequada do tratamento? Há um grupo de risco para o qual a profilaxia antibiótica deva ser mandatória?

Houve muitos avanços (Tabela 3) desde a primeira descrição do assunto por Cohn (55), mas este ainda é um tema intrigante para aqueles que fazem ciência e extremamente relevante para os que aplicam a ciência e se deparam com esta complicação à beira do leito.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tandon P, Garcia-Tsao G. Bacterial Infections, sepsis and multi-organ failure in cirrhosis. *Sem Liver Dis* 2008;28(1):26-42.
2. Arvaniti V, D'Amico G, Fede G et al. Infections in patients with cirrhosis increase mortality four-fold and should be used in determining prognosis. *Gastroenterology* 2010;139(4):1246-1256.
3. Wiest R, Krag A, Gerbes A. Spontaneous bacterial peritonitis: recent guidelines and beyond. *Gut* 2012;61:297-310.
4. Lata J, Stiburek O, Kopakova M. Spontaneous bacterial peritonitis: A severe complication of liver cirrhosis. *World Journal Gastroenterol* 2009;15(44):5505-5510.
5. Vieira SMG, Matte U, Kieling CO et al. Infected and Noninfected Ascites in Pediatric Patients. *JPGN*. 2005;40:289-294.
6. Haghighat M, Dehghani SM, Alborzi A et al. Organisms causing spontaneous bacterial peritonitis in children with liver disease and ascites in Southern Iran. *World J Gastroenterol*. 2006;12(36):5890-5892.
7. Wiest R, Garcia-Tsao G. Bacterial translocation (BT) in cirrhosis. *Hepatology*. 2005;41:422-33.
8. Almeida J et al. Gut flora and bacterial translocation in chronic liver disease. *World J Gastroenterol*. 2006;12(10):1493-1502.
9. Bellot P, Francés R, Such J. Translocación de productos de origen bacteriano em la cirrosis. *Gastroenterol Hepatol*. 2008;31(8):508-14.
10. Bauer TM, Steinbruckner B, Brinkmann FE et al. Small intestinal bacterial overgrowth in patients with cirrhosis: prevalence and relation with spontaneous bacterial peritonitis. *Am J Gastroenterol*. 2001;96:2962-7.
11. Guarner C, Runyon BA, Young S et al. Intestinal bacterial overgrowth and bacterial translocation in cirrhotic rats with ascites. *J Hepatol*. 1997;26:1372-8.
12. Chiva M, Guarner C, Peralta C et al. Intestinal mucosal oxidative damage and bacterial translocation in cirrhotic rats. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2003;15:145-50.
13. Ramachandran A, Prabhu R, Thomas S, et al. Intestinal mucosal alterations in experimental cirrhosis in the rat: role of oxygen free radicals. *Hepatology*. 2002;35:622-9.
14. Jones MP, Wessinger S. Small intestinal motility. *Curr Opin Gastroenterol*. 2005;21(2):141-6.
15. Lata J, Jurankova J, Kopacova M, Vitek P. Probiotics in hepatology. *World J Gastroenterol*. 2011;17(24):2890-2896.
16. Zimmer V, Lammert F. Genetics in liver disease: new concepts. *Curr Opin Gastroenterol*. 2011;27:231-239.
17. Appenrodt B, Sauerbruch T. Susceptibility to spontaneous bacterial peritonitis: are genetics the future? *Liver International*. 2012;32(2):177-178.
18. Tsianos EV, Katsanos KH, Tsianos VE. NOD2 and Crohn's Disease. *World J Gastroenterol*. 2012;18(2):105-118.

TABELA 3 – Peritonite Bacteriana Espontânea – Novas Perspectivas

- 1) A translocação bacteriana patológica está diretamente envolvida na patogênese da PBE.
- 2) Mutações em variantes do gene NOD2 podem contribuir para a ocorrência de translocação bacteriana e, conseqüentemente, de PBE.
- 3) Na escolha do antimicrobiano a ser utilizado no tratamento empírico da PBE é de extrema importância definir a origem da infecção: adquirida na comunidade ou nosocomial.
- 4) O uso de doses menores do que a usual de albumina humana no tratamento adjuvante da PBE mostrou-se efetivo em publicação recente.

