

ARTIGO DE REVISÃO

Infeções bacterianas no doente com cirrose hepática

Paulo Carrola*, Isabel Militão e José Presa

Unidade de Hepatologia, Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro, EPE, Unidade de Vila Real, Vila Real, Portugal

Recebido a 18 de março de 2011; aceite a 19 de setembro de 2012

Disponível na Internet a 24 de janeiro de 2013

PALAVRAS-CHAVE

Infeção;
Cirrose hepática;
Translocação
bacteriana

KEYWORDS

Infection;
Liver cirrhosis;
Bacterial
translocation

Resumo As infeções bacterianas são uma complicação frequente na cirrose hepática, principalmente nos doentes internados.

Os autores fazem uma revisão da prevalência, fatores de risco e patogénese das infeções bacterianas no doente com cirrose hepática, salientando os mecanismos da translocação bacteriana.

As infeções bacterianas mais comuns na cirrose são as designadas infeções «espontâneas», nomeadamente a peritonite bacteriana espontânea, o empiema pleural bacteriano espontâneo e a bacteriémia espontânea.

No final, faz-se uma breve referência às estratégias de prevenção da infeção na cirrose, nomeadamente a profilaxia da peritonite bacteriana espontânea e a prevenção das infeções virais ou bacterianas específicas através da vacinação.

© 2011 Sociedade Portuguesa de Gastrenterologia. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos os direitos reservados.

Bacterial infections in patients with liver cirrhosis

Abstract Bacterial infections are a frequent complication on hepatic cirrhosis, particularly in hospitalized patients.

In this article we review the prevalence, risk factors and pathogenesis of bacterial infections in cirrhotic patients, focusing on the mechanisms of bacterial translocation.

The most common bacterial infections in cirrhotic patients are the commonly called “spontaneous” infections, namely spontaneous bacterial peritonitis, spontaneous bacterial pleural empyema and spontaneous bacteraemia.

At the end of this article we make a brief reference to the prevention strategies for infection in cirrhosis, namely prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis and prevention of specific viral or bacterial infections through vaccination.

© 2011 Sociedade Portuguesa de Gastrenterologia. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: pcarrola@sapo.pt (P. Carrola).

Introdução

As infeções bacterianas são uma complicação importante na cirrose hepática, principalmente nos doentes internados¹.

As infeções bacterianas ocorrem em 32 a 34% dos doentes hospitalizados com cirrose (versus 5 a 7% na população geral) e em cerca de 45% daqueles admitidos por hemorragia gastrointestinal²⁻⁴. A hemorragia gastrointestinal e a gravidade da doença hepática, refletida pela albumina sérica e pelo *score* Child-Turcotte-Pugh (CTP), são fatores preditivos independentes da infeção bacteriana nos doentes com cirrose⁵⁻⁷.

A etiologia alcoólica foi associada com maior frequência a infeções (68,9%), quando comparada com outras causas de cirrose hepática (30,4%), isto nos doentes com *score* CTP A ou B^{8,9}. Nos doentes cirróticos com *score* CTP C, não existe diferença relativamente à frequência de infeção ou à mortalidade⁹.

A mortalidade intra-hospitalar dos doentes cirróticos com infeção é de cerca de 15%, mais do dobro daqueles sem infeção, subindo essa percentagem para valores superiores a 70% em caso de choque séptico^{1,10}.

A infeção é diretamente responsável por cerca de 30% das mortes na cirrose¹¹.

Os doentes com cirrose hepática estão predispostos a infeções devido a um sistema imune alterado e a um aumento quer do crescimento bacteriano intestinal quer da passagem das bactérias do intestino para locais extraintestinais (translocação bacteriana)^{12,13}. A translocação bacteriana contribui para um agravamento do estado hemodinâmico do doente com cirrose hepática avançada, mesmo na ausência de infeção¹.

As infeções no doente cirrótico são, em mais de 90% dos casos, bacterianas¹⁴. As mais frequentes são a peritonite bacteriana espontânea (PBE) (25%), infeções do trato urinário (20%), pneumonia (15%), bacteriemia (12%) e infeções dermatológicas (2 a 11%)^{3,15}.

Numa meta-análise recentemente publicada por Arvaniti et al., a mortalidade nos doentes cirróticos com infeção foi, antes do ano 2000, de 47,7% e, após esta data, de 32,3% ($p=0,023$)¹⁶. No que diz respeito à PBE, apenas a mortalidade a 30 dias foi reduzida (49 versus 31,5%; $p=0,005$)¹⁶. O mesmo estudo conclui ainda que a infeção aumenta em 4 vezes a mortalidade dos doentes cirróticos (30% dos doentes morre dentro de um mês e outros 30% morre no primeiro ano)¹⁶.

Patogénese

A maior prevalência de infeções bacterianas nos doentes cirróticos deve-se a uma disfunção multifatorial do sistema imunitário que pode ser parcialmente atribuída a uma diminuição da atividade bactericida das células fagocíticas^{12,13}. Adicionalmente, os níveis de complemento, que são críticos na fagocitose bacteriana, estão diminuídos na cirrose e o sistema reticuloendotelial (SRE), que constitui o principal sistema defensivo contra as bactérias e outras infeções adquiridas pela via hematogénica, está disfuncional¹⁷⁻¹⁹. A maior parte da atividade do SRE está localizada no fígado, onde as células de Kupffer (macrófagos teciduais) são os componentes *major*¹. Na cirrose, a

atividade do SRE está comprometida devido ao efeito do desvio portossistémico do fluxo sanguíneo e devido à ineficácia da atividade fagocítica das células de Kupffer¹. O efeito do desvio portossistémico do fluxo sanguíneo permite ainda que produtos bacterianos como endotoxinas e citocinas entrem diretamente na circulação sistémica¹.

