

Evolução da coinfeção de peritonite bacteriana espontânea e vírus da imunodeficiência humana em pacientes cirróticos*

Spontaneous bacterial peritonitis and human immunodeficiency virus co-infection's development in cirrhotic patients

Eduardo Alexandre Souza Gois¹, Moana Machado Barbosa¹, Rozângela Maria de Almeida Fernandes Wyszomirska²

*Recebido do Hospital Escola Hélvio Auto, Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas, Maceió, AL.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A cirrose hepática é um processo patológico irreversível do parênquima hepático, caracterizado pela presença de fibrose hepática, nódulos de regeneração e reorganização da arquitetura lobular. A evolução do paciente cirrótico é insidiosa, inicialmente assintomática ou com sintomas inespecíficos, como perda de peso e fraqueza, até quadros graves decorrentes da necrose hepatocelular e hipertensão portal. A insuficiência hepática gera maior suscetibilidade às infecções, desde a diminuição da remoção de endotoxinas e bactérias até quadros de imunossupressão. Uma possível consequência desta deficiência imunológica é a peritonite bacteriana espontânea (PBE), atingindo cerca de 30% dos pacientes cirróticos descompensados. A infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) tem como característica o tropismo por células de defesa, especialmente os linfócitos TCD4, comprometendo assim a função do sistema imunológico. O objetivo deste estudo foi observar a evolução da coinfeção da PBE e o HIV, em pacientes cirróticos com diagnóstico de PBE (controle) e pacientes cirróticos com PBE e portadores do HIV, correlacionando etiologia da hepatopatia, grau de comprometimento da função hepática, contagem de linfó-

citos TCD4 e tratamento.

MÉTODO: Estudo transversal, retrospectivo, descritivo, analisando-se 143 prontuários de pacientes atendidos no Hospital Escola Hélvio Auto, no período de janeiro de 2004 a dezembro de 2008, com diagnóstico de cirrose hepática complicada com PBE.

RESULTADOS: A etiologia mais frequente da cirrose foi hepatite C (41,3%). O grupo com coinfeção PBE/HIV apresentou níveis menores de albumina ($2,9 \pm 0,6$ g/dL) em relação ao grupo controle ($3,4 \pm 0,6$ g/dL), com valor de $p = 0,001$, além de apresentar maior mortalidade (37% *versus* 21%), com $p = 0,026$.

CONCLUSÃO: Os dados coletados confirmaram pior evolução clínica quando há coinfeção de PBE/HIV.

Descritores: Cirrose hepática, Peritonite bacteriana espontânea, Vírus da imunodeficiência humana.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: The liver cirrhosis is an irreversible pathological process in liver parenchyma characterized by the presence of hepatic fibrosis, regenerative nodules and lobular architecture's reorganization. Cirrhotic patients' evolution is insidious, initially asymptomatic or nonspecific symptoms such as weight loss and weakness, due to severe hepatocellular necrosis and portal hypertension. Liver failure results in an increased susceptibility to infections, since the decrease of endotoxins and bacteria's removal to immunosuppression. A possible consequence of this immunodeficiency is the spontaneous bacterial peritonitis (SBP), reaching about 30% of decompensated cirrhotic. The human immunodeficiency virus' (HIV) infection has as characteristic tropism for immune cells, especially CD4 T lymphocytes, thus compromising immune system's function. This study's objective was to observe the spontaneous bacterial peritonitis (SBP) and HIV co-infection in patients with liver cirrhotic and controls, to correlate the etiology of hepatic's disease, degree of impairment of liver function, CD4 count and treatment.

1. Graduando em Medicina da Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas. Maceió, AL, Brasil

2. Professora Doutora em Gastroenterologia da Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas. Maceió, AL, Brasil

Apresentado em 22 de março de 2010

Aceito para publicação em 05 de maio de 2010

Não possui fontes de fomento ou conflito de interesses.

Endereço para correspondência:

Eduardo Alexandre Souza Gois

Rua Durval Guimarães, nº 1158/302 – Ponta Verde
57035-060 Maceió, AL.

