

Valdinélia Bomfim Barban Sposeto

**Análise dos fatores de risco para peritonite bacteriana espontânea em
pacientes cirróticos e do perfil da flora infectante com o uso de
antibióticos profiláticos**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Mestre em Ciências

Área de concentração: Gastroenterologia Clínica

Orientador: Dr. Alberto Queiroz Farias

São Paulo

2009

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Sposeto, Valdinélia Bomfim Barban

Análise dos fatores de risco para peritonite bacteriana espontânea em pacientes cirróticos e do perfil da flora infectante com o uso de antibióticos profiláticos / Valdinélia Bomfim Barban Sposeto. -- São Paulo, 2009.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Departamento de Gastroenterologia.

Área de concentração: Gastroenterologia Clínica.

Orientador: Alberto Queiroz Farias.

Descritores: 1.Cirrose hepática/complicações 2.Peritonite 3.Fatores de risco 4.Líquido ascítico/microbiologia 5.Antibioticoprofilaxia 6.Índice de gravidade de doença 7.Sódio/uso diagnóstico

USP/FM/SBD-103/09

Dedico este trabalho,

Aos meus pais, Edvaldo e Hélia, pelo estímulo, amor e apoio incondicionais na realização dos meus projetos de vida.

Aos meus irmãos, Edvaldo, Elyvaldo e Valdélia, pela companhia e segurança na nossa caminhada.

Ao meu marido, Rafael, por seu amor, amizade, companheirismo e paciência nas etapas difíceis.

Agradecimentos

Agradeço aos professores, colegas de trabalho, funcionários e amigos do Departamento de Gastroenterologia, pelo auxílio e sugestões à nossa pesquisa. Em especial, agradeço às seguintes pessoas:

Ao Dr. Alberto Farias, pela sua amizade e ensinamentos em hepatologia, pela participação ativa em todas as fases deste projeto, pela sua visão e sabedoria nos questionamentos, pelo estímulo à formação de pesquisadores em Gastroenterologia.

Ao Prof. Dr. Flair José Carrilho, por sua atuação na criação de um ambiente de trabalho produtivo para a Pós-graduação e em particular, por ter conseguido a bolsa de estudos que me permitiu uma maior dedicação ao programa.

À amiga sempre presente, Dra. Evandra Rocha, além do auxílio nas planilhas deste trabalho, agradeço pela sua companhia, humor e participação na minha vida.

Aos amigos do ambulatório de Hepatologia de Transplante, Doutores Fábio Kassab, Walnei Fernandes Barbosa, Aline Lopes Chagas, Fabrício Guimarães, Andréia Evangelista, Thaysa Moreira e Priscila Nespoli pelo apoio, entusiasmo e prazer da convivência.

Aos colegas e amigos Doutores Guilherme Felga, Erika Bertges e Wanda Regina Caly, pelo auxílio na coleta e análise dos resultados das paracenteses.

Às Biologistas do laboratório da disciplina de Cirurgia Experimental da Faculdade de Medicina, pelo fornecimento das fichas com análises clínicas, em especial, a Ana Lúcia Bernardes e Alcione Sanches de Alexandre.

Ao Prof. Dr. Telésphoro Bacchella, por ter apoiado a idéia do projeto.

A Silvana Guido, Natali, Isabel e Sérgio, pela ajuda com os prontuários médicos.

Às enfermeiras do Ambulatório de Hepatologia e Transplantes, Adriana Cortez Rizzon, Karina Tiemi Osaki e Valdecy Miranda, pelo auxílio no encaminhamento das fichas clínicas.

À enfermeira Sylvia Assumpção, às auxiliares de enfermagem, Rosana Ismael (*in memoriam*) e Elisângela, pela amizade e carinho no dia-a-dia da enfermaria.

Ao estatístico Demerson Polli, pela ajuda e paciência com análise dos dados e na escrita do relatório estatístico.

Aos Doutores Edson Abdala, Suzane Kioko Ono-Nita e Tomás Rodrigues Navarro pelas sugestões à época do exame de qualificação, que contribuíram para o formato atual do trabalho.

Aos professores e assistentes da Disciplina de Gastroenterologia, Profs. Drs. Dulce Reis Guarita, Eduardo Luiz Rachid Cançado, Aytan Miranda Sypahi, Adérson Mourão Cintra Damião, Cláudia Marques de Oliveira, Denise Paranaguá Vezozzo, Jaime Natan Eisig, Ricardo Barbuti, pela participação na minha formação como especialista e ensinamentos na carreira médica.

A Cláudia Arruda, Fátima Gomes e Fabiana Bispo, pelo apoio e colaboração nos projetos da Pós-graduação.

À Alves de Queiroz Family Fund for Research (Projeto Hepatites/Câncer), pelo auxílio financeiro à realização desta pesquisa.

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento da publicação:

Referências: adaptado de *International Comitte of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Júlia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2^a. Ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*

Sumário

Lista de abreviaturas

Lista de tabelas

Lista de figuras

Resumo

Summary

1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1. Conceitos e fisiopatologia.....	1
1.2. Epidemiologia.....	4
1.3. Diagnóstico.....	5
1.4. Microbiologia.....	6
1.5. Fatores de risco para peritonite bacteriana espontânea.....	7
2. OBJETIVOS.....	13
3. PACIENTES E MÉTODOS.....	14
3.1. Pacientes.....	14
3.2. Métodos.....	16
3.3. Análise estatística.....	19
3.4. Aspectos éticos.....	20
4. RESULTADOS.....	21
5. DISCUSSÃO.....	38
6. CONCLUSÕES.....	47
7. ANEXOS.....	49
8. REFERÊNCIAS.....	52

LISTA DE ABREVIATURAS

PBE	Peritonite Bacteriana Espontânea
PMN	leucócitos polimorfonucleares
cel/mm ³	células por milímetro cúbico
MELD	“Model of End-stage Liver Disease”
MELD- Na	“Model of End-stage Liver Disease”- sódio
AST	Aspartato aminotransferase
ALT	Alanina aminotransferase
INR	“international normalized ratio”

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Etiologia da cirrose hepática dos pacientes submetidos a paracentese no Serviço de Gastroenterologia e Transplante de Fígado do HCFMUSP de 2005 a 2007.....	22
Tabela 2 - Parâmetros bioquímicos nos grupos com e sem PBE.....	24
Tabela 3 - Frequência do uso de betabloqueador nos grupos com e sem PBE.....	25
Tabela 4 - Resposta hemodinâmica ao uso de betabloqueador nos grupos com e sem PBE.....	25
Tabela 5 - Frequência de HDA recente nos grupos com e sem PBE.....	26
Tabela 6 - Frequência de tratamento endoscópico com esclerose de varizes de esôfago nos grupos com e sem PBE.....	26
Tabela 7 - Frequência de uso de sondagem vesical de permanência nos grupos com e sem PBE.....	26
Tabela 8 - Frequência de cateterismo venoso nos grupos com e sem PBE.....	27
Tabela 9 - Frequência de choque hipovolêmico nos grupos com e sem PBE.....	27
Tabela 10 - Frequência das classes Child B ou C nos grupos com e sem PBE.....	28
Tabela 11 - Frequência de infecções associadas nos grupos com e sem PBE.....	30
Tabela 12 - Frequência de uso de antibióticos profiláticos nos grupos com e sem PBE.....	31
Tabela 13 - Profilaxia com antibióticos nos grupos com e sem PBE.....	32
Tabela 14 - Uso de quinolonas nos grupos com e sem PBE.....	33

Tabela 15 - Frequência de outros fatores de risco nos grupos com e sem PBE.....	33
Tabela 16 - Frequência de cultura positiva nos grupos com e sem PBE....	34
Tabela 17 - Frequência de bactérias Gram-negativas nos grupos com e sem PBE e cultura positiva.....	35
Tabela 18 - Uso de quinolona profilática no grupo com PBE e perfil microbiano na cultura de líquido ascítico.....	35
Tabela 19 - Microorganismos isolados nas culturas e antibiograma do grupo com PBE.....	37

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Algoritmo de paracenteses e pacientes avaliados.....	15
Figura 2 - Frequência de PBE com cultura positiva e negativa.....	23
Figura 3 - Profilaxia com antibióticos nos grupos com e sem PBE.....	31

RESUMO

Sposeto, VBB. **Análise dos fatores de risco para peritonite bacteriana espontânea em pacientes cirróticos e do perfil da flora infectante com o uso de antibióticos profiláticos** [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 2009. 63p.

INTRODUÇÃO: A realização de procedimentos invasivos e o comprometimento da função hepática têm sido apontados como importantes fatores predisponentes à peritonite bacteriana primária (PBE) em pacientes cirróticos. Apesar das bactérias gram-negativas ainda serem os agentes mais freqüentemente isolados, a incidência de infecção por bactérias gram positivas tem aumentado. **OBJETIVOS:** Analisar os fatores de risco para PBE em pacientes cirróticos e relacionar o perfil da flora infectante do líquido ascítico com o uso de antibióticos. **MÉTODOS:** Estudo retrospectivo de resultados de 1.114 paracenteses realizadas em 348 pacientes no período de 2005 a 2007 no Departamento de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo. Foram definidos dois grupos: com e sem PBE, segundo resultado da leucometria do líquido ascítico. Os seguintes fatores foram analisados: aspartato aminotransferase (AST); alanina aminotransferase (ALT); bilirrubinas totais; INR; creatinina; uso do propranolol e sua resposta hemodinâmica; antecedente de hemorragia digestiva alta; choque hipovolêmico; tratamento endoscópico de varizes de esôfago; sondagem vesical; cateteres intravenosos; gravidade da doença hepática (escores de Child-Pugh, MELD e MELD-Na); infecções associadas e o perfil da flora

infectante, segundo o uso de antibióticos. RESULTADOS: 852 paracenteses em 303 pacientes foram incluídas. A etiologia mais freqüente da cirrose hepática foi hepatite crônica C (25,4%), seguida por álcool (24,1%). O diagnóstico de PBE foi estabelecido em 82 (9,6%) paracenteses, 27 (33%) da forma clássica e 55 (67%) com cultura negativa. No grupo com PBE, observamos níveis mais elevados de bilirrubinas totais e INR ($p < 0,0001$ e $p = 0,0016$, respectivamente). Não houve diferença entre os grupos, quanto ao uso de betabloqueadores e risco de PBE (32,9% *versus* 37,3%, $p = 0,533$) e a resposta hemodinâmica ao propranolol (68,2% *versus* 70%, $p = 1,00$), assim como em relação às seguintes variáveis: hemorragia digestiva alta (6,1% *versus* 2,5%, $p = 0,074$), escleroterapia endoscópica (2,4% *versus* 0,8%, $p = 0,178$), sondagem vesical (4,9% *versus* 2,3%, $p = 0,138$), cateterismo venoso (2,4% *versus* 1,7%, $p = 0,649$). O grupo com PBE apresentou maior percentual de pacientes Child C, 51% *versus* 37%, ($p = 0,022$) e maior frequência de choque hipovolêmico 2,5% *versus* 0,3% ($p = 0,0484$). Não houve diferença quanto às infecções associadas ($p = 1,00$). No grupo com PBE, as bactérias gram-positivas foram isoladas em 55,6% e as gram-negativas em 44,4% ($p = 0,3848$). Não houve relação entre a presença de infecção por gram positivos e o uso de quinolonas ($p = 1,00$). O aumento de um ponto no escore MELD aumentou o risco de infecção em 1,059 vezes [IC 95% : 1,0266; 1,0930] ou 6%. Não houve diferença no risco de PBE quando analisamos faixas de valores do MELD. O aumento de um ponto no MELD-Na aumentou o risco de infecção em 1,0283 vezes [IC 95%: 1,0073; 1,0497] ou 2,8%. Entretanto, o aumento de um ponto de MELD-Na na faixa entre 6 e 15 aumentou a probabilidade de infecção em 1,3371 vezes [IC 95%: 1,0230; 1,7476], entre 16

e 24 aumentou em 3,2371 vezes [IC 95%: 0,1958; 53,5291] e acima de 24 pontos em 14,2663 vezes [IC 95%: 1,2441; 163,5990]. CONCLUSÕES: Pacientes com PBE apresentaram níveis mais elevados das bilirrubinas e de INR, maior frequência de choque hipovolêmico e maior gravidade da cirrose hepática, avaliada pelos escores Child-Pugh, MELD e MELD-Na, sendo o declínio da função hepática, o principal fator de risco para desenvolvimento de PBE. O uso de betabloqueadores e a resposta hemodinâmica ao propranolol não foram associados à proteção contra PBE. O MELD-Na discriminou o risco de infecção em faixas de pontuação e de gravidade. Não houve diferença significativa na frequência de infecção por bactérias gram positivas e gram negativas nos pacientes com PBE. Não observamos relação entre a frequência de infecção por gram positivos e uso de quinolonas.

