

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**  
**Faculdade de Medicina**  
**Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto**

Bruno Campos Santos

**AVALIAÇÃO DA INFECÇÃO DO LÍQUIDO ASCÍTICO EM PACIENTES  
CIRRÓTICOS E SEU PERFIL DE RESISTÊNCIA BACTERIANA**

Belo Horizonte

2024

Bruno Campos Santos

**AVALIAÇÃO DA INFECÇÃO DO LÍQUIDO ASCÍTICO EM PACIENTES  
CIRRÓTICOS E SEU PERFIL DE RESISTÊNCIA BACTERIANA**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto.

Orientadora: Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Claudia Alves Couto

Coorientadora: Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Luciana Costa Faria

Belo Horizonte

2024

Santos, Bruno Campos.  
SA237a Avaliação da infecção do Líquido Ascítico em pacientes cirróticos e seu perfil de resistência bacteriana [recursos eletrônicos]. / Bruno Campos Santos. - Belo Horizonte: 2024.  
77f.: il.  
Formato: PDF.  
Requisitos do Sistema: Adobe Digital Editions.

Orientador (a): Claudia Alves Couto.  
Coorientador (a): Luciana Costa Faria.  
Área de concentração: Gastroenterologia.  
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Cirrose Hepática. 2. Peritonite. 3. Antibacterianos. 4. Resistência Microbiana a Medicamentos. 5. Paracentese. 6. Dissertação Acadêmica. I. Couto, Claudia Alves. II. Faria, Luciana Costa. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: WI 725

Bibliotecário responsável: Fabian Rodrigo dos Santos CRB-6/2697



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO  
**ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO**

Às 08:30 horas do dia vinte e sete de fevereiro de dois mil e vinte e quatro, sala 526, 5º andar da Faculdade de Medicina, da Universidade Federal de Minas Gerais, realizou-se a sessão pública para a defesa da Dissertação de **BRUNO CAMPOS SANTOS**, número de registro 2020719600, graduado no curso de MEDICINA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO. A presidência da sessão coube à professora Claudia Alves Couto, Orientadora. Inicialmente, a presidente fez a apresentação da Comissão Examinadora assim constituída: Claudia Alves Couto - Orientadora (UFMG), Luciana Costa Faria - Coorientadora (UFMG), Guilherme Grossi Lopes Cançado (HC-UFMG) e Maria de Lourdes de Abreu Ferrari (UFMG). Em seguida, o candidato fez a apresentação do trabalho que constitui sua Dissertação de Mestrado, intitulada: **AVALIAÇÃO DA INFECÇÃO DO LÍQUIDO ASCÍTICO EM PACIENTES CIRRÓTICOS E SEU PERFIL DE RESISTÊNCIA BACTERIANA**. Seguiu-se a arguição pelos examinadores e logo após, a Comissão reuniu-se, sem a presença do candidato e do público e decidiu considerar aprovada a Dissertação de Mestrado. O resultado final foi comunicado publicamente ao candidato pela presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, a presidente encerrou a sessão e lavrou a presente ata que, depois de lida, se aprovada, será assinada pela Comissão Examinadora.

Belo Horizonte, 27 de fevereiro de 2024.

Assinatura dos membros da banca examinadora:



Documento assinado eletronicamente por **Maria de Lourdes de Abreu Ferrari, Membro de comissão**, em 01/03/2024, às 15:58, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Claudia Alves Couto, Professora do Magistério Superior**, em 01/03/2024, às 17:04, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Luciana Costa Faria, Professora do Magistério Superior**, em 04/03/2024, às 08:08, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Guilherme Grossi Lopes Cançado, Usuário Externo**, em 04/03/2024, às 10:01, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://sei.ufmg.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **3042175** e o código CRC **A27AB98B**.

## **UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**

### **Reitora**

Profª. Sandra Regina Goulart Almeida

### **Vice-Reitor**

Prof. Alessandro Fernandes Moreira

### **Pró-Reitora de Pós-Graduação**

Prof. Isabela Almeida Pordeus

### **Pró-Reitor de Pesquisa**

Prof. Fernando Marcos dos Reis

## **FACULDADE DE MEDICINA**

### **Diretora da Faculdade de Medicina**

Profª. Alamanda Kfoury Pereira

### **Vice-Diretora da Faculdade de Medicina**

Profª. Cristina Gonçalves Alvim

### **Coordenadora do Centro de Pós-Graduação**

Profª. Ana Cristina Simões e Silva

### **Subcoordenadora do Centro de Pós-Graduação**

Profª. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

## **PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO**

### **Coordenadora do Programa de Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto**

Profª. Luciana Costa Faria

**Subcoordenadora do Programa de Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto**

Profa. Gilda Aparecida Ferreira

**Colegiado**

Profa. Adriana Maria Kakehasi

Profa. Cláudia Alves Couto

Profa. Gilda Aparecida Ferreira

Profa. Karina Braga Gomes Borges

Profa. Luciana Costa Faria

Profa. Melissa Orlandin Premaor

Aos meus pais, Dênio e Katia, por me ensinarem, dia a dia, através do exemplo.

## AGRADECIMENTOS

Este trabalho é um marco que simboliza não apenas uma conquista acadêmica, mas também o reflexo do amor, apoio e dedicação de muitos que caminharam ao meu lado. Com profundo reconhecimento e gratidão, dedico estas palavras:

A meus pais, pilares de minha vida, cujo investimento em minha educação foi além do material; pelo amor incondicional, paciência incansável e dedicação exemplar. Vocês são a prova viva do poder transformador da educação.

À minha irmã, por ser a companheira constante, acreditando em mim a cada passo de nossas jornadas, compartilhadas e individuais.

À Maria Leticia, por sempre enxergar o melhor de mim, apoiando cada um dos meus projetos com uma torcida fervorosa e compartilhando as alegrias que enriquecem nossa vida. À sua família, meu sincero agradecimento pelo acolhimento e afeto.

À minha orientadora, professora Cláudia Alves Couto, cujo incentivo transcende o acadêmico, guiando-me por esta jornada com sabedoria e paciência, despertando em mim a paixão pela ciência e pela docência. Sua influência moldou-me tanto profissional quanto pessoalmente.

À minha coorientadora, professora Luciana Costa Faria, ao professor Guilherme Grossi Lopes Cançado e aos drs. Mateus Jorge Nardelli e Gustavo Vargas Borgongino Monteiro, agradeço o suporte neste e em muitos outros projetos, enriquecendo minha formação e pesquisa.

Ao time dedicado a esta pesquisa – Dr. Eliabe Silva de Abreu, Dr. Guilherme Cintra, João Pedro Brant, Júlia Vasconcelos, Laura Normando e Laura Melo –, pela diligência na coleta de dados e pela confiança depositada neste trabalho.

Ao Laboratório de Patologia Clínica e à Unidade de Controle de Infecção, Epidemiologia e Biossegurança do Hospital das Clínicas da UFMG pelo suporte na obtenção de dados essenciais à pesquisa.



Aos amigos, preceptores e residentes do Hospital SEMPER, que foram meu suporte durante a residência médica e o mestrado; duas jornadas desafiadoras que só puderam ser superadas com a ajuda de pessoas tão especiais.

Ao Edgar, por anos de uma amizade verdadeira e por um estímulo constante ao crescimento pessoal, profissional e espiritual.

Aos amigos do Colégio Magnum, que souberam entender minhas ausências e sempre valorizaram minha presença.

À minha família, cuja torcida e afeto foram essenciais em cada etapa deste caminho.

Cada palavra de incentivo, cada gesto de apoio, cada momento de paciência e cada demonstração de amor foram fundamentais para a realização deste trabalho. A todos vocês, meu mais sincero agradecimento.

“De todas as coisas que devem ser almeçadas, a primeira delas é a sabedoria, na qual consiste a forma do bem perfeito. A sabedoria ilumina o homem para que ele conheça a si mesmo. Ele que, quando não compreende sua verdadeira natureza, se rebaixa ao mesmo nível das outras criaturas, não percebendo sua superioridade em relação a elas.”

Hugo de São Vitor

## RESUMO

Santos, B. C. **Avaliação da infecção do líquido ascítico em pacientes cirróticos e seu perfil de resistência bacteriana.** 2024. Dissertação (Mestrado em Saúde do Adulto) – Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2024.

**Introdução:** Cerca de 44% dos casos de descompensação da cirrose hepática são atribuíveis a infecção bacteriana, sendo a peritonite bacteriana espontânea (PBE) importante causa de doença nesse grupo. Pacientes com PBE devem ter prontamente instituída antibioticoterapia empírica para melhores desfechos. Alterações recentes no perfil microbiológico têm representado um desafio à escolha do antimicrobiano. A literatura descreve aumento na prevalência de bactérias gram-positivo (BGP) e multidrogas resistentes (MDR) nas amostras de líquido ascítico de pacientes com PBE. As mudanças não são homogêneas, de modo que diretrizes sugerem a avaliação do perfil regional para tratamento adequado. Buscou-se avaliar o perfil microbiológico e de resistência no líquido ascítico de pacientes cirróticos com PBE internados em hospital quaternário brasileiro. **Métodos:** Realizou-se estudo observacional retrospectivo com dados de 366 pacientes maiores de 18 anos com doença hepática crônica avançada submetidos a paracentese diagnóstica entre 01/01/2017 e 13/09/2021 em hospital quaternário. Foram avaliados os dados demográficos da população analisada; a etiologia da doença hepática; as características das amostras de líquido ascítico; a presença de PBE, bacteriascrite e peritonite bacteriana secundária; o perfil bacteriano e de resistência antimicrobiana; o uso de profilaxia; a escolha de agente antimicrobiano; a mortalidade e o tempo de internação hospitalar. **Resultados:** Foram registrados 121 casos de PBE e 14 casos de bacteriascrite em 366 pacientes estudados no período. Doença hepática relacionada ao álcool foi a principal causa de cirrose (43,7%), seguida por hepatites virais (24,8%). Houve crescimento bacteriano nas amostras de 32 pacientes no grupo com contagem de polimorfonucleares  $> 250 /\text{mm}^3$  e nas 14 amostras de pacientes com diagnóstico de bacteriascrite. *Escherichia coli* foi a bactéria mais vezes isolada, em 35% dos casos, e bactérias Gram negativo foram isoladas em 62%. Apenas 50% dos agentes isolados foram considerados multissensíveis, sendo 10% das amostras compostas por bactérias com resistência extensiva a drogas. Dos organismos testados, 48% foi resistente a ceftriaxona, 33% a piperacilina com tazobactam e 21% a meropenem. Houve maior taxa de multirresistência em pacientes com

infecção relacionada à assistência à saúde e infecção hospitalar quando comparados a pacientes com infecção adquirida na comunidade ( $p = 0,046$ ). Não houve diferença significativa na mortalidade de pacientes segundo crescimento bacteriano, perfil de resistência ou grau de colonização. **Conclusão:** Este estudo identificou uma presença significativa de resistência a antibióticos em casos de PBE e bacterascite entre pacientes cirróticos. A resistência a antibióticos-chave, como a ceftriaxona, destaca a necessidade de estratégias antimicrobianas precisas, enfatizando a importância dos padrões locais de resistência. A incorporação do histórico de assistência à saúde dos pacientes no processo de decisão pode aprimorar a precisão na escolha dos antimicrobianos, sugerindo um caminho para um cuidado ao paciente mais individualizado.

**Palavras-chave:** cirrose hepática; peritonite bacteriana espontânea; antibacterianos; resistência antimicrobiana; paracentese abdominal; perfil microbiológico.

## ABSTRACT

Bacterial infection is responsible for about 44% of decompensated liver cirrhosis, and spontaneous bacterial peritonitis (SBP) is a major cause of infection in this group. Empirical antibiotic therapy should be promptly started for better outcomes. Recent changes in microbiology are challenging adequate antimicrobial regimen. An increase in the prevalence of gram-positive and multi-drug resistant bacteria in ascitic fluid samples of patients with SBP has been recently described. Those changes are not homogenous worldwide, so international societies suggest frequent assessments of local microbiology. This study aimed to evaluate the prevalence of SBP in ascitic fluid of cirrhotic inpatients at the HC-UFMG, as well as local microbiological profile and resistance pattern. **Methods:** A retrospective study assessed data of 366 adults who underwent abdominal paracentesis between 01/01/2017 and 09/13/2021 in a quaternary hospital. Collected data included demographic characteristics; etiology of cirrhosis; ascitic fluid characteristics; presence of SBP, bacterascites or absence of infection; microbiological profile and resistance pattern; prophylaxis; empirical treatment and outcomes. **Results:** A total of 121 cases of SBP and 14 cases of bacterascites were registered in 366 patients during the period of the study. Alcohol-associated liver disease was the main cause of cirrhosis (43,7%), followed by viral hepatitis (24,8%). Bacterial growth was noted in 32 samples with SBP and in 14 bacterascites samples. *Escherichia coli* was the main isolated bacteria (n = 20), and Gram-negative microorganisms were responsible for 62% of the cases. Only 50% of the samples were considered susceptible to most drugs, and 10% of the remaining were considered extensively drug resistant bacteria. Of the tested bacteria, 48% were resistant to ceftriaxone, 46% to ciprofloxacin, 33% to piperacillin + tazobactam and 21% to meropenem. There was an association between healthcare related and hospital acquired infections and higher rates of *in vitro* drug resistance when compared do community acquired infections (p = 0,046). This study found no statistical relevant association between drug resistant and poorer outcomes or longer hospital stays. **Conclusion:** This study found a significant presence of antibiotic resistance in SBP and bacterascites among cirrhotic patients. Resistance to key antibiotics like ceftriaxone underscores the need for precise antimicrobial strategies, emphasizing the importance of local resistance patterns. Incorporating patients' healthcare history into the decision-making process can enhance the precision in choosing antimicrobials, suggesting a path towards more individualized patient care.

**Keywords:** liver cirrhosis; spontaneous bacterial peritonitis; anti-bacterial agents; antimicrobial resistance; abdominal paracentesis; microbiological profile.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- AASLD – *American Association for the Study of Liver Diseases*
- ACLD – *advanced chronic liver disease*
- ACLF – *acute-on-chronic liver failure*
- ADR – *adaptive resistance*
- CA – *community acquired*
- CAID – *cirrhosis-associated immune dysfunction*
- CBP – colangite biliar primária
- CH – cirrose hepática
- CLIF-C – *Chronic Liver Failure Consortium acute-on-chronic liver failure score*
- COEP – Comitê de Ética em Pesquisa
- DHCA – doença hepática crônica avançada
- DHGNA – doença hepática gordurosa não alcoólica
- EASL – *European Association for the Study of the Liver*
- EASL-CLIF – *European Association for the Study of the Liver – Chronic Liver Failure Consortium*
- ESBL – *extended-spectrum beta-lactamase*
- GASA – gradiente soro-ascite
- GEP – Gerência de Ensino e Pesquisa
- HA – *hospital acquired*
- HCA – *healthcare associated*
- HC-UFMG – Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais
- HDA – hemorragia digestiva alta
- ICA – *International Club of Ascites*
- iECA – inibidores da enzima conversora de angiotensina
- IQR – intervalo interquartil
- IL-6 – interleucina 6
- IRA – insuficiência renal aguda
- KPC - *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemase
- MELD – *model for end-stage liver disease*
- MDR – *multidrug resistant*
- MRSA – *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina

OR – *odds ratio*

PDR – *pandrug resistant*

PBE – peritonite bacteriana espontânea

PBS – peritonite bacteriana secundária

PCR – proteína C reativa

PMN – leucócitos polimorfonucleares

REDCap – *Research Electronic Data Capture*

RNI – razão de normalização internacional

SAME – Serviço de Arquivamento Médico Estatístico

SHR – síndrome hepatorenal

SIL – Sistema Informatizado do Laboratório

TH – transplante hepático

TIPSS – *transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt*

TNF- $\alpha$  – fator de necrose tumoral alfa

VRE – *Enterococci* resistentes a vancomicina

XDR - bactérias de resistência extensiva



## SUMÁRIO

1 TÍTULO.....	18
2 CONSIDERAÇÕES INICIAIS .....	18
2.1 Introdução.....	18
2.2 Antecedentes científicos .....	20
2.2.1 Etiopatogenia .....	21
2.2.2 Fatores de risco .....	22
2.2.3 Perfil e manifestações clínicas.....	22
2.2.4 Critérios diagnósticos .....	23
2.1.4.1 Ascite neutrofílica cultura-negativa.....	25
2.1.4.2 Bacteriascite.....	26
2.1.4.3 Peritonite bacteriana espontânea vs. secundária .....	26
2.2.5 Perfil microbiológico e de resistência .....	27
2.2.6 Tratamento.....	30
2.2.7 Profilaxia .....	34
2.1.7.1 Profilaxia primária .....	35
2.1.7.2 Profilaxia secundária .....	36
2.2.8 Prognóstico .....	36
2.3 Referências bibliográficas .....	37
3 OBJETIVOS.....	50
3.1 Objetivo geral .....	50
3.2 Objetivos específicos .....	50
4 DETALHAMENTO DA METODOLOGIA.....	50
4.1 Delineamento do estudo .....	50
4.2 Pacientes .....	51

4.3 Critérios de inclusão e de exclusão .....	51
4.3.1 Critérios de inclusão .....	51
4.3.2 Critérios de exclusão .....	51
4.4 Coleta de dados.....	52
4.4.1 Registro de dados .....	52
4.4.2 Seleção de dados.....	53
4.5 Termos e definições.....	55
4.6 Análise estatística .....	55
5 ARTIGO .....	56
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	72
7 ANEXO .....	73

## 1 TÍTULO

Avaliação da infecção do líquido ascítico em pacientes cirróticos e seu perfil de resistência bacteriana.