E-mail: eduardoasgois@yahoo.com.br

METHOD: Analysis of data taken from 143 patient records attended in Hospital Helvio Auto, in the period of January 2004 to December 2008, with diagnosis of liver cirrhotic complicated with SBP.

RESULTS: The most common etiology of cirrhosis was hepatitis C (41.3%), and the group coinfecting with SBP/HIV had lower levels of albumin (2.9 ± 0.6 g/dL) $p = 0.001$, and higher mortality (37% versus 21%) $p = 0.026$, compared the group with SBP.

CONCLUSION: The data collected confirm a worse outcome when there is clinical co-infection SBP/HIV.

Keywords: Human immunodeficiency virus, Liver cirrhotic, Spontaneous bacterial peritonitis.

INTRODUÇÃO

A importância de infecções em pacientes cirróticos vem sendo demonstrada, pois cerca de 30% a 50% dos pacientes possuem algum tipo de complicação decorrente de infecção quando admitidos no hospital; e 15% a 35% desenvolvem infecções após a internação¹, com maior prevalência de infecção bacteriana, que determina pior prognóstico^{2,3}.

As infecções mais frequentemente descritas nessa população são infecção urinária, pneumonia, infecção de pele e tecido celular subcutâneo e a peritonite bacteriana espontânea⁴. As causas desta maior suscetibilidade à infecção, especialmente neste grupo de pacientes são diversas, desde a capacidade diminuída do fígado cirrótico em remover as endotoxinas e bactérias, em decorrência da circulação colateral existente e da diminuição da atividade do sistema retículo endotelial; até estado de imunodepressão sistêmica e local representado pelas alterações de complemento, imunoglobulinas e atividade opsonina plasmática e do líquido ascítico⁵⁻⁷.

A peritonite bacteriana espontânea (PBE) é uma das principais complicações que acomete pacientes cirróticos com ascite, com elevadas taxas de morbimortalidade⁸. Entende-se por PBE a infecção bacteriana do líquido ascítico em pacientes portadores de cirrose hepática. O seu diagnóstico é simples, realizado pela contagem de leucócitos polimorfonucleares (PMN) no líquido ascítico, quando o número for superior a 250 PMN/mm³. Além da análise do líquido ascítico, deve ser excluída a presença de focos intra-abdominais de infecção (peritonites secundárias), como abscessos intra-abdominais e perfuração intestinal, ou inflamação, como colecistite ou pancreatite aguda¹⁰. As bactérias Gram-negativas são isoladas em 80% dos casos com cultura positiva. *E. coli*, estreptococos (principalmente pneumococo) e *Klebsiella* causam a maioria dos episódios de PBE em pacientes que não estão recebendo descontaminação intestinal¹.

A prevalência de PBE em pacientes cirróticos internados com ascite foi avaliada em estudos prospectivos e variou de

7% a 25%, enquanto o conjunto de infecções bacterianas atinge prevalências de 15% a 47%. Por outro lado, no grupo controle de infecções hospitalares em não cirróticos, a taxa de infecção varia em torno de 5% a 10%. Os cirróticos descompensados, particularmente na classe C da classificação de Child-Pugh, são mais propensos a desenvolver tais infecções do que os compensados⁹. Outros fatores como icterícia, desnutrição e, principalmente, a hemorragia digestiva alta, predispõem ao desenvolvimento de PBE. A infecção do líquido ascítico propicia o surgimento de insuficiência renal do tipo funcional e reversível ou síndrome hepatorenal do tipo I, com sobrevida média de 15 dias^{11,12}. Sua taxa de mortalidade se manteve constante apesar do desenvolvimento de novas classes de antibióticos e do diagnóstico precoce de PBE¹³.