Descritores: 1. Cirrose hepática/complicações. 2. Peritonite. 3. Fatores de risco. 4. Líquido ascítico/microbiologia. 5. Antibioticoprofilaxia. 6. Índice de gravidade de doença. 7. Sódio/uso diagnóstico.

SUMMARY

Sposeto,VBB. **Analysis of risk factors for spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients and the ascitic fluid microbiology with use of prophylactic antibiotics** [thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 2009. 63p.

INTRODUCTION: Invasive procedures and the decline of the liver function have been considered predisposing factors for spontaneous bacterial peritonitis (SBP) in cirrhotic patients. In spite of the predominance of gram negative, the incidence of gram positive agents is increasing in literature. **OBJECTIVES:** To analyze the risk factors for SBP in cirrhotic patients and to assess if there is increase in the frequency of infection by gram positive agents, according to the use of antibiotics. **METHODS:** In this retrospective study, the results of 1.114 paracentesis carried out in 348 patients from 2005 to 2007 in the Department of Gastroenterology of the University of São Paulo were enrolled. According to the result of ascitic fluid leucometry, two groups were formed: with and without SBP. The following factors were assessed: aspartate aminotransferase; alanine aminotransferase; bilirubin; INR; creatinine; use of propranolol and hemodynamic response; previous gastrointestinal hemorrhage; hypovolemic shock; endoscopic therapy of esophageal varices; vesical catheter, indwelling vascular catheter, severity of the underlying liver disease (scores Child-Pugh, MELD and MELD-Na); concurrent bacterial infections and the frequency of gram positive bacteria according to the use of antibiotics. **RESULTS:** 852

paracentesis performed in 303 patients were included. The most prevalent etiology of cirrhosis was hepatitis C virus infection (25.4%), followed by alcoholic (24.1%). The diagnosis of SBP was established in 82 (9.6%) paracentesis, 27 (33%) of them were classical SBP and 55 (67%) were negative-culture SBP. In the SBP group, we found higher levels of bilirubin and more enlarged INR ($p < 0.0001$ e $p = 0.0016$, respectively). There was no difference between the groups regarding the risk of SBP and the use of betablockers (32.9% *versus* 37.3%, $p = 0.533$) or hemodynamic response to propranolol therapy (68.2% *versus* 70%, $p = 1.00$). The following parameters did not reach statistical significance: gastrointestinal bleeding (6.1% *versus* 2.5%, $p = 0.074$), endoscopic sclerotherapy of varices (2.4% *versus* 0.8%, $p = 0.78$), vesical catheters (4.9% *versus* 2.3%, $p = 0.138$), vascular catheters (2.4% *versus* 1.7%, $p = 0.649$). The SBP group had a higher frequency of Child C status patients, 51% *versus* 37%, ($p = 0.022$) and higher frequency of hypovolemic shock 2.5% *versus* 0.3% ($p = 0.0484$). There was no difference in the frequency of SBP in patients with or without concurrent bacterial infections ($p = 1.00$). In the SBP group, gram positive staining bacteria were found in 55.6% and gram negative in 44.4% ($p = 0.3848$). We found no relationship between gram positive bacteria infection and the use of quinolones ($p = 1.00$). Every single point increased in the MELD score increased the risk of SBP in 1.059 times [95% IC: 1.0266; 1.0930] or by 6%. There was no significant difference in the odds ratio for SBP according to the stratification of MELD values. Every single point increased in the MELD-Na increased the risk of infection in 1.0283 times [95% IC: 1.0073; 1.0497] or 2.8%. Nevertheless, every point increased in the MELD-Na between 6 and 15 increased the probability of infection in 1.3371 times [95%

IC: 1.0230; 1.7476], between 16 and 24 in 3.2371 times [95% IC: 0.1958; 53.5291] and higher than 24 points in 14.2663 times [95% IC: 1.2441; 163.5990]. CONCLUSIONS: Patients with SBP had higher levels of bilirubin and INR, higher frequency of hypovolemic shock and more severe underlying liver cirrhosis, as assessed by the Child-Pugh score, MELD and MELD-Na, indicating that the decline of the liver function is the main risk factor for developing SBP in cirrhosis. The use of betablockers and the hemodynamic response to propranolol were not associated to protection against developing SBP. The odds ratios for developing SBP increased according to the stratification of MELD-Na values, but not according to MELD stratification. There was no significant difference in the frequency of gram positive and gram negative infections in patients with SBP. The use of quinolones was not associated with increased frequency of gram positive infections in this series.

Descriptors: 1. Liver cirrhosis/complications. 2. Peritonitis. 3. Risk factors. 4. Ascitic fluid/microbiology. 5. Antibiotic prophylaxis. 6. Severity of illness index. 7. Sodium/diagnostic use.

INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

1.1. Conceitos e fisiopatologia

A ascite é uma complicação freqüente da cirrose hepática e está relacionada à hipertensão portal.^{1,2} O curso clínico é altamente variável, alguns pacientes evoluem com piora progressiva da função hepática e renal em curto período de tempo, enquanto outros evoluem de forma mais benigna, com melhores índices de sobrevida.¹⁻³ Após o início da ascite, 30% a 50% dos pacientes morrerão em um ano e 60% a 80% em cinco anos.⁴ A ocorrência de ascite refratária tem um valor prognóstico superior às demais variáveis, com sobrevida média em um ano, menor que 50%.⁵

A patogênese da ascite, segundo a hipótese mais aceita atualmente, é explicada pela vasodilatação arterial periférica, com a conseqüente redução no volume arterial efetivo e subseqüente ativação dos mediadores sistêmicos para retenção de sódio e água.^{6,7} Estes mediadores incluem o sistema renina-angiotensina-aldosterona, o sistema nervoso simpático e o hormônio antidiurético.⁷ A circulação renal é particularmente sensível à vasoconstricção mediada pela angiotensina II, que leva a uma redução na perfusão renal e no índice de filtração glomerular.⁸ Após o desenvolvimento da hipertensão portal, há um aumento na produção de vasodilatadores locais como o óxido nítrico, levando à vasodilatação esplâncnica.⁶ Esta vasodilatação promove uma redistribuição sanguínea com diminuição do volume sanguíneo efetivo que é

inicialmente compensado por um estado circulatório hiperdinâmico com aumento do débito, da frequência cardíaca e do volume plasmático.⁶ Com a evolução da doença, a vasodilatação arterial é pronunciada de tal forma que leva à diminuição acentuada do volume sanguíneo efetivo, com conseqüente queda da pressão arterial, fato este que leva à estimulação de barorreceptores centrais (circulação cárdio-pulmonar e aórtica) e conseqüente ativação do sistema nervoso simpático, do sistema renina-angiotensina e liberação de hormônio antidiurético.⁶⁻⁹ Nesse momento, norepinefrina, angiotensina II e aldosterona são produzidas para manter a pressão arterial em níveis normais, resultando em retenção de sódio e água.⁶⁻⁹ A combinação de hipertensão portal com a vasodilatação esplâncnica altera tanto a pressão quanto a permeabilidade capilar intestinal, facilitando o acúmulo de líquido no espaço intersticial e na cavidade peritoneal. A ascite se forma quando a produção de linfa é maior que a capacidade de drenagem pelos vasos linfáticos. Com a progressão da doença, há uma diminuição da excreção renal de água livre e vasoconstrição renal, resultando em hiponatremia dilucional e síndrome hepato-renal, respectivamente.⁶⁻⁹ Assim, o paciente com cirrose hepática e ascite apresenta uma precária compensação hemodinâmica e se ocorrer exposição a outros fatores agressores, tais como, hemorragia gastrointestinal, drogas nefrotóxicas ou infecção sistêmica, pode-se desencadear uma piora da função renal e síndrome hépato-renal.⁶⁻⁹

A peritonite bacteriana espontânea (PBE) é uma infecção bacteriana do líquido ascítico, ocorrendo na ausência de causas primárias relacionadas

ao peritônio e tecidos adjacentes.^{10,11} É uma complicação comum e grave nos pacientes cirróticos com ascite.^{10,12}

Os mecanismos que favorecem a contaminação bacteriana do líquido ascítico não estão totalmente esclarecidos, mas incluem a presença de bacteremia, supercrescimento bacteriano intestinal, aumento da permeabilidade intestinal e translocação bacteriana do trato digestivo.¹³⁻¹⁵ Observou-se que o supercrescimento bacteriano intestinal está presente em 30% dos cirróticos, chegando a 48% naqueles com pior função hepática, estágio Child-Pugh C.¹⁵ No modelo animal de cirrose e hipertensão portal observam-se anormalidades intestinais estruturais e funcionais, tais como, congestão vascular, edema, alargamento do espaço interepitelial celular, menor número e tamanho das vilosidades e maior ocorrência de endotoxemia, que favorecem o aumento da permeabilidade intestinal e facilitam a translocação bacteriana.¹⁶⁻²⁰ No entanto, os estudos realizados em humanos, apresentam resultados contraditórios quanto ao aumento da permeabilidade intestinal.²¹⁻²⁴ A motilidade intestinal está reduzida, com prolongamento do trânsito intestinal principalmente às custas de uma disfunção do intestino delgado.²⁵ Por definição, translocação bacteriana é a passagem de bactérias viáveis ou seus produtos (lipopolissacarídeos, endotoxinas) através da mucosa epitelial, lâmina própria até os linfonodos mesentéricos e outros tecidos, sendo favorecida pela diminuição da motilidade gastrointestinal.²⁶ No homem, a sua incidência é variável, porém, em ratos cirróticos com ascite é estimada entre 45% e 78%.²⁷ Em condições normais, os linfonodos mesentéricos deveriam ser capazes de eliminar tais

bactérias; no entanto a atividade funcional dos macrófagos intestinais apresenta-se reduzida na cirrose hepática.²⁸ Desta forma, as bactérias podem escapar dos linfonodos e atingir a corrente sanguínea, desencadeando uma resposta inflamatória sistêmica mediada pelo sistema imune.²⁹⁻³¹ A quimiotaxia, a atividade bactericida e a fagocitose dos leucócitos poliformonucleares (PMN) de pacientes cirróticos são anormais, bem como a atividade dos macrófagos e do sistema retículo-endotelial.³² Este déficit de função é extensivo aos leucócitos PMN, aos macrófagos e à via alternativa do sistema de complemento, presentes no líquido ascítico, com conseqüente redução na atividade opsônica.^{33,34}

1.2. Epidemiologia

Um dos primeiros relatos de PBE foi realizado por Caroli e Platteborse, na década de 50, que observaram dentre 15 pacientes cirróticos com bacteremia por *Escherichia coli*, cinco deles apresentavam peritonite.¹⁰ Na literatura médica inglesa, o termo peritonite bacteriana espontânea foi primeiramente utilizado em 1964, em um artigo de Harold Conn, que descrevia seis episódios de PBE em cinco pacientes cirróticos.¹¹

A prevalência de PBE nos cirróticos com ascite é de 10% a 30%, sendo o percentual maior nos pacientes hospitalizados.^{35,36} Arroyo, em estudo prospectivo com duração de dois anos, observou que PBE foi a infecção bacteriana mais freqüente à admissão e durante a hospitalização dos pacientes cirróticos (138 de 572 [24%]).³⁷ Em nosso meio, os achados

são semelhantes à literatura internacional, em que a PBE é a infecção bacteriana mais freqüente (31%) nos pacientes cirróticos internados.³⁸ A prevalência parece ser bem menor (3,5%) nos pacientes ambulatoriais assintomáticos, que foram submetidos à paracentese terapêutica, além de apresentarem uma evolução clínica mais favorável quando comparados aos pacientes hospitalizados.³⁹

1.3. Diagnóstico

Na maioria dos casos o quadro clínico apresenta-se de forma insidiosa, alguns pacientes podem desenvolver apenas febre e/ou dor abdominal, sintomas gastrointestinais inespecíficos, além de encefalopatia hepática ou piora da função hepática e renal. O diagnóstico precoce é importante para o seu tratamento imediato, considerando os altos índices de mortalidade, entre 20% e 40%, valores da mesma magnitude dos descritos na hemorragia digestiva varicosa.⁴⁰

Segundo o Clube Internacional de Ascite, a realização da paracentese diagnóstica em pacientes com cirrose deve ser considerada nas seguintes situações: 1) ascite à admissão hospitalar; 2) internados que desenvolvam sinais de sepse, encefalopatia hepática, disfunção renal ou alteração da motilidade gastrointestinal; 3) todos os que se apresentam com ascite e hemorragia gastrointestinal.^{10,41,42}