As alterações hemodinâmicas da cirrose têm efeitos nefastos na motilidade intestinal, permeabilidade intestinal e microflora¹⁵. O sistema nervoso simpático hiperativo destes doentes atrasa a motilidade intestinal e facilita a estase e o crescimento bacteriano¹⁵. A presença de hipertensão portal resulta em edema da submucosa intestinal e compromete a integridade protetora da barreira da mucosa¹⁵. Todos estes efeitos associados resultam num desequilíbrio da microflora intestinal favorável ao excessivo crescimento das bactérias gram-negativas¹⁵.

As infeções nos doentes cirróticos não estão associadas aos microrganismos característicos de doentes imunodeprimidos. As bactérias gram-negativas, na sua maioria *Escherichia coli*, são isoladas mais frequentemente na PBE e nas infeções do trato urinário, enquanto as bactérias gram-positivas são causas mais comuns de pneumonias (*Streptococcus*) e infeções relacionadas com instrumentação (*Staphylococcus*)^{3,15}. Nas infeções adquiridas na comunidade, predominam as bactérias gram-negativas (60% dos isolados) enquanto nas infeções associadas a cuidados de saúde predominam as bactérias gram-positivas (60% dos isolados)²⁰. As culturas são positivas em cerca de 50 a 70% dos casos²⁰. As infeções fúngicas (*Candida spp.*) estão envolvidas em cerca de 15% dos casos de sépsis grave na cirrose¹⁰.

Translocação bacteriana

A translocação bacteriana consiste na migração de bactérias ou produtos bacterianos (lipopolissacarídeos-LPS e endotoxinas) do lúmen do intestino para locais extraintestinais como gânglios linfáticos mesentéricos²¹. A partir daqui, as bactérias entéricas e os seus produtos atingem a circulação sistémica a partir da qual se disseminam para outros locais, nomeadamente para o líquido ascítico¹⁴. Embora a passagem de bactérias comensais para os gânglios linfáticos seja um processo normal que resulta na destruição daquelas, a translocação bacteriana torna-se clinicamente significativa na cirrose devido a uma ineficiência dos mecanismos de defesa imune locais e sistémicos^{22,23}.

A translocação bacteriana está significativamente aumentada nos doentes cirróticos com *score* CPT C (30%) comparativamente aos doentes com *score* CPT B (8%) e CPT A (3%)⁴.

Existem 3 fatores principais que contribuem para a translocação bacteriana: excessivo crescimento bacteriano intestinal, aumento da permeabilidade intestinal e disfunção do sistema imunitário¹. Os trabalhos existentes até ao momento parecem favorecer a seguinte sequência de eventos: hiperproliferação bacteriana; aumento da permeabilidade intestinal; aumento da translocação de toxinas bacterianas e/ou de outras endotoxinas para o sistema circulatório; aumento dos mediadores pró-inflamatórios, nomeadamente o fator de necrose tumoral α (TNF- α), interleucina (IL) 1 e 6 e espécies reativas de oxigénio pelas células

de Kupffer; lesão celular do fígado e, provavelmente, de outros órgãos²⁴.

A translocação bacteriana foi também implicada na exacerbação do estado de circulação hiperdinâmica nos doentes cirróticos¹ (fig. 1). O estado de circulação hiperdinâmico da cirrose é caracterizado por vasodilatação esplâncnica e sistêmica, aumento do débito cardíaco e redução da pressão arterial média. É responsável pelo crescimento das varizes, ascite e pela síndrome hepatorenal. Este estado surge devido ao aumento dos níveis séricos de citocinas pró-inflamatórias como o TNF- α com ativação subsequente do óxido nítrico (NO) na circulação sistêmica e esplâncnica e posterior vasodilatação^{25,26}.

As bactérias que mais facilmente sofrem translocação são as que estão mais frequentemente implicadas nas complicações infecciosas da cirrose, ou seja, *Enterobacteriaceae*, *Enterococci* e *Streptococci*^{27,28}. As bactérias anaeróbicas raramente sofrem translocação e são responsáveis por menos de 1% das infecções bacterianas na cirrose^{27,29}. A sua presença dominante na microflora entérica é protetora contra a colonização e excessivo crescimento das bactérias patogénicas¹⁵.

Infeções espontâneas na cirrose

As infeções mais frequentes na cirrose e aquelas que são consideradas características da doença são as chamadas infeções «espontâneas», nomeadamente a PBE, o empiema pleural bacteriano espontâneo e a bacteriemia espontânea¹. Estas infeções partilham mecanismos patogénicos e abordagem similares¹. São designadas «espontâneas» porque não existe uma fonte óbvia das bactérias que explique a sua passagem para o líquido ascítico, pleural ou sangue¹.

Peritonite bacteriana espontânea

A paracentese diagnóstica, com uma análise adequada do líquido ascítico, é fundamental em todos os doentes investigados por ascite para excluir outras causas além da cirrose hepática e despistar nestes a existência de PBE. A ascite devida a hipertensão portal pode ser diferenciada da ascite devida a outras causas através do gradiente de albumina entre o soro e o líquido ascítico (SAAG). Se o SAAG for superior ou igual a 1,1 g/dl (ou 11 g/L), a ascite é devida a hipertensão portal com uma precisão de 97%^{30,31}.