Os seus principais sinais clínicos compreendem sinais de infecção peritoneal, como dor abdominal, febre, alteração de motilidade intestinal (diarreia, íleo paralítico), ou sinais de infecção sistêmica e encefalopatia hepática. A investigação inclui pesquisa de elementos anormais e sedimentares da urina, urinocultura, hemograma completo, cultura e celularidade do líquido ascítico e positividade das hemoculturas¹⁴.

O objetivo deste estudo foi determinar a evolução da coinfeção PBE/HIV em comparação aos pacientes cirróticos apenas com PBE, internados em hospital público terciário de Maceió, bem como descrever o perfil sócio-demográfico (idade e sexo) destes pacientes; avaliar a evolução de comprometimento hepático por dosagem enzimática e da albumina sérica, tratamento farmacológico, dosagem de TCD4 e realização do tratamento anti-retroviral.

MÉTODO

Após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas – CEP/UNCISAL (Protocolo nº 1363) realizou-se este estudo transversal, retrospectivo, descritivo, por meio da análise de 143 prontuários de pacientes atendidos com diagnóstico clínico e laboratorial de cirrose hepática cuja evolução continha peritonite bacteriana aguda (PBE), atendidos no Hospital Escola Hélio Auto, unidade pública de referência terciária no Estado de Alagoas, no período de janeiro de 2004 a dezembro de 2008. Os instrumentos da pesquisa foram dois questionários estruturados, questionário tipo “A” para o grupo com coinfeção PBE/HIV (classificado como grupo A) e tipo “B” para o grupo apenas com PBE (classificado como grupo B). O questionário continha dados sobre o perfil social, a evolução clínica da PBE, a etiologia da hepatopatia causadora da cirrose, o grau de comprometimento da função hepática laboratorial com dosagem de enzimas hepáticas (alanina aminotransferase/ALT, as-

partato aminotransferase/AST e bilirrubina total), dosagem da albumina sérica, tempo de protrombina (TAP); tipo de medicação utilizada no tratamento. Para o grupo A havia dados extras sobre o número de linfócitos TCD4 e o tratamento anti-retroviral.

Os resultados foram submetidos à análise estatística pelo programa Bioestat versão 5.0, descritos em tabelas com média e desvio-padrão e por frequência, sendo a associação realizada através dos seguintes testes: Exato de Fisher e de Mann-Whitney, para a comparação de distribuição de variáveis cuja distribuição não foi normal. As diferenças foram consideradas significativas quando $p < 0,05$.

RESULTADOS

No período do estudo foram atendidos 143 pacientes com diagnóstico de cirrose hepática, sendo 107 (74,8%) do sexo masculino e 36 (25,2%) do sexo feminino (Tabela 1). A média de idade foi de $42,3 \pm 8,2$ anos.

Tabela 1 – Distribuição, por sexo, dos pacientes com cirrose hepática com evolução para peritonite bacteriana espontânea

Sexo	Número de Pacientes	%
Masculino	107	74,8
Feminino	36	25,2
Total	143	100

A etiologia da cirrose hepática mais frequente foi hepatite C crônica (41,3%), seguido de hepatite alcoólica (33,5%), hepatite criptogênica (11,2%), hepatite B crônica (7,7%) e 6,3% outras causas (Tabela 2). Do total de pacientes, 51 possuíam diagnóstico de síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA) por exames complementares e dados clínicos.

Tabela 2 – Distribuição da cirrose hepática por etiologia

Etiologias	Número de Pacientes	%
Hepatite C	59	41,3
Hepatite alcoólica	48	33,5
Hepatite criptogênica	16	11,2
Hepatite B	11	7,7
Outras	9	6,3
Total	143	100

Tabela 3 – Distribuição dos marcadores laboratoriais, de acordo com o grupo estudado, e o valor preditivo de p

Etiologias	Grupo A (PBE/HIV)	Grupo B (PBE)	Valor de p
Alanina aminotransferase (ALT)	44 ± 25 UI/L	38 ± 32 UI/L	0,66
Aspartato aminotransferase (AST)	85 ± 59 UI/L	73 ± 56 UI/L	0,67
Bilirrubina total	$4,2 \pm 5,7$ mg/dL	$4 \pm 7,2$ mg/dL	0,57
Albumina	$2,9 \pm 0,6$ g/dL	$3,4 \pm 0,6$ g/dL	0,001
Tempo de protrombina	$54,3 \pm 17,3\%$	$48,1 \pm 12,4\%$	0,08