O estudo do líquido ascítico para diagnóstico de PBE é baseado na contagem dos leucócitos PMN e na cultura. Leucometria do líquido ascítico

superior a 250 PMN/mm³ é considerada diagnóstica. A combinação dos resultados da leucometria e da cultura permite a definição de cinco grupos: 1) PBE clássica (PMN > 250 cel/mm³ e cultura positiva para um agente); 2) PBE com cultura negativa (PMN > 250 cel/mm³ e cultura negativa); 3) Bacteriascite não-neutrocítica monomicrobiana (PMN < 250 cel/mm³ e cultura positiva para um agente); 4) Bacteriascite polimicrobiana (PMN < 250 cel/mm³ e cultura positiva para múltiplos agentes); 5) Peritonite bacteriana secundária (PMN > 250 cel/mm³ e cultura positiva com múltiplos organismos).^{41,42} O diagnóstico de PBE é firmado nos resultados referentes aos grupos 1 e 2. A cultura pode ser negativa em até 40% dos casos suspeitos e com leucometria sugestiva de PBE, não impedindo a instituição imediata da terapêutica adequada.⁴³

1.4 . Microbiologia

Os microorganismos mais freqüentemente isolados do líquido ascítico são as bactérias gram-negativas da família *Enterobacteriaceae* e *Streptococcus spp*, sendo *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* e os pneumococos os mais comuns.³⁶ Há relatos de outros patógenos tais como *Aeromonas*, *Plesimonas*, *Listeria*, *Salmonella* e *Neisseria spp*.⁴⁰ Os anaeróbios são isolados em menos de 5 % dos casos.^{36,40} Com a indicação rotineira da profilaxia com antibióticos para PBE, tem-se relatado um aumento na incidência de infecção por bactérias gram-positivas no líquido ascítico, principalmente nos casos de PBE nosocomial e após a realização

de procedimentos invasivos.^{37,44} Nestes estudos, a prevalência da infecção por agentes gram-positivos de origem nosocomial encontra-se entre 50% e 60%.^{37,44} A emergência de cepas resistentes às quinolonas, especialmente ao norfloxacino, tem sido relatada.^{37,44,45} Merece ênfase a ocorrência de infecções por *Staphylococcus aureus resistente à meticilina* em até 25% das infecções hospitalares.⁴⁵ O antibiótico mais utilizado para profilaxia para PBE, em concordância com as recomendações atuais, é o norfloxacino. Entretanto, ainda são escassos os estudos quanto ao perfil microbiano e a emergência de cepas resistentes em nosso meio.

1.5. Fatores de risco para peritonite bacteriana espontânea

Vários fatores são considerados predisponentes à ocorrência de infecção bacteriana do líquido ascítico nos pacientes cirróticos.^{13,35,36} A identificação destas condições de risco permite o manejo clínico adequado do paciente e até mesmo, a instituição de profilaxia com antibióticos em algumas situações especiais.

Após o primeiro episódio de PBE, o risco de recidiva é alto.^{46,47} Um estudo prospectivo realizado na Espanha demonstrou uma probabilidade cumulativa de 70%, em um ano, de recorrência da infecção do líquido ascítico.⁴⁸ Em outro estudo controlado com placebo, houve redução na recorrência de PBE para 20%, após instituição de profilaxia com norfloxacino (400mg/dia), passando-se a indicar seu uso rotineiro na maior parte dos centros.⁴⁹

A ocorrência de hemorragia gastrointestinal nos pacientes cirróticos aumenta a incidência de infecções.⁵⁰ À admissão, após um evento agudo de hemorragia digestiva, 20% apresentam-se infectados e 30% irão desenvolver infecção, sobretudo PBE nos primeiros três a quatro dias de internação.⁵¹ O sangramento digestivo desencadeia eventos seqüenciais que culminam com a infecção do líquido ascítico. Destacam-se, em estudos experimentais, o aumento na translocação bacteriana do lúmen intestinal para os linfonodos mesentéricos, as alterações funcionais do sistema retículo-endotelial e o aumento da permeabilidade intestinal.⁵² Acrescente-se que durante a admissão hospitalar, o paciente é comumente submetido a procedimentos invasivos, tais como cateterismo vascular e urinário, terapia endoscópica de varizes esôfago-gástricas, tamponamento esofágico com balão, intubação traqueal, que podem ocasionar bacteremias transitórias e infecções.^{37,51}

Uma meta-análise de cinco estudos randomizados prospectivos demonstrou que a utilização de profilaxia com antibióticos por curto período (4 a 10 dias), nos pacientes cirróticos admitidos com hemorragia gastrointestinal, reduziu significativamente o índice de infecção (45% *versus* 14%) e melhorou os índices de sobrevida (15% *versus* 24%).^{53,54} Na mesma linha de investigação, um recente estudo randomizado controlado comparou o uso de ceftriaxone (1g/dia) *versus* norfloxacino (400mg/dia) no paciente cirrótico após hemorragia digestiva alta (HDA), não se observando diferença estatisticamente significativa quanto à ocorrência de PBE e mortalidade entre os grupos.⁵⁵

Outros fatores predisponentes à PBE são aqueles relacionados ao conteúdo protéico do líquido ascítico e à atividade imunológica, além dos fatores que promovem um aumento na translocação bacteriana, como a hipomotilidade intestinal e o supercrescimento bacteriano.

A redução da capacidade de opsonização bacteriana e da resposta imunológica do próprio líquido ascítico está implicada em maior risco de PBE.^{33,34} Os níveis protéicos no líquido ascítico inferiores a 1g/dl foram associados a risco aumentado de PBE, no período de um ano em 20% dos pacientes *versus* 0%, nos casos com proteína superior a 1g/dL.⁵⁶ Entretanto, ainda persiste a controvérsia quanto à indicação de profilaxia primária com antibiótico nos pacientes que não apresentaram infecção, haja vista seu efeito benéfico duvidoso e a possibilidade de emergência de cepas bacterianas resistentes.^{53,54,57,58} Em que pese essas considerações, um estudo controlado recente demonstrou redução na ocorrência de PBE (7% *versus* 61%), de síndrome hepato-renal (28% *versus* 41%) e da mortalidade em três meses, no subgrupo de pacientes com proteína do líquido ascítico < 1,5g/dL, e hepatopatia avançada ou disfunção renal. Analisando criticamente o estudo, constata-se que os resultados referem-se somente a pacientes hospitalizados e, mais importante, a referida melhora da sobrevida não se manteve em médio prazo, no período de um ano de seguimento.^{59,60}

A hipomotilidade intestinal e o supercrescimento bacteriano, presentes na cirrose hepática, promovem uma maior translocação bacteriana e favorecem à PBE, em consonância com fisiopatologia conhecida desta infecção.^{15,25,26} Com base nessas premissas, tem-se estudado o efeito de

drogas que aceleram a motilidade intestinal, em particular o propranolol e seu potencial efeito protetor na PBE. Em um estudo experimental, observou-se que o propranolol aumenta o trânsito intestinal e reduz os índices de supercrescimento e translocação bacteriana em ratos.²⁰ Recentemente, um estudo em 134 pacientes não demonstrou redução da incidência de PBE nos pacientes cirróticos em uso de propranolol, o que atribuído pelos autores às características da casuística avaliada.⁶¹

Em relação à gravidade da cirrose hepática, é fato reconhecido que a piora da função hepática resulta em menor eficácia qualitativa e quantitativa dos mecanismos imunológicos, com menor atividade fagocitária no sistema retículo-endotelial. De fato, a incidência de infecção bacteriana nos pacientes classificados com estágio Child C situa-se por volta de 50%, quando comparados àqueles com estágio Child A e B (30%).⁶²

O escore MELD (Model of End-stage Liver Disease) foi inicialmente criado para a avaliação da sobrevida dos pacientes candidatos ao TIPS (Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt). Como representa um índice de gravidade de doença hepática, tem-se procurado estabelecer seu valor preditivo do risco de PBE.⁶³

Ao longo do tempo, esse escore sofreu modificações. Com a expansão das indicações de transplante hepático, houve a necessidade de novos marcadores para o adequado manejo do paciente, para prever a probabilidade de mortalidade na lista de espera e, conseqüentemente, para padronizar instrumentos aplicáveis à política de alocação de órgãos para o transplante. O escore MELD inicial foi modificado, com a exclusão da variável

etiologia da doença hepática, sem ter havido impacto importante na sua acurácia.^{64,65} O escore modificado foi testado e validado posteriormente em várias coortes de pacientes hepatopatas, tanto ambulatoriais quanto hospitalizados, de forma que atualmente é aceito como critério de gravidade para alocação de fígado para transplante hepático.⁶⁵ A versão simplificada do MELD inclui três variáveis objetivas e facilmente determinadas: “international normalized ratio” (INR), creatinina e bilirrubina sérica. Permite prever mortalidade precoce (em três meses) após inclusão na lista de transplante.

63-65

No Brasil, a utilização do MELD como critério de alocação para transplante hepático foi regulamentada em 2006, contemplando com pontuação diferenciada situações especiais, que podem ser vistas detalhadamente na portaria do Ministério da Saúde. Essa adaptação permite a adição de pontos, que extrapolam o limite original do escore de 40 pontos.⁶⁶

O escore MELD tem sido avaliado como possível marcador prognóstico de algumas complicações da cirrose hepática, tais como hemorragia digestiva varicosa e PBE, apesar dessas complicações não estarem representadas nas variáveis para cálculo do escore^{67,68}. Nesse sentido, destacamos que existem poucos estudos avaliando a relação entre MELD e risco de PBE. Na tentativa de melhorar o valor prognóstico do escore MELD em pacientes com cirrose e ascite, propôs-se a incorporação do valor do sódio sérico à fórmula.^{69,70} Três variantes contendo o valor do sódio sérico foram propostos: o MELD sódio (MELD- Na), o MELD integrado

(MELD_i) e o MELD para índice sódio (MESO).⁷¹⁻⁷³ A experiência com essas variantes, em particular quanto ao seu valor preditivo do risco de PBE em pacientes com ascite ainda é muito limitada na literatura.

Considerando os altos índices de mortalidade da PBE no paciente cirrótico com ascite, a identificação dos fatores de risco é de grande valia para a instituição da terapêutica apropriada precocemente e reversão do prognóstico desfavorável. Neste estudo, avaliamos a relação entre variáveis clínicas, bioquímicas e escores de gravidade da cirrose e o risco de PBE nos pacientes cirróticos aguardando transplante hepático no Hospital das Clínicas da FMUSP.

OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

- 2.1. Analisar os fatores de risco para peritonite bacteriana espontânea em pacientes cirróticos.
- 2.2. Relacionar o perfil da flora infectante do líquido ascítico de acordo com a profilaxia com antibióticos.

MATERIAIS E MÉTODOS

3. PACIENTES E MÉTODOS

3.1. Pacientes

Foram analisados todos os pacientes submetidos à paracentese, no período de fevereiro de 2005 a fevereiro de 2007, nos Serviços de Gastroenterologia Clínica e de Cirurgia e Transplante do Fígado do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo - HCFMUSP, totalizando 348 pacientes e 1.114 punções de líquido ascítico.

3.1.1. Critérios de inclusão:

Pacientes cirróticos em lista de transplante hepático, internados ou atendidos ambulatorialmente, submetidos à paracentese diagnóstica ou terapêutica por indicação do médico assistente, conforme a rotina assistencial dos serviços envolvidos no estudo. Segundo o resultado da leucometria do líquido ascítico, os pacientes foram classificados em dois grupos: com e sem peritonite bacteriana espontânea.

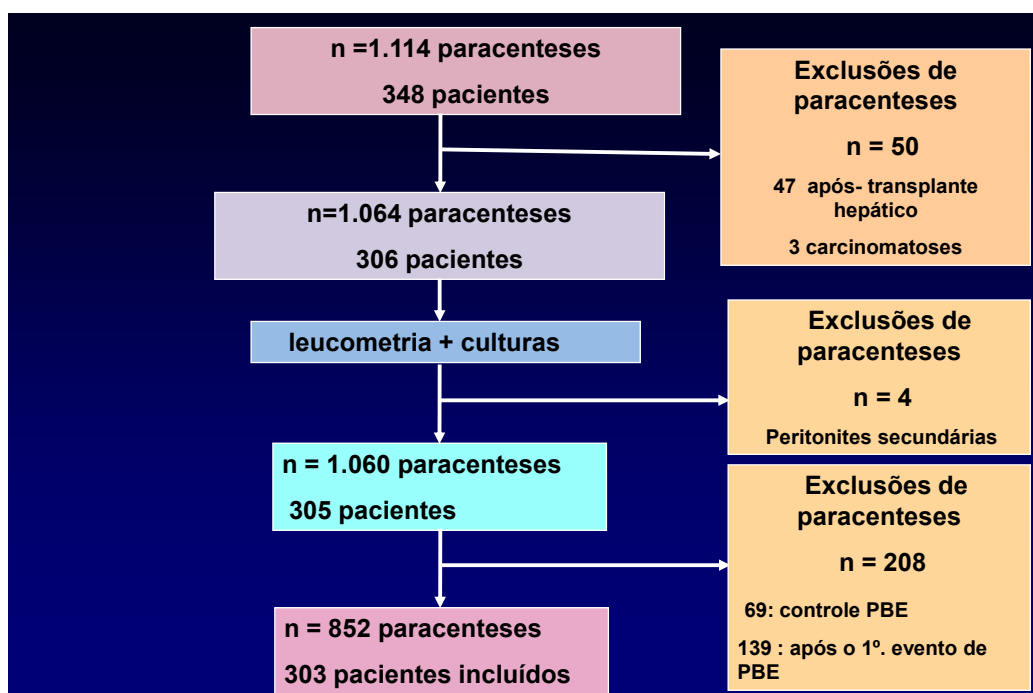
3.1.2. Critérios de exclusão:

- a) transplantados de fígado;
- b) infecção pelo HIV;
- c) ascite de causa não-hepática ou carcinomatose peritoneal;

- d) paracenteses para controle de peritonite bacteriana espontânea prévia e todas as paracenteses realizadas no mesmo paciente após o primeiro evento de PBE;
- e) pacientes em programa de diálise peritoneal;
- f) pacientes com peritonite bacteriana secundária.