A PBE é definida como a infeção espontânea do líquido ascítico na ausência de uma fonte identificável de infeção ou inflamação intra-abdominal.

A apresentação clínica da PBE pode ir desde uma ausência de sintomas até dor abdominal, febre, sintomas gastrointestinais ou disfunção multiorgânica (insuficiência renal, encefalopatia e instabilidade hemodinâmica)³². Dada a elevada taxa de PBE assintomática (cerca de 50%), em doentes cirróticos com ascite hospitalizados deve ser realizada uma paracentese diagnóstica na admissão e em todos os doentes que apresentem qualquer sintoma, sinal ou valor laboratorial sugestivo de PBE³³. A paracentese diagnóstica deve ainda ser realizada nos doentes cirróticos com hemorragia gastrointestinal, choque e em doentes com agravamento da função renal ou hepática e encefalopatia hepática³³. O

diagnóstico de PBE é efetuado quando a contagem de polimorfonucleares do líquido ascítico é superior a 250/mm³.

Devem ser efetuadas hemoculturas e culturas do líquido ascítico (10 ml num frasco de hemocultura)³⁴. A inoculação do líquido ascítico deverá ser sempre efetuada em meio de hemocultura por este apresentar uma sensibilidade de 93 versus 42% se for efetuada em meios convencionais³⁴. Os frascos devem ser inoculados ao lado da cama do doente³⁵. As hemoculturas são positivas em cerca de 50% dos casos, enquanto as culturas do líquido ascítico o são em aproximadamente 80%, desde que inoculadas em frascos de hemocultura à cabeceira do doente e antes da administração de qualquer antibiótico^{15,33-35}. Os microrganismos mais frequentemente isolados no líquido ascítico são as bactérias gram-negativas (habitualmente *Escherichia coli*) e cocos gram-positivos (geralmente *Streptococci* e *Enterococci*)³³.

É também fundamental distinguir entre peritonite bacteriana primária e secundária, já que esta requer quase sempre abordagem cirúrgica¹. A peritonite bacteriana secundária caracteriza-se por uma contagem de polimorfonucleares superior ou igual a 250/mm³ (geralmente na ordem dos milhares), múltiplos microrganismos na cultura do líquido ascítico (que incluem frequentemente fungos, anaeróbios e enterococos) e pelo menos 2 dos seguintes critérios: proteínas totais do líquido ascítico superiores a 1 g/dL, lactato desidrogenase superior ao limite superior do normal no soro e glucose inferior a 50 mg/dL^{33,36}. Estes critérios mostraram uma sensibilidade de 100%, mas apenas 45% de especificidade em diagnosticar perfuração de víscera oca³⁶.

Alguns doentes apresentam «*bacteriascrite*», na qual a cultura é positiva mas o líquido ascítico apresenta uma contagem de neutrófilos inferior a 250/mm³³³. Em alguns casos, resulta de colonização bacteriana secundária da ascite a partir de uma infeção extraperitoneal³³. Estes doentes apresentam geralmente sintomas gerais e sinais de infeção. Noutros doentes, a «*bacteriascrite*» é devida à colonização espontânea da ascite e podem ser assintomáticos ou apresentar dor abdominal e febre³³. Enquanto, em alguns doentes, particularmente nos assintomáticos, a «*bacteriascrite*» constitui uma colonização reversível espontânea e transitória da ascite, noutros, principalmente nos sintomáticos, a «*bacteriascrite*» pode representar o primeiro passo no desenvolvimento da PBE³³. Se o doente exibir sinais de inflamação sistêmica, deve ser tratado com antibióticos; caso contrário, deve realizar uma segunda paracentese³³. Se a contagem de neutrófilos for superior a 250/mm³, deve ser tratado como PBE³³. Se a cultura do líquido ascítico persistir positiva, mesmo que com contagem de neutrófilos inferior a 250/mm³, deve também ser submetido a tratamento com antibióticos³². Os restantes doentes devem manter vigilância³³.

As cefalosporinas de terceira geração (cefotaxima, ceftriaxone) são os agentes de escolha no tratamento da PBE e devem ser iniciadas imediatamente após o seu diagnóstico (tabela 1)^{1,37}. Duas alternativas igualmente eficazes são a amoxicilina/ácido clavulânico e a ciprofloxacina. A primeira, além de possuir formulação oral, apresenta custos mais reduzidos³³. A segunda possui as vantagens de, em formulação oral, apresentar uma absorção entérica favorável, elevada biodisponibilidade no líquido ascítico e ser menos dispendiosa do que qualquer uma das formulações