A análise laboratorial (Tabela 3) do grau de comprometimento hepático revelou: das enzimas hepáticas, no grupo A os valores da ALT foi 44 ± 25 UI/L enquanto no grupo B foi 38 ± 32 UI/L, com $p = 0,66$; já os valores de AST no grupo A foi 85 ± 59 UI/L, e no grupo B 73 ± 56 UI/L, com $p = 0,67$. A bilirrubina total, no grupo A foi de $4,2 \pm 5,7$ mg/dL e no grupo B $4 \pm 7,2$ mg/dL, com $p = 0,57$. A dosagem de albumina sérica demonstrou diferença entre os grupos ($p < 0,001$) sendo a média de $2,9 \pm 0,6$ g/dL no grupo A *versus* $3,4 \pm 0,6$ g/dL no grupo B. O tempo de protrombina (TAP) no grupo A foi de $54,3\% \pm 17,3\%$ *versus* $48,1\% \pm 12,4\%$ no grupo B, com $p = 0,08$.

Quanto a evolução, 21% dos pacientes do grupo B evoluíram para óbito; já no grupo A, esse valor foi de 37%, com valor de $p = 0,026$.

Em ambos os grupos, o tratamento preconizado foi a antibioticoterapia venosa com 2 g de cefotaxime em três doses diárias por 5 dias, além da expansão plasmática com albumina, e a profilaxia secundária com sulfametoxazol-trimetoprim. Dados adicionais demonstraram uma média de $217 \pm 37,1$ linfócitos TCD4 por mm^3 e uma adesão ambulatorial ao tratamento anti-retroviral de 77%.

DISCUSSÃO

A prevalência de infecções bacterianas nos pacientes com cirrose hepática varia na literatura, de 33% a 57%, seguindo o padrão de alguns estudos brasileiros, como os realizados por Almeida e col.⁴ e por Rosa e col.¹⁵. A PBE é considerada, pela maioria dos autores, a infecção mais comum observada em cirróticos, embora atualmente sejam aceitas também a bacteremia e o empiema espontâneo¹⁶. Além da PBE, a infecção urinária, a pneumonia, as infecções de pele e tecido subcutâneo, bem como as septicemias, constituem o elenco mais frequente de infecções bacterianas que surgem na evolução clínica da cirrose, ocasionando piora da função hepática e encurtando a sobrevida do paciente. Dentre elas, tanto a PBE, como a infecção urinária, destacam-se pela recorrência dos episódios infecciosos. De fato, estudos recentes demonstraram que no prazo de 12 meses, as probabilidades de novo episódio de PBE variaram de 47% a 69%^{17,18}.

O principal fator desencadeador do surgimento da PBE parece ser a quebra da barreira mucosa intestinal e a translocação bacteriana. Esta representa a passagem de bactérias não patogênicas, que normalmente colonizam o trato gastrointestinal pela parede intestinal, infectando áreas distantes, como nódulos linfáticos mesentéricos, baço e fígado. Os três principais mecanismos para explicar a translocação bacteriana, presentes nos pacientes com cirrose, são: alteração da flora intestinal, alteração da permeabilidade da mucosa intestinal e a diminuição das defesas do hospedeiro^{6,9}. Uma vez atingindo a circulação sanguínea, em decorrência da translocação bacteriana, poderá sobreviver quadro de PBE devido à incapacidade do fígado em remover as bactérias da corrente sanguínea, pois as anastomoses portossistêmicas, tanto intra, quanto extra-hepáticas, permitem que as bactérias realizem curto-circuito, fugindo à captação do sistema retículo-endotelial que, provavelmente, é o maior local de remoção de bactérias¹⁹.