Inicialmente foram avaliadas 1.114 paracenteses, realizadas em 348 pacientes. Foram excluídos 45 pacientes e 262 paracenteses, conforme algoritmo apresentado na figura 1. Dentre as paracenteses excluídas, 47 foram realizadas em pacientes após transplante hepático, três em pacientes com carcinomatose peritoneal, quatro com diagnóstico de peritonite secundária, 69 casos para controle pós-tratamento de PBE prévia, 139 casos de paracenteses realizadas após o primeiro evento PBE, mesmo sem a indicação de controle de PBE.

Figura 1. Algoritmo de paracenteses e pacientes avaliados



3.2. Métodos

3.2.1. Desenho e período do estudo:

Estudo retrospectivo dos resultados do estudo do líquido ascítico colhido na rotina assistencial no período de janeiro de 2005 e janeiro de 2007.

3.2.2. Rotina assistencial de paracentese e estudo do líquido ascítico:

As paracenteses foram indicadas segundo decisão clínica do médico assistente, com finalidade diagnóstica ou terapêutica (alívio ou esvaziadora). Não houve interferência dos pesquisadores deste protocolo de pesquisa na indicação do procedimento.

Segundo o protocolo assistencial que adotamos, foram retiradas, durante a paracentese, amostras do líquido ascítico (20 ml) para análise bioquímica (proteínas, albumina, glicose), leucometria e para culturas (dois frascos de hemocultura para aeróbios e anaeróbios), colhidas ao lado do leito do paciente. As paracenteses foram realizadas preferencialmente na linha mediana suprapúbica ou no terço externo da linha entre a cicatriz umbilical e a crista ilíaca ântero-superior esquerda, com os devidos cuidados de anti-sepsia e com anestesia local.

Desde o ano de 2005, quando foi instituída essa rotina, é preenchida uma ficha clínica individual, no momento da paracentese, contendo os dados do paciente referentes à etiologia da hepatopatia, fatores de risco, uso de

antibióticos, presença de infecções concomitantes e uso do propranolol. Esta ficha encontra-se no anexo A.

3.2.3. Definição de peritonite bacteriana espontânea (PBE) e suas variantes

Leucometria do líquido ascítico superior a 250 PMN/mm³ foi considerada diagnóstica de PBE. A combinação dos resultados de leucometria e cultura permitiu a definição de cinco categorias: 1) PBE clássica (PMN > 250 cel/mm³ e cultura positiva para um agente); 2) PBE com cultura negativa (PMN > 250 cel/mm³ e cultura negativa); 3) Bacteriascite não-neutrocítica monomicrobiana (PMN < 250 cel/mm³ e cultura positiva para um agente); 4) Bacteriascite polimicrobiana (PMN < 250 cel/mm³ e cultura positiva para múltiplos agentes); 5) Peritonite bacteriana secundária (PMN > 250 cel/mm³ e cultura positiva com múltiplos organismos)²³. No presente estudo, analisamos os pacientes com PBE clássica e PBE com cultura negativa.

3.2.4. Variáveis analisadas

As seguintes variáveis foram analisadas no presente estudo:

1) Fatores de risco ou proteção para infecção do líquido ascítico:

1. Parâmetros bioquímicos:

- i) Aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), bilirrubinas totais, INR, creatinina.

2. Parâmetros clínicos:

- i) Uso do propranolol e resposta hemodinâmica obtida. A resposta hemodinâmica foi avaliada segundo o critério clínico de redução de 25% da frequência cardíaca inicial (não devendo alcançar menos que 55 bpm) ou surgimento de efeitos adversos ou intolerância ao propranolol.
- ii) Antecedente de hemorragia digestiva alta (HDA) há menos de duas semanas.
- iii) Choque hipovolêmico durante episódio de hemorragia digestiva alta.
- iv) Tratamento endoscópico de varizes de esôfago (escleroterapia ou ligadura elástica).
- v) Uso de sonda vesical de permanência e/ou cateteres intravenosos.
- vi) Gravidade da doença hepática, avaliada pelo escore de Child-Pugh, MELD e MELD-Na. As equações utilizadas apresentam-se nos anexos B, C e D. Utilizamos o escore MELD e MELD-Na originais e não a adaptação vigente no Brasil pelo fato de incorporar bonificação de pontos ao escore calculado em função de situações clínicas especiais. Na análise da relação entre MELD e risco de PBE, os escores do MELD e MELD-Na foram agrupados nas seguintes faixas de valores: 6 a 15, 16 a 24 e >24 pontos.

vii) Infecções associadas tais como: infecção urinária, broncopneumonia, infecção de parede abdominal e outras infecções.

viii) Uso de profilaxia com antibióticos para PBE ou uso concomitante de antibióticos devido a outras infecções diferentes de PBE.

2) Análise da flora infectante através do resultado das culturas do líquido ascítico e do perfil de resistência bacteriana, conforme antibiograma.

3.3. Análise Estatística

Para verificar a relação entre variáveis dicotômicas foram utilizados os testes qui-quadrado ou teste Exato de Fisher, quando apropriados. O teste t de Student foi utilizado para comparação de médias para as variáveis contínuas com distribuição normal e o teste de Mann-Whitney para as variáveis cuja suposição de normalidade não é válida. O nível de significância adotado foi 5%. A regressão logística, com correção para medidas repetidas (várias paracenteses de um mesmo paciente em momentos diferentes), foi utilizada para avaliar a relação entre escore MELD, MELD-Na e risco de PBE.

3.4. Aspectos éticos

O projeto de pesquisa foi aprovado pela Comissão Ético-Científica do Departamento de Gastroenterologia e pela CAPPesq do HCFMUSP (processo número 0499/08) e obedece às normas de pesquisa aceitas pela Instituição.

RESULTADOS

4. RESULTADOS:

Dentre os 303 indivíduos incluídos, 92 (30,4%) foram do sexo feminino e 211 (69,7%) do sexo masculino. A média de idade foi de $53,4 \pm 11,3$ anos (variação 18 a 83 anos).

4.1. Etiologia

A etiologia mais freqüente da cirrose hepática foi hepatite crônica C, seguida por álcool, criptogênica/esteato-hepatite não-alcoólica, hepatite crônica B, colestatas (sendo três com cirrose biliar primária). Outras etiologias foram hepatite auto-imune e formas híbridas, n=7 e síndrome de Budd-Chiari, n=3, conforme demonstrado na tabela 1.

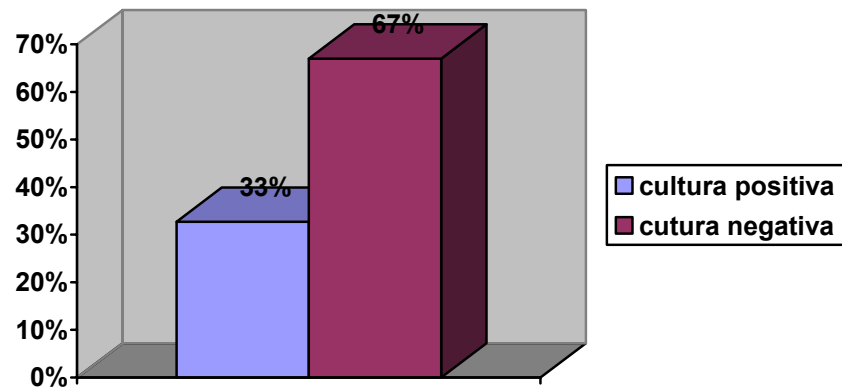
Tabela 1 - Etiologia da cirrose hepática dos pacientes submetidos a paracentese no Serviço de Gastroenterologia e Transplante de Fígado do HCFMUSP de 2005 a 2007

<i>Etiologia</i>	<i>No. pacientes (%)</i>
Hepatite crônica C	77 (25,4%)
Álcool	73 (24,1%)
Hepatite C + álcool	10
Criptogênica/esteato-hepatite não-alcóolica	47 (15,5%)
Hepatite crônica B	16 (5,3%)
Hepatite B + álcool	1
Hepatite B + Hepatite C	2
Colestases	7 (2,3%)
Outras etiologias	13 (4,3%)
Sem dados etiológicos registrados	70 (23%)
Total	303

4.2. Peritonite bacteriana espontânea

O diagnóstico de peritonite bacteriana espontânea foi estabelecido em 82 (9,6%) paracenteses, sendo 27 (33%) da forma clássica e 55 (67%) com cultura negativa, como apresentado na figura 2. Bacteriascite mono e polimicrobiana foram encontradas em 24 (2,82%) e 1 (0,12%) das paracenteses, respectivamente. Em 770 paracenteses não se diagnosticou PBE.

Figura 2. Frequência de PBE com cultura positiva e negativa



4.3. Fatores de risco para PBE

4.3.1. Parâmetros bioquímicos

No grupo com PBE foram observados níveis mais elevados de bilirrubinas totais e INR quando comparado ao grupo sem PBE e esta diferença foi estatisticamente significativa, como se pode verificar na tabela 2. Por outro lado, os parâmetros AST, ALT, albumina sérica, gamaglobulinas e creatinina apresentaram a mesma distribuição nos grupos com e sem PBE.

Tabela 2 - Parâmetros bioquímicos nos grupos com e sem PBE

<i>Parâmetro (valores normais)</i>	<i>Com PBE</i>	<i>Sem PBE</i>	<i>P</i>
AST (< 31U/L)	159 ± 694 [51]	71 ± 137 [46]	0,2021
ALT (< 31U/L)	69 ± 163 [36]	46 ± 123 [29]	0,0706
Bilirrubinas totais (0,2 a 1,0 mg/dl)	5,6 ± 7,0 [3,2]	3,4 ± 5,6 [1,8]	<0,0001
Albumina sérica (3,2 a 5,0g/dL)	2,8 ± 0,6 [2,7]	2,8 ± 0,5 [2,8]	0,3721
Gamaglobulina (0,7 a 1,5 g/dL)	2,6 ± 0,8 [2,4]	2,4 ± 0,8 [2,3]	0,2011
INR (0,95 a 1,20)	1,9 ± 1,3 [1,5]	1,6 ± 0,8 [1,4]	0,0016
Creatinina (0,50 a 0,90 mg/dL)	1,5 ± 1,2 [1,2]	1,4 ± 1,0 [1,1]	0,6661

Resultados apresentados como média ± desvio padrão [mediana].

4.3.2. Parâmetros clínicos

4.3.2.1. Uso de betabloqueador, HDA, escleroterapia endoscópica de varizes esofágicas, sondagem vesical e cateterismo venoso

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos, quanto ao uso de betabloqueadores e risco de PBE (32,9% *versus* 37,3%, $p=0,533$). O mesmo foi observado no subgrupo de pacientes que estavam

em uso de betabloqueador com resposta hemodinâmica documentada (68,2% *versus* 70%, $p=1,00$), como detalhado nas tabelas 3 e 4. Da mesma forma, os seguintes fatores de risco não apresentaram relação estatisticamente significativa com a ocorrência de PBE, quando comparados os grupos com e sem PBE: hemorragia digestiva alta (6,1% *versus* 2,5%, $p=0,074$), escleroterapia endoscópica (2,4% *versus* 0,8%, $p=0,178$), sondagem vesical (4,9% *versus* 2,3%, $p=0,138$), cateterismo venoso (2,4% *versus* 1,7%, $p=0,649$), conforme detalhado nas tabelas 5 a 8.