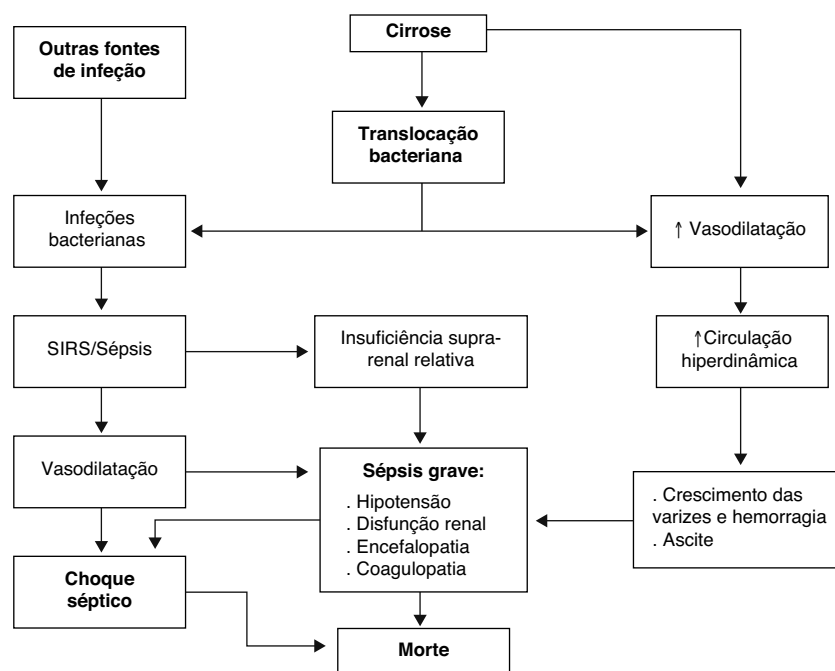


Figura 1 Mecanismos no desenvolvimento de infecções bacterianas, sépsis e disfunção multiorgânica na cirrose
SIRS: síndrome de resposta inflamatória sistêmica.

Na cirrose avançada, com ascite, existe um aumento da translocação de bactérias e produtos bacterianos provenientes do intestino que contribuem para o agravamento da circulação hiperdinâmica da cirrose. Esta é responsável por muitas das complicações da cirrose, nomeadamente, o crescimento das varizes, a hemorragia e a ascite. A infecção desencadeia SIRS/sépsis e com o compromisso circulatório associado surgem posteriormente a disfunção multiorgânica, o choque séptico e a morte. Cerca de metade dos doentes com SIRS/sépsis apresentam insuficiência suprarrenal relativa.

Adaptado de: Tandon e Garcia-Tsao¹.

parentéricas¹⁵. No entanto, não deve ser considerada opção no caso de doente já em profilaxia com quinolonas³³. A duração de tratamento deverá ser de 5 dias^{30,33,38}. Os antibióticos administrados por via endovenosa podem ser alterados para formulações orais às 48 h se houver melhoria clínica e/ou os polimorfonucleares do líquido ascítico mostrarem uma melhoria significativa (redução de pelo menos 25% do valor pré-tratamento)^{1,15,33}. A ausência de resposta à terapêutica antibiótica é geralmente devida à presença de bactérias resistentes ou peritonite bacteriana secundária³³. As infecções nosocomiais estão associadas à emergência de bactérias resistentes³⁹. Neste grupo, predominam claramente os gram-positivos (32% são *Estafilococos* com uma elevada prevalência dos meticilino-resistentes)³⁹. O uso frequente de antibióticos na população de doentes cirróticos, que sofrem infecções recorrentes, provavelmente leva à seleção de bactérias resistentes³⁹. Outro aspeto importante é que a contagem de polimorfonucleares neutrófilos nos doentes com PBE é habitualmente mais elevada quando a etiologia são os gram-negativos do que com os gram-positivos³⁹. Grande parte dos doentes com PBE a cocos gram-positivos tem contagem de polimorfonucleares neutrófilos inferiores a 250/mm³³⁹. Se o doente não melhora clinicamente às 48 horas, a vancomicina deve ser adicionada para cobertura empírica do *Estafilococos aureus* meticilino-resistente (MRSA)^{15,39}. Além da condição imunossupressora da cirrose, existem outros fatores de risco para infecção por MRSA, nomeadamente o cada vez maior número de doentes tratados em unidades de cuidados intensivos, o

aumento do número de procedimentos invasivos e o tempo prolongado de internamento⁴⁰. Nos doentes com infecções a gram-negativos resistentes a cefalosporinas de terceira geração, o imipenem-cilastatina constitui uma opção válida para o tratamento da maioria destas infecções³⁹.

A utilização da albumina nos doentes com PBE deve ser restrita aos doentes de alto risco (bilirrubina sérica superior a 4 mg/dl e creatinina superior a 1 mg/dl)¹. Além do efeito de expansão do plasma e um aumento do *preload*, a albumina liga-se a substâncias vasoativas e citocinas e tem um efeito antioxidante^{41,42}. A dose de albumina recomendada é 1,5 g/kg peso corporal por via endovenosa no dia do diagnóstico e 1 g/kg peso corporal no dia 3 de tratamento¹. A utilização de albumina nestes moldes reduziu a incidência de síndrome hepatorenal tipo 1 de 30 para 10% e a mortalidade de 29 para 10%³³. No entanto, são necessários mais estudos para avaliar a eficácia da albumina e de outros expansores plasmáticos no tratamento da PBE, dado que estas recomendações se baseiam em análises secundárias de pequenas séries publicadas⁴³⁻⁴⁵.

Empiema pleural bacteriano espontâneo

A infecção de um hidrotórax preexistente é rara, embora a exata prevalência seja desconhecida³³. O diagnóstico é baseado na análise do líquido pleural obtido por toracocentese. O empiema pleural bacteriano espontâneo é caracterizado por cultura do líquido pleural positiva e mais

Tabela 1 Tratamento antibiótico empírico para infecções bacterianas adquiridas na comunidade na cirrose hepática

Locais de infecção	Microrganismo	Antibióticos
PBE	Escherichia coli Streptococcus viridans Enterobacter spp	Cefotaxima (2 g/6 h ou 2 g/12 h EV) ou ceftriaxone (1 g/12 h ou 24 h EV) ou amoxicilina/ácido clavulânico (1,2 g/8 h e depois 0,625 g/8 h PO) ou ofloxacina (400 mg/12 h PO) ou ciprofloxacina (200 mg/12 h EV e depois 500 mg/12 h PO)
Infecções do trato urinário	Escherichia coli Klebsiella pneumoniae Enterococcus spp	Ciprofloxacina (500 mg/12 h PO) ou cotrimoxazol (960 mg/12 h PO) ou amoxicilina/ácido clavulânico (1,2 g/8 h EV)
Pneumonia	Streptococcus pneumoniae Staphylococcus aureus Escherichia coli	Amoxicilina/ácido clavulânico (1,2 g/8 h EV) e macrólide ou moxifloxacina (400 mg/24 h PO)
Infecções de tecidos moles	Staphylococcus aureus Streptococcus pyogenes Klebsiella pneumoniae Escherichia coli Pseudomonas aeruginosa	Ceftazidima (2 g/8 h EV) + oxacilina (2 g/6 h EV)

EV: endovenoso; PO: *per os*.