## 2 CONSIDERAÇÕES INICIAIS

### 2.1 Introdução

Cirrose hepática é responsável por cerca de 2,4% das mortes no mundo, de prevalência frequentemente subestimada (ASRANI et al., 2013; HUANG et al., 2023). Avanços no diagnóstico e tratamento de doenças crônicas do fígado alteraram drasticamente a história natural da cirrose (STRAUSS, 2014). Apesar de ser um termo morfológico que descreve a distorção arquitetural do fígado, alguns patologistas têm preferido evitar empregá-lo, ressaltando a etiologia, estadiamento da atividade e alterações sugestivas de progressão ou regressão (HYTIROGLOU et al., 2012). O termo Doença Hepática Crônica Avançada (DHCA), que engloba uma doença dinâmica e potencialmente reversível a depender da etiologia e tratamento realizado, divide-se em estágios compensado e descompensado (ALBILLLOS et al., 2011). Pacientes compensados apresentam melhor sobrevida em 10 anos, especialmente aqueles sem desenvolvimento de varizes gastresofagianas. Descompensação aguda da DHCA refere-se ao desenvolvimento de ascite, encefalopatia, hemorragia gastrointestinal, ou combinação destes três eventos em paciente com cirrose (ARROYO; MOREAU; JALAN, 2020; WIEST; GARCIA-TSAO, 2005). Falência hepática crônica agudizada (ACLF, do inglês *acute-on-chronic liver failure*) é definida como síndrome associada a elevada mortalidade em pacientes com CH com três características principais: presença de evento precipitante hepático ou extra-hepático; ocorrência de resposta inflamatória intensa; e associação com falência de um ou mais órgãos (EL RAY et al., 2021; JALAN; WILLIAMS, 2002). Pacientes com ACLF podem apresentar disfunção renal, hepática, encefálica, circulatória, respiratória e/ou relacionada à coagulação. O *Chronic Liver Failure Consortium* da *European Association for the Study of the Liver* (EASL-CLIF) classifica os doentes com cirrose descompensada quanto à presença ou ausência ACLF e, nos pacientes com falência crônica agudizada, de acordo com os órgãos e sistemas acometidos, sendo grau 1 a presença de falência renal isolada ou em conjunto a outro sistema, grau 2 na presença de dois

órgãos e sistemas e grau 3 na presença de três ou mais acometimentos (ARROYO; MOREAU; JALAN, 2020). A mortalidade pode ser elevada de 4,4% em 28 dias, na ausência de ACLF, a 88%, no grau mais avançado, com quatro a seis sistemas em falência. Os principais eventos desencadeantes são infecção comprovada (44%) e hepatite alcoólica grave (43,6%) (TREBICKA et al., 2021). Em até 40% dos pacientes, nenhum evento desencadeante pode ser clinicamente identificado. O tipo de evento precipitante, embora altere as características clínicas de descompensação, não diferencia a sobrevida, embora a mortalidade seja proporcional ao número de fatores (MOREAU et al., 2013). DHCA descompensada pode ser revertida para compensada se o fator causador de descompensação for removido (ARROYO et al., 2016).

Pacientes com DHCA descompensada necessitam de terapia dirigida ao foco de descompensação para melhora da sobrevida (ANGELI et al., 2018a). Complicações da cirrose estão interligadas e constantemente se apresentam em conjunto num mesmo paciente. Pacientes com ascite, por exemplo, apresentam elevada mortalidade secundária ao desenvolvimento de síndrome hepatorenal (SHR), hiponatremia grave e peritonite bacteriana espontânea (PBE) (ARVANITI et al., 2010). A ocorrência de infecção bacteriana nestes pacientes eleva sobremaneira a letalidade quando comparado a pacientes descompensados que não desenvolvam infecção (STRAUSS; DE SÁ RIBEIRO, 2003). A taxa de prevalência global de infecção bacteriana em pacientes cirróticos pode chegar a 47% (NAVASA; FERNÁNDEZ; RODÉS, 1999), sendo esta a principal causa de morte em pacientes com cirrose descompensada (NAVASA; FERNÁNDEZ; RODÉS, 1999).

Uma importante mudança no perfil microbiológico e de resistência a antimicrobianos tem sido observada nas últimas décadas. Bactérias Gram-positivo têm emergido como causadoras de porção cada vez maior de casos de PBE, superando, em algumas coortes, os casos de infecção por aquelas Gram negativo (OLIVEIRA et al., 2016; PIROTH et al., 2014). Além disso, número crescente de bactérias multirresistentes, incluindo germes resistentes a quinolonas e cefalosporinas de terceira geração, impacta negativamente na instituição de antibioticoterapia empírica e, conseqüentemente, no desfecho de pacientes com PBE (MARCIANO et al., 2019a). É descrito que o perfil microbiano e sua resistência a drogas antimicrobianas sofre importante variação entre diferentes continentes, países, regiões de um mesmo país e, ainda, entre instituições de uma mesma região (JALAN et al., 2014a). O Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFGM) – EBSEH é centro quaternário de saúde de referência para o estado de Minas Gerais, atendendo em seus serviços de pronto atendimento e hepatologia a população referenciada da capital e cidades do interior que necessitam maior

nível de complexidade hospitalar. Publicações epidemiológicas em PBE ainda não foram realizadas neste centro. O conhecimento dos perfis microbiano e de resistência antimicrobiana em PBE, portanto, faz-se mister para melhores resultados assistenciais no HC-UFGM, segundo recomendações internacionais, podendo estender-se a outros protocolos institucionais a nível regional e nacional, enquanto estes não realizam estudos epidemiológicos próprios (ACEVEDO, 2015a; ANGELI et al., 2018a; ARROYO; MOREAU; JALAN, 2020; BIGGINS et al., 2021a; FERNÁNDEZ; BERT; NICOLAS-CHANOINE, 2016a; JALAN et al., 2014a). Ademais, o conhecimento deste perfil permite comparação dos dados de centro brasileiro com publicações de unidades internacionais.

## 2.2 Antecedentes científicos

Infecções bacterianas representam uma das mais relevantes complicações da DHCA (FERNÁNDEZ; GUSTOT, 2012). Representam a causa de até 46% das hospitalizações por descompensação aguda da DHCA, estando associadas a elevada morbimortalidade. São responsáveis por até 25% das mortes neste grupo. Dentre aqueles que desenvolvem ACLF, infecção bacteriana é identificada como agente precipitante em 44% (TREBICKA et al., 2021). A mortalidade em pacientes com DHCA quadruplica em pacientes com infecção bacteriana, atingindo 30% no primeiro mês e 63% no primeiro ano após o episódio (ARVANITI et al., 2010). Nos casos de ACLF, a mortalidade varia conforme o número de sistemas acometidos e chega a 88,9% (ARROYO; MOREAU; JALAN, 2020). Embora não represente a causa direta da morte, na maioria dos casos, o pior prognóstico é causado pela promoção de hemorragia digestiva, IRA e encefalopatia hepática (MATTOS et al., 2003). Das causas de infecção bacteriana nesta população, a peritonite bacteriana espontânea (PBE) é a mais frequente, seguida pela infecção urinária e a pneumonia (PIANO et al., 2018a).

Define-se PBE como a infecção do líquido ascítico sem um foco intra-abdominal de infecção (STRAUSS; CALY, 2006). A incidência estimada de PBE em pacientes ambulatoriais é de 3.5% em um ano, podendo chegar a 30% em pacientes hospitalizados com ascite e cirrose e recorrer com frequência caso não haja profilaxia secundária (AJAYI et al., 2013; TITÓ et al., 1988).

Foi descrita na literatura formal, primeiramente, em publicação francesa em 1893 (CHARRIN; VEILLON, 1893). Outras publicações relatando casos esporádicos da infecção bacteriana em líquido ascítico e bacteremia em pacientes com cirrose se seguiram na Alemanha, França e Estados Unidos ao longo das décadas seguintes (HAQUE; GARCIA-TSAO, 2021). O trabalho

do dr. Harold Osler Conn em 1964 iniciou a era de compreensão da condição que ele mesmo descreveu como “relativamente comum mas raramente reconhecida” (CONN, 1964). Dr. Conn relatou série de cinco casos de pacientes com líquido ascítico infectado diagnosticados e tratados por ele em seu serviço (GARCIA-TSAO, 2004a).

### 2.2.1 Etiopatogenia

O desenvolvimento de PBE tem como base a interação entre alteração na microbiota intestinal, a alteração da permeabilidade intestinal, translocação bacteriana e disfunção imune (JALAN et al., 2014a). Os eventos citados facilitam a translocação bacteriana do lume intestinal para linfonodos mesentéricos, migrando em sequência para as circulações portal e sistêmica. A partir daí, o fluido ascítico acaba colonizado e, em situações adequadas, a infecção peritoneal se desenvolve (MARCIANO et al., 2019b).

A alteração na microbiota pode ser secundária ao supercrescimento bacteriano ou a disbiose (BAUER et al., 2001). Alteração na composição dos ácidos biliares secretados no intestino podem favorecer o primeiro mecanismo (LACHAR; BAJAJ, 2016). A translocação bacteriana é favorecida pela alteração do fluxo sanguíneo reduzido na mucosa intestinal, promovendo supercrescimento e translocação (BUNCHORNTAVAKUL; CHAMROONKUL; CHAVALITDHAMRONG, 2016). Pacientes com PBE desenvolvem redução da espessura do muco intestinal e disjunção do epitélio celular (HADERER et al., 2022). Ainda, a dismotilidade de pacientes cirróticos contribui para o surgimento de bacteremia e PBE (ALEXOPOULOU, 2017).

Por se tratar a DHCA de condição imunossupressora, a resposta à infecção pode se apresentar de maneira atenuada, situação denominada disfunção imune associada à cirrose (CAID) (DE MATTOS et al., 2014a). A falha nos mecanismos de defesa, em particular os macrófagos peritoneais, em cessar o insulto causado pelo agente microbiano invasor, é evidenciada pelo aumento expressivo na contagem de leucócitos polimorfonucleares (PMN) (HILLEBRAND et al., 1996). Ocorre, ainda, deficiência dos fatores do complemento na corrente sanguínea e, em especial, no líquido ascítico (RIMOLA et al., 1984).

Bactérias causadoras de PBE podem, ainda, infectar a cavidade peritoneal por disseminação hematogênica ou pelo sistema linfático a partir de sítios extra gastrointestinais como trato urinário, pulmão, pele e subcutâneo e periodontal (HO et al., 1996; ROSTKOWSKA; SZYMANEK-PASTERNAK; SIMON, 2018).

### 2.2.2 Fatores de risco

O risco de PBE parece estar relacionado a anormalidades na resposta imune do paciente (BERCOFF et al., 1987). Pacientes com baixos valores de proteína sérica, baixa concentração de C3 e reduzida atividade opsônica no líquido ascítico parecem ter maior risco de desenvolver PBE (RUNYON, 1988; RUNYON et al., 1985; SUCH et al., 1988). Os níveis de C3 são especialmente relevantes por serem importantes elementos na ativação do complemento produzidos pelo fígado (MAL et al., 1991). Procedimento de paracentese não é considerado fator de risco para desenvolvimento de PBE (ANDREU et al., 1993). O estudo de Andreu e colegas foi capaz de identificar 10 variáveis relacionadas ao risco de PBE, a saber: bilirrubina (maior do que 2.5 mg/dL), atividade de protrombina (menor que 60%), atividade opsônica em líquido ascítico (menor que 1 g/dL), C3 em líquido ascítico (menor que 11 mg/dL), C3 sérico (menor que 80 mg/dL), sódio sérico (menor que 130 mEq/L), C4 em líquido ascítico (menor que 1.8 mg/dL), contagem de plaquetas (menor que 116.000/mm<sup>3</sup>) e albumina sérica (menor que 26 g/L). Todos os parâmetros apresentaram significância estatística ( $p < 0.05$ ) e levaram em conta a ocorrência de PBE em 6 meses e 1 ano. Outras 14 variáveis pesquisadas não demonstraram associação estatística com prognóstico: idade, sexo, C4 sérico, IgA sérico ou no líquido ascítico, IgG sérico ou no líquido ascítico, IgM sérico ou no líquido ascítico, creatinina sérica, ureia nitrogenada sérica, contagem de células brancas no sangue ou no líquido ascítico, e pH do líquido ascítico (ANDREU et al., 1993). A concentração proteica no líquido ascítico e a concentração de bilirrubinas foram os valores independentes mais relevantes para um primeiro episódio de PBE dentre os 24 estudados (HOEFS; RUYON, 1985). Outro estudo demonstrou fatores de risco similares para a recorrência de PBE após primeiro episódio (TITÓ et al., 1988).

### 2.2.3 Perfil e manifestações clínicas

Todo paciente cirrótico com ascite pode desenvolver PBE (CALY; STRAUSS, 1993). A incidência de PBE chega a 3,5% ao ano em pacientes ambulatoriais com ascite descompensada e pode chegar a 30% em pacientes hospitalizados (FIORE et al., 2017c). Aproximadamente metade dos episódios ocorre antes da admissão hospitalar, com o restante sendo adquirido durante a hospitalização (HOEFS; RUYON, 1985). Deve-se manter elevado grau de suspeição em pacientes com ascite admitidos em unidades de emergência e de terapia intensiva para um diagnóstico precoce. Idealmente, paracentese diagnóstica deve ser realizada nas primeiras seis

horas a partir da admissão ou deterioração, antes da administração de antibiótico (ANGELI et al., 2018a).

As manifestações mais comuns incluem piora da ascite, falha do tratamento diurético e início de encefalopatia (GARCIA-TSAO, 2004b). Os pacientes podem apresentar sinais e sintomas claramente sugestivos de infecção peritoneal, como dor abdominal, febre e alteração da motilidade gastrointestinal (GARCIA-TSAO, 1992; RIMOLA et al., 2000).

Em alguns pacientes, a manifestação pode envolver deterioração da função hepática ou falência renal (LLOVET et al., 1993). IRA ocorre em até 54% dos pacientes, ao passo que agudização da doença hepática pode ocorrer em até 60% dos indivíduos com PBE levando a falência hepática, a despeito do tratamento adequado (FOLLO et al., 1994). Por fim, PBE pode ser oligo ou assintomática em parte dos pacientes, especialmente naqueles em que o diagnóstico de infecção é feito à admissão hospitalar (ALMDAL; SKINHØJ, 1987).

Pacientes com PBE que se apresentem com ACLF podem manifestar falência de um ou mais órgãos e sistemas, a saber: fígado, rim, cérebro, sistemas circulatório e respiratório e coagulação (ARROYO et al., 2016). O número de sistemas envolvidos é diretamente proporcional à mortalidade em 28 dias (TREBICKA et al., 2021). O *Chronic Liver Failure Consortium* da *European Association for the Study of the Liver* (EASL-CLIF) desenvolveu o *CLIF Consortium ACLF score* (CLIF-C), capaz de prever prognóstico e mortalidade de pacientes com ACLF, com base em critérios clínicos e laboratoriais (JALAN et al., 2014b, 2015).

#### 2.2.4 Critérios diagnósticos

A paracentese diagnóstica deve ser realizada à admissão hospitalar para todos os pacientes cirróticos com ascite para investigar a presença de PBE (ANGELI et al., 2018b). Ainda, deve ser realizada em pacientes hospitalizados com ascite que desenvolvam sinais ou sintomas locais e sistêmicos, encefalopatia hepática ou deterioração da função renal (BIGGINS et al., 2021b; RIMOLA et al., 2000). O diagnóstico clínico de PBE sem paracentese diagnóstica não é adequado (CHINNOCK et al., 2008). Estudo de Kim e colegas demonstrou maior mortalidade entre pacientes com PBE que não foram submetidos a paracentese de líquido ascítico nas primeiras 12 horas de internação quando comparados ao grupo submetido a paracentese precoce (KIM et al., 2014).

A infecção peritoneal leva a reação inflamatória que resulta em elevação no número de PMN (TERG et al., 1992). O valor de corte para a contagem de PMN no líquido ascítico atinge sua maior sensibilidade com 250 células por  $\text{mm}^3$  (GARCIA-TSAO; CONN; LERNER, 1985). A



especificidade é máxima com contagem superior a  $500 \text{ PMN/mm}^3$  (YANG et al., 1985). Em pacientes com hemorragia importante no líquido ascítico (contagem de hemácias superior a  $10.000 /\text{mm}^3$ ), correção na contagem de PMN deve ser feita na proporção de um PMN a cada 250 células vermelhas (HOEFS, 1981). A contagem tradicional de neutrófilos em fluido ascítico é feita a partir da sua centrifugação, coloração pelo método Giemsa e diferenciação com contagem celular em microscópio óptico, em procedimento de até 4 horas (GUARNER; SORIANO, 1997). Estudos comparando a contagem manual com a contagem automática identificaram elevada concordância entre os métodos na determinação da quantidade de PMN em líquido ascítico (CERETO; GENESCÁ; SEGURA, 2004; RIGGIO et al., 2008).

A coloração por Gram após centrifugação possui baixa sensibilidade, provavelmente devido à precocidade do diagnóstico em estádios iniciais da doença, nos quais a concentração de microrganismos ainda é baixa, podendo ser relevante no diagnóstico diferencial com peritonite bacteriana secundária (PBS) (RUNYON; CANAWATI; AKRIVIADIS, 1988a).

A inoculação em meio de cultura deve ocorrer à beira do leito, preferencialmente (RUNYON et al., 1990a). Estudos prospectivos mostraram que o crescimento bacteriano ocorre em apenas 50% das amostras com contagem de PMN superior a  $250/\text{mm}^3$  quando a inoculação passa por outro meio até o laboratório. Este número chega a 80% quando realizado à beira do leito (RUNYON; CANAWATI; AKRIVIADIS, 1988a). O início da antibioticoterapia deve ser posterior à obtenção do líquido ascítico sempre que isto não causar prejuízo ao cuidado do paciente. Uma única dose de antibioticoterapia eficiente normalmente leva à negatificação da cultura bacteriana (AKRIVIADIS; RUNYON, 1990). Ainda assim, terapia não pode ser atrasada até que os resultados estejam disponíveis, devendo iniciar-se antibioticoterapia empírica sempre que houver evidência de inflamação local, como contagem de PMN elevada no líquido ascítico ( $>250 /\text{mm}^3$ ) (RIMOLA et al., 2000).