Tabela 3 - Frequência do uso de betabloqueador nos grupos com e sem PBE

<i>Betabloqueador</i>	<i>Sem PBE</i>	<i>PBE</i>	<i>Total</i>
Não	465(62,7%)	51 (67,1%)	516 (63,1%)
Sim	277 (37,3%)	25 (32,9%)	302 (39,1%)
Total	742	76	818

$p=0,5328$

Tabela 4 - Resposta hemodinâmica ao uso de betabloqueador nos grupos com e sem PBE

<i>Resposta hemodinâmica</i>	<i>Sem PBE</i>	<i>PBE</i>	<i>Total</i>
Não	27(31,8%)	3 (30%)	30(31,5%)
Sim	58 (68,2%)	7 (70%)	65(68,5%)
Total	85	10	95

$p=1,00$

Tabela 5 - Frequência de HDA recente nos grupos com e sem PBE

<i>HDA</i>	<i>Sem PBE</i>	<i>PBE</i>	<i>Total</i>
Não	744 (97,5%)	77 (93,9%)	821 (97,2%)
Sim	19 (2,5%)	5 (6,1%)	24 (2,8%)
Total	763	82	845

p=0,07394

Tabela 6 - Frequência de tratamento endoscópico com esclerose de varizes de esôfago nos grupos com e sem PBE

<i>Escleroterapia de varizes esofagianas</i>	<i>Sem PBE</i>	<i>PBE</i>	<i>Total</i>
Não	755 (99,2%)	80 (97,6%)	835 (99,1%)
Sim	6 (0,8%)	2 (2,4%)	8 (0,9%)
Total	761	82	843

p=0,1782

Tabela 7 - Frequência de uso de sondagem vesical de permanência nos grupos com e sem PBE

<i>Sondagem vesical</i>	<i>Sem PBE</i>	<i>PBE</i>	<i>Total</i>
Não	744 (97,7%)	78 (95,1%)	822 (97,5%)
Sim	17 (2,3%)	4 (4,9%)	21 (2,5%)
Total	761	82	843

p=0,1388

Tabela 8 - Frequência de cateterismo venoso nos grupos com e sem PBE

<i>Cateterismo Venoso</i>	<i>Sem PBE</i>	<i>PBE</i>	<i>Total</i>
Não	750 (98,3%)	80 (97,6%)	830 (98,2%)
Sim	13 (1,7%)	2 (2,4%)	15 (1,8%)
Total	763	82	845

$p=0,649$

4.3.2.2. Choque hipovolêmico

O grupo de pacientes com PBE apresentou maior frequência de casos com antecedente de choque hipovolêmico 2,5% *versus* 0,3% ($p=0,0484$), conforme detalhado tabela 9.

Tabela 9 - Frequência de choque hipovolêmico nos grupos com e sem PBE

<i>Choque hipovolêmico</i>	<i>Sem PBE</i>	<i>Com PBE</i>	<i>Total</i>
Não	758 (99,7%)	79 (97,5%)	837 (99,5%)
Sim	2 (0,3%)	2 (2,5%)	4 (0,5%)
Total	760	81	841

$p=0,0484$

4.3.2.3. Gravidade da doença hepática

a) Escore de Child-Pugh

O grupo com PBE apresentou maior percentual de pacientes classificados como Child C, 51% versus 37%, ($p=0,022$), quando comparado ao grupo sem PBE, como descrito nas tabela 10. Não houve pacientes classificados como Child A, em ambos os grupos.

Tabela 10 - Frequência das classes Child B ou C nos grupos com e sem PBE

<i>Classificação de Child-Pugh</i>	<i>Sem PBE</i>	<i>Com PBE</i>	<i>Total</i>
B	482 (63%)	40 (49%)	522 (62%)
C	281 (37%)	42 (51%)	323 (38%)
Total	763	82	845

$p=0,0218$

b) Relação entre MELD e risco de PBE

Considerando a pontuação contínua do escore MELD

Observamos relação estatisticamente significante entre o escore MELD e o risco de PBE ($p=0,0003$). A probabilidade de PBE em um indivíduo com escore MELD igual a seis foi de 0,049 [IC 95%:0,0315; 0,0777] ou de aproximadamente 5%. O aumento de um ponto no escore MELD aumentou o

risco de infecção em 1,059 vezes [IC 95% : 1,0266; 1,0930] ou o correspondente a 6%.

Estratificando o escore MELD em faixas de valores

Não encontramos diferença estatisticamente significativa entre as faixas de MELD e o risco de PBE (MELD entre 6 e 15 *versus* MELD entre 16 e 24 [p=0,272] e *versus* MELD >24 [p=0,392]).

c) Relação entre o escore MELD-Sódio e o risco de PBE

Considerando apenas o MELD-Sódio como pontuação contínua

Verificamos que o escore MELD-Na influenciou significativamente a probabilidade de infecção ($p < 0,0001$). A probabilidade de infecção para um indivíduo com MELD-Na igual a 6 foi de 0,0609 [IC 95%: 0,0399; 0,0919] ou 6%. O aumento de um ponto no MELD-Na aumentou o risco de infecção em 1,0283 vezes [IC 95%: 1,0073; 1,0497] ou 2,8%.

Estratificando o MELD-Sódio em faixas de valores

Observamos aumento do risco de PBE na faixa de MELD-Na acima de 24 (p=0,0306). Um paciente com MELD-Na igual a 6 apresentou uma probabilidade de infecção igual a 0,0100 [IC 95%: 0,0015; 0,0629] ou 1%. O aumento de um ponto de MELD-Na na faixa de valores entre 6 e 15 aumentou a probabilidade de infecção em 1,3371 vezes [IC 95%: 1,0230; 1,7476], na faixa de valores entre 16 e 24 aumentou em 3,2371 vezes [IC

95%: 0,1958; 53,5291] e na faixa de valores acima de 24 pontos em 14,2663 vezes [IC 95%: 1,2441; 163,5990].

4.3.2.4. Infecções associadas

Foram observados cinco episódios (6,1%) de infecções associadas dentre os 82 pacientes do grupo com PBE e 47 (6,1%) dentre os 770 do grupo sem PBE. Essa diferença não foi estatisticamente significativa ($p=1,00$). Na tabela 11, estão apresentadas as infecções associadas e sua frequência.

Tabela 11 - Frequência de infecções associadas nos grupos com e sem PBE

<i>Infecções associadas</i>	<i>Sem PBE</i> <i>n=770</i>	<i>Com PBE</i> <i>n=82</i>
ITU	18 (38%)	1 (20%)
BCP	7 (15%)	0
Parede abdominal	13 (28%)	0
Celulite/fascíte necrotizante	5 (11%)	3 (60%)
Sinusite	1 (2%)	0
Gastroenterite	2 (4%)	0
Bacteremia	0	1 (20%)
Tuberculose pulmonar	1 (2%)	0
Total	47 (6,1%)	5(6,1%)

$p=1,00$

4.3.2.5. Uso de antibióticos e frequência de PBE

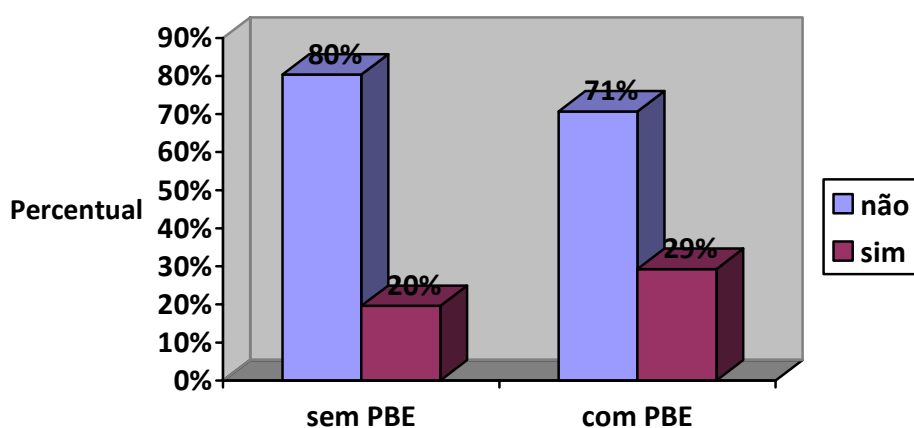
O uso de antibióticos, com indicação profilática ou terapêutica (de infecção associada), foi mais freqüente no grupo com PBE e esta diferença foi estatisticamente significativa entre os dois grupos (29,3% *versus* 19,6%, $p=0,045$), de acordo com a tabela 12 e a figura 3.

Tabela 12 - Frequência de uso de antibióticos profiláticos nos grupos com e sem PBE

<i>Profilaxia com antibióticos</i>	<i>Sem PBE</i>	<i>PBE</i>	<i>Total</i>
Não	614 (80,4%)	58 (70,7%)	672 (79,4%)
Sim	150 (19,6%)	24 (29,3%)	174 (20,6%)
Total	764	82	846

$p=0,0447$

Figura 3. Profilaxia com antibióticos nos grupos com e sem PBE



Tipo de antibiótico

Os antibióticos utilizados estão descritos na tabela 13. Os resultados não demonstraram associação entre PBE e o uso de qualquer antibiótico específico.

Tabela 13 - Profilaxia com antibióticos nos grupos com e sem PBE

<i>Antibiótico</i>	<i>Sem PBE</i> <i>(sim/total)</i>	<i>PBE</i> <i>(sim/total)</i>	<i>P</i>
Ampicilina	12/732 (1,6%)	1/82 (1,2%)	1,00
Cefotaxime	8/760 (1,0%)	2/82 (2,4%)	0,253
Norfloxacino	73/762 (9,5%)	10/82 (12,2%)	0,435
Ciprofloxacino	20/761 (2,6%)	1/82 (1,2%)	0,712
SMZ-TMT ¹	1/761 (0,1%)	1/82 (1,2%)	1,00
Cefalexina	6/760 (0,8%)	1/82 (1,2%)	0,513
Clindamicina	1/761 (0,1%)	0/82 (0%)	1,00

¹ sulfametoxazol-trimetropim

O uso de quinolonas foi avaliado nos dois grupos. No grupo com PBE, 13,4% dos pacientes as utilizavam em comparação a 12% do grupo sem PBE, não se demonstrando diferença estatisticamente significante entre os grupos, conforme detalhado na tabela 14.

Tabela 14 - Uso de quinolonas nos grupos com e sem PBE

<i>Profilaxia com quinolonas</i>	<i>Sem PBE</i>	<i>PBE</i>	<i>Total</i>
Não	678 (88,1%)	71 (86,6%)	749 (87,9%)
Sim	92 (11,9%)	11 (13,4%)	103 (12,1%)
Total	770	82	852

P=0,5950

4.3.2.6. Outros fatores de risco

Outros fatores de risco relatados em duas parânteses do grupo com PBE incluíram dois casos de terapia percutânea de carcinoma hepatocelular com injeção de etanol, e em seis casos do grupo sem PBE, foram: embolização esplênica em um, hernioplastia recente em dois, ulceração da hérnia umbilical em um e terapia percutânea de carcinoma hepatocelular com injeção de etanol em dois, como demonstrado na tabela 15.

Tabela 15 - Frequência de outros fatores de risco nos grupos com e sem PBE

<i>Outros fatores de risco</i>	<i>Sem PBE</i>	<i>PBE</i>	<i>Total</i>
Não	756 (99,2%)	79 (97,5%)	835 (99%)
Sim	6 (0,8%)	2 (2,5%)	8 (1%)
Total	762	81	843

P=0,1747

4.4. Flora infectante do líquido ascítico e perfil de resistência aos antibióticos

A cultura positiva do líquido ascítico foi observada mais frequentemente no grupo com PBE, com resultado estatisticamente significativo (32,9% versus 3,3%, $p < 0,0001$) quando comparado ao grupo sem PBE. O grupo sem PBE com cultura positiva caracteriza o subgrupo de bacteriascite, conforme detalhado na tabela 16. A distribuição das bactérias isoladas, de acordo com a coloração pelo método de Gram está detalhada na tabela 17. As bactérias gram-negativas foram isoladas na cultura do líquido ascítico do grupo com PBE em 44,4% dos casos, e as bactérias gram-positivas em 55,6%, sem significância estatística.

Tabela 16 - Frequência de cultura positiva nos grupos com e sem PBE

<i>Cultura</i>	<i>Sem PBE</i>	<i>PBE</i>
<i>positiva</i>		
Não	739 (96,7%)	55 (67,1%)
Sim	25 (3,3%)	27 (32,9%)
Total	764	82

$p < 0,0001$

Tabela 17 - Frequência de bactérias Gram-negativas nos grupos com e sem PBE e cultura positiva

<i>Resultado da cultura</i>	<i>Sem PBE (bacteriascite)</i>	<i>PBE (PBE clássica)</i>
Gram positivo	17 (71%)	15 (55,6%)
Gram negativo	7 (29%)	12 (44,4%)
Total	24/764	27/82

$p=0,3848$

A frequência de bactérias gram-negativas ou gram-positivas nos pacientes com PBE clássica, de acordo com o uso de quinolonas, está apresentada na tabela 18. Não observamos aumento estatisticamente significativo na incidência de infecção por gram positivos em pacientes recebendo quinolonas.

Tabela 18 - Uso de quinolona profilática no grupo com PBE e perfil microbiano na cultura de líquido ascítico

<i>Grupo com PBE em uso de antibióticos</i>	<i>Gram positivo N=15</i>	<i>Gram negativo N=12</i>
Outros antibióticos	2 (40%)	1 (50%)
Quinolonas	3 (60%)	1 (50%)
Total	5	2

$p=1,00$

No grupo com PBE, em uso de quinolonas, 75% (3 de 4) apresentaram infecção por bactérias gram positivas, comparados a 25% (1 de 4) dos que não usavam quinolonas, diferença que não foi significativa.