As colheitas microbiológicas devem ser efetuadas o mais cedo possível e antes de iniciar a antibioterapia empírica. A terapêutica antibiótica empírica deve ser adaptada à epidemiologia local, à prevalência da resistência antibiótica e aos resultados das culturas microbiológicas. Na PBE, o tratamento antibiótico deve ser administrado durante 5 d. Os doentes com cistite complicada devem ser tratados durante pelo menos 5 d. No caso de pielonefrite, o tratamento deve ser prolongado durante 10 a 14 d. Os doentes com pneumonia adquirida na comunidade devem ser tratados pelo menos durante 5 d. As infecções de tecidos moles devem ser tratadas durante pelo menos 10 d. Em todos os casos, a duração da antibioterapia depende da resposta ao tratamento e da resolução da infecção.

Dados: Fernández et al.⁴² e Fernández et al.⁴³.

de 250 neutrófilos/mm³ ou por cultura negativa do líquido pleural e mais de 500 neutrófilos/mm³, na ausência de infecção do parênquima pulmonar³³. As culturas do líquido pleural são positivas em 75% dos casos³³.

Esta entidade está associada a PBE em cerca de 50% dos casos e deve ser tratada de forma similar³³.

Prevenção

As estratégias preventivas nestes doentes incluem a abstinência do consumo de álcool, a profilaxia da PBE e a prevenção de infecções virais ou bacterianas específicas através de vacinas⁴⁶.

A profilaxia da PBE consiste na utilização de medidas potenciais que possam diminuir a translocação bacteriana. Um dos mecanismos consiste na administração de antibióticos não absorvíveis ou fracamente absorvíveis de modo a eliminar os organismos gram-negativos do intestino, medida designada de descontaminação intestinal seletiva¹. Um segundo mecanismo consiste na modificação da composição da microflora intestinal através da administração de pré/probióticos ou ácidos biliares^{47,48}. No entanto, e apesar de apresentarem base racional de aplicação, a sua utilização não está recomendada na prática clínica por apresentarem estudos com dados contraditórios e inconclusivos⁴⁷⁻⁴⁹. O terceiro mecanismo consiste em acelerar o trânsito intestinal através do uso de pró-cinéticos (por exemplo, cisapride) ou β -bloqueadores (por exemplo propranolol)⁵⁰. Estes últimos, além do mecanismo referido, apresentam outros

capazes de prevenir o desenvolvimento de PBE, nomeadamente, a diminuição da translocação bacteriana e o aumento da eficácia do sistema imunitário⁵¹. O efeito protetor dos β -bloqueadores é evidente nos doentes tratados quer em profilaxia primária quer em profilaxia secundária para hemorragia e é independente da resposta hemodinâmica à terapêutica⁵¹. Turnes et al. mostraram que uma redução de 11% no gradiente de pressão da veia hepática relativamente ao valor basal constituiu o melhor preditor de prevenção de PBE⁵². Este valor é nitidamente inferior ao considerado como protetor para a hemorragia de varizes (20%)⁵¹.

Assim, e até que as medidas não antibióticas sejam testadas clinicamente, a profilaxia da infecção nos doentes cirróticos é baseada na descontaminação intestinal seletiva, principalmente no uso da norfloxacina por via oral¹. Contudo, esta terapêutica está associada a resistência aos antibióticos do grupo das quinolonas e trimetoprim-sulfametoxazol⁴.

A terapêutica profilática deve ser restringida aos doentes com maior risco de PBE³³. Existem 3 grupos que poderão beneficiar desta estratégia. O primeiro são os doentes hospitalizados com hemorragia gastrointestinal, nos quais se provou benefício na terapêutica antibiótica de curta duração (5 a 7 dias) na prevenção da infecção bacteriana e na redução da mortalidade, da taxa de ressangramento e na duração do internamento⁵³. Estes benefícios foram observados independentemente do tipo de antibiótico utilizado⁵³. O ceftriaxone é uma opção adequada, principalmente nos doentes com doença hepática mais grave (pelo menos 2 dos seguintes critérios: ascite, malnutrição grave, encefalopatia

ou bilirrubina sérica superior a 3 mg/dL)^{33,54}. O segundo grupo são os doentes com conteúdo de proteínas do líquido ascítico reduzido sem história prévia de PBE. Num estudo realizado, provou-se que estes doentes tinham um risco aumentado de PBE (20% ao ano versus 0% ao ano, se as proteínas do líquido ascítico > 10 g/L)⁵⁵. A administração de norfloxacina por via oral (400 mg/dia) em doentes com proteínas no líquido ascítico inferior a 15 g/L e cirrose avançada (score CPT ≥ 9 pontos com bilirrubina sérica ≥ 3 mg/dL ou creatinina $\geq 1,2$ mg/dL/ureia ≥ 50 mg/dL ou sódio sérico ≤ 130 mEq/L) sem PBE prévia reduziu a probabilidade de PBE e síndrome hepatorenal e melhorou a sobrevivência aos 3 meses^{33,56}. O terceiro e último grupo consiste nos doentes que recuperaram de um episódio de PBE. Estes doentes têm uma probabilidade de recorrência de PBE de 70% ao ano e uma taxa de sobrevida anual de 30 a 50%^{57,58}. Um ensaio controlado com placebo demonstrou uma redução significativa da recidiva de PBE (20%) em um ano com a administração de norfloxacina na dose de 400 mg diária⁵⁷. Todos os doentes que recuperaram de um episódio de PBE devem ser considerados candidatos a transplante hepático³³.