Assim, há tendência à perpetuação da bacteremia, oferecendo oportunidade aos micro-organismos de causarem infecção metastática em áreas suscetíveis. Por outro lado, a infecção no líquido de ascite é possibilitada pela diminuição de sua capacidade em destruir as bactérias em decorrência do comprometimento da sua atividade bactericida e opsônica²⁰.

No presente estudo encontrou-se um predomínio do sexo masculino, seguindo o encontrado por Caly e Strauss² e de Mattos e col.¹¹. Quanto à idade, observou-se uma média de 42,3 anos, inferior quando comparada com a encontrada por de Mattos e col.¹¹ e Almdal e Skinhoj²¹.

Ao analisar a etiologia causadora da cirrose hepática, observou-se predomínio da hepatite C crônica, seguida pela hepatite alcoólica. Esse dado contrastou com os encontrados por de Mattos e col.¹¹ e Iida e col.²², que encontraram em seus estudos um predomínio da etiologia alcoólica sobre a viral do tipo C, bem como menor número de hepatites criptogênicas em relação à hepatite B.

Quanto à análise laboratorial de acometimento hepático, não houve diferença entre os grupos, com valores de $p = 0,66$ quando comparados os valores de ALT e $p = 0,67$ na comparação dos valores de AST. Já a albumina sérica no grupo com coinfeção PBE/HIV foi significativamente menor, enquanto o tempo de protrombina houve tendência a ser maior. Apesar de classicamente a PBE cursar com uma baixa de albumina e alargamento do tempo de protrombina devido à deficiente função hepática comprometendo a síntese destas proteínas², percebe-se neste estudo que a coinfeção com o HIV reduziu ainda mais a síntese protéica, piorando o prognóstico dos pacientes, um resultado semelhante ao encontrado por Cappel e Shetty²³.

Outro ponto marcante da influencia desta coinfeção para evolução menos favorável da PBE, foi em relação à evo-

lução clínica. Neste grupo, 37% dos pacientes evoluíram para óbito, *versus* 21% no grupo com apenas a PBE, com $p = 0,026$.

O tratamento preconizado foi o uso de cefalosporina de 3ª geração, com reposição de albumina e profilaxia secundária com sulfametoxazol-trimetoprim, além da terapêutica anti-retroviral para os pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA).

A limitação do presente estudo refere-se à falta nos prontuários de dados relacionados à classificação de Child-Pugh. Esta classificação, inicialmente utilizada para avaliar o risco cirúrgico do *shunt* portossistêmico²⁴, é bastante utilizada devido a sua simplicidade e capacidade de avaliação da hepatopatia crônica²⁵. Utiliza um sistema de pontuação baseado em cinco variáveis: presença de ascite, valor de bilirrubina e albumina sérica, tempo de protrombina e grau de encefalopatia hepática²⁶. Na análise de prontuários, não foram localizados dados referentes à classificação do grau de ascite e encefalopatia, ou mesmo o valor do escore.

A peritonite bacteriana espontânea é complicação frequente da cirrose hepática, com altas taxas de recorrência. A sua associação com o HIV piora o prognóstico do paciente, aumentando a incidência de óbito.