A tabela 19 discrimina os microorganismos isolados nos pacientes com PBE. Observamos três casos de resistência às quinolonas, no antibiograma. Nenhum desses pacientes referiu uso atual ou progresso deste antibiótico.

Tabela 19 - Microorganismos isolados nas culturas e antibiograma do grupo com PBE

<i>Paciente</i>	<i>Microorganismo isolado</i>	<i>Antibiograma</i>
1. B. N	<i>Escherichia coli</i>	R: ciprofloxacino
2. C.A.F.	<i>Enterobacter aerogenes</i>	S: ciprofloxacino
3. D.A.F	<i>Streptococcus salivarius</i>	S: penicilina
4. D.L	<i>Aerococcus sp.</i>	
5. D.O	<i>Listeria SP</i>	
6. E.M.N	<i>Escherichia coli</i>	R: ciprofloxacino S: cefalotina
7. E.A.L	<i>Staphylococcus warneri</i>	
8. F.V.B.A	<i>Candida tropicalis, Escherichia coli</i>	
9. J.A.S	<i>Enterococcus casseliflavus</i>	S: penicilina
10. J.N	<i>Staphylococcus aureus</i>	S: ciprofloxacino, clindamicina, cefalotina
11. J.F	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	
12. J.C.S	<i>Escherichia coli</i>	S: ciprofloxacino
13. J.L.G	<i>Escherichia coli</i>	S: ciprofloxacino
14. J.M.P	<i>Streptococcus mitis</i>	S: penicilina
15. L.C.S	<i>Streptococcus grupo viridans</i>	S: penicilina
16. L.C.T	<i>Escherichia coli</i>	
17. M.R.R	<i>Streptococcus mitis</i>	S: penicilina
18. M.I.S	<i>Citrobacter freundii</i>	S: ciprofloxacino
19. M.W	<i>Micrococcus SP</i>	
20. N.C.Q	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	S: penicilina
21. S.A.A.F	<i>Streptococcus grupo viridans</i>	S: penicilina
22. S.A.F	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	S: ciprofloxacino
23. S.C	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	S: ciprofloxacino
24. T.O.B	<i>Streptococcus sanguis I</i>	S: penicilina
25. T.M	<i>Staphylococcus aureus</i>	S: penicilina
26. W.T.F.S	<i>Klebsiella pneumoniae ESBL</i>	R: ciprofloxacino, aztreonam S: imipenem
27. W.Z.F	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	S: vancomicina

R: resistente; S: sensível; ESBL: Expanded Spectrum Beta-Lactamase

DISCUSSÃO

5. DISCUSSÃO

No presente estudo, em que avaliamos os resultados de 1.114 paracenteses realizadas em 303 pacientes apresentados para transplante hepático, a etiologia da cirrose hepática mais freqüente foi a infecção pelo vírus da hepatite C, seguidos por hepatopatia alcoólica, cirrose criptogênica e esteato-hepatite não-alcoólica. Essa distribuição reflete o perfil etiológico da cirrose hepática do Serviço de Transplante de Fígado do Hospital das Clínicas da FMUSP.

Avaliamos pacientes com o primeiro episódio de PBE e aqueles que nunca apresentaram infecção do líquido ascítico. Tivemos o cuidado de excluir pacientes com PBE prévia devido ao elevado índice de recidiva da infecção, o que poderia levar a um aumento na frequência observada e a uma estimativa incorreta da sua relação com os fatores de risco. A prevalência de PBE, no presente estudo, foi de 9,6% das paracenteses, sendo 33% com cultura positiva, resultados semelhantes aos descritos na literatura.^{35,36,43,45}

Na avaliação dos fatores de risco para PBE, dentre os parâmetros bioquímicos, observamos relação entre níveis séricos elevados de bilirrubinas totais e INR alargado e risco aumentado de PBE. Esses parâmetros são indicativos de maior gravidade de doença hepática. Corroborando com tais resultados, observamos que pacientes classificados como estágio Child-Pugh C, portanto com doença mais avançada,

apresentaram um risco aumentado de PBE (51% *versus* 37%, $p=0,022$), quando comparados aos pacientes com estádios de menor gravidade. Essas observações permitem afirmar que o risco de PBE está relacionado à gravidade da doença hepática, avaliada tanto com base em parâmetros bioquímicos isolados como em escores de parâmetros combinados como a classificação de Child-Pugh. Diferentes estudos confirmam os resultados do presente estudo.^{50,74} Destacamos um estudo realizado em nosso meio que evidenciou elevada proporção de pacientes classificados como Child-Pugh C (70%) dentre os pacientes cirróticos com infecção bacteriana.³⁸

Diferente de outros estudos,^{50,75} não conseguimos demonstrar a relação entre níveis baixos de albumina e risco de PBE. Na presente casuística, não houve inclusão de pacientes com doença hepática mais leve (Child A), que caracteristicamente apresentam níveis mais elevados de albumina. Os pacientes em ambos os grupos (com e sem PBE) apresentaram valores médios semelhantes na dosagem da albumina sérica, de cerca de 2,8 mg/dl. Deste modo, as características dos pacientes avaliados contribuíram para que pequenas diferenças entre os grupos não se tornassem perceptíveis.

Um aspecto que tem sido valorizado é a possível relação entre o beta-bloqueio e redução do risco de infecções no paciente cirrótico. Do ponto de vista fisiopatológico, o bloqueio do receptor beta-adrenérgico exacerba o efeito alfa-adrenérgico no trato digestivo, produzindo aumento da motilidade intestinal e conseqüente redução da translocação bacteriana, que tem sido apontada como importante mecanismo na patogênese da PBE. De fato, um

estudo experimental demonstrou que ratos cirróticos com supercrescimento bacteriano intestinal apresentaram menores taxas de translocação bacteriana no grupo tratado com propranolol.²⁰ Entretanto, não foi avaliada a redução no risco de PBE nestes animais tratados com propranolol.²⁰

No presente estudo, na análise da relação entre parâmetros clínicos e risco de PBE, observamos que o uso de betabloqueador não apresentou efeito protetor ou benéfico na redução do risco de PBE. Resultados similares foram obtidos em um estudo clínico onde foram avaliados 134 pacientes com cirrose hepática e ascite, tratados com propranolol e acompanhados por dois anos.⁶¹ A PBE foi diagnosticada em 18% dos pacientes medicados com propranolol e em 33% daqueles que não receberam a droga, diferença que não foi estatisticamente significativa.

É possível que o hipotético efeito protetor do propranolol ocorra somente nos pacientes classificados como respondedores hemodinâmicos, isto é, aqueles em que o uso da droga produz redução de 20% do gradiente venoso hepático ou da pressão varicosa ou de parâmetros clínicos indiretos como a frequência cardíaca. Dados preliminares indicam que respondedores hemodinâmicos apresentam baixa incidência de infecção bacteriana, o que é considerado fator protetor contra sangramento varicoso.⁷⁶ No presente estudo, não observamos efeito protetor do uso de propranolol quando consideramos a resposta hemodinâmica como variável. Reconhecemos as limitações do estudo que podem reduzir o alcance dessa observação. Trata-se de análise de material retrospectivo, com casuística reduzida de indivíduos que preenchiam critérios para betabloqueio. Utilizamos como

critério, a redução da frequência cardíaca basal e não a medida do gradiente venoso hepático, que é considerado o padrão ouro na literatura para a confirmação de redução da pressão portal em resposta a intervenções farmacológicas.^{77,78} Do mesmo modo, não houve randomização para alocação do paciente nos grupos com e sem betabloqueador nem a utilização de metodologias para verificação da adesão ao tratamento.

A presença de hemorragia gastrointestinal é reconhecidamente um fator de risco importante para ocorrência de infecção bacteriana nos pacientes cirróticos.^{50,51} Neste estudo, a variável hemorragia gastrointestinal foi avaliada em 24 casos, sendo 22 do grupo sem PBE e dois com PBE. Não foi possível inferir um aumento do risco de PBE naqueles que foram admitidos com sangramento gastrointestinal. Todavia, quando avaliamos o subgrupo mais grave, ou seja, aqueles que apresentaram choque hipovolêmico, este risco se apresenta aumentado. Acreditamos que a ausência de relação entre hemorragia gastrointestinal e PBE no presente estudo é explicada pela prática corrente de administrar antibióticos profiláticos desde o momento do atendimento inicial, como parte dos algoritmos atuais de tratamento clínico oferecida.^{41,51,52,55} De fato, cerca de metade das paracenteses de pacientes com hemorragia digestiva recente foram realizadas na vigência de antibioticoprofilaxia.

Os procedimentos invasivos, realizados nos pacientes submetidos à paracentese, tais como, sondagem vesical, cateterismo venoso e esclerose de varizes esofágicas, apesar de citados como possíveis fontes de bacteremia transitória e risco aumentado de PBE, não foram relacionados à

ocorrência de PBE no presente estudo, assim como em estudos anteriores.^{37,51} É possível que esses fatores representem variáveis confundidoras, uma vez que tais procedimentos são comuns em pacientes descompensados com hemorragia ou outras intercorrências clínicas. Exemplo bem documentado na literatura é a questionável relação entre realização de escleroterapia de varizes e risco de translocação bacteriana.^{79,80} A frequência de bacteremia após esse procedimento é altamente variável e é melhor explicada pelo cenário clínico em que o procedimento foi realizado. Quando a escleroterapia é indicada na vigência de hemorragia digestiva, as taxas são caracteristicamente mais elevadas e indicam que possivelmente se devem à própria translocação bacteriana associada ao sangramento e não ao procedimento propriamente dito.^{79,80}

O modelo para doença hepática em fase final (MELD) tem sido utilizado como medida da gravidade de doença hepática e preditor de mortalidade em curto prazo de pacientes aguardando transplante hepático e de complicações relacionadas à cirrose hepática.^{63-65,67} Três parâmetros bioquímicos facilmente determinados (bilirrubinas, INR e creatinina) são utilizados para calcular um escore que continuamente varia de 6 a um valor limitado a 40 pontos.⁶³

Uma vez que os valores das bilirrubinas séricas e do INR refletem diretamente a gravidade da doença hepática subjacente, a qual é um fator de risco reconhecido e independente para PBE, um estudo recentemente publicado procurou estabelecer a relação entre o escore MELD e o risco de

desenvolvimento de PBE.⁸¹ Inversamente, tem-se demonstrado que infecções bacterianas em pacientes com cirrose hepática alteram a coagulação devido à liberação de substâncias heparinóides, que podem influenciar a determinação do INR.⁸² Fato importante é o relato de reversão do efeito anticoagulante com a resolução da infecção.⁸² Tendo em vista que o INR é o parâmetro com maior valor multiplicativo na equação de cálculo do MELD, devido ao seu peso no risco de mortalidade, a presença de PBE poderia teoricamente interferir no cálculo do escore final de MELD. Portanto, a presença de PBE pode ser responsável por diferenças nas taxas de sobrevida preditas e observadas.

No presente estudo, a probabilidade de PBE em um indivíduo com escore MELD 6 foi de 5% e a cada aumento de um ponto no escore o risco aumentou em 1,06 vezes ou o correspondente a 6%. Na tentativa de categorizar o risco de acordo com a gravidade da doença hepática, analisamos o risco de PBE em três faixas de valores de MELD, e não encontramos diferença estatisticamente significativa entre as faixas de MELD e o risco de PBE.

Uma modificação do escore MELD foi proposta para incluir a variável sódio sérico, de modo predizer de forma mais acurada a mortalidade em curto prazo de pacientes com ascite (MELD-Na).⁶⁹⁻⁷³ Desta forma, acreditamos que a hipótese de que o escore MELD-Na poderia ser mais acurado que o MELD para predizer o risco de desenvolvimento de PBE em pacientes com ascite mereceria ser verificada. Em uma pesquisa no Medline, não encontramos estudos que tenham avaliado a relevância do MELD-Na

para predizer o risco de PBE em pacientes aguardando transplante hepático, de forma que acreditamos que o presente estudo representou o primeiro voltado para essa investigação.

Verificamos que o escore MELD-Na, avaliado como variável contínua, foi associada ao risco de desenvolvimento de PBE. A probabilidade de infecção para um indivíduo com MELD-Na igual a 6 foi de 6%. O aumento de um ponto no MELD-Na aumentou o risco de infecção em 1,0283 vezes. Na graduação por faixas do MELD-Na, observamos aumento do risco de PBE na faixa de MELD-Na acima de 24 ($p=0,0306$), ou seja, o subgrupo de pacientes mais graves. O aumento de um ponto de MELD-Na na faixa de valores entre 6 e 15 aumentou a probabilidade de infecção em 1,3371 vezes, na faixa de valores entre 16 e 24 aumentou em 3,2371 vezes e na faixa de valores acima de 24 pontos em 14,2663 vezes. O uso do escore MELD-Na, na presente casuística, permitiu avaliar melhor o risco de desenvolvimento de PBE em diferentes faixas de valores do escore, o que não foi observado com o MELD.