A pentoxifilina é um inibidor do TNF- α . Num ensaio clínico com 335 doentes com cirrose hepática avançada (score CPT C), a administração de pentoxifilina oral (1 200 mg/d) reduziu significativamente o risco de complicações, nomeadamente, infecção bacteriana, insuficiência renal, encefalopatia hepática e hemorragia gastrointestinal⁵⁹. No entanto, a sua administração não reduziu a mortalidade aos 2 meses, o objetivo primário do estudo⁵⁹.

Algumas infeções na cirrose são prevenidas pela vacinação. A imunização pode reduzir a morbilidade e mortalidade relacionada com a cirrose⁶⁰. A vacinação contra a hepatite A e B está recomendada nos doentes com doença hepática crónica não imunizados⁶⁰. As vacinas antigripal (administrada anualmente) e antipneumocócica polissacarídica (administrada a cada 3 a 5 anos) estão recomendadas em todos os doentes cirróticos⁶⁰. Uma particularidade na imunização destes doentes é a de que deve ser realizada o mais precocemente possível durante o seu acompanhamento de modo a melhorar a resposta imunitária⁶⁰.

A título final, apenas uma breve referência à crescente utilização dos inibidores da bomba de protões (IBP) nos doentes com cirrose hepática em grande parte dos casos sem fundamentação na evidência científica⁶¹. A sua utilização foi associada a um risco aumentado de infeção neste grupo de doentes⁶². Um estudo mostrou que os IBP estavam associados a um maior risco de PBE em doentes com cirrose avançada⁶³. No entanto, são necessários mais estudos prospetivos que avaliem a potencial associação entre os inibidores da bomba de protões e a infeção nos doentes cirróticos. Provavelmente, a única indicação para utilização dos IBP na cirrose, além das indicações habituais definidas na população geral, é a prevenção e tratamento das complicações esofágicas decorrentes do tratamento endoscópico das varizes, principalmente quando se utiliza a técnica de escleroterapia⁶¹.

Conclusão

As infeções bacterianas são uma causa importante de morbilidade e mortalidade nos doentes cirróticos devido ao seu

estado de imunodeficiência relativa. A translocação bacteriana desempenha um papel fulcral na patogénese das infeções e no estado de circulação hiperdinâmica da cirrose. Estas alterações hemodinâmicas pioram com o desenvolvimento de infeção e podem progredir para sépsis grave e choque séptico. A profilaxia, reconhecimento precoce e o tratamento rápido das infeções bacterianas e suas complicações são essenciais para melhorar as taxas de sobrevida destes doentes.

Tendo em conta a crescente emergência de resistências bacterianas aos antibióticos, torna-se premente a investigação de abordagens «*não-antibióticas*» para profilaxia primária da PBE.

Responsabilidades éticas

Proteção de pessoas e animais. Os autores declaram que para esta investigação não se realizaram experiências em seres humanos e/ou animais.

Confidencialidade dos dados. Os autores declaram ter seguido os protocolos de seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de pacientes e que todos os pacientes incluídos no estudo receberam informações suficientes e deram o seu consentimento informado por escrito para participar nesse estudo.

Direito à privacidade e consentimento escrito. Os autores declaram que não aparecem dados de pacientes neste artigo.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Bibliografia

1. Tandon P, Garcia-Tsao G. Bacterial infections, sepsis, and multiorgan failure in cirrhosis. *Semin Liver Dis.* 2008;28:26–42.
2. Borzio M, Salerno F, Piantoni L, Cazzaniga M, Angeli P, Bissoli F, et al. Bacterial infection in patients with advanced cirrhosis: a multicentre prospective study. *Dig Liver Dis.* 2001;33:41–8.
3. Fernández J, Navasa M, Gómez J, Colmenero J, Vila J, Arroyo V, et al. Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology.* 2002;35:140–8.
4. 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;29:1655–61.
5. Deschênes M, Villeneuve JP. Risk factors for the development of bacterial infections in hospitalized patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol.* 1999;94:2193–7.
6. Yoshida H, Hamada T, Inzuka S, Ueno T, Sata M, Tanikawa K. Bacterial infection in cirrhosis, with and without hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol.* 1993;88:2067–71.
7. Caly WR, Strauss E. A prospective study of bacterial infections in patients with cirrhosis. *J Hepatol.* 1993;18:353–8.
8. De Mattos AA, Coral GP, Menti E, Valiatti F, Kramer C. Infecção bacteriana no paciente cirrótico. *Arq Gastroenterol.* 2003;40:11–5.