O uso de *dipsticks* urinários pode ser boa opção para decisão à beira do leito. Considera-se alternativa de baixo custo e fácil execução, permitindo a identificação da esterase leucocitária com boa acurácia (MENDLER et al., 2010). Ainda assim, estudos complementares se fazem necessários e a contagem de leucócitos não pode ser substituída (KOULAOUZIDIS et al., 2008).

A hemocultura pareada à coleta de líquido ascítico eleva a probabilidade de identificar o organismo infectante. Por isso, hemocultura também deve ser obtida nos pacientes com suspeita de PBE antes da administração de antibiótico empírico (RUNYON; CANAWATI; AKRIVIADIS, 1988a).

Outros marcadores laboratoriais, ainda não validados para diagnóstico precoce, são úteis como preditores de resposta inicial ao tratamento e de mortalidade (FONG et al., 1989). Fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF-  $\alpha$ ) e interleucina 6 (IL-6) estão significativamente elevados no líquido ascítico de pacientes com PBE em comparação ao líquido estéril (SULIMAN et al., 2012). A elevação das citocinas pró-inflamatórias está associada a disfunção renal por PBE e maior mortalidade (ABDEL-RAZIK et al., 2016). A dosagem do pH do líquido ascítico e níveis sérico e ascítico de lactoferrina exigem estudos adicionais para validação (STASSEN et al., 1986). Procalcitonina, um pró-hormônio da calcitonina produzida na tireoide é uma proteína de fase aguda estudada em PBE com níveis séricos elevados em pacientes infectados quando comparado com aqueles sem PBE (CONNERT; STREMMEL; ELSING, 2003). Proteína C reativa (PCR) é outra proteína de fase aguda que, por ser produzida por hepatócitos, pode estar em níveis reduzidos em pacientes cirróticos (GABAY; KUSHNER, 1999). Além disso, PCR demonstrou utilidade em prever mortalidade em curto prazo em cirróticos com infecção bacteriana (CERVONI et al., 2012; PAPP et al., 2012).

Calprotectina, uma proteína ligante de cálcio e zinco, apresenta funções antimicrobianas e antiproliferativas, expressada em maior parte em neutrófilos, sendo seu nível proporcional ao influxo de neutrófilos (BURRI et al., 2013). Calprotectina em líquido ascítico foi marcador confiável em estudo para prever contagem de PMN superior a  $250 /\text{mm}^3$  (ABDEL-RAZIK et al., 2016). Ainda, a razão de calprotectina sobre proteína total no líquido ascítico se mostrou melhor marcador que a dosagem de calprotectina isolada, com maior predição de mortalidade em 30 dias (LUTZ et al., 2015).

#### 2.1.4.1 Ascite neutrofílica cultura-negativa

Reconhece-se a ascite neutrofílica com cultura negativa como uma classificação da PBE em pacientes com elevação na dosagem de PMN em líquido ascítico acompanhada de cultura negativa (RUNYON; HOEFS, 1984b). O curso a curto e longo prazo de pacientes com esta entidade é semelhante àqueles com PBE confirmada por cultura positiva (TERG et al., 1992). Por isso, aconselha-se o tratamento empírico de pacientes com contagem de PNM  $> 250 /\text{mm}^3$  e ausência de crescimento bacteriano em material coletado por paracentese (HOEFS; RUYON, 1985).

A exemplo da ascite de cultura positiva, a maioria dos pacientes com ascite neutrofílica cultura-negativa apresentará crescimento bacteriano e elevação na contagem de PMN caso não se inicie terapia empírica. Análise seriada de líquido ascite nesses pacientes demonstra que 34,5% dos

pacientes apresentarão cultura-positiva sem o tratamento adequado (RUNYON; HOEFS, 1984b).

#### 2.1.4.2 Bacteriascite

O termo bacteriascite – ou bacteriascite monomicrobiana não-neutrocítica - se refere à colonização de líquido ascítico com reduzida reação inflamatória, sendo definida por cultura bacteriana positiva com contagem de PMN inferior a 250 células/mm<sup>3</sup> (RUNYON, 1990). Sua incidência estimada em pacientes com cirrose hepática internados é de 3-4% (LUTZ et al., 2017a). Grande parte das publicações sobre bacteriascite data das décadas de 1980 e 1990, com pouca alteração em sua compreensão desde então (SHIZUMA, 2014).

Ao contrário da ascite neutrofílica cultura-negativa, a bacteriascite não se compõe por grupo homogêneo de pacientes, podendo ser secundária a colonização da ascite por processo extraperitoneal (PELLETIER et al., 1991). Podem ser assintomáticos ou até apresentar-se com sinais e sintomas de infecção local e sistêmica (CHU; CHANG; LIAW, 1995). O curso variável da condição fica evidente quando pacientes assintomáticos não tratados podem evoluir para reversão espontânea da colonização, enquanto pacientes sintomáticos podem evoluir para PBE. Até 62% dos pacientes sem tratamento apresentarão resolução da colonização sem resposta neutrofílica (RUNYON, 1990). Recomenda-se repetição da paracentese após dois a três dias do resultado inicial em pacientes assintomáticos, seguindo terapia apropriada a partir do novo resultado. Em pacientes sintomáticos, o tratamento com antibiótico está indicado e deve seguir o perfil de susceptibilidade obtido *in vitro* (RIMOLA et al., 2000).

#### 2.1.4.3 Peritonite bacteriana espontânea vs. secundária

Embora a vasta maioria dos pacientes cirróticos com inflamação peritoneal e ascite apresentem quadro espontâneo, uma minoria dos pacientes pode desenvolver peritonite bacteriana secundária (PBS) a procedimentos invasivos, cirurgias prévias, perfuração intestinal e inflamação de órgãos ou parede abdominal (RUNYON; HOEFS, 1984a). A taxa de mortalidade em PBS é consideravelmente superior àquela da PBE a curto prazo (66% contra 10%, respectivamente) (SORIANO et al., 2010).

A diferenciação entre as condições é essencial, pois PBS frequentemente exige abordagem cirúrgica para resolução, ao passo que a cirurgia em PBE pode acompanhar importante deterioração clínica dos pacientes (GARRISON et al., 1984).

PBS deve ser suspeitada quando não há resposta adequada à antibioticoterapia direcionada à PBE; mais de um organismo for isolado por cultura da ascite; e/ou ao menos dois dos seguintes achados no líquido ascítico: glicose menor que 50 g/dL, concentração de proteína maior que 1 g/dL, desidrogenase láctica superior ao nível de normalidade sérica (RUNYON, 1986). As dosagens do antígeno carcinoembriogênico (superior a 5 ng/mL) e da fosfatase alcalina (superior a 250 unidades/L), apresentam sensibilidade de 92% e especificidade de 88% na diferenciação de PBS e PBE. Em casos suspeitos, exame de imagem deve ser precocemente realizado (WIEST; SCHOELMERICH, 2010).

### 2.2.5 Perfil microbiológico e de resistência

PBE é de etiologia frequentemente monobacteriana. O achado de múltiplos agentes à cultura de líquido ascítico deve levantar suspeição a causas diversas. Os principais germes gram-negativos associados à afecção são a *Escherichia coli* e a *Klebsiella* spp. (PIOTROWSKI; BORÓN-KACZMARSKA, 2017).

Não obstante, importantes alterações no perfil microbiológico dos agentes relacionados à PBE ocorreu nas últimas décadas. Estas alterações incluem o aumento na prevalência de germes gram-positivos, resistentes a quinolonas e multidrogas resistentes, que chegam a representar 47% dos casos atualmente (MARCIANO et al., 2019a).

Bactérias multidrogas resistentes (MDR) são aquelas resistentes a, pelo menos, três classes de antibióticos amplamente utilizadas, incluindo beta-lactâmicos (KUO et al., 1991). Dentre estas, incluem-se bactérias produtoras de beta-lactamase de espectro ampliado (ESBL), como *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus* resistente a oxacilina (MRSA) (SHIZUMA, 2018). Estudo de Fernández e colaboradores demonstrou crescimento na taxa de bactérias MDR em centro espanhol de 10% em 1998 para 23% em 2011 (FERNÁNDEZ et al., 2012a). A Tabela 1 apresenta o perfil microbiológico de quatro coortes publicadas entre 2002 e 2019.

Tabela 1 – Perfil microbiológico de estudos realizados em pacientes com Peritonite Bacteriana Espontânea.

<b>Microorganismo</b>	<b>Fernandez 2002 (n = 54) [n (%)]</b>	<b>Piroth 2014 (n = 268) [n (%)]</b>	<b>Oliveira 2016 (n = 146) [n (%)]</b>	<b>Marciano 2019 (n = 31) [n (%)]</b>
<b>Gram negativo</b>	43 (80)	91 (34)	69 (47)	17 (55)
<i>Escherichia coli</i>	34 (63)	48 (18)	42 (29)	11 (34)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0	9 (3)	2 (1)	0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1 (2)	-	0	4 (15)
<i>Enterobacter spp</i>	3 (6)	-	3 (2)	0
<i>Acinetobacter spp</i>	0	-	0	1 (3)
<i>Serratia spp</i>	0	-	0	0
<b>Gram positivo</b>	11 (20)	174 (65)	77 (53)	14 (45)
<i>Staphylococcus aureus</i>	1 (2)	7 (3)	18 (12)	0
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	0	-	4 (3)	0
<i>Staphylococcus spp</i> (outros)	0	73 (27)	10 (7)	0
<i>Streptococcus spp</i>	7 (13)	34 (14)	25 (17)	11 (35)
<i>Enterococcus spp</i>	1 (2)	65 (24)	20 (14)	3 (9)

Recentemente, bactérias de resistência extensiva (XDR) como *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemase (KPC) e *Enterococci* resistentes a vancomicina (VRE) foram isoladas de líquido ascítico em pacientes cirróticos (ALEXOPOULOU et al., 2016). Organismos pan-resistentes às drogas (PDR), definidos pela ausência de susceptibilidade a todos os agentes de todas as classes, podem se tornar um problema de saúde em pacientes com

PBE, dada a rápida evolução no perfil de resistência antimicrobiana (HAQUE; GARCIA-TSAO, 2021; MAGIORAKOS et al., 2012a).

Continentes como a Europa e Américas do Norte e do Sul demonstraram prevalência elevada de gram-positivos no líquido ascítico (ACEVEDO, 2015a). Estudo da Alemanha encontrou uma prevalência de 47,8% de bactérias Gram positivo em pacientes com PBE (FRIEDRICH et al., 2016a). Outro estudo, realizado na região central da Europa, identificou 89% de prevalência para germes Gram positivo, enquanto na França o resultado foi de 70% para Gram positivo com 24,8% de MRSA (SKLADANÝ et al., 2016a).

Os principais microrganismos Gram-positivo isolados foram *Streptococcus* spp., *Enterococcus* spp. e *Staphylococcus* spp. (ALEXOPOULOU et al., 2013). Mesmo assim, o perfil de bactéria tem apresentado variação importante de acordo com a região geográfica e, mesmo em um mesmo país, entre hospitais diferentes.

Estudo multicêntrico do *International Club of Ascites* (ICA) analisou a prevalência de germes MDR e XDR em diferentes países. A Índia apresentou as maiores taxas de resistência, chegando a 73% das amostras analisadas para MDR e 33% para XDR. A América do Norte tem as menores prevalências com 16% de germes MDR nos Estados Unidos e 24% em centros canadenses (PIANO et al., 2019a). Nas Américas do Sul e do Norte, predominam Enterococos resistentes a vancomicina (VRE), ao passo que MRSA é o germe resistente mais comum na Ásia e Europa oriental e a *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemase (KPC) predomina na Itália (JALAN et al., 2014a).

Estudo brasileiro reportou 50,9% de bactérias Gram-negativo e 37,5% de bactérias MDR entre pacientes cirróticos (MATTOS et al., 2020). *E. coli* foi a principal bactéria isolada com até 40% sendo considerada ESBL (COSTABEBER; MATTOS; SUKIENNIK, 2016a).

O amplo uso de quinolonas na profilaxia para PBE pode estar associado ao desenvolvimento de resistência bacteriana a despeito de seu benefício na redução da mortalidade (TERG et al., 1998). Estudos recentes demonstram que até 70% das bactérias isoladas do líquido ascítico de pacientes com PBE são resistentes a quinolonas (FERNÁNDEZ et al., 2002a; PIROTH et al., 2009a, 2014). As hospitalizações frequentes e a exposição a antibióticos de amplo espectro por outras causas aparentam levar a alteração na flora infecciosa (PERICLEOUS et al., 2018). Na contramão dos dados publicados até então, estudo recente de Moreau e colaboradores não descreveu associação entre o uso de norfloxacin e maior prevalência de infecção por bactérias MDR (MOREAU et al., 2018). Até o momento, o uso prolongado da droga permanece sendo considerado fator de risco para bactéria multirresistente (MARCIANO et al., 2019b).

A crescente inclusão de carbapenêmicos no arsenal terapêutico de infecções de origem hospitalar facilitou o surgimento de bactéria MDR, como KPC (MAGIORAKOS et al., 2012a). Os fatores de risco para infecção por agente MDR incluem origem nosocomial, profilaxia prolongada com norfloxacin, infecção recente por bactéria multirresistente e uso de antibiótico beta-lactâmico nos três meses anteriores ao episódio (PIANO et al., 2018a; WEBSTER et al., 1996). A admissão mais liberal a leitos de terapia intensiva nos últimos anos tem sido listada como fator de risco adicional (FIORE et al., 2017a). Germes MDR são mais comuns em PBE de origem hospitalar, estando presentes em até 35% das infecções neste meio (DE MATTOS et al., 2014a; PIANO et al., 2018b). Ainda, estudo brasileiro identificou incremento na incidência de MDR de acordo com o número de dias entre a admissão hospitalar e a coleta da amostra, variando de 27,2% de MDR em dois dias, para 64,4% de MDR após 1 mês de internação (COSTABEBER; MATTOS; SUKIENNIK, 2016a).

As infecções por agentes resistentes estão associadas a maior mortalidade e dificultam o cuidado efetivo após TH. Ainda, pode ocorrer infecção por bactéria sem tratamento eficaz disponível (PERICLEOUS et al., 2018; WEBSTER et al., 1996). Estudos recentes demonstram que mesmo a colonização assintomática por bactérias MDR ou XDR está associada a maior mortalidade em pacientes com cirrose, em parte devido à translocação de componentes bacterianos para a circulação (POURIKI et al., 2018).

Recomenda-se a avaliação periódica do perfil microbiano e de susceptibilidade antibacteriana dos agentes causadores de infecção em cada hospital. O protocolo institucional de terapia empírica deve ser constantemente revisado e adotado de acordo com os achados locais (ACEVEDO, 2015a; FERNÁNDEZ et al., 2012a; FERNÁNDEZ; BERT; NICOLAS-CHANOINE, 2016a). Conferência da *European Association for the Study of the Liver* (EASL) em 2013 na cidade de Barcelona passou a recomendar que, pelo perfil de resistência variável, o tratamento de primeira linha deve ser escolhido de acordo com o perfil local de resistência dos patógenos (JALAN et al., 2014a).

#### 2.2.6 Tratamento

O tratamento empírico deve ser iniciado imediatamente após coleta de material diagnóstico através de paracentese. Instituir tratamento empírico em infecção suspeita sem coleta de amostra não permite o descalonamento do antibiótico nos casos de organismos susceptíveis. Uma dose única de antimicrobiano de amplo espectro é suficiente para impedir crescimento na amostra em 86% dos casos após seis horas (AKRIVIADIS; RUNYON, 1990).

Diagnóstico laboratorial de PBE pela contagem de PMN deve levar ao início do tratamento empírico (HOEFS; RUYON, 1985). Antibioticoterapia não deve aguardar o crescimento bacteriano na cultura de líquido ascítico (RUNYON, 1990). Drogas de relativo amplo espectro deve ser iniciados até que o perfil de sensibilidade seja conhecido.

Cefotaxima ou outra cefalosporina de terceira geração representam, historicamente, tratamento de escolha na maioria dos casos de PBE (FELISART et al., 1985). Até a propagação de microrganismos multirresistentes, esta classe era capaz de cobrir até 95% da flora causadora de PBE (RUNYON et al., 1991a). Após liberação do perfil de sensibilidade microbiana, é indicado o descalonamento do antibiótico (RUNYON et al., 1991b). O tempo de duração da terapia pode ser tão breve quanto cinco dias em dose terapêutica de ceftriaxona ou outra cefalosporina de terceira geração (BASKOL et al., 2003). Tratamento antimicrobiano adequado é capaz de resolver o quadro de PBE em cerca de 90% dos casos (RUNYON et al., 1991a).

A taxa de mortalidade entre pacientes cirróticos com infecção causada por agentes resistentes a cefalosporinas de terceira geração é maior que aquela entre pacientes com germes sensíveis às drogas (CHEONG et al., 2009).

Até a primeira década e meia dos anos 2000, *guidelines* do IAC, da *American Association for the Study of Liver Diseases* (AASLD) e da EASL, recomendavam cefalosporinas de terceira geração para a maioria das infecções em pacientes cirróticos (BIGGINS et al., 2021a; DE MATTOS et al., 2014a). Recentemente, a modificação do perfil bacteriológico em pacientes com PBE modificou a recomendação de tratamento empírico da PBE acrescentando o esquema de estratificação que inclui a possibilidade de alteração da flora relacionado à assistência em saúde (FERNÁNDEZ; BERT; NICOLAS-CHANOINE, 2016a). Nenhum esquema terapêutico empírico proposto se mostrou adequado a todas as regiões, países e instituições (PIANO et al., 2018c). O documento mais recente da EASL sobre o tema sugere estratificar PBE em: adquirida na comunidade; associada à assistência médica; e nosocomial (ANGELI et al., 2018a) para definir o tratamento empírico inicial. Considera-se a infecção associada à assistência médica quando diagnosticada nas primeiras 48 horas após admissão hospitalar em pacientes que tiveram contato com serviço de saúde nos três meses anteriores ao evento (ARIZA et al., 2012). O Quadro 1 resume as recomendações da EASL e da AASLD para o tratamento de PBE, embora ambos os documentos reforcem o benefício da elaboração de diretrizes direcionadas para cada localidade, com base no perfil microbiológico.