Não foi possível concluir se houve ou não relação de outros prováveis fatores de risco, citados pelo médico assistente durante a realização da paracentese, tais como terapias percutâneas para carcinoma hepatocelular, embolização esplênica e correções cirúrgicas de hérnias umbilicais e um maior risco de PBE, devido ao pequeno número de casos.

Em relação à ocorrência de infecções associadas (em outros sítios) no momento da realização da paracentese não houve relação estatisticamente significativa entre sua ocorrência e maior risco de PBE. Em um estudo

documentou-se que bacteriúria assintomática ocorria com elevada frequência em pacientes com PBE adquirida na comunidade, indicando que essa infecção associada poderia ser o sítio de origem da PBE.⁸³ Todavia, no mesmo estudo, não se demonstrou relação entre infecções em outros sítios, como por exemplo, pneumonia, e PBE.

Quanto ao uso de antibióticos, a indicação de profilaxia é recomendada nos pacientes cirróticos em situações especiais, como após sangramento digestivo (profilaxia primária) e prevenção de recorrência de PBE (profilaxia secundária).^{41,51,52,55} Nesta casuística, foram excluídos todos os casos de recorrência de PBE. Entretanto, observamos que percentual elevado de pacientes utilizavam antibiótico profilático por decisão do seu médico assistente. Avaliamos a relação entre o uso de quinolonas, classe de antibióticos mais largamente utilizada para profilaxia, e a ocorrência de PBE e observamos que no grupo com PBE, 13,4% em comparação a 12% do grupo sem PBE, utilizaram este antibiótico, sem diferença estatisticamente significativa. Assim, não pudemos conferir a esta medida uma mudança no desfecho, ou seja, na ocorrência do evento PBE. Ressalvem-se as limitações de um estudo retrospectivo, em que não foram previamente estabelecidos critérios para o uso de antibióticos nem houve randomização de grupos de pacientes tratados e não tratados.

Conforme esperado, a positividade da cultura do líquido ascítico foi maior no grupo com PBE quando comparada ao grupo com bacterascite (32,9% vs. 3,3%, $p < 0,0001$). Na literatura, as bactérias gram-negativas do trato entérico ainda são as mais comumente isoladas no líquido ascítico,

embora haja relatos de emergência de cepas de bactérias gram-positivas e bactérias resistentes aos antibióticos profiláticos.^{37,44,45}

No presente estudo, o grupo com PBE apresentou 27 paracenteses com cultura positiva, destas 15 por gram-positivos e 12 por gram-negativos, correspondendo a 55,6 % e 44,4% dos casos, respectivamente, sem diferença estatisticamente significativa. No grupo com PBE, o número reduzido de paracenteses realizadas na vigência do uso de quinolonas não permitiu demonstrar aumento da prevalência de infecção por bactérias gram-positivas em pacientes submetidos ao uso de antibióticos profiláticos.³⁷

Em síntese, no presente estudo, o desenvolvimento de PBE em pacientes com cirrose e ascite, aguardando transplante hepático, foi relacionado ao declínio da função hepática, avaliado por marcadores bioquímicos isolados ou por escores combinados como a classificação de Child-Pugh ou o escore MELD e sua variante MELD-Na. Por outro lado, em aproximadamente um terço dos casos foi possível identificar o agente infectante na cultura do líquido ascítico e demonstrar que infecção por bactérias gram negativas e gram positivas ocorreu em frequência semelhante, sem haver seleção importante de flora com o uso de antibióticos.

CONCLUSÕES

6. CONCLUSÕES

Em relação aos fatores de risco para PBE

1. Pacientes com PBE apresentaram níveis mais elevados das bilirrubinas e de INR, maior frequência de antecedente de choque hipovolêmico e maior gravidade da cirrose hepática, avaliada pelos escores Child-Pugh, MELD e MELD-Na, permitindo concluir-se que o declínio da função hepática foi o principal fator de risco para desenvolvimento de PBE. Por outro lado, o uso de betabloqueadores bem como a resposta hemodinâmica ao propranolol não foram associados à proteção contra PBE.
2. Em ambos os escores de gravidade (MELD e MELD-Na) a probabilidade de PBE aumentou com a elevação do valor do escore. Entretanto, o MELD-Na permitiu melhor discriminar o risco de infecção de acordo com faixas de pontuação e de gravidade.

Em relação ao perfil da flora infectante e à profilaxia com antibióticos.

1. Em aproximadamente um terço dos pacientes com PBE foi identificado o agente etiológico na cultura do líquido ascítico, preenchendo o critério diagnóstico para PBE clássica.
2. Não houve diferença significativa na frequência de infecção por bactérias gram positivas e gram negativas isoladas nos pacientes com PBE. Do mesmo modo, não observamos relação entre a frequência de infecção por gram positivos e uso de quinolonas profiláticas.

ANEXOS

7. ANEXOS**ANEXO A – Ficha de solicitação de paracentese****DISCIPLINA DE TRANSPLANTE E CIRURGIA DO FÍGADO DO HC-FMUSP
PEDIDO DE LEUCOMETRIA DO LÍQUIDO ASCÍTICO**

Nome do paciente:

RG:

MOTIVO DA PARACENTESE

- ascite tensa com dificuldade respiratória ou desconforto abdominal
 dor abdominal
 febre
 controle de tratamento de PBE
 outro _____

ETIOLOGIA

- paciente cirrótico
 paciente transplantado

FATORES DE RISCO PARA INFECÇÃO NOS ÚLTIMOS 15 DIAS

- nenhum
 HDA data _____
 choque
 esclerose de varizes
 ligadura elástica de varizes
 sonda vesical
 cateter central
 obstipação intestinal
 encefalopatia hepática grau _____

INFECÇÕES ASSOCIADAS

- nenhuma
 infecção urinária
 pneumonia
 infecção de parede ou ferida cirúrgica
 outra: _____

ANTIBIÓTICOS NAS ÚLTIMAS 48 HORAS

- | | | |
|---------------------------------------|---|---------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> nenhum | <input type="checkbox"/> norfloxacin | <input type="checkbox"/> bactrim |
| <input type="checkbox"/> ampicilina | <input type="checkbox"/> ciprofloxacina | <input type="checkbox"/> cefalexina |
| <input type="checkbox"/> claforan | <input type="checkbox"/> ofloxacin | <input type="checkbox"/> clindamicina |
| <input type="checkbox"/> outro: _____ | | |

Propranolol: _____

DATA: ___ / ___ / ___

Médico solicitante

ANEXO B – Classificação de Child-Pugh¹

	<i>1 ponto</i>	<i>2 pontos</i>	<i>3 pontos</i>
Encefalopatia (estádio) ²	0	1-2	3-4
Ascite	ausente	leve	moderada
Bilirrubina (mg/dL)	<2	2-3	>3
CBP e CEP	<4	4-10	>10
Albumina (g/dL)	>3,5	2,8-3,5	<2,8
TP prolongado (s)	1-4	5-6	>6
(INR)	<1,7	1,8-2,3	>2,3

¹ Adaptado de: Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, et al. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. Br J Surg 1973;60:646.

² Riordan SM, Williams R. Treatment of hepatic encephalopathy. N Engl J Med 1997;337:473.

Child A : 5-6 pontos; Child B: 7-9 pontos; Child C: 10-15 pontos.

ANEXO C: FÓRMULA PARA CÁLCULO DO ESCORE “MELD”

MELD= 9,57 X log e (creatinina) + 3,78 x log e (bilirrubina total) + 11,2 x log e (INR) + 6,43.

OBS: Os valores das variáveis foram ajustados para no mínimo 1, no sentido de evitar logaritmos negativos.

ANEXO D: FÓRMULA PARA CÁLCULO DO ESCORE “MELD-Na”

MELD-Na: $MELD + 1,59X(135-Na)$

OBS: Valores máximos e mínimos de Na, de 135 e 120 mEq/L.

REFERÊNCIAS

8. REFERÊNCIAS

1. Carrilho FJ, Farias AQ. Natural history of cirrhosis. In: Arroyo V, Navasa M (eds). Cirrhosis. Barcelona, P. Permanyer 2005: 19-36.
2. Ginès P, Quintero E, Arroyo V, Terés J, Bruguera M, Rimola A, Caballeria J, Rodés J, Rozman C. Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. *Hepatology* 1987; 7(1): 122-8.
3. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol* 2006;44(1):217-231.
4. Salerno F, Borroni G, Moser P, Badalamenti S, Cassarà L, Maggi A, Fusini M, Cesana B. Survival and prognostic factors of cirrhotic patients with ascites: a study of 134 outpatients. *Am J Gastroenterol* 1993; 88(4):514-9.
5. Ginès P, Martin PY, Neiderbeger M. Prognostic significance of renal dysfunction in cirrhosis. *Kidney Int Suppl* 1997;61:S77-82.
6. Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, Epstein M, Henriksen JH, Rodés J. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* 1988; 8(5): 1151-7.
7. Bichet DG, Van Putten VJ, Schrier RW. Potential role of increased sympathetic activity in impaired sodium and water excretion in cirrhosis. *N Engl J Med* 1982;307(25):1552-7.

8. Ginès P, Fernández-Esparrach G, Arroyo V. Ascites and renal functional abnormalities in cirrhosis. Pathogenesis and treatment. *Baillieres Clin Gastroenterol.* 1997;11(2):365-85. Review.
9. Gines P, Fernandez-Esparrach G, Arroyo V, Rodes J. Pathogenesis of ascites in cirrhosis. *Semin Liver Dis* 1997;17(3):175-89.
10. Mowat C, Stanley AJ. Review article: spontaneous bacterial peritonitis – diagnosis, treatment and prevention. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15(12):1851-1859.
11. Caroli J, Platteborse R. Septicemie porto-cave. Cirrhoses du foie et septicemie a colibacille. *Sem Hop* 1958;34:472-87. French.
12. 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.
13. Such J, Guarner C, Runyon BA. Spontaneous bacterial peritonitis. In: Arroyo MD, Gines P, Rodes J, Schrier R.(eds). *Clinical aspects of ascites and renal dysfunction in liver diseases.* Barcelona, 2007.
14. Martini GA, Phear EA, Ruebner E, Sherlock S. The bacterial content of the small intestine in normal and cirrhotic subjects: relation to methionine toxicity. *Clin Sci* 1957;16(1):35-51.
15. Casafont Morencos F, de las Heras Castaño G, Martin Ramos L, López Arias MJ, Ledesma F, Pons Romero F. Small bowel bacterial overgrowth in patients with alcoholic cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1996; 41(3):552-556.

16. Norman DA, Atkins JM, Seelig LL Jr, Gomez-Sanchez C, Krejs GJ. Water and electrolyte movement and mucosal morphology in the jejunum of patients with portal hypertension. *Gastroenterology* 1980; 79(4):707-715.
17. Nagral AS, Joshi AS, Bhatia SJ, Abraham P, Mistry FP, Vora IM. Congestive jejunopathy in portal hypertension. *Gut* 1993; 34(5):694-697.
18. Duch J, Guardiola JV, de Juan J, Casellas JA, Pascual S, Aparicio JR, Solá-Vera J, Pérez-Mateo M. Ultrastructural characteristics of distal duodenum mucosa in patients with cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14(4):371-6.
19. Deitch EA, Specian RD, Berg RD. Endotoxin-induced bacterial translocation and mucosal permeability: role of xanthine oxidase, complement activation, and macrophage products. *Crit Care Med* 1991;19(6):785-791.
20. Pérez-Paramo M, Muñoz J, Albillos a, Freile I, Portero F, Santos M, Ortiz-Berrocal J. Effect of propranolol on the factors promoting bacterial translocation in cirrhotic rats with ascites. *Hepatology* 2000;31(1):43-48.
21. Campillo B, Perner P, Bories PN, Richardet JP, Devanlay M, Aussel C. Intestinal permeability in liver cirrhosis: relationship with severe septic complications. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1999;11(7):755-9.
22. Pascual S, Such J, Esteban A, Zapater P, Casellas JA, Aparicio JR, Girona E, Gutiérrez A, Carnices F, Palazon JM, Sola-Vera J, Pérez-Mateo M. Intestinal permeability is increased in patients with advanced cirrhosis. *Hepatogastroenterology* 2003;50(53):1482-1486.