9. Rosa H, Silvério AO, Perini RF, Arruda CB. Bacterial infection in cirrhotic patients and its relationship with alcohol. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:1290–3.
10. Plessier A, Denninger MH, Consigny Y, Pessione F, Francoz C, Durand F, et al. Coagulation disorders in patients with cirrhosis and severe sepsis. *Liver Int*. 2003;23:440–8.
11. Foreman MG, Mannino DM, Moss M. Cirrhosis as a risk factor for sepsis and death: analysis of the National Hospital Discharge Survey. *Chest*. 2003;124:1016–20.
12. Garcia-Tsao G, Wiest R. Gut microflora in the pathogenesis of the complications of cirrhosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2004;18:353–72.
13. Christou L, Pappas G, Falagas ME. Bacterial infection-related morbidity and mortality in cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:1510–7.
14. Wong F, Bernardi M, Balk R, Christman B, Moreau R, Garcia-Tsao G, et al. Sepsis in cirrhosis: report on the 7th meeting of the International Ascites Club. *Gut*. 2005;54:718–25.
15. Ghassemi S, Garcia-Tsao G. Prevention and treatment of infections in patients with cirrhosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2007;21:77–93.
16. Arvaniti V, D'Amico G, Fede G, Manousou P, Tsochatzis E, Ple-guezuelo M, et al. Infections in patients with cirrhosis increase mortality four-fold and should be used in determining prognosis. *Gastroenterology*. 2010;139:1246–56.
17. Finlayson ND, Krohn K, Fauconnet MH, Anderson KE. Significance of serum complement levels in chronic liver disease. *Gastroenterology*. 1972;63:653–9.
18. Mellencamp MA, Preheim LC. Pneumococcal pneumonia in a rat model of cirrhosis: effects of cirrhosis on pulmonary defense mechanisms against *Streptococcus pneumoniae*. *J Infect Dis*. 1991;163:102–8.
19. Homann C, Varming K, Høgåsen K, Mollnes TE, Graudal N, Thomsen AC, et al. Acquired C3 deficiency in patients with alcoholic cirrhosis predisposes to infection and increased mortality. *Gut*. 1997;40:544–9.
20. Gustot T, Durand F, Lebrec D, Vincent JL, Moreau R. Severe sepsis in cirrhosis. *Hepatology*. 2009;50:2022–33.
21. 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;23:403–11.
22. Garcia-Tsao G, Albillos A, Barden GE, West AB. Bacterial translocation in acute and chronic portal hypertension. *Hepatology*. 1993;17:1081–5.
23. 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;108:1835–41.
24. Mão de Ferro S, Salazar M, Machado M, Ramalho F, Pinto HC. Permeabilidade intestinal em doentes com cirrose hepática: correlação com endotoxemia e níveis circulantes de TNF α , IL-1 e IL-6. *J Port Gastreenterol*. 2011;18:66–72.
25. Battista S, Bar F, Mengozzi G, Zanon E, Grosso M, Molino G. Hyperdynamic circulation in patients with cirrhosis: direct measurement of nitric oxide levels in hepatic and portal veins. *J Hepatol*. 1997;26:75–80.
26. Lumsden AB, Henderson JM, Kutner MH. Endotoxin levels measured by a chromogenic assay in portal, hepatic and peripheral venous blood in patients with cirrhosis. *Hepatology*. 1988;8:232–6.
27. Steffen EK, Berg RD, Deitch EA. Comparison of translocation rates of various indigenous bacteria from the gastrointestinal tract to the mesenteric lymph node. *J Infect Dis*. 1988;157:1032–8.
28. Wiest R, Garcia-Tsao G. Bacterial translocation (BT) in cirrhosis. *Hepatology*. 2005;41:422–33.
29. Wells CL, Maddaus MA, Reynolds CM, Jechorek RP, Simmons RL. Role of anaerobic flora in the translocation of aerobic and facultatively anaerobic intestinal bacteria. *Infect Immun*. 1987;55:2689–94.
30. Runyon BA, Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). Management of adult patients with ascites due to cirrhosis. *Hepatology*. 2004;39:841–56.
31. Runyon BA, Montano AA, Akriviadis EA, Antillon MR, Irving MA, McHutchison JG. The serum-ascites albumin gradient is superior to the exudate-transudate concept in the differential diagnosis of ascites. *Ann Intern Med*. 1992;117:215–20.
32. Rimola A, Gracia-Tsao G, Navasa M, Piddock LJ, Planas R, Bernard B, et al. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. International Ascites Club. *J Hepatol*. 2000;32:142–53.
33. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol*. 2010;53:397–417.
34. Runyon BA, Canawati HN, Akriviadis EA. Optimization of ascitic fluid culture technique. *Gastroenterology*. 1988;95:1351–5.
35. Runyon BA, Antillon MR, Akriviadis EA, McHutchison JG. Bedside inoculation of blood culture bottles is superior to delayed inoculation in the detection of spontaneous bacterial peritonitis. *J Clin Microbiol*. 1990;28:2811–2.
36. Akriviadis EA, Runyon BA. Utility of an algorithm in differentiating spontaneous from secondary bacterial peritonitis. *Gastroenterology*. 1990;98:127–33.
37. Rimola A, Salmerón JM, Clemente G, Rodrigo L, Obrador A, Miranda ML, et al. Two different dosages of cefotaxime in the treatment of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: results of a prospective, randomized, multicenter study. *Hepatology*. 1995;21:674–9.
38. Runyon B, McHutchison J, Antillon M, Akriviadis EA, Montano AA. Short-course versus long-course antibiotic treatment of spontaneous bacterial peritonitis. A randomized controlled study of 100 patients. *Gastroenterology*. 1991;100:1737–42.
39. Campillo B, Richardet JP, Kheo T, Dupeyron C. Nosocomial spontaneous bacterial peritonitis and bacteremia in cirrhotic patients: impact of isolate type on prognosis and characteristics of infection. *Clin Infect Dis*. 2002;35:1–10.
40. Almeida PR, Camargo NS, Arenz M, Tovo CV, Galperim B, Behar P. Peritonite bacteriana espontânea: impacto das mudanças da microbiologia. *Arq Gastroenterol*. 2007;44:68–72.
41. Ruiz-del-Arbol L, Urman J, Fernández J, González M, Navasa M, Monescillo A, et al. Systemic, renal, and hepatic hemodynamic derangements in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology*. 2003;38:1210–8.
42. Fernández J, Navasa M, Garcia-Pagan JC, Abalde JG, Jiménez W, Bosch J, et al. Effect of intravenous albumin on systemic and hepatic hemodynamics and vasoactive neurohormonal systems in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *J Hepatol*. 2004;41:384–90.
43. Fernández J, Monteagudo J, Bargallo X, Jiménez W, Bosch J, Arroyo V, et al. A randomized unblinded pilot study comparing albumin versus hydroxyethyl starch in spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology*. 2005;42:627–34.
44. Sigal SH, Stanca CM, Fernandez J, Arroyo V, Navasa M. Restricted use of albumin for spontaneous bacterial peritonitis. *Gut*. 2007;56:597–9.
45. Terg R, Gadano A, Cartier M, Casciato P, Lucero R, Muñoz A, et al. Serum creatinine and bilirubin predict renal failure and mortality in patients with spontaneous bacterial peritonitis: a retrospective study. *Liver Int*. 2009;29:415–9.
46. Fica A. Diagnóstico, manejo y prevención de infecciones en pacientes con cirrosis hepática. *Rev Chilena Infectol*. 2005;22:63–74.
47. Levitsky J. Probiotics: application of “healthy” bacteria to liver transplant recipients. *Hepatology*. 2006;44:507–10.