19. Bruns T, Peter J, Reuken PA, Grabe DH, Schuldes SR, Brenmoehl J, Schölmerich J, Wiest R, Stallmach A. NOD2 gene variants are a risk factor for culture-positive spontaneous bacterial peritonitis and monomicrobial bacterascites in cirrhosis. *Liver Int.* 2012;32(2):223-230.
20. EASLD. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol.* 2010;53:397-417.
21. Runnyon B. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: na update. *Hepatology.* 2009;49(6):2087-2107.
22. Angeloni S, Nicolini G, Merli M et al. Validation of automated blood cell counter for the determination of polymorphonuclear cell count in the ascitic fluid of cirrhotic patients with or without spontaneous bacterial peritonitis. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:1844-8.
23. Cereto F, Genesca J, Segura R. Validation of automated blood cell counters for the diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis. *Am J Gastroenterol.* 2004;99:1400.
24. Castellote J, Girbau A, Maisterra S et al. Spontaneous bacterial peritonitis and bacterascites prevalence in asymptomatic cirrhotic outpatients undergoing large-volume paracentesis. *Gastroenterol Hepatol.* 2008 ;23(2):256-9.
25. Nosbaum JB, Cadranel J-F, Nahon P et al. Diagnostic Accuracy of the Multistix 8 SG Reagent Strip in Diagnosis of Spontaneous Bacterial Peritonitis. *Hepatology.* 2007;45:1275-1281.
26. Rantakokko-Javala K, Nikkari S, Javala J et al. Direct amplification of rRNA genes in diagnosis of bacterial infections. *J Clin Microbiol.* 2000;38:32-39.
27. Harris KA, Hartley JC. Development of broad-range 16S rRNA PCR for use in the routine diagnostic clinical microbiology service. *J Med Microbiol.* 2003;52(Pt 8):685-691.
28. Such J, Francés R, Muñoz C, Zapater P, Casellas JA, Cifuentes A et al. Detection and identification of bacterial DNA in patients with cirrhosis and culture-negative, nonneutrocytic ascites. *Hepatology* 2002;36:135-416.
29. Vieira S, Silveira T, Matte U et al. Amplification of bacterial DNA not distinguish patient with ascites fluid infection from those colonized by bacteria. *JPGN.* 2007;44:603-607.
30. Francés R, Zapater P, González-Navajas JM et al. Bacterial DNA in patients with cirrhosis and noninfected ascites mimics the soluble immune response established in patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology.* 2008;47:978-985.
31. Guarner C, González-Navajas JM, Sánchez E, Soriano G, Francés R, Chiva M et al. The detection of bacterial DNA in blood of rats with CCl4-induced cirrhosis with ascites represents episodes of bacterial translocation. *Hepatology.* 2006;44:633-9.
32. Gonzalez-Navajas JM, Bellot P, Frances R et al. Presence of bacterial-DNA in cirrhosis identifies a subgroup of patients with marked inflammatory response not related to endotoxin. *J Hepatol.* 2008;48:61-7.
33. Garcia-Tsao G. Treatment of spontaneous bacterial peritonitis. In: Arroyo V, Bosch J, Bruix J, Ginés P, Navasa M, Rodés J (eds). *Therapy in hepatology.* Medicina stm, Barcelona-Espanha; 2001:59-63.
34. Felisart G, Rimola A, Arroyo V et al. Cefotaxime is more effective than is ampicillin-tobramycin in cirrhotics with severe infections. *Hepatology.* 1985;5:457-462.
35. Dalmau D, Layrargues GP, Fenyves D et al. Cefotaxime, Desacetyl-Cefotaxime, and Bacterial Activity in Spontaneous Bacterial Peritonitis. *The Journal of Infectious Disease.* 1999;180:1597-602.
36. Mandell GL, Petri Jr AW. Antimicrobial agents: penicillins, cephalosporins and other b-lactam antibiotics. In: Goodman Gilman A, Molinoff PB, Ruddon RW, Hardman JK, Linbird LE, eds. *The pharmacological basis of therapeutics.* Coopright. New York-USA; 1996:1073-1102.