Quadro 1 – Recomendações da EASL e da AASLD quanto ao regime antimicrobiano para tratamento de PBE.

<b>EASL</b>	<b>AASLD</b>
Infecção adquirida na comunidade: Cefalosporina de 3 <sup>a</sup> geração ou piperacilina + tazobactam	Infecção adquirida na comunidade com baixa prevalência de MDR: Cefalosporina de 3 <sup>a</sup> geração
Infecção relacionada ao serviço de saúde: Piperacilina + tazobactam <b>ou</b> tratar como nosocomial (vide texto)	Infecção nosocomial: Piperacilina + tazobactam e daptomicina/vancomicina <b>ou</b> meropenem ± glicopeptídeo
Infecção nosocomial: Carbapenêmicos ± daptomicina, vancomicina <b>ou</b> linezolid	

Fonte: (ANGELI et al., 2018b; BIGGINS et al., 2021b)

Maior incidência de bactérias produtoras ESBL é descrita em infecções de origem nosocomial. Essas estão associadas a maior resistência a cefalosporinas de terceira geração e beta lactâmicos. Bactérias produtoras de ESBL podem carrear genes capazes de induzir resistência a outras classes, como quinolonas, tetraciclina e antifolatos (WIEST; SCHOELMERICH, 2010). O uso prolongado de norfloxacin eleva o risco de infecção por enterobactérias produtoras de ESBL em quatro vezes (TANDON et al., 2012a).

A resistência global a cefalosporinas de terceira geração em um estudo foi de 21,5%, sendo de 7,1% em infecções adquiridas na comunidade, 21,1% naquelas associadas à assistência médica e 40,9% nas infecções nosocomiais (ARIZA et al., 2012). A taxa de mortalidade em 30 dias também é influenciada pela origem presumida da infecção, a saber: 28,2%, 25,8% e 54% para infecções comunitárias, associadas à assistência médica e nosocomiais, respectivamente (FERNÁNDEZ et al., 2012a).

Pacientes com PBE adquirida na comunidade se beneficiam do uso de cefalosporina de terceira geração ou piperacilina-tazobactam. PBE associada à assistência à saúde e PBE nosocomial em locais com baixa prevalência de organismos multirresistentes pode também ser tratada com piperacilina-tazobactam. PBE nosocomial, em locais de elevada prevalência de resistência ou em contexto de sepse deve ser tratada com carbapenêmicos em monoterapia ou em associação

a daptomicina, vancomicina ou linezolida (ANGELI et al., 2018a; MARCIANO et al., 2019b; PIANO et al., 2016).

Recentemente, a introdução de drogas como ceftazidima-avibactam e ceftolozana-tazobactam adicionaram opção terapêutica a agentes resistentes a carbapenêmicos, Gram-negativos produtores de ESBL, *Pseudomonas aeruginosa* MDR e *Acinetobacter* spp. MDR. A administração de terapia usual com cefalosporina de terceira geração em pacientes cirróticos infectados por bactérias resistentes está associada a aumento na probabilidade de choque séptico e morte (MERLI et al., 2010).

Ofloxacina por via oral demonstrou resultado semelhante à Cefotaxima endovenosa em PBE não complicada. Pode ser opção para pacientes sem IRA, encefalopatia hepática, hemorragia digestiva, íleo ou choque, que não apresentem indicação de espectro ampliado (NAVASA et al., 1996).

O perfil de pacientes que se beneficiam da infusão de albumina em vigência de PBE difere sobremaneira daqueles com ascite não complicada. Apesar de antibioticoterapia precoce e eficaz, PBE se associa a elevado risco de SHR, IRA e morte (FASOLATO et al., 2007). Estudo de Sort e colaboradores demonstrou queda na mortalidade de 29% para 10% quando o componente foi adicionado à antibioticoterapia (SORT et al., 1999). Indivíduos com dosagem de creatinina superior a 1 mg/dL, ureia nitrogenada sérica superior a 30 mg/dL ou bilirrubina total superior a 4 mg/dL devem ser considerados para receber albumina (SIGAL et al., 2007). Outros coloides e expansores plasmáticos não se provaram, ainda, eficazes como a albumina (MOREAU et al., 2006).

Além de seu efeito no volume plasmático, albumina tem propriedades antioxidantes, imunomoduladoras e desintoxicantes (GARCIA-MARTINEZ et al., 2013). É associada à redução da concentração de citocinas pró-inflamatórias e de mediadores inflamatórios como óxido nítrico, TNF- $\alpha$  e IL-6 (POCA et al., 2012). Por esse motivo, análises recentes têm sugerido o uso de albumina em todos os pacientes com PBE, e não apenas com os fatores de risco clássicos (SALERNO; NAVICKIS; WILKES, 2013).

O uso de diuréticos e outras drogas nefrotóxicas deve ser suspenso na vigência de PBE (ANGELI et al., 2015). Betabloqueadores não-seletivos aumentam o risco de SHR e IRA durante a hospitalização de pacientes com PBE, além de reduzir a sobrevida livre de TH. Devem, portanto, ser descontinuados sempre que possível (MANDORFER et al., 2014).

A repetição da paracentese após o curso terapêutico em pacientes sem manutenção dos sintomas pode documentar negatização da cultura e redução na contagem de PMN (AKRIVIADIS; MCHUTCHISON; RUNYON, 1997). Nova paracentese está recomendada após 48 horas da

instituição terapêutica e deve observar redução de, ao menos, 25% na contagem de PMN (ANGELI et al., 2018b). Pacientes com resposta clínica atípica ou inadequada, especialmente, beneficiam-se de nova paracentese para avaliar a possibilidade de peritonite secundária (AKRIVIADIS; RUNYON, 1990). A repetição do procedimento pode ser desnecessária em casos com microrganismo isolado e susceptível ao antibiótico utilizado, em pacientes com melhora clínica (HAQUE; GARCIA-TSAO, 2021).

A ausência de redução de, ao menos, 25% na contagem de PMN após 48 horas de tratamento, representa elevada possibilidade de falha à terapia (NAVASA et al., 1996). Deve-se suspeitar, então, de bactéria resistente à terapia antibiótica, indicando necessidade de modificação do regime guiada pelo antibiograma ou por bases empíricas. PBS deve, também, ser suspeitada nestes casos (RIMOLA et al., 2000).

### 2.2.7 Profilaxia

Conforme exposto, diversos fatores de risco conhecidos favorecem a ocorrência e a recorrência de um episódio de PBE. Estes incluem, mas não se limitam, ao sangramento gastrointestinal e ao histórico de episódios de PBE prévios (GARCIA-TSAO et al., 2007). Esta é uma via de mão dupla, visto que a PBE também pode estar envolvida no desenvolvimento de até 20% dos casos de sangramento varicoso (GOULIS et al., 1998). Embora o mecanismo exato ainda não esteja bem definido, é fato que o uso de antibioticoprofilaxia durante episódios de hemorragia digestiva reduz o risco de PBE, bem como o risco de ressangramento precoce e eleva a sobrevida (SOARES-WEISER et al., 2002).

Por esse motivo, grupos populacionais específicos em pacientes cirróticos foram selecionados por seu elevado risco de PBE para a estratégia de profilaxia: pacientes com hemorragia gastrointestinal aguda e/ou com reduzido conteúdo proteico no líquido ascítico, sem passado de PBE (profilaxia primária); e pacientes com história prévia de PBE (profilaxia secundária) (BLEICHNER et al., 1986).

Dado que a maioria dos episódios de PBE se devem a translocação de bacilos Gram-negativos entéricos, o agente profilático ideal deve ser seguro, acessível e efetivo na redução destes agentes do lúmen intestinal de forma seletiva, preservando a flora protetora (GARCIA-TSAO, 2001). Norfloxacin é uma quinolonas com absorção gastrointestinal relativamente limitada e atividade antibacteriana satisfatória contra bacilos Gram-negativos, mas não contra cocos Gram-positivos ou anaeróbicos (SORIANO et al., 1992). Por isso, é a droga mais utilizada na profilaxia de infecção bacteriana em pacientes com ascite (WONG et al., 2005).

O uso de rifaximina tem sido avaliado na profilaxia de PBE. A droga, não absorvida por via oral, pode prevenir o supercrescimento bacteriano e sua translocação (ELFERT et al., 2016). Possui amplo espectro de ação entre bactérias Gram-positivas e negativas do trato gastrointestinal (KALAMBOKIS et al., 2012). Pacientes tratados por longos períodos com rifaximina apresentaram menor risco de desenvolver PBE em comparação aos pacientes sem profilaxia (4,5 contra 46%, respectivamente) (VLACHOGIANNAKOS et al., 2013). Estudo demonstrou que a droga pode ser efetiva na prevenção secundária quando comparada aos antibióticos convencionais (GOEL et al., 2017). Ainda, nenhuma resistência à droga foi observada em estudos, que demonstram redução de até 73% no risco de PBE em pacientes cirróticos e sobrevida livre de TH superior em pacientes recebendo o tratamento (72% contra 46% do grupo controle) (HANOUNEH et al., 2012). A alternância entre norfloxacina e rifaximina como terapia combinada é mais efetiva que a monoterapia com norfloxacina (ASSEM et al., 2016).

O uso de inibidores de bomba de prótons (IBP) está associado a maior risco de PBE. Até 68% dos pacientes cirróticos em uso de IBP não possuem indicação formal para sua prescrição. Dessa forma, a redução no uso de IBP para pacientes com indicações clínicas baseadas em evidências contribui para a prevenção de PBE (ANGELI et al., 2018a; GOEL et al., 2017).

#### 2.1.7.1 Profilaxia primária

O uso de antibiótico de maneira profilática a curto prazo é considerada medida padrão na maioria dos pacientes cirróticos com HDA (HOU et al., 2004). Deve ser iniciado durante os passos iniciais de estabilização e ser mantido por até 7 dias, sendo as drogas de escolha a ceftriaxona na dose de 1 g por dia em via intravenosa ou a norfloxacina na dose de 400 mg em duas vezes ao dia (DE FRANCHIS, 2015). A escolha entre um ou outro antibiótico deve considerar o grau de resistência a quinolonas no contexto hospitalar regional e próprio do paciente (DE FRANCHIS et al., 2022; FERNÁNDEZ et al., 2006). Norfloxacina pode ser utilizada em pacientes que não estavam hospitalizados quando do episódio da HDA, possuem doença em estágio precoce e provém de áreas com baixo perfil de resistência à droga (BERNARD et al., 1999). Antibioticoprofilaxia nesta fase não só reduz a incidência de evento infeccioso, como também reduz a probabilidade de ressangramento e aumenta a sobrevida (HOU et al., 2004).

Outra indicação de profilaxia primária consiste na presença de baixa concentração proteica em líquido ascítico (<10 g/L) associado a escore de Child-Pugh maior ou igual a 9; bilirrubina

sérica maior ou igual a 3 mg/dL; função renal alterada ou hiponatremia. Neste caso, a antibioticoprofilaxia deve ser mantida em dose única diária até que se altere o estado hepático do paciente (TH ou óbito) (FERNÁNDEZ et al., 2016). Alguns autores incluem possibilidade de suspensão da profilaxia em um terceiro cenário: melhora clínica sustentada e resolução da ascite (FERNÁNDEZ et al., 2007).

#### 2.1.7.2 Profilaxia secundária

Recorrência de PBE pode chegar a 70% caso nenhuma medida seja tomada (OLIVEIRA et al., 2016). Esta é a razão pela qual a profilaxia secundária com antibióticos é recomendada, reduzindo a probabilidade de recorrência a 20% e elevando sobrevida (GINÉS et al., 1990). Os *guidelines* atuais recomendam a dose de 400 mg ao dia de norfloxacin a pacientes com histórico de PBE (MARCIANO et al., 2019b). Mais uma vez, o tempo ótimo de terapia é questionável e a maioria dos autores defende a manutenção até o TH ou o óbito (JALAN et al., 2014a).

#### 2.2.8 Prognóstico

Episódios de complicações secundárias à descompensação da cirrose deflagrada pela PBE são frequentes durante ou após sua ocorrência. Estas podem incluir a progressão de ascite, encefalopatia, sangramento varicoso e falência renal (SHIZUMA, 2018). A principal causa de morte em pacientes admitidos com infecção bacteriana é o desenvolvimento de agudização de falência hepática crônica, com alta mortalidade pela subsequente falência de múltiplos órgãos (MARCIANO et al., 2019b). Estudos demonstram que a mortalidade nestes pacientes é mais dependente do tipo e número de órgãos afetados, em detrimento do fator precipitante, seja ele infeccioso ou não (MOREAU et al., 2013).

Fatores relacionados a pior prognóstico em 30 dias incluem resistência a cefalosporinas de terceira geração, falha da terapia empírica e infecção nosocomial, ocorrência de IRA, sepse grave, instabilidade hemodinâmica, gravidade da doença hepática e presença de carcinoma hepatocelular (CHEONG et al., 2009). Leucocitose superior a 11.000 células por mm<sup>3</sup> e MELD igual ou maior que 22 pontos são preditores independentes de morte (TANDON et al., 2013). Pacientes com risco elevado de recorrência da doença incluem aqueles idosos, do sexo feminino, com encefalopatia hepática, infecção do trato urinário e/ou concentração proteica no líquido ascítico menor que 1g/dL (SCHWABL et al., 2015; TITÓ et al., 1988).

A mortalidade elevada de PBE exige maior entendimento dos casos locais, bem como seu perfil microbiológico e de resistência a quinolonas para o manejo adequado dos casos atendidos no serviço (OLIVEIRA et al., 2016).

### 2.3 Referências bibliográficas

ABDEL-RAZIK, A. et al. Ascitic Fluid Calprotectin and Serum Procalcitonin as Accurate Diagnostic Markers for Spontaneous Bacterial Peritonitis. **Gut and liver**, v. 10, n. 4, p. 624–31, 15 jul. 2016.

ACEVEDO, J. Multiresistant bacterial infections in liver cirrhosis: Clinical impact and new empirical antibiotic treatment policies. **World Journal of Hepatology**, v. 7, n. 7, p. 916–921, 2015a.

AJAYI, A. O. et al. Prevalence of spontaneous bacterial peritonitis in liver cirrhosis with ascites. **Pan African Medical Journal**, v. 15, 2013.

AKRIVIADIS, E. A.; RUNYON, B. A. Utility of an algorithm in differentiating spontaneous from secondary bacterial peritonitis. **Gastroenterology**, v. 98, n. 1, p. 127–133, jan. 1990.

AKRIVIADIS, E.; MCHUTCHISON, J.; RUNYON, B. Follow-up paracentesis is not usually necessary in patients with typical spontaneous ascitic fluid infection. **Hepatology**, v. 26, p. 288A, 1997.

ALBILLLOS, A. et al. Classification of cirrhosis: the clinical use of HVPG measurements. **Disease Markers**, v. 31, n. 3, p. 121–128, 2011.

ALEXOPOULOU, A. et al. Increasing frequency of gram-positive cocci and gram-negative multidrug-resistant bacteria in spontaneous bacterial peritonitis. **Liver International**, v. 33, n. 7, p. 975–981, ago. 2013.

ALEXOPOULOU, A. et al. Extensively drug-resistant bacteria are an independent predictive factor of mortality in 130 patients with spontaneous bacterial peritonitis or spontaneous bacteremia. **World journal of gastroenterology**, v. 22, n. 15, p. 4049–56, 21 abr. 2016.

ALEXOPOULOU, A. Bacterial translocation markers in liver cirrhosis. **Annals of Gastroenterology**, 2017.

ALMDAL, T. P.; SKINHØJ, P. Spontaneous Bacterial Peritonitis in Cirrhosis: Incidence, Diagnosis, and Prognosis. **Scandinavian Journal of Gastroenterology**, v. 22, n. 3, p. 295–300, 8 jan. 1987.

ANDREU, M. et al. Risk factors for spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients with ascites. **Gastroenterology**, v. 104, n. 4, p. 1133–1138, 1993.

- ANGELI, P. et al. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. **Gut**, v. 64, n. 4, p. 531–537, abr. 2015.
- ANGELI, P. et al. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. **Journal of Hepatology**, v. 69, n. 2, p. 406–460, ago. 2018a.
- ARIZA, X. et al. Risk factors for resistance to ceftriaxone and its impact on mortality in community, healthcare and nosocomial spontaneous bacterial peritonitis. **Journal of hepatology**, v. 56, n. 4, p. 825–32, abr. 2012.
- ARROYO, V. et al. Acute-on-chronic liver failure in cirrhosis. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 2, n. 1, p. 16041, 9 jun. 2016.
- ARROYO, V.; MOREAU, R.; JALAN, R. Acute-on-Chronic Liver Failure. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 22, p. 2137–2145, 28 maio 2020.
- ARVANITI, V. et al. Infections in Patients With Cirrhosis Increase Mortality Four-Fold and Should Be Used in Determining Prognosis. **Gastroenterology**, v. 139, n. 4, p. 1246- 1256.e5, out. 2010.
- ASRANI, S. K. et al. Underestimation of Liver-Related Mortality in the United States. **Gastroenterology**, v. 145, n. 2, p. 375- 382.e2, ago. 2013.
- ASSEM, M. et al. Efficacy and safety of alternating norfloxacin and rifaximin as primary prophylaxis for spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic ascites: a prospective randomized open-label comparative multicenter study. **Hepatology international**, v. 10, n. 2, p. 377–85, mar. 2016.
- BASKOL, M. et al. Five Days of Ceftriaxone to Treat Culture Negative Neutrocytic Ascites in Cirrhotic Patients. **Journal of Clinical Gastroenterology**, v. 37, n. 5, p. 403–405, nov. 2003.
- BAUER, T. M. et al. Small intestinal bacterial overgrowth in patients with cirrhosis: prevalence and relation with spontaneous bacterial peritonitis. **The American Journal of Gastroenterology**, v. 96, n. 10, p. 2962–2967, out. 2001.
- BERCOFF, E. et al. Low-protein-concentration ascitic fluid and risk of spontaneous bacterial peritonitis. **Gastroenterology**, v. 93, n. 4, p. 915, out. 1987.
- BERNARD, B. et al. Antibiotic prophylaxis for the prevention of bacterial infections in cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding: A meta-analysis. **Hepatology**, v. 29, n. 6, p. 1655–1661, jun. 1999.
- BIGGINS, S. W. et al. Diagnosis, Evaluation, and Management of Ascites, Spontaneous Bacterial Peritonitis and Hepatorenal Syndrome: 2021 Practice Guidance by the American

Association for the Study of Liver Diseases. **Hepatology**, v. 74, n. 2, p. 1014–1048, 26 ago. 2021a.