23. Zuckerman MJ, Menzies IS, Ho H, Gregory GG, Casner NA, Crane RS, Hernandez JA. Assessment of intestinal permeability and absorption in cirrhotic patients with ascites using combined sugar probes. *Dig Dis Sci* 2004;49(4):621-626.
24. Kalaitzakis E, Joahansson JE, Bjarnason I, Bjornsson E. Intestinal permeability in cirrhotic patients with and without ascites. *Scand J Gastroenterol* 2006;41(3):326-330.
25. Ramachandran A, Balasubramanian KA. Intestinal dysfunction in liver cirrhosis: Its role in spontaneous bacterial peritonitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16(6):607-612.
26. Berg RD, Garlington AW. Translocation of certain indigenous bacteria from the gastrointestinal tract to the mesenteric lymph nodes and other organs in a gnotobiotic mouse model. *Infect Immun* 1979;23(2):403-411.
27. Garcia-Tsao G, Lee FY, Barden GE, Cartun R, West AB. Bacterial translocation to mesenteric lymph nodes is increased in cirrhotic rats with ascites. *Gastroenterology* 1995;108(6):1835-1841.
28. Ding JW, Andersson R, Soltesz VL, Parsson H, Johansson K, Wang W, Benqmark S. Inhibition of bacterial translocation in obstructive jaundice by muramyl tripeptide phosphatidylethanolamine in the rat. *J Hepatol* 1994;20(6):720-728.
29. Palazón JM, Requena J, Plazas J. Anticuerpos contra enterobacterias y peritonitis bacteriana espontánea en la cirrosis hepática. *Gastroenterol Hepatol* 1994;17:460-465.

30. Young L, Martin WJ, Meyer RD, Weinstein RJ, Anderson ET. Gram-negative rod bacteremia: microbiologic, immunologic and therapeutic considerations. *Ann Intern Med* 1977;86(4):456-471.
31. Wiest R, Garcia-Tsao. Bacterial translocation (BT) in cirrhosis. *Hepatology* 2005;41(3):422-433.
32. Gómez F, Ruiz P, Schreiber AD. Impaired function of macrophage Fc gamma receptors and bacterial infection in alcoholic cirrhosis. *N Engl J Med* 1994;331(17):1122-1128.
33. Fromkes JJ, Thomas FB, Mekhjian HS, Evans M. Antimicrobial activity of human ascitic fluid. *Gastroenterology* 1977;73:668-672.
34. Mal F, Huu TP, Bendahou M, Trinchet JC, Garnier M, Hakim J, Beaugrand M. Chemoattractant and opsonic activity in ascitic fluid. A study in 47 patients with cirrhosis or malignant peritonitis. *J Hepatol* 1991;12(1):45-49.
35. Garcia-Tsao G. Spontaneous bacterial peritonitis: a historical perspective. *J Hepatol* 2004; 41(4):522-527.
36. Garcia-Tsao G. Spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterol Clin North Am* 1992; 21(1):257-75.
37. Fernandez J, Navasa M, Gómez J, Colmenero J, Vila J, Arroyo V, Rodés J. Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology* 2002; 35(1):140-148.
38. Caly WR, Strauss E. A prospective study of bacterial infections in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1993; 18(3):353-8

39. Evans LT, Kim WR, Poterucha JJ, Kamath PS. Spontaneous bacterial peritonitis in asymptomatic outpatients with cirrhotic ascites. *Hepatology* 2003;37(4):897-901.
40. Such J, Runyon BA. Spontaneous bacterial peritonitis. *Clin Infect Dis* 1998;27(4):669-74.
41. Rimola A, García-Tsao G, Navasa M, Piddock LJ, Planas R, Bernard B, Inadomi JM. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. International Ascites Club. *J Hepatol* 2000;32(1):142-53.
42. Guarner C, Soriano G. Spontaneous bacterial peritonitis. *Semin Liver Dis* 1997; 17(3): 203-17.
43. Runyon BA, Canawati HN, Akriviadis EA. Optimisation of ascitic fluid culture technique. *Gastroenterology* 1988;95(5):1351-5.
44. Bert F, Andreu M, Durand F, Degos J, Galdbart, Moreau R, Branger C, Lambert- Zechovsky N, Valla D. Nosocomial and community-acquired spontaneous bacterial peritonitis: comparative microbiology and therapeutic implications. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003;22(1):10-15.
45. Campillo B, Dupeyron C, Richardet JP. Epidemiology of hospital-acquired infections in cirrhotic patients: effect of carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and influence of previous antibiotic therapy and norfloxacin prophylaxis. *Epidemiol Infect* 2001; 127(3):443-50.
46. Silvian C, Mannant PR, Ingrand P. Récidive de l'infection spontanée du liquide d'ascite au cours de la cirrhose. *Gastroenterol Clin Biol* 1991;15:106-109.

47. Altman C, Grangé JD, Amiot X, Pelletier G, Lacaine F, Bodin F, Etienne JP. 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.
48. Titó L, Rimola A, Ginès P, Llach J, Arroyo V, Rodés J. Recurrence of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: frequency and predictive factors. *Hepatology* 1988; 8(1):27-31.
49. Ginés P, Rimola A, Planas R, Vargas V, Marco F, Almela M, Forné M, Miranda ML, Llach J, Salmerón JM. Norfloxacin prevents spontaneous bacterial peritonitis recurrence in cirrhosis: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatology* 1990;12(4):716-724.
50. Deschênes M, Villeneuve JP. Risk factors for the development of bacterial infections in hospitalized patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1999;94(8):2193-2197.
51. Bleichner G, Boulanger R, Squara P, Sollet JP, Parent A. Frequency of infections in cirrhotic patients presenting with acute gastrointestinal hemorrhage. *Br J Surg* 1986;73(9):724-726.
52. Bernard B, Grangé JD, Khac EN, Amiot X, Opolon P, Poynard T. Antibiotic prophylaxis for the prevention of bacterial infections in cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. *Hepatology* 1999;29(6):1655-1661.
53. Rolachon A, Cordier L, Bacq Y, Nousbaum JB, Franza A, Paris JC, Fratte S, Bohn B, Kitmacher P, Stahl JP. Ciprofloxacin and long-term prevention

- of spontaneous bacterial peritonitis: results of a prospective controlled trial. *Hepatology* 1995; 22(4):1171–1174.
54. Singh N, Gayowski T, Yu VL, Wagener MM. Trimethoprim-sulfamethoxazole for the prevention of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 1995; 122(8):595–598 .
55. Fernández J, Ruiz del Arbol L, Gómez C, Durandez R, Serradilla R, Guarner C, Planas R, Arroyo V, Navasa M. Norfloxacin versus ceftriaxone in the prophylaxis of infections in patients with advanced cirrhosis and hemorrhage. *Gastroenterology* 2006; 131(4):1049–1056.
56. Llach J, Rimola A, Navasa M, Ginès P, Salmerón JM, Ginès A, Arroyo V, Rodés J. Incidence and predictive factors of the first episode of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis with ascites: relevance of ascitic fluid protein concentration. *Hepatology*. 1992 Sep;16(3):724-7.
57. Novella M, Solà R, Soriano G, Andreu M, Gana J, Ortiz J, Coll S, Sàbat M, Vila MC, Guarner C, Vilardell F. Continuous versus inpatient prophylaxis of the first episode of spontaneous bacterial peritonitis with norfloxacin. *Hepatology* 1997;25(3):532-536.
58. Grangé JD, Roulot D, Pelletier G, Pariente EA, Denis J, Ink O, Blanc P, Richardet JP, Vinel JP, Delisle F, Fischer D, Flahault A, Amiot X. Norfloxacin primary prophylaxis of bacterial infections in cirrhotic patients with ascites: a double-blind randomized trial. *J Hepatol* 1998; 29(3):430–436.
59. Fernández J, Navasa M, Planas R, Montoliu S, Monfort D, Soriano G, Vila C, Pardo A, Quintero E, Vargas V, Such J, Ginès P, Arroyo V. Primary

- prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis delays hepatorenal syndrome and improves survival in cirrhosis. *Gastroenterology* 2007; 133(3):818–824.
60. Durand D, Valla D. Assessment of prognosis of cirrhosis. *Semin Liver Dis* 2008; 28(1):110-122.
61. Cholongitas E, Papatheodoridis G, Manesis E, Burroughs A, Archimandritis A. Spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients: is prophylactic propranolol therapy beneficial? *J Gastroenterol Hepatol* 2006; (3)21:581-587.
62. Rosa H, Silvério AO, Perini RF, Arruda CB. Bacterial infection in cirrhotic patients and its relationship with alcohol. *Am J Gastroenterology* 2000; 95(5):1290-3.
63. Kamath PS, Kim WR. The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology* 2007; 45(3):797-805.
64. Jr Feeman RB. Model for end-stage liver disease (MELD) for liver allocation: a 5-year score card. Editorial. *Hepatology* 2008; 47(3):1052-1057.
65. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, Kremers W, Lake J, Howard T, Merion RM, Wolfe RA, Krom R. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* 2003;124(1):91-96.
66. Ministério da Saúde, Brasil. Portaria n.1160 de 29 de maio de 2006. Disponível em: <http://dtr2001.saude.gov.br/sas/PORTARIAS/Port2006/GM/GM-1160.htm>

67. Chalasani N, Kahi C, Francois F, Pinto A, Marathe A, Bini EJ, Pandya P, Sitaraman S, Shen J. Model for end-stage liver disease (MELD) for predicting mortality in patients with acute variceal bleeding. *Hepatology* 2002;35(5):1282-1284.
68. Evans LT, Kim WR, Poterucha JJ, Kamath PS. Spontaneous bacterial peritonitis in asymptomatic outpatients with cirrhotic ascites. *Hepatology* 2003;37(4):897-901.
69. Londono MC, Cardenas A, Guevara M, Quintó L, de Las Heras D, Navasa M, Rimola A, Garcia-Valdecasas JC, Arroyo V, Ginès P. MELD score and serum sodium in the prediction of survival of patients awaiting liver transplantation. *Gut* 2007;56(9):1283-1290.
70. 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(6):1652-1660.
71. Huo TI, Lin HC, Huo SC, Lee PC, Wu JC, Lee FY, Hou MC, Lee SD. Comparison of four model for end-stage liver disease-based prognostic systems for cirrhosis. *Liver Transpl* 2008;14(6):837-844.
72. Luca A, Angermayr B, Bertolini G, Koenig F, Vizzini G, Ploner M, Peck-Radosavljevic M, Gridelli B, Bosch J. An integrated MELD model including serum sodium and age improves the prediction of early mortality in patients with cirrhosis. *Liver Transpl* 2007;13(8):1174-1180.
73. Huo TI, Wang YW, Yang YY, Lin HC, Lee PC, Hou MC, Lee FY, Lee SD. Model for End-Stage Liver Disease score to serum sodium ratio index as a

- prognostic predictor and its correlation with portal pressure in patients with liver cirrhosis. *Liver Int* 2007;27(4):498-506.
74. Monte Secades R, Casariego Vales E, Mateos Colino A, Rigueiro Veloso T, Alonso García P, Rodríguez Feijoo A, Corredoroira Sánchez J. Clinical profile and prognosis of bacteremia in patients with cirrhosis based on the Child-Pugh classification. *Rev Clin Esp* 1999;199(11):716-21. In Spanish.
75. Yoneyama K, Miyagishi K, Kiuchi Y, Shibata M, Mitamura K. Risk factors for infections in cirrhotic patients with and without hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol* 2002;37(12):1028-34.
76. Senzolo M, Cholongitas E, Marelli L, Thalheimer U, Patch D, Burroughs AK. The low incidence of bacterial infections could be a protective factor against variceal bleeding per se in hemodynamic responders to propranolol. *Am J Gastroenterol* 2006;101(3):506-12.
77. Bosch J, Garcia-Págan JC, Berzigotti A, Abraldes JG. Measurement of portal pressure and its role in the management of chronic liver disease. *Sem Liver Dis* 2006;26(4):348-362.
78. Abraldes JG, Tarantino I, Turnes J, Gasrcia-Pagan JC, Rodes J, Bosch J. Hemodynamic response to pharmacological treatment of portal hypertension and long-term prognosis of cirrhosis. *Hepatology* 2003;37:902-908.
79. Kulkarni SG, Parikh SS, Dhawan PS, Chachad H, Jambavalikar MB, Koppikar GV, Kalro RH. High frequency of bacteremia with endoscopic treatment of esophageal varices in advanced cirrhosis. *Indian J Gastroenterol*. 1999;18(4):143-5.

80. Bac DJ, de Marie S, Siersema PD, Snobl J, van Buuren HR. Post-sclerotherapy bacterial peritonitis: a complication of sclerotherapy or of variceal bleeding? *Am J Gastroenterol*. 1994;89(6):859-62.
81. Obstein KL, Campbell MC, Reddy KR, Yang YX. Association between model for end-stage liver disease and spontaneous bacterial peritonitis. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2732-2736.
82. Montalto P, Vlachogiannakos J, Cox DJ, Pastacaldi S, Patch D, Burroughs AK. Bacterial infection in cirrhosis impairs coagulation by a heparin effect: a prospective study. *J Hepatol* 2002;37(4):463-70.
83. Ho H, Zuckerman MJ, Ho TK, Guerra LG, Verghese A, Casner PR. Prevalence of associated infections in community-acquired spontaneous bacterial peritonitis. *Am J Gastroenterol*. 1996;91(4):735-42.