48. Lorenzo-Zúñiga V, Bartolí R, Planas R, Hofmann AF, Viñado B, Hagey LR, et al. Oral bile acids reduce bacterial overgrowth, bacterial translocation, and endotoxemia in cirrhotic rats. *Hepatology*. 2003;37:551-7.
49. Bauer TM, Fernández J, Navasa M, Vila J, Rodés J. Failure of *Lactobacillus* spp. to prevent bacterial translocation in a rat model of experimental cirrhosis. *J Hepatol*. 2002;36:501-6.
50. Zhang SC, Wang W, Ren WY, He BM, Zhou K, Zhu WN. Effect of cisapride on intestinal bacterial and endotoxin translocation in cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2003;9:534-8.
51. Senzolo M, Cholongitas E, Burra P, Leandro G, Thalheimer U, Patch D, et al. Beta-Blockers protect against spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients: a meta-analysis. *Liver Int*. 2009;29:1189-93.
52. Turnes J, Garcia-Pagan JC, Abraldes JG, Hernandez-Guerra M, Dell'Era A, Bosch J. Pharmacological reduction of portal pressure and long-term risk of first variceal bleeding in patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:506-12.
53. Chavez-Tapia NC, Barrientos-Gutierrez T, Tellez-Avila FI, Soares-Weiser K, Uribe M. Antibiotic prophylaxis for cirrhotic patients with upper gastrointestinal bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;9:CD002907, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD002907.pub2>.
54. Fernández J, Ruiz del Arbol L, Gómez C, Durandez R, Serradilla R, Guarner C, et al. Norfloxacin vs ceftriaxone in the prophylaxis of infections in patients with advanced cirrhosis and hemorrhage. *Gastroenterology*. 2006;131:1049-56.
55. Llach J, Rimola A, Navasa M, Ginès P, Salmerón JM, Ginès A, et al. Incidence and predictive factors of the first episode of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis with ascites: relevance of ascitic fluid protein concentration. *Hepatology*. 1992;16:724-7.
56. Fernández J, Navasa M, Planas R, Montoliu S, Monfort D, Soriano G, et al. Primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis delays hepatorenal syndrome and improves survival in cirrhosis. *Gastroenterology*. 2007;133:818-24.
57. Ginès P, Rimola A, Planas R, Vargas V, Marco F, Almela M, et al. Norfloxacin prevents spontaneous bacterial peritonitis recurrence in cirrhosis: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatology*. 1990;12:716-24.
58. 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;8:27-31.
59. Lebrec D, Thabut D, Oberti F, Perarnau JM, Condat B, Barraud H, et al. Pentoxifylline does not decrease short-term mortality but does reduce complications in patients with advanced cirrhosis. *Gastroenterology*. 2010;138:1755-62.
60. Loulergue P, Pol S, Mallet V, Sogni P, Launay O, GEVACCIM Group. Why actively promote vaccination in patients with cirrhosis? *J Clin Virol*. 2009;46:206-9.
61. Lodato F, Azzaroli F, di Girolamo M, Sogni P, Launay O. Proton pump inhibitors in cirrhosis: tradition or evidence based practice? *World J Gastroenterol*. 2008;14:2980-5.
62. Bajaj J, Tannous M, Bootwala Z, Sanyal AJ, Heuman DM. Proton pump inhibitor use is associated with the development of a broad range of infections in cirrhosis. *J Hepatol*. 2010;52:S66.
63. Bajaj JS, Zadornova Y, Heuman DM, Hafeezullah M, Hoffmann RG, Sanyal AJ, et al. Association of proton pump inhibitor therapy with spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients with ascites. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:1130-4.