BLEICHNER, G. et al. Frequency of infections in cirrhotic patients presenting with acute gastrointestinal haemorrhage. **The British journal of surgery**, v. 73, n. 9, p. 724–6, set. 1986.

BUNCHORNTAVAKUL, C.; CHAMROONKUL, N.; CHAVALITDHAMRONG, D. Bacterial infections in cirrhosis: A critical review and practical guidance. **World Journal of Hepatology**, v. 8, n. 6, p. 307, 2016.

BURRI, E. et al. Measurement of calprotectin in ascitic fluid to identify elevated polymorphonuclear cell count. **World journal of gastroenterology**, v. 19, n. 13, p. 2028–36, 7 abr. 2013.

CALY, W. R.; STRAUSS, E. A prospective study of bacterial infections in patients with cirrhosis. **Journal of Hepatology**, v. 18, n. 3, p. 353–358, jan. 1993.

CERETO, F.; GENESCÀ, J.; SEGURA, R. Validation of automated blood cell counters for the diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis. **The American journal of gastroenterology**, v. 99, n. 7, p. 1400, jul. 2004.

CERVONI, J.-P. et al. C-Reactive protein predicts short-term mortality in patients with cirrhosis. **Journal of Hepatology**, v. 56, n. 6, p. 1299–1304, jun. 2012.

CHARRIN, A.; VEILLON, A. Cirrhose atrophique améliorée; infection secondaire. Péritonite à pneumocoque sans pneumonie; substitution apparente du bacterium coli au pneumocoque au moment de la mort. **Comptes Rendus des Seances de la Societe de Biologie et de Ses Filiales**, v. 5, p. 1057–1059, 1893.

CHEONG, H. S. et al. Clinical significance and outcome of nosocomial acquisition of spontaneous bacterial peritonitis in patients with liver cirrhosis. **Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 48, n. 9, p. 1230–6, 1 maio 2009.

CHINNOCK, B. et al. Physician Clinical Impression Does Not Rule Out Spontaneous Bacterial Peritonitis in Patients Undergoing Emergency Department Paracentesis. **Annals of Emergency Medicine**, v. 52, n. 3, p. 268–273, set. 2008.

CHU, C.-M.; CHANG, K.-Y.; LIAW, Y.-F. Prevalence and prognostic significance of bacterascites in cirrhosis with ascites. **Digestive Diseases and Sciences**, v. 40, n. 3, p. 561–565, mar. 1995.

CONN, H. O. Spontaneous Peritonitis and Bacteremia in Laennec's Cirrhosis Caused by Enteric Organisms. **Annals of Internal Medicine**, v. 60, n. 4, p. 568, 1 abr. 1964.



- CONNERT, S.; STREMMEL, W.; ELSING, C. Procalcitonin is a valid marker of infection in decompensated cirrhosis. **Zeitschrift fur Gastroenterologie**, v. 41, n. 2, p. 165–70, fev. 2003.
- COSTABEBER, A. M.; MATTOS, A. A. DE; SUKIENNIK, T. C. T. Prevalence of bacterial resistance in hospitalized cirrhotic patients in southern Brazil: a new challenge. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 58, 2016a.
- DE FRANCHIS, R. Expanding consensus in portal hypertension. **Journal of Hepatology**, v. 63, n. 3, p. 743–752, set. 2015.
- DE FRANCHIS, R. et al. Baveno VII – Renewing consensus in portal hypertension. **Journal of Hepatology**, v. 76, n. 4, p. 959–974, 2022.
- DE MATTOS, A. A. et al. Multi-resistant bacteria in spontaneous bacterial peritonitis: a new step in management? **World journal of gastroenterology**, v. 20, n. 39, p. 14079–86, 21 out. 2014a.
- D’OLIVEIRA, R. A. C. et al. Analysis of healthcare associated and hospital acquired infections in critically ill patients with cirrhosis. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 59, n. 1, p. 102–109, mar. 2022.
- EL RAY, A. et al. Characterizing a cohort of Egyptian patients with acute-on-chronic liver failure. **European Journal of Gastroenterology & Hepatology**, v. 33, n. 7, p. 1023–1028, 19 jul. 2021.
- ELFERT, A. et al. Randomized-controlled trial of rifaximin versus norfloxacin for secondary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis. **European Journal of Gastroenterology & Hepatology**, v. 28, n. 12, p. 1450–1454, dez. 2016.
- 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. **Journal of hepatology**, v. 53, n. 3, p. 397–417, set. 2010.
- FASOLATO, S. et al. Renal failure and bacterial infections in patients with cirrhosis: Epidemiology and clinical features. **Hepatology**, v. 45, n. 1, p. 223–229, jan. 2007.
- FELISART, J. et al. Cefotaxime is more effective than is ampicillin-tobramycin in cirrhotics with severe infections. **Hepatology (Baltimore, Md.)**, v. 5, n. 3, p. 457–62, 1985.
- FERNÁNDEZ, J. et al. Bacterial infections in cirrhosis: Epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. **Hepatology**, v. 35, n. 1, p. 140–148, 2002a.
- FERNÁNDEZ, J. et al. Norfloxacin vs Ceftriaxone in the Prophylaxis of Infections in Patients With Advanced Cirrhosis and Hemorrhage. **Gastroenterology**, v. 131, n. 4, p. 1049–1056, out. 2006.

FERNÁNDEZ, J. et al. Primary Prophylaxis of Spontaneous Bacterial Peritonitis Delays Hepatorenal Syndrome and Improves Survival in Cirrhosis. **Gastroenterology**, v. 133, n. 3, p. 818–824, set. 2007.

FERNÁNDEZ, J. et al. Prevalence and risk factors of infections by multiresistant bacteria in cirrhosis: a prospective study. **Hepatology (Baltimore, Md.)**, v. 55, n. 5, p. 1551–1561, maio 2012a.

FERNÁNDEZ, J. et al. Antibiotic prophylaxis in cirrhosis: Good and bad. **Hepatology**, v. 63, n. 6, p. 2019–2031, jun. 2016.

FERNÁNDEZ, J.; BERT, F.; NICOLAS-CHANOINE, M.-H. The challenges of multi-drug-resistance in hepatology. **Journal of Hepatology**, v. 65, n. 5, p. 1043–1054, nov. 2016a.

FERNÁNDEZ, J.; GUSTOT, T. Management of bacterial infections in cirrhosis. **Journal of Hepatology**, v. 56, p. S1–S12, jan. 2012.

FIORE, M. et al. Nosocomial spontaneous bacterial peritonitis antibiotic treatment in the era of multi-drug resistance pathogens: A systematic review. **World Journal of Gastroenterology**, v. 23, n. 25, p. 4654, 2017a.

FIORE, M. et al. Current concepts and future strategies in the antimicrobial therapy of emerging Gram-positive spontaneous bacterial peritonitis. **World Journal of Hepatology**, v. 9, n. 30, p. 1166–1175, 28 out. 2017c.

FOLLO, A. et al. Renal impairment after spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: Incidence, clinical course, predictive factors and prognosis. **Hepatology**, v. 20, n. 6, p. 1495–1501, dez. 1994.

FONG, T. L. et al. Polymorphonuclear cell count response and duration of antibiotic therapy in spontaneous bacterial peritonitis. **Hepatology (Baltimore, Md.)**, v. 9, n. 3, p. 423–6, mar. 1989.

FRIEDRICH, K. et al. Microbiology and resistance in first episodes of spontaneous bacterial peritonitis: implications for management and prognosis. **Journal of gastroenterology and hepatology**, v. 31, n. 6, p. 1191–5, jun. 2016a.

GABAY, C.; KUSHNER, I. Acute-Phase Proteins and Other Systemic Responses to Inflammation. **New England Journal of Medicine**, v. 340, n. 6, p. 448–454, 11 fev. 1999.

GARCIA-MARTINEZ, R. et al. Albumin: pathophysiologic basis of its role in the treatment of cirrhosis and its complications. **Hepatology (Baltimore, Md.)**, v. 58, n. 5, p. 1836–46, nov. 2013.

GARCIA-TSAO, G. Spontaneous bacterial peritonitis. **Gastroenterology clinics of North America**, v. 21, n. 1, p. 257–75, mar. 1992.

- GARCIA-TSAO, G. Current management of the complications of cirrhosis and portal hypertension: variceal hemorrhage, ascites, and spontaneous bacterial peritonitis. **Gastroenterology**, v. 120, n. 3, p. 726–48, fev. 2001.
- GARCIA-TSAO, G. Spontaneous bacterial peritonitis: a historical perspective. **Journal of hepatology**, v. 41, n. 4, p. 522–7, out. 2004a.
- GARCIA-TSAO, G. et al. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. **Hepatology**, v. 46, n. 3, p. 922–938, set. 2007.
- GARCIA-TSAO, G.; CONN, H. O.; LERNER, E. The diagnosis of bacterial peritonitis: Comparison of pH, lactate concentration and leukocyte count. **Hepatology**, v. 5, n. 1, p. 91–96, jan. 1985.
- GARRISON, R. N. et al. Clarification of Risk Factors for Abdominal Operations in Patients with Hepatic Cirrhosis. **Annals of Surgery**, v. 199, n. 6, p. 648–655, jun. 1984.
- GINÉS, P. et al. Norfloxacin prevents spontaneous bacterial peritonitis recurrence in cirrhosis: Results of a double-blind, placebo-controlled trial. **Hepatology**, v. 12, n. 4, p. 716–724, out. 1990.
- GOEL, A. et al. Systematic review with meta-analysis: rifaximin for the prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v. 46, n. 11–12, p. 1029–1036, dez. 2017.
- GOULIS, J. et al. Bacterial infection is independently associated with failure to control bleeding in cirrhotic patients with gastrointestinal hemorrhage. **Hepatology**, v. 27, n. 5, p. 1207–1212, maio 1998.
- GUARNER, C.; SORIANO, G. Spontaneous bacterial peritonitis. **Seminars in liver disease**, v. 17, n. 3, p. 203–17, 1997.
- HADERER, M. et al. Novel pathomechanism for spontaneous bacterial peritonitis: disruption of cell junctions by cellular and bacterial proteases. **Gut**, v. 71, n. 3, p. 580–592, mar. 2022.
- HANOUNEH, M. A. et al. The role of rifaximin in the primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis in patients with liver cirrhosis. **Journal of clinical gastroenterology**, v. 46, n. 8, p. 709–15, set. 2012.
- HAQUE, L. Y.; GARCIA-TSAO, G. A Historical Overview of Spontaneous Bacterial Peritonitis: From Rare to Resistant. **Clinical Liver Disease**, v. 18, n. S1, p. 63–75, 2021.
- HILLEBRAND, D. J. et al. Ascitic fluid adenosine deaminase insensitivity in detecting tuberculous peritonitis in the United States. **Hepatology**, v. 24, n. 6, p. 1408–1412, dez. 1996.
- HO, H. et al. Prevalence of associated infections in community-acquired spontaneous bacterial peritonitis. **The American journal of gastroenterology**, v. 91, n. 4, p. 735–42, abr. 1996.

- HOEFS, J. C. Increase in ascites white blood cell and protein concentrations during diuresis in patients with chronic liver disease. **Hepatology**, v. 1, n. 3, p. 249–254, maio 1981.
- HOEFS, J. C.; RUYON, B. A. Spontaneous bacterial peritonitis. **Disease-a-Month**, v. 31, n. 9, p. 1–48, set. 1985.
- HOU, M.-C. et al. Antibiotic prophylaxis after endoscopic therapy prevents rebleeding in acute variceal hemorrhage: A randomized trial. **Hepatology**, v. 39, n. 3, p. 746–753, mar. 2004.
- HUANG, D. Q. et al. Global epidemiology of cirrhosis — aetiology, trends and predictions. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, v. 20, n. 6, p. 388–398, 28 jun. 2023.
- HYTIROGLOU, P. et al. Beyond “Cirrhosis”. **American Journal of Clinical Pathology**, v. 137, n. 1, p. 5–9, 1 jan. 2012.
- JALAN, R. et al. Bacterial infections in cirrhosis: a position statement based on the EASL Special Conference 2013. **Journal of hepatology**, v. 60, n. 6, p. 1310–24, jun. 2014a.
- JALAN, R. et al. Development and validation of a prognostic score to predict mortality in patients with acute-on-chronic liver failure. **Journal of Hepatology**, v. 61, n. 5, p. 1038–1047, nov. 2014b.
- JALAN, R. et al. The CLIF Consortium Acute Decompensation score (CLIF-C ADs) for prognosis of hospitalised cirrhotic patients without acute-on-chronic liver failure. **Journal of Hepatology**, v. 62, n. 4, p. 831–840, abr. 2015.
- JALAN, R.; WILLIAMS, R. Acute-on-Chronic Liver Failure: Pathophysiological Basis of Therapeutic Options. **Blood Purification**, v. 20, n. 3, p. 252–261, 2002.
- KALAMBOKIS, G. N. et al. Rifaximin for the prevention of spontaneous bacterial peritonitis. **World journal of gastroenterology**, v. 18, n. 14, p. 1700–2, 14 abr. 2012.
- KIM, J. J. et al. Delayed Paracentesis Is Associated With Increased In-Hospital Mortality in Patients With Spontaneous Bacterial Peritonitis. **American Journal of Gastroenterology**, v. 109, n. 9, p. 1436–1442, set. 2014.
- KOULAOUZIDIS, A. et al. Leucocyte esterase reagent strips for the diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis: a systematic review. **European Journal of Gastroenterology & Hepatology**, v. 20, n. 11, p. 1055–1060, nov. 2008.
- KUO, C. H. et al. Bacteremia in patients with cirrhosis of the liver. **Liver**, v. 11, n. 6, p. 334–9, dez. 1991.
- LACHAR, J.; BAJAJ, J. Changes in the Microbiome in Cirrhosis and Relationship to Complications: Hepatic Encephalopathy, Spontaneous Bacterial Peritonitis, and Sepsis. **Seminars in Liver Disease**, v. 36, n. 04, p. 327–330, 20 dez. 2016.

- LLOVET, J. M. et al. Short-term prognosis of cirrhotics with spontaneous bacterial peritonitis: multivariate study. **The American journal of gastroenterology**, v. 88, n. 3, p. 388–92, mar. 1993.
- LUTZ, P. et al. The ratio of calprotectin to total protein as a diagnostic and prognostic marker for spontaneous bacterial peritonitis in patients with liver cirrhosis and ascites. **Clinical chemistry and laboratory medicine**, v. 53, n. 12, p. 2031–9, nov. 2015.
- LUTZ, P. et al. Relative Ascites Polymorphonuclear Cell Count Indicates Bacterascites and Risk of Spontaneous Bacterial Peritonitis. **Digestive diseases and sciences**, v. 62, n. 9, p. 2558–2568, 2017a.
- MAGIORAKOS, A.-P. et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 18, n. 3, p. 268–281, mar. 2012a.
- MAL, F. et al. Chemoattractant and opsonic activity in ascitic fluid. **Journal of Hepatology**, v. 12, n. 1, p. 45–49, jan. 1991.
- MANDORFER, M. et al. Nonselective  $\beta$  Blockers Increase Risk for Hepatorenal Syndrome and Death in Patients With Cirrhosis and Spontaneous Bacterial Peritonitis. **Gastroenterology**, v. 146, n. 7, p. 1680- 1690.e1, jun. 2014.
- MARCIANO, S. et al. Spontaneous bacterial peritonitis recurrence in patients with cirrhosis receiving secondary prophylaxis with norfloxacin. **European Journal of Gastroenterology and Hepatology**, v. 31, n. 4, p. 540–546, 2019a.
- MATTOS, A. A. et al. Spontaneous bacterial peritonitis and extraperitoneal infections in patients with cirrhosis. **Annals of Hepatology**, v. 19, n. 5, p. 451–457, 2020.
- MATTOS, A. A. DE et al. Infecção bacteriana no paciente cirrótico. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 40, n. 1, p. 11–15, mar. 2003.
- MENDLER, M. H. et al. A new highly sensitive point of care screen for spontaneous bacterial peritonitis using the leukocyte esterase method. **Journal of Hepatology**, v. 53, n. 3, p. 477–483, set. 2010.
- MERLI, M. et al. Cirrhotic patients are at risk for health care-associated bacterial infections. **Clinical gastroenterology and hepatology**, v. 8, n. 11, p. 979–85, nov. 2010.
- MOREAU, R. et al. Comparison of outcome in patients with cirrhosis and ascites following treatment with albumin or a synthetic colloid: **Liver International**, v. 26, n. 1, p. 46–54, fev. 2006.