37. Ricart E, Soriano G, Novella M, Ortiz et al. Amoxicillin-clavulanic acid versus cefotaxime in the therapy of bacterial infections in cirrhotic patients. *J Hepatol.* 2000;32: 596-602.
38. Balistreri WF. Liver disease in infancy and childhood. In: Schiff ER; Sorrel MF, Maddrey WC, eds. *Diseases of the liver.* Philadelphia: Lippincott-Raven. 1999:1357-1514
39. Yachha S, Khanna V. Ascites in childhood liver disease. *Indian J of Pediatr.* 2006;73(9)819-824.
40. Umgelter A, Reindl W, Miedaner M, et al. Failure of current antibiotic first-line regimens and mortality in hospitalized patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Infection.* 2009;37:2-8.
41. Ruiz-del-Arbol L, Urman J, Fernández J et al. Systemic, renal, and hepatic hemodynamic derangement in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology.* 2003;38(5):1210-8.
42. Jalan R, Schnurr K, Mookerjee RP, Sen S et al. Alterations in the functional capacity of albumin in patients with decompensated cirrhosis is associated with increased mortality. *Hepatology* 2009;50(2):555-64.
43. Sort P, Navasa M, Arroyo V et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med.* 1999;341:403-409.
44. Almdal, TP & Skinhoj, P. Spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: incidence, diagnosis, and prognosis. *Scand. J. Gastroenterol.* 1977;22:295-300.
45. Chen TA, Tsao YC, Chen A et al. 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.
46. de Araujo A, de Barros Lopes A, Rossi G, et al. Low-dose albumin in the treatment of spontaneous bacterial peritonitis: should we change the standard treatment? *Gut.* 2012 Jan 3. [Epub ahead of print].
47. Chavez-Tapia NC, Barrientos-Gutierrez T, Tellez-Avila FI et al. Antibiotic prophylaxis for cirrhotic patients with upper gastrointestinal bleeding. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Sep 8;(9):CD002907.
48. Gines 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;12:716-24.
49. Fernandez J, Navasa M, Planas R, et al. Primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis delays hepatorenal syndrome and improves survival in cirrhosis. *Gastroenterology* 2007;133:818-24.
50. Fernandez J, Ruiz d A, Gomez C et al. Norfloxacin VS ceftriaxone in the prophylaxis of infection in patients with advanced cirrhosis and hemorrhage. *Gastroenterology.* 2006;131:1049-56.
51. Terg R, Fassio E, Guevara M, et al. Ciprofloxacin in primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a randomized, placebo-controlled study. *J Hepatol.* 2008;48:774-9.
52. Khan J, Pikkariainen P, Karvonen AL et al. Ascites: aetiology, mortality and the prevalence of spontaneous bacterial peritonitis. *Scand J Gastroenterol.* 2009;44(8):970-4.
53. França, AVC, De Souza, JB, Moreira Silva C, Cotrim ES. Long-term Prognosis of Cirrhosis After Spontaneous Bacterial Peritonitis Treated With Ceftriaxone. *J Clin Gastroenterol.* 2001;33(4):295-298.
54. Soriano G, Castellote J, Alvarez C et al. Secondary bacterial peritonitis in cirrhosis: a retrospective study of clinical and analytical characteristics, diagnosis and management. *J Hepatol.* 2010;52(1):39-44.
55. Conn HO. Spontaneous peritonitis and bacteremia in Lannaec cirrhosis caused by enteric organism. *Ann Inter Med.* 1964(60):568.

✉ Endereço para correspondência

Sandra Maria Gonçalves Vieira

Cel Lucas de Oliveira, 2075/404

90460-001 – Porto Alegre, RS – Brasil

☎ (51) 3359-8293 / (51) 3333-6751 / (51) 9839-4520

✉ svieira.gastroped@gmail.com

Recebido: 6/4/2012 – Aprovado: 7/4/2012