REFERÊNCIAS

1. Ribeiro T, Chebli J, Kondo M, et al. Spontaneous bacterial peritonitis: How to deal with this life-threatening cirrhosis complication? *Ther Clin Risk Manag* 2008;4(5):919-25.
2. Caly WR, Strauss E. A prospective study of bacterial infections in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1993;18(3):353-8.
3. Ho H, Zuckerman MJ, Ho TK, et al. Prevalence of associated infections in community-acquired spontaneous bacterial peritonitis. *Am J Gastroenterol* 1996;91(4):735-42.
4. Almeida D, Lopes AA, Santos-Jesus R, et al. Comparative study of bacterial infection prevalence between cirrhotic patients with and without upper gastrointestinal bleeding. *Braz J Infect Dis* 2001;5(3):136-42.
5. Almeida JFC, Mattos AA. The defense proteins of ascitic fluid in chronic hepatopathies. *GED Gastroenterol Endosc Dig* 1996;15(1):10-8.
6. Almeida JFC, Mattos AA. Comportamento dos mecanismos de defesa imunológica em pacientes com hepatopatia crônica descompensada. *Rev AMRIGS* 1997;41(1):13-9.
7. Guarner C, Runyon BA. Macrophage function in cirrhosis and the risk of bacterial infection. *Hepatology* 1995;22(1):367-9.
8. Garcia-Tsao G. Current management of the complications of cirrhosis and portal hypertension: variceal hemorrhage, ascites, and spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 2001;120(3):726-48.
9. Lata J, Stiburek O, Kopacova M. Spontaneous bacterial peritonitis: a severe complication of liver cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2009;15(44):5505-10.

10. Rimola A, Garcia-Tsao G, Navasa M, et al. **Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document.** *J Hepatol* 2000;32(1):142-53.
11. de Mattos AA, Coral GP, Menti E, et al. Bacterial infection in cirrhotic patient. *Arq Gastroenterol* 2003;40(1):11-5
12. Arroyo V, Ginès P, Gerbes AL, et al. **Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis.** *Hepatology* 1996;23(1):164-76.
13. Fernández J, Navasa M, Gómez J, et al. Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology* 2002;35(1):140-8.
14. Koulaouzidis A, Bhat S, Saeed AA. Spontaneous bacterial peritonitis. *World J Gastroenterol* 2009;15(9):1042-9.
15. Rosa H, Silvério AO, Perini RF, et al. Bacterial infection in cirrhotic patients and its relationship with alcohol. *Am J Gastroenterol* 2000;95(5):1290-3.
16. Kirchmair R, Allerberger F, Bangerl I, et al. Spontaneous bacterial pleural empyema in liver cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1998;43(5):1129-32.
17. Ginés P, Rimola A, Planas R, et al. Norfloxacin prevents spontaneous bacterial peritonitis recurrence in cirrhosis: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatology* 1990;12(4 Pt 1):716-24.
18. Titó L, Rimola A, Ginès P, et al. Recurrence of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: frequency and predictive factors. *Hepatology* 1988;8(1):27-31.
19. Correia JP, Conn HO. Spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: endemic or epidemic? *Med Clin North Am* 1975;59(4):963-81.
20. Runyon BA. Patients with deficient ascitic fluid opsonic activity are predisposed to spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 1998;8(5):1184.
21. Almdal TP, Skinhoj P. Spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis. **Incidence, diagnosis, and prognosis.** *Scand J Gastroenterol* 1987;22(3):295-300.
22. Iida VH, Silva TJA, Silva ASE, et al. Cirrose hepática: aspectos morfológicos relacionados as suas possíveis complicações. Um estudo centrado em necropsias. *J Bras Patol Med Lab* 2005;41(1):29-36.
23. Cappell MS, Shetty V. A multicenter, case-controlled study of the clinical presentation and etiology of ascites and of the safety and clinical efficacy of diagnostic abdominal paracentesis in HIV seropositive patients. *Am J Gastroenterol* 1994;89(12):2172-7.
24. Hoteit MA, Ghazale AH, Bain AJ, et al. Model for end-stage liver disease score versus Child score in predicting the outcome of surgical procedures in patients with cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2008;14(11):1774-80.
25. Brown RS Jr, Kumar KS, Russo MW, et al. Model for end stage liver disease and Child-Turcotte-Pugh score as predictors of pretransplantation disease severity, posttransplantation outcome, and resource utilization in United Network for Organ Sharing status 2A patients. *Liver Transpl* 2002;8(3):278-84.
26. Hou TI, Lin HC, Wu JC, et al. Proposal of a modified Child-Turcotte-Pugh scoring system and comparison with the model for end-stage liver disease for outcome prediction in patients with cirrhosis. *Liver transpl* 2006;12(1):65-71.