- MOREAU, R. et al. Acute-on-Chronic Liver Failure Is a Distinct Syndrome That Develops in Patients With Acute Decompensation of Cirrhosis. **Gastroenterology**, v. 144, n. 7, p. 1426-1437.e9, jun. 2013.
- MOREAU, R. et al. Effects of Long-term Norfloxacin Therapy in Patients With Advanced Cirrhosis. **Gastroenterology**, v. 155, n. 6, p. 1816- 1827.e9, 2018.
- NAVASA, M. et al. Randomized, comparative study of oral ofloxacin versus intravenous cefotaxime in spontaneous bacterial peritonitis. **Gastroenterology**, v. 111, n. 4, p. 1011–7, out. 1996.
- NAVASA, M.; FERNÁNDEZ, J.; RODÉS, J. Bacterial infections in liver cirrhosis. **Italian journal of gastroenterology and hepatology**, v. 31, n. 7, p. 616–25, out. 1999.
- OLIVEIRA, A. M. et al. Clinical and microbiological characteristics associated with mortality in spontaneous bacterial peritonitis: a multicenter cohort study. **European journal of gastroenterology & hepatology**, v. 28, n. 10, p. 1216–22, out. 2016.
- PAPP, M. et al. Acute phase proteins in the diagnosis and prediction of cirrhosis associated bacterial infections. **Liver International**, v. 32, n. 4, p. 603–611, abr. 2012.
- PELLETIER, G. et al. Asymptomatic bacterascites: Is it spontaneous bacterial peritonitis? **Hepatology**, v. 14, n. 1, p. 112–115, jul. 1991.
- PERICLEOUS, M. et al. The role of the chronic care model in promoting the management of the patient with rare liver disease. **Expert review of gastroenterology & hepatology**, v. 12, n. 8, p. 829–841, ago. 2018.
- PIANO, S. et al. The empirical antibiotic treatment of nosocomial spontaneous bacterial peritonitis: Results of a randomized, controlled clinical trial. **Hepatology**, v. 63, n. 4, p. 1299–1309, abr. 2016.
- PIANO, S. et al. Epidemiology, predictors and outcomes of multi drug resistant (MDR) bacterial infections in patients with cirrhosis across the world. Final results of the “Global study”. **Digestive and Liver Disease**, v. 50, n. 1, p. 2–3, fev. 2018a.
- PIANO, S. et al. Infections complicating cirrhosis. **Liver International**, v. 38, p. 126–133, fev. 2018b.
- PIANO, S. et al. Adherence to EASL antibiotic treatment recommendations improves the outcomes of patients with cirrhosis and bacterial infections. Results from the ICA “Global Study”. **Digestive and Liver Disease**, v. 50, n. 1, p. 23–24, fev. 2018c.
- PIANO, S. et al. Epidemiology and Effects of Bacterial Infections in Patients With Cirrhosis Worldwide. **Gastroenterology**, v. 156, n. 5, p. 1368- 1380.e10, abr. 2019a.

- PIOTROWSKI, D.; BORÓN-KACZMARSKA, A. Bacterial infections and hepatic encephalopathy in liver cirrhosis—prophylaxis and treatment. **Advances in Medical Sciences**, v. 62, n. 2, p. 345–356, set. 2017.
- PIROTH, L. et al. Bacterial epidemiology and antimicrobial resistance in ascitic fluid: A 2-year retrospective study. **Scandinavian Journal of Infectious Diseases**, v. 41, n. 11–12, p. 847–851, 18 jan. 2009a.
- PIROTH, L. et al. Evolving epidemiology and antimicrobial resistance in spontaneous bacterial peritonitis: A two-year observational study. **BMC Infectious Diseases**, v. 14, n. 1, p. 2–9, 2014.
- POCA, M. et al. Role of albumin treatment in patients with spontaneous bacterial peritonitis. **Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association**, v. 10, n. 3, p. 309–15, mar. 2012.
- POURIKI, S. et al. Intestinal colonization with resistant bacteria: a prognostic marker of mortality in decompensated cirrhosis. **European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology**, v. 37, n. 1, p. 127–134, jan. 2018.
- RIGGIO, O. et al. Accuracy of the automated cell counters for management of spontaneous bacterial peritonitis. **World journal of gastroenterology**, v. 14, n. 37, p. 5689–94, 7 out. 2008.
- RIMOLA, A. et al. Reticuloendothelial system phagocytic activity in cirrhosis and its relation to bacterial infections and prognosis. **Hepatology (Baltimore, Md.)**, v. 4, n. 1, p. 53–8, 1984.
- RIMOLA, A. et al. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. **Journal of Hepatology**, v. 32, n. 1, p. 142–153, jan. 2000.
- ROSTKOWSKA, K. A.; SZYMANEK-PASTERNAK, A.; SIMON, K. A. Spontaneous bacterial peritonitis – therapeutic challenges in the era of increasing drug resistance of bacteria. **Clinical and Experimental Hepatology**, v. 4, n. 4, p. 224–231, 2018.
- RUNYON, B. A. et al. Opsonic activity of human ascitic fluid: A potentially important protective mechanism against spontaneous bacterial peritonitis. **Hepatology**, v. 5, n. 4, p. 634–637, jul. 1985.
- RUNYON, B. A. Spontaneous vs secondary bacterial peritonitis. Differentiation by response of ascitic fluid neutrophil count to antimicrobial therapy. **Archives of Internal Medicine**, v. 146, n. 8, p. 1563–1565, 1 ago. 1986.
- RUNYON, B. A. Patients with deficient ascitic fluid opsonic activity are predisposed to spontaneous bacterial peritonitis. **Hepatology**, v. 8, n. 3, p. 632–635, maio 1988.
- RUNYON, B. A. Monomicrobial nonneutrocytic bacterascites: A variant of spontaneous bacterial peritonitis. **Hepatology**, v. 12, n. 4, p. 710–715, out. 1990.

- RUNYON, B. A. et al. Bedside inoculation of blood culture bottles with ascitic fluid is superior to delayed inoculation in the detection of spontaneous bacterial peritonitis. **Journal of clinical microbiology**, v. 28, n. 12, p. 2811–2, dez. 1990a.
- RUNYON, B. A. et al. Short-course versus long-course antibiotic treatment of spontaneous bacterial peritonitis. **Gastroenterology**, v. 100, n. 6, p. 1737–1742, jun. 1991a.
- RUNYON, B. A. et al. Ascitic fluid and serum cefotaxime and desacetyl cefotaxime levels in patients treated for bacterial peritonitis. **Digestive Diseases and Sciences**, v. 36, n. 12, p. 1782–1786, dez. 1991b.
- RUNYON, B. A.; CANAWATI, H. N.; AKRIVIADIS, E. A. Optimization of ascitic fluid culture technique. **Gastroenterology**, v. 95, n. 5, p. 1351–1355, nov. 1988a.
- RUNYON, B. A.; HOEFS, J. C. Ascitic Fluid Analysis in the Differentiation of Spontaneous Bacterial Peritonitis from Gastrointestinal Tract Perforation into Ascitic Fluid. **Hepatology**, v. 4, n. 3, p. 447–450, maio 1984a.
- RUNYON, B. A.; HOEFS, J. C. Culture-Negative Neutrocytic Ascites: A Variant of Spontaneous Bacterial Peritonitis. **Hepatology**, v. 4, n. 6, p. 1209–1211, nov. 1984b.
- SALERNO, F.; NAVICKIS, R. J.; WILKES, M. M. Albumin infusion improves outcomes of patients with spontaneous bacterial peritonitis: a meta-analysis of randomized trials. **Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association**, v. 11, n. 2, p. 123–30.e1, fev. 2013.
- SCHWABL, P. et al. Risk factors for development of spontaneous bacterial peritonitis and subsequent mortality in cirrhotic patients with ascites. **Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver**, v. 35, n. 9, p. 2121–8, set. 2015.
- SHIZUMA, T. Retrospective Investigation of Bacterascites and Spontaneous Bacterial Peritonitis in Liver Cirrhosis Patients Undergoing Paracentesis. **Journal of Clinical Trials**, v. 04, n. 03, 2014.
- SHIZUMA, T. Spontaneous bacterial and fungal peritonitis in patients with liver cirrhosis: A literature review. **World Journal of Hepatology**, v. 10, n. 2, p. 254–266, 2018.
- SIGAL, S. H. et al. Restricted use of albumin for spontaneous bacterial peritonitis. **Gut**, v. 56, n. 4, p. 597–599, 1 abr. 2007.
- SKLADANÝ, Ľ. et al. [Spontaneous bacterial peritonitis]. **Klinická mikrobiológia a infekční lekársť**, v. 22, n. 4, p. 136–140, 2016a.
- SOARES-WEISER, K. et al. Antibiotic prophylaxis for cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding. Em: SOARES-WEISER, K. (Ed.). **Cochrane Database of Systematic Reviews**. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2002.



SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEPATOLOGIA. **LINHA DE CUIDADO DO PACIENTE HEPATOPATA NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE**. Disponível em:

<<https://sbhepatologia.org.br/wp-content/uploads/2019/12/linha-de-cuidado-cirrose-para-site.pdf>>. Acesso em: 20 jan. 2024.

SORIANO, G. et al. Norfloxacin prevents bacterial infection in cirrhotics with gastrointestinal hemorrhage. **Gastroenterology**, v. 103, n. 4, p. 1267–72, out. 1992.

SORIANO, G. et al. Secondary bacterial peritonitis in cirrhosis: a retrospective study of clinical and analytical characteristics, diagnosis and management. **Journal of hepatology**, v. 52, n. 1, p. 39–44, jan. 2010.

SORT, P. et al. Effect of Intravenous Albumin on Renal Impairment and Mortality in Patients with Cirrhosis and Spontaneous Bacterial Peritonitis. **New England Journal of Medicine**, v. 341, n. 6, p. 403–409, 5 ago. 1999.

STASSEN, W. N. et al. Immediate diagnostic criteria for bacterial infection of ascitic fluid. **Gastroenterology**, v. 90, n. 5, p. 1247–1254, maio 1986.

STRAUSS, E. The impact of bacterial infections on survival of patients with decompensated cirrhosis. **Annals of Hepatology**, v. 13, n. 1, p. 7–19, 2014.

STRAUSS, E.; CALY, W. R. Spontaneous bacterial peritonitis: a therapeutic update. **Expert Review of Anti-infective Therapy**, v. 4, n. 2, p. 249–260, 10 abr. 2006.

STRAUSS, E.; DE SÁ RIBEIRO, M. DE F. G. Bacterial infections associated with hepatic encephalopathy: Prevalence and outcome. **Annals of Hepatology**, v. 2, n. 1, p. 41–45, jan. 2003.

SUCH, J. et al. Low C3 in cirrhotic ascites predisposes to spontaneous bacterial peritonitis. **Journal of Hepatology**, v. 6, n. 1, p. 80–84, jan. 1988.

SULIMAN, M. A. et al. Tumor necrosis factor- $\alpha$  and interleukin-6 in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. **World journal of gastrointestinal pathophysiology**, v. 3, n. 5, p. 92–8, 15 out. 2012.

TANDON, P. et al. High prevalence of antibiotic-resistant bacterial infections among patients with cirrhosis at a US liver center. **Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association**, v. 10, n. 11, p. 1291–8, nov. 2012a.

TANDON, P. et al. The 22/11 risk prediction model: a validated model for predicting 30-day mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. **The American journal of gastroenterology**, v. 108, n. 9, p. 1473–9, set. 2013.

TERG, R. et al. Analysis of clinical course and prognosis of culture-positive spontaneous bacterial peritonitis and neutrocytic ascites. **Digestive Diseases and Sciences**, v. 37, n. 10, p. 1499–1504, out. 1992.

TERG, R. et al. Effects of oral ciprofloxacin on aerobic gram-negative fecal flora in patients with cirrhosis: results of short- and long-term administration, with daily and weekly dosages. **Journal of Hepatology**, v. 29, n. 3, p. 437–442, set. 1998.

TITÓ, L. et al. Recurrence of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: Frequency and predictive factors. **Hepatology**, v. 8, n. 1, p. 27–31, jan. 1988.

TREBICKA, J. et al. PREDICT identifies precipitating events associated with the clinical course of acutely decompensated cirrhosis. **Journal of Hepatology**, v. 74, n. 5, p. 1097–1108, maio 2021.

VLACHOGIANNAKOS, J. et al. Long-term administration of rifaximin improves the prognosis of patients with decompensated alcoholic cirrhosis. **Journal of gastroenterology and hepatology**, v. 28, n. 3, p. 450–5, mar. 2013.

WEBSTER, S. T. et al. Hemorrhagic complications of large volume abdominal paracentesis. **The American journal of gastroenterology**, v. 91, n. 2, p. 366–8, fev. 1996.

WIEST, R.; GARCIA-TSAO, G. Bacterial translocation (BT) in cirrhosis. **Hepatology**, v. 41, n. 3, p. 422–433, mar. 2005.

WIEST, R.; SCHOELMERICH, J. Secondary peritonitis in cirrhosis: “oil in fire”. **Journal of hepatology**, v. 52, n. 1, p. 7–9, jan. 2010.

WONG, F. et al. Sepsis in cirrhosis: report on the 7th meeting of the International Ascites Club. **Gut**, v. 54, n. 5, p. 718–25, maio 2005.

YANG, C.-Y. et al. White count, ph and lactate in ascites in the diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis. **Hepatology**, v. 5, n. 1, p. 85–90, jan. 1985.

### **3 OBJETIVOS**

#### 3.1 Objetivo geral

- Avaliar a prevalência de infecção do líquido ascítico em pacientes cirróticos submetidos a paracentese de líquido ascítico durante internação em hospital quaternário brasileiro e o perfil microbiológico e de resistência bacteriana de culturas com crescimento.

#### 3.2 Objetivos específicos

- Verificar a prevalência de peritonite bacteriana espontânea (PBE) e bacteriascrite em pacientes internados com DHCA submetidos a paracentese propedêutica no Hospital das Clínicas da UFMG;
- Avaliar a etiologia de DHCA mais frequente em pacientes internados submetidos a paracentese propedêutica no Hospital das Clínicas da UFMG;
- Descrever o perfil microbiano de amostras de líquido ascítico com crescimento bacteriano à cultura;
- Analisar o perfil de resistência antimicrobiana em amostras de líquido ascítico com crescimento bacteriano à cultura;
- Avaliar o desfecho de pacientes cirróticos internados com peritonite bacteriana espontânea no Hospital das Clínicas da UFMG quanto à mortalidade intra-hospitalar, sobrevida em 6 meses e tempo de internação.

### **4 DETALHAMENTO DA METODOLOGIA**

#### 4.1 Delineamento do estudo

Trata-se de coorte retrospectiva em que se avaliaram os dados de pacientes internados submetidos ao procedimento de paracentese diagnóstica no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais – EBSEH. Foram utilizados dados oriundos do sistema de prontuário eletrônico e do sistema informatizado do Laboratório de Patologia Clínica do serviço de Medicina Laboratorial do HC-UFMG.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (COEP) da UFMG sob o parecer 3.930.264 e registrado na Plataforma Brasil (CAAE: 14341319.3.0000.5149), com dispensa ao Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo 1).

## 4.2 Pacientes

Foram incluídos 366 pacientes maiores de 18 anos com doença hepática crônica avançada (DHCA) submetidos a paracentese diagnóstica entre 01/01/2017 e 13/09/2021 no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais – EBSEH, que preencheram os critérios de inclusão do estudo, sem apresentar critérios de exclusão.

## 4.3 Critérios de inclusão e de exclusão

### 4.3.1 Critérios de inclusão

1. Diagnóstico definitivo de DHCA registrado em prontuário médico à admissão hospitalar;
2. Resultado de exame de líquido ascítico à internação com realização de paracentese propedêutica;
3. Idade superior a 18 anos completos à admissão hospitalar.

### 4.3.2 Critérios de exclusão

1. Diagnóstico de outras causas quaisquer causadoras de ascite;
2. Diagnóstico clínico ou laboratorial de peritonite bacteriana secundária;
3. Outros diagnósticos de doença hepática que não se classifiquem como DHCA, ainda que responsáveis pelo quadro de ascite;
4. Dados incorretos ou incompletos em registro de prontuário e/ou base de dados do serviço laboratorial.

#### 4.4 Coleta de dados

Para coleta, os setores envolvidos na obtenção e manutenção dos dados foram consultados e suas chefias consubstanciaram parecer para obtenção dos dados de suas respectivas unidades funcionais.

A Gerência de Ensino e Pesquisa (GEP) emitiu autorização para acesso presencial ao sistema de prontuário eletrônico MV PEP (MV Informática, Brasil), incluindo acesso a atendimentos finalizados, além de autorização para acesso e obtenção de prontuário físico arquivado no Serviço de Arquivamento Médico Estatístico (SAME) do HC-UFMG. O Núcleo de Tecnologia da Informação do HC-UFMG realizou registro individual dos pesquisadores no sistema de prontuário eletrônico MV PEP, incluindo permissão de acesso a atendimentos finalizados, para pesquisa presencial mediante usuário e senha individuais dos pesquisadores envolvidos na coleta. A coordenação do Serviço de Medicina Laboratorial da Unidade Laboratório de Patologia Clínica do HC-UFMG aprovou parecer consubstanciado para obtenção de dados no sistema informatizado do Laboratório (SIL) de Patologia Clínica. A coordenação da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar do HC-UFMG emitiu parecer favorável à pesquisa e indicou membro da comissão para compor a obtenção de dados junto ao SIL. A gerência do Instituto Alfa de Gastroenterologia (IAG) do HC-UFMG emitiu parecer favorável à utilização física de seu espaço funcional e à utilização dos computadores da unidade para realização da pesquisa aos prontuários in loco.

##### 4.4.1 Registro de dados

O levantamento de registros de 2256 amostras de líquido ascítico coletadas de 962 pacientes submetidos a paracentese entre os dias 01 de janeiro de 2017 e 13 de setembro de 2021 foi feito por médico patologista da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar do HC-UFMG no SIL de Patologia Clínica do HC-UFMG – EBSERH. Cento e sessenta e cinco pacientes foram retirados do estudo ainda em fase de seleção por não terem completado 18 anos quando da realização da coleta (vide 4.2 Critérios de inclusão e de exclusão).

Seguiu-se a elaboração de formulário de coleta de dados na plataforma REDCap (Research Electronic Data Capture, Vanderbilt University, EUA) em servidores do Centro de Telessaúde do HC-UFMG, a partir de formulário enviado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa. O formulário incluiu espaço para dados de identificação (nome, data de nascimento, sexo biológico), diagnóstico de cirrose, dados laboratoriais (glicemia, hemoglobina glicada,

triglicérides, aspartato aminotransferase, alanina aminotransferase, fosfatase alcalina, gama glutamil-transferase, bilirrubinas total e frações, creatinina, cinética de ferro, ceruloplasmina, globulinas, cobre urinário, antígeno de superfície da hepatite B, anticorpos antivírus da hepatite C, alfa-1 antitripsina, anticorpos microsomais anti-fígado e rim, anticorpo anti-antígeno solúvel do fígado, fator antinuclear, anticorpos anti-músculo liso, anticorpo anti-mitocondrial e anticorpos anti-citoplasmáticos nas frações periférica e citoplasmática), comorbidades (diabetes mellitus tipo 2, sobrepeso, obesidade, dislipidemia e consumo de álcool), índice de massa corporal (IMC), etiologia da cirrose (etanólica, por vírus B, por vírus C, autoimune, esteatose não alcoólica, colangite biliar primária e secundária, colangite esclerosante primária, hemocromatose hereditária, doença de Wilson, deficiência de alfa-1 antitripsina, síndrome de Budd Chiari, congênita e criptogênica), diagnóstico de carcinoma hepatocelular, dados adicionais (uso de imunossupressor, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, uso de medicação betabloqueadora, hipolipemiante, hipoglicemiante, tabagismo atual e uso de drogas), dados específicos de até três eventos de paracentese no período (data da paracentese, idade à paracentese, escore de Child-Pugh, escore MELD com e sem sódio, gradiente albumina soro-ascite, profilaxia de PBE, internação em três meses, diagnóstico da amostra - PBE, PBS, bacteriascrite e ascite neutrofilica, contagem de PMN, resultado da coloração pelo método de Gram, resultado da cultura, agente envolvido, perfil de sensibilidade e de resistência, antibioticoterapia instituída e complicações na internação) e desfecho do paciente (tempo de internação, desfecho da internação e data do último registro).

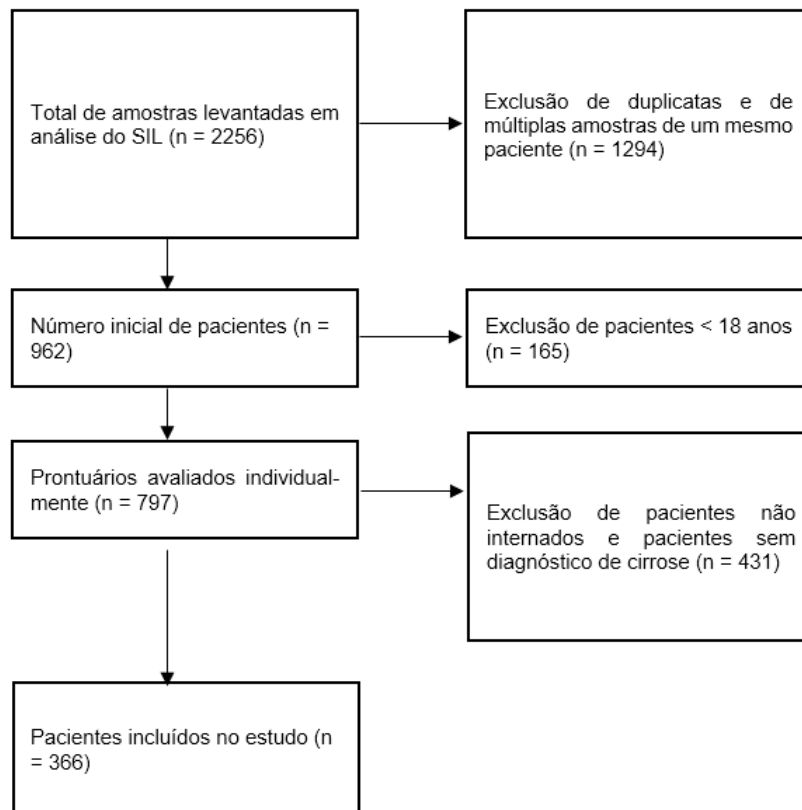
Os dados foram acessados em computadores do IAG do HC-UFMG no período de 23/06/2021 e 23/11/2022 pelo grupo de pesquisa e acadêmicos de medicina bolsistas e voluntários em Iniciação Científica do Ambulatório de Fígado do IAG HC-UFMG, após treinamento adequado. Foram incluídos, individualmente, na plataforma de manejo de dados com registro de atividades nominal. O número de prontuário foi escolhido como registro principal para evitar duplicatas, uma vez que a cada paciente é atribuído um único prontuário. Regras de validação da plataforma estiveram acionadas a todo momento para alertar eventuais números aberrantes em relação à tendência que pudessem representar digitação incorreta de valores.

#### 4.4.2 Seleção de dados

Os critérios de inclusão e exclusão (vide 4.3) foram aplicados em diferentes e oportunos momentos da obtenção dos dados. O arquivo original com todos as amostras de líquido ascítico levantadas (n = 2256) foi filtrado quanto a duplicatas e unificadas por paciente em única

entrada, naqueles submetidos a coleta de múltiplas amostras ( $n = 962$ ). Outro filtro foi aplicado para a exclusão de dados de pacientes com idade menor a 18 anos completos no momento da realização do exame ( $n = 165$ ). Os prontuários de 797 pacientes foram abertos individualmente. Todos os pacientes internados com exame de líquido ascítico por doença hepática foram incluídos, inicialmente, na plataforma. Pacientes em cuja análise de prontuário não foi identificada internação hospitalar (paracentese ambulatorial) ou que não tiveram diagnóstico de CH registrado em prontuário tiveram seu registro interrompido neste campo específico ( $n = 431$ ). Ao final, 366 pacientes obedeceram aos critérios estabelecidos e tiveram seus dados incluídos na pesquisa (Figura 1). A data de término na coleta das amostras do estudo (13 de setembro de 2021) foi selecionada por razões técnicas relacionadas à obtenção dos dados em prontuário, por troca de sistema de prontuário eletrônico na data final da pesquisa, com ausência de dados essenciais à inclusão de participantes.

Figura 1 – Fluxograma de seleção de dados



SIL, Sistema informatizado do laboratório.

#### 4.5 Termos e definições

O diagnóstico de Peritonite Bacteriana Espontânea (PBE) foi dado mediante a presença de mais de 250 neutrófilos polimorfonucleares (PMN) por milímetro cúbico no líquido ascítico, independentemente dos resultados da cultura bacteriana. Por outro lado, bacterascite foi identificada quando o líquido ascítico conteve menos de 250 PMN/mm<sup>3</sup>, mas demonstrou uma cultura bacteriana positiva. Amostras foram consideradas não infectadas quando houve menos de 250 PMN/mm<sup>3</sup> junto a uma cultura bacteriana negativa.

As infecções foram classificadas de acordo com sua origem e tempo. Infecção relacionada à assistência à saúde foi o termo usado para pacientes que estiveram em um ambiente hospitalar nos últimos três meses e desenvolveram uma infecção dentro de 48 horas após serem admitidos. Infecção nosocomial foi o termo utilizado para pacientes que desenvolveram uma infecção após 48 horas de sua admissão. Infecção adquirida na comunidade foi o termo usado para pacientes que não tiveram contato com serviços de saúde nos últimos três meses e tiveram uma infecção dentro de 48 horas após serem admitidos.

Os microrganismos foram classificados com base na sua suscetibilidade aos antibióticos. Microrganismos suscetíveis foram aqueles sem resistência ou com resistência a apenas uma classe de antibiótico. Bactérias multirresistentes (MDR) foram definidas como não suscetíveis a pelo menos um agente antimicrobiano de duas ou mais classes. Bactérias com resistência extensiva a drogas (XDR) foram aquelas não suscetíveis a todas, exceto duas classes de antibióticos.

#### 4.6 Análise estatística

As análises estatísticas foram realizadas utilizando-se o programa IBM SPSS Statistics versão 26 (SPSS Inc., Chicago, IL), para Windows. As variáveis numéricas foram avaliadas quanto à normalidade com utilização do teste de Shapiro-Wilk. Variáveis de distribuição não-normal foram apresentadas na forma de mediana e amplitude pelo intervalo interquartil (IQR). A comparação entre as variáveis se deu com a utilização dos testes U de Mann-Whitney e qui-quadrado. O nível de significância foi fixado em 5%.



## 5 ARTIGO

### EVALUATION OF ASCITIC FLUID INFECTION AND ANTIMICROBIAL RESISTANCE IN CIRRHOTIC PATIENTS

#### ABSTRACT

**Introduction:** Bacterial infections, especially spontaneous bacterial peritonitis (SBP), account for significant morbidity in patients with advanced liver disease, being implicated in approximately 44% of cases of decompensation. The challenge of managing these infections has been compounded by the evolving landscape of antibiotic resistance, necessitating prompt and effective empirical antibiotic therapy. This study aimed to evaluate the prevalence of SBP in ascitic fluid of cirrhotic inpatients in a quaternary hospital, as well as local microbiological profile and resistance pattern. **Methods:** We retrospectively reviewed 366 adult cases undergoing abdominal paracentesis at a quaternary hospital from January 2017 to September 2021. Our analysis encompassed demographic data, cirrhosis etiology, ascitic fluid analysis, infection detection (SBP and bacterascites), microbiological profiles, resistance patterns, and treatment outcomes. **Results:** A total of 121 cases of SBP and 14 cases of bacterascites were registered in 366 patients during the period of the study. Bacterial growth was noted in 32 samples with SBP and 14 samples of bacterascites. *Escherichia coli* was the main isolated bacteria (n = 20), and Gram-negative microorganisms were responsible for 62% of the cases. Only 50% of the samples were considered susceptible to most drugs, and 10% of the remaining were considered extensively drug resistant bacteria. Of the tested bacteria, 48% were resistant to ceftriaxone, 46% to ciprofloxacin, 33% to piperacillin + tazobactam and 21% to meropenem. There was an association between healthcare related and hospital acquired infections and higher rates of *in vitro* drug resistance when compared do community acquired infections ( $p = 0,046$ ). This study found no statistical relevant association between drug resistant and poorer outcomes or longer hospital stays. **Conclusion:** This study found a significant presence of antibiotic resistance in SBP and bacterascites among cirrhotic patients. Resistance to key antibiotics like ceftriaxone underscores the need for precise antimicrobial strategies, emphasizing the importance of local resistance patterns. Incorporating patients' healthcare history into the decision-making process can enhance the precision in choosing antimicrobials, suggesting a path towards more individualized patient care.

## INTRODUCTION

Liver cirrhosis is among the main causes of death in the United States (ASRANI et al., 2013). Compensated patients have greater 10-year survival rates than those with decompensated disease (ALBILLLOS et al., 2011). Bacterial infection is the main cause of acute-on-chronic liver failure (ACLF) (ARROYO; MOREAU; JALAN, 2020; TREBICKA et al., 2021). It increases fourfold mortality among cirrhotic patients, to 30% within the first month and 63% in the year following the episode (ARVANITI et al., 2010). Infections are responsible for 46% of hospitalizations and up to 25% of deaths in this group (FERNÁNDEZ; GUSTOT, 2012). Spontaneous bacterial peritonitis (SBP) is the most frequent cause of bacterial infection in patients with chronic liver disease, followed by urinary tract infection and pneumonia (PIANO et al., 2018b).

Significant changes in the microbiological profile were observed in the past decades. Gram positive bacteria have emerged as responsible for an increasing number of infections, outnumbering those caused by Gram negative bacteria in some cohorts (OLIVEIRA et al., 2016; PIROTH et al., 2014). An increase in the proportion of multi-drug resistant (MDR) bacteria, including those resistant to quinolones and third generation cephalosporins have also been described (PIANO et al., 2019). A previous study from a single center in Spain showed an increase in the prevalence of MDR bacteria from 10% in 1998 to 23% in 2012 (FERNÁNDEZ et al., 2012). Furthermore, the increasing in the prevalence of extensively drug resistant (XDR) bacteria, and the possibility of pan-drug resistant (PDR) organisms, have been reported on multiple studies (ALEXOPOULOU et al., 2016; HAQUE; GARCIA-TSAO, 2021; MAGIORAKOS et al., 2012).

Microbiological profile and the pattern of drug resistance in patients with SBP differs greatly between continents, countries, regions within a country, and even between institutions within a single region (JALAN et al., 2014a). According to the International Club of Ascites (IAG), the prevalence of MDR and XDR organisms varies in different countries. MDR bacteria accounted for 34% of the infections globally, while 8% were XDR. Those rates reached up to 73% and 33%, respectively, in India (PIANO et al., 2019). In Brazil, previous study identified 50,9% of Gram-negative bacteria and 37,5% of MDR organisms (MATTOS et al., 2020). *Escherichia coli* was the most frequently isolated bacteria in a Brazilian cohort, for which 40% were extended spectrum beta-lactamases (ESBL) producers (COSTABEBER; MATTOS; SUKIENNIK, 2016).

Infection due to MDR or XDR organisms is associated with poorer prognosis and is an independent predictive factor of mortality (ALEXOPOULOU et al., 2016). Recent studies

demonstrated that even asymptomatic colonization by MDR bacteria is associated with higher mortality rates in cirrhotic patients (POURIKI et al., 2018). The optimal empirical antibiotic regimen for SBP is fully dependent on the local microbiological profile. For this reason, studies and guidelines currently recommend periodical assessment of microbiology and resistance profile (ACEVEDO, 2015; ARROYO; MOREAU; JALAN, 2020; BIGGINS et al., 2021; FERNÁNDEZ; BERT; NICOLAS-CHANOINE, 2016; JALAN et al., 2014; PIANO et al., 2018a). This study aimed to evaluate the prevalence of SBP in ascitic fluid of cirrhotic inpatients at the HC-UFGM, as well as local microbiological profile and resistance pattern.

## **METHODS**

### **Study population**

The study population included 366 adults (> 18 years old) with diagnosis of advanced chronic liver disease (ACLD) who underwent diagnostic paracentesis between 01/01/2017 and 09/13/2021 at the Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais – Brazil. Inclusion criteria consisted of definitive diagnosis of advanced chronic liver disease at the time of hospitalization, presence of ascitic fluid with history of diagnostic paracentesis and age over 18 years old. Exclusion criteria included other diagnosis that cause ascites, diagnosis of secondary peritonitis, therapeutic paracentesis in outpatients and incorrect or incomplete data in medical records.

### **Data collection and definitions**

A list of patients who underwent abdominal paracentesis in the period of the study was provided by the Hospital Infection Control Commission. Data were included in a collection device in REDCap (Research Electronic Data Capture, Vanderbilt University, EUA). The form included identification data, laboratory results, comorbidities, ACLD etiology, type of infection – community-acquired, healthcare related and nosocomial -, specific data of up to three paracentesis results – diagnosis, neutrophils count, culture and antibiogram-, antibiotic in use and outcomes.

The diagnosis of SBP was based on the presence of more than 250 neutrophils (PMN)/mm<sup>3</sup> in the ascitic fluid, irrespective of the bacterial culture results. Bacterascites was defined as the condition where the ascitic fluid had less than 250 PMN/mm<sup>3</sup> but a positive bacterial culture. Non-infected samples were those with less than 250 PMN/mm<sup>3</sup> and a negative bacterial culture. Infections were classified according to their origin and timing. Healthcare related infection was the term used for patients who had been in a hospital setting in the last three months and

developed an infection within 48 hours of being admitted. Nosocomial infection was the term used for patients who developed an infection after 48 hours of being admitted. Community-acquired infection was the term used for patients who had no contact with healthcare services in the last three months and had an infection within 48 hours of being admitted.

Microorganisms were classified based on their susceptibility to antibiotics. Susceptible microorganisms were those without resistance or with resistance to only one class of antibiotics. Multidrug-resistant (MDR) bacteria were defined as non-susceptible to at least one antimicrobial agent in two or more classes. Extensively drug-resistant (XDR) bacteria were those non-susceptible to all but two classes of antibiotics.

#### Statistical analysis

Statistical analysis was conducted using IBM SPSS Statistics version 26 (SPSS Inc., Chicago, IL) for Windows. Numerical variables distribution was assessed by Shapiro-Wilks test. Skewed distribution variables were expressed as median and interquartile range (IQR). Comparison between variables were performed with Mann-Whitney U-test and chi-square. P-values < 0.05 were considered statistically significant.

## RESULTS

A total of 366 patients met the inclusion criteria proposed. The median age of the patients was 61 years old (IQR 53-68), and 65,6% were male (n = 240). The main cause of ACLD was alcoholic liver disease (43,7%), followed by viral hepatitis (24,8%) and non-alcoholic steatohepatitis (5,2%). The number of ascitic fluid samples from the 366 patients was of 634. Each patient was submitted to one to three abdominal paracenteses. During the period studied, 33% of the patients developed clinically diagnosed SBP (n = 121), 3,8% presented with bacterascites (n = 14) and 63,1% did not show signs of infection in ascitic fluid (n = 231). Table 1 presents the characteristics of the cohort.

Table 1 - Demographic and Clinical Profile of Patients Undergoing Abdominal Paracentesis

<b>Variable</b>	<b>N (%)</b>
Male sex	240 (65,6%)
Age [median (IQR)] (years)	61 (53-68)
Child-Pugh score [median (IQR)]	6 (4-7)
MELD [median (IQR)]	18 (13-23)
ACLD etiology	
Alcohol-related liver disease	160 (43,7%)
Viral	91 (24,8%)
NASH	19 (5,2%)
Cryptogenic	30 (8,2%)
Autoimmune hepatitis	23 (6,3%)
PBC	10 (2,7%)
Others	33 (9,1%)
Diabetes	110 (30,1%)
HCC	96 (26,2%)
SBP prophylaxis	59 (16,1%)
Diagnosis of infection	
SBP	121 (33%)
Bacterascites	14 (3,8%)
No infection	231 (63,1%)

ACLD, advanced chronic liver disease; HCC, hepatocellular carcinoma; IQR, interquartile range; MELD, model for end-stage liver disease; NASH, non-alcoholic steatohepatitis; PBC, primary biliary cholangitis; SBP, spontaneous bacterial peritonitis.

A total of 58 microorganisms were isolated from the ascitic fluid of 46 patients in the period of study. Thirty-two patients with SBP had bacterial growth in the ascitic fluid sample, and 14 other patients developed bacterascites. One single patient developed two separated episodes of SBP.

Of the 58 isolated agents, 62% were Gram-negative bacteria (GNB) (n = 36), and 38% were Gram-positive bacteria (GPB) (n = 22). Among GNB, 42% were considered multidrug resistant (MDR) (n = 15), defined as non-susceptible to, at least, one antimicrobial agent of two or more classes. Also, 14% of Gram-negative microorganisms were considered extensively drug-

resistant (XDR) bacteria (n = 5), defined as non-susceptible to all but two classes of antibiotics. *Escherichia coli* was the most isolated GNB, in 56% of the samples in this group and responsible for 34% of all the infections (n = 20). Fifty percent of *E. coli* samples were considered extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing.

Among the 22 GPB, 36% were considered MDR bacteria (n = 8) and only one was classified as XDR. *Staphylococcus spp.* was the main genus in this group (68%), accounting for 26% of all the ascitic liquid infections. Half the samples of *Staphylococcus aureus* were considered methicillin-resistant (MRSA). *Streptococcus* and *Enterococcus* were also isolated. Table 2 details the microbiology of the cohort.

Table 2 – Microbiological and antimicrobial resistance profiles of the ascitic liquid samples.

Microorganism (n)	Susceptible (%)	MDR (%)	XDR (%)	MDR + XDR (%)
Gram-negative (36)	16 (44)	15 (42)	5 (14)	20 (56)
<i>Escherichia coli</i> (20)	10 (50)	8 (40)	2 (10)	10 (50)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (4)	1 (25)	2 (50)	1 (25)	3 (75)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (5)	2 (40)	2 (40)	1 (20)	3 (60)
<i>Enterobacter spp</i> (1)	0	1 (100)	0	1 (100)
<i>Acinetobacter spp</i> (2)	0	1 (50)	1 (50)	2 (100)
<i>Serratia spp</i> (1)	0	1 (100)	0	1 (100)
<i>Citrobacter freundii</i> (1)	1 (100)	0	0	0
<i>Morganella morganii</i> (1)	1 (100)	0	0	0
<i>Stenotrophomonas spp</i> (1)	1 (100)	0	0	0
Gram-positive (22)	13 (59)	8 (36)	1 (5)	9 (41)
<i>Staphylococcus aureus</i> (4)	2 (50)	2 (50)	0	2 (50)
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (6)	3 (50)	3 (50)	0	3 (50)
<i>Staphylococcus spp</i> (outros) (5)	3 (60)	1 (20)	1 (20)	2 (40)
<i>Streptococcus spp</i> (2)	2 (100)	0	0	0
<i>Enterococcus spp</i> (5)	3 (60)	2 (40)	0	2 (40)
Total (58)	29 (50)	23 (40)	6 (10)	29 (50)

MDR, multi-drug resistant, XDR, extensively drug resistant.

Resistance to antibiotics was evaluated when tested. Sixty-nine percent of the samples were resistant to Ampicillin, the antimicrobial agent with the greatest number of samples with

resistance (n = 27). Secondly, 59% of the tested samples were resistant to Ciprofloxacin (n = 19). Third-generation cephalosporin ceftazidime (52%) and fourth-generation cephalosporin cefepime (44%) had also limited *in vitro* response in that cohort (n = 16). Almost half the samples were resistant to ceftriaxone, a drug historically used in SBP as first-line agent (n = 14). Piperacillin with tazobactam, another drug of interest in current guidelines, found less roughly one-third of samples with resistance to it (n = 10). Twenty-one percent of the samples were resistant to meropenem (n = 7). No sample was resistant to vancomycin. Table 3 describes all 19 drugs tested and resistance rates.

Table 3 – Resistance profile to all antimicrobial agents tested in ascitic fluid samples (n = 58).

<b>Antimicrobial (n)</b>	<b>Susceptibility (%)</b>	<b>Resistance (%)</b>
Amikacin (33)	29 (88)	4 (12)
Ampicillin (39)	12 (31)	27 (69)
Aztreonam (4)	1 (25)	3 (75)
Cefepime (36)	20 (56)	16 (44)
Ceftazidime (31)	15 (48)	16 (52)
Ceftriaxone (29)	15 (52)	14 (48)
Ciprofloxacin (46)	27 (59)	19 (41)
Clindamycin (14)	10 (72)	4 (28)
Erythromycin (13)	8 (62)	5 (38)
Ertapenem (28)	27 (96)	1 (4)
Gentamicin (46)	40 (87)	6 (13)
Imipenem (31)	25 (81)	6 (19)
Meropenem (34)	27 (79)	7 (21)
Oxacillin (15)	8 (53)	7 (47)
Piperacillin + Tazobactam (30)	20 (66)	10 (33)
Rifampicin (12)	12 (100)	0
Streptomycin (6)	5 (83)	1 (17)
Sulfamethoxazole + Trimethoprim (34)	23 (68)	11 (32)
Vancomycin (10)	10 (100)	0

Ceftriaxone was the most frequently used antibiotic in susceptible samples (35%, n = 8) and in only one MDR sample. Piperacillin + Tazobactam was used in 9 individuals with culture

positive SBP, in 17% of the group without resistance and in 24% of the MDR bacteria. Meropenem was globally the most used antibiotic, in 22 patients who had culture positive SBP, including 22% of the susceptible samples, 67% of MDR and 75% of XDR samples (5, 14 and 3, respectively).

Patients with positive culture samples had their infections categorized as community acquired (CA, n = 9), healthcare associated (HCA, n = 6) and hospital acquired (HA, n = 15). There was as a positive association of HCA and HA infections and a higher frequency of MDR bacteria ( $p=0,046$ ). Twenty-two percent (n = 2) of CA infections were considered MDR, with no XDR samples. This number increases to 50% (n = 3) and 73% (n = 11) in HCA and HA infections, respectively. One HCA and six HA samples were considered XDR.

*In vitro* assertiveness for empirical treatment was of 73% in the present study. In-hospital mortality rate was 53% in patients who received an assertive drug - 53% vs. 88% in patients with samples resistant to the empiric antibiotic treatment ( $p = 0,144$ ).

Global in-hospital mortality for patients with SBP was of 29,8% in the present study. This number was significantly higher in the group with bacterial growth in the ascitic fluid sample (68%) when compared with the group with negative sample (22%) ( $p < 0.001$ ). There was no statistical difference in mortality rate, length of hospital stay and 6-month survival when comparing CA, HCA and HA infections (table 4), nor according to resistance profile (table 5).

Table 4 – Patients outcome according to source of infection.

<b>Outcome</b>	<b>CA (n = 9)</b>	<b>HCA (n = 6)</b>	<b>HA (n = 15)</b>	<b>P</b>
<b>Hospital length of stay</b>	18 (6.5-20)	20 (8 – 39)	21,5 (16,5 – 34,5)	0,185
<b>Mortality</b>	7 (78%)	3 (50%)	10 (67%)	0,53
<b>6-Month survival</b>	1 (11%)	2 (33%)	5 (33%)	0,45

\*  $p > 0,05$  when comparing CA vs. HCA, CA vs. HA and HCA vs. HA.

CA, community-acquired; HA, hospital-acquire; HCA, health-care associated.



Table 5 – Patients outcome according to resistance profile.

<b>Outcome</b>	<b>Susceptible (n = 14)</b>	<b>MDR (n = 9)</b>	<b>XDR (n = 7)</b>	<b>P</b>
<b>Hospital length of stay</b>	18 (6.5-20)	20 (8 – 39)	21,5 (16,5 – 34,5)	0.76
<b>Mortality</b>	10 (71%)	4 (44%)	6 (86%)	0.193
<b>6-Month survival</b>	3 (21%)	4 (44%)	1 (14%)	0.33

\*  $p > 0,05$  when comparing susceptible vs. MDR, susceptible vs. XDR and MDR vs. XDR.

## DISCUSSION

The increasing prevalence of drug-resistant bacteria poses a serious threat to the management of cirrhotic patients, especially those with SBP. This study analyzed the microbiological profile and the antimicrobial resistance patterns of SBP cases in a tertiary hospital. It was observed a high frequency of GNB, but also a significant presence of GPB in the peritoneal fluid cultures. It was also found that the type of infection (community-acquired, healthcare associated or hospital-acquired) was associated with the resistance profile of the isolated bacteria. Patients with HCA and HA infections had higher rates of MDR organisms than patients with community-acquired infections.

Most of the analyzed patients (65.6%) were male, and the median age was 61 years. The main etiologies of ACLD were alcohol abuse and viral infections. During their hospital stay, 121 patients (33%) developed spontaneous bacterial peritonitis (SBP), which is consistent with previous reports on its prevalence (FIORE et al., 2017b). Among the SBP samples, 26,4 had positive cultures. Fourteen patients had bacterascites (3,8%), which is also in line with previous data (LUTZ et al., 2017b). A total of 58 bacterial isolates were obtained from the 46 culture-positive samples of SBP and bacterascites.

The majority of the bacteria isolated from PBS in this study were GNB (62%), which is consistent with the values reported by the International Club of Ascites (57%) and other Brazilian cohorts (50.9 to 73%) (COSTABEBER; MATTOS; SUKIENNIK, 2016; D'OLIVEIRA et al., 2022; PIANO et al., 2019). GPB accounted for 38% of the pathogens in this study which is less than the 47,8-89% described in some European studies (ACEVEDO, 2015; FRIEDRICH et al., 2016; SKLADANÝ et al., 2016). The present study alone cannot confirm a rising trend of GPB proportion in PBS, as some recent studies have suggested, but the high percentage of this group should prompt clinicians to consider adequate antimicrobial coverage against GPB.

Literature reports a significant rise in the prevalence of MDR bacteria among cirrhotic patients with infections. According to a Spanish study, the proportion of multi-drug resistance increased from 10% in 1998 to 23% in 2013 (FERNÁNDEZ et al., 2012; FERNÁNDEZ; BERT; NICOLAS-CHANOINE, 2016). In our study, we found that 50% of the patients with SBP had drug-resistant bacteria in their ascitic fluid. The *in vitro* susceptibility tests revealed that 40% of bacterial isolates from these patients were MDR and 10% were XDR. This is consistent with another recent Brazilian study that reported similar rates of MDR and XDR bacteria among cirrhotic patients (D'OLIVEIRA et al., 2022). These results place Brazil between North American and European countries (with 31% and 33% of resistance, respectively) and Asian countries (with 66% of resistance) (PIANO et al., 2018b, 2019).

Our analysis revealed that more than half (56%) of the GNB isolates were multidrug-resistant. *E. coli* ESBL was the most common resistant bacterium, detected in 10 samples and representing 50% of the isolates of this species in our study, comparable to another study from Brazil (COSTABEBER; MATTOS; SUKIENNIK, 2016). Other bacteria with high resistance levels were *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter* spp. and *Acinetobacter* spp., which showed resistance in over 50% of the samples they were found in.

The results also showed that GPB had a lower rate of resistance than GNB (41% vs. 56%). Among the *Staphylococcus aureus* strains, 50% were classified as methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA).

Half of the cases of infection in this study were considered HA. We observed a positive association between bacterial resistance and the patient's exposure to healthcare assistance. Patients with HCA or HA infections had a higher prevalence of MDR bacteria ( $p = 0.046$ ). The proportion of MDR rose from 22% in CA to 73% in HA infections, which is significantly higher than the findings of previous studies (DE MATTOS et al., 2014b; PIANO et al., 2018e). No XDR bacteria was isolated from patients with CA infection.

The optimal antibiotic therapy for SBP is a subject of ongoing debate among international societies, as the microbial profile of SBP evolves over time. The EASL used to recommend cefotaxime as the first-line treatment for SBP, with a high rate of infection resolution (77-98%) according to their 2010 guidelines (EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER, 2010). However, in 2018, the EASL updated their guidelines and restricted the use of third generation cephalosporins to community acquired SBP, as an alternative to piperacillin + tazobactam (ANGELI et al., 2018b). The AASLD further limited the use of third generation cephalosporins to community acquired infections in settings where MDR organisms are rare (BIGGINS et al., 2021). In contrast, the Brazilian Society of Hepatology (SBH) issued a

guideline in 2019 that endorsed cefotaxime as the first-line therapy for community-acquired SBP in Brazil, saving broader spectrum antibiotics for HCA and HA infections (SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEPATOLOGIA, 2019). This study showed a high resistance rate of third generation cephalosporins (52% for ceftazidime and 48% for ceftriaxone). Ceftriaxone was administered to 31% of the patients with SBP, which is similar to the 40% reported in an international cohort (PIANO et al., 2019).

The role of piperacillin + tazobactam as an alternative to third generation cephalosporins in the treatment of SBP is worth discussing, given the high prevalence of resistant organisms found in this study. This drug is recommended by both the EASL and the AASLD for CA infections (ANGELI et al., 2018; BIGGINS et al., 2021). The AASLD also advises adding vancomycin to this agent in cases of high MDR and MRSA rates and in HCA infections. The EASL, on the other hand, suggest that HCA should be treated according to local flora. In our study, piperacillin + tazobactam was administered to 19% of the SBP patients and showed a susceptibility rate of 67%. It seems to be, therefore, an adequate first-line treatment for patients with CA and HCA infections without sepsis.

Carbapenems are effective against HA infection, and meropenem is the recommended drug for HA and HCA SBP with sepsis signs according to the EASL and AASLD guidelines (ANGELI et al., 2018; BIGGINS et al., 2021). Meropenem susceptibility was 79% in this cohort and was administered in 46% of the patients - a much higher proportion than the 16% reported by the International Club of Ascites (PIANO et al., 2019). Moreover, 22% of the samples that were susceptible to lower-spectrum drugs also received meropenem. Those numbers should raise a flag when considering the potential of drug resistance development (MAGIORAKOS et al., 2012).

A drug that can target GPB is advisable in situations where Gram-positive organisms are prevalent and for SBP with sepsis indicators. In this study, vancomycin showed efficacy against all the GPB specimens *in vitro*, and it is a viable choice for empirical therapy in those patients. This study reported a resistance rate of 41% to ciprofloxacin, which is lower than previous studies that showed rates as high as 70% (FERNÁNDEZ et al., 2002b; PIROTH et al., 2009b). Ciprofloxacin is not a first line or treatment option for SBP anymore, but its monitoring is still important because of the potential resistance induced by prophylaxis (TANDON et al., 2012b). Previous studies demonstrated that following international guidelines for empirical antibiotic treatment may increase the likelihood of selecting an effective drug and reduce mortality in SBP (PIANO et al., 2018e, 2018d). In this study, the *in vitro* assertiveness for empirical treatment was 73%. The assertive drug could have an effect on reducing the mortality rate of

the patients compared to the non-assertive drug, but the difference was not statistically significant, probably due to the sample size of culture-positive samples. The mortality rate was 53% for the assertive drug group and 88% for the non-assertive drug group ( $p = 0.144$ ).

The global mortality rate of patients with SBP was 29.8% in this study. Patients with positive culture had a much higher mortality than those without bacterial growth (68% vs. 22%,  $p < 0.001$ ). We also analyzed the outcomes of patients based on the flora (i.e. CA, HCA and HA) and resistance profile (i.e. susceptible, MDR and XDR) but did not find any significant differences in hospital length of stay, in-hospital mortality or 6-month survival. More research is required, preferably multi-centered, to assess the outcomes of these patients.

The limitations of this study are inherent to its retrospective design, which may have led to missing data due to challenges in accessing and verifying information. Another limitation was the relatively low prevalence of culture positive SBP in this quaternary center, which presents as a problem during the statistical analysis. Previous literature reports that 50% of ascitic fluid samples show bacterial growth, and this percentage can increase to 80% when the sample is inoculated in blood culture bottle at the bedside (RUNYON et al., 1990b; RUNYON; CANAWATI; AKRIVIADIS, 1988b). However, factors such as antibiotic treatment before paracentesis and improper technique may reduce the likelihood of a positive culture. In this study, only 32 out of 121 SBP patients had bacterial growth in ascitic fluid sample (26%), which is considerably lower than the 50-80% range reported, although similar low proportions have been reported by other studies (MARCIANO et al., 2019c). There is a need to improve institutional protocols to achieve better results.

Finally, this study covered a 4-year interval and assessed judiciously the medical data of all hospitalized patients with diagnosis of ACLD and who underwent abdominal paracentesis. The limitations we faced are similar to those reported by previous studies, especially regarding the sample size. Future research should aim to increase the number of patients locally or regionally. A multicenter Brazilian cohort would be desirable.

## **CONCLUSION**

The increasing prevalence of drug-resistant bacteria poses a serious threat to the management of cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis (SBP). Our study found high rates of resistance among the causative agents of SBP. It also found that gram-positive bacteria are significant pathogens in SBP and require appropriate antibiotic coverage in high-risk patients. Empiric antibiotic therapy should be based on the local resistance patterns. Third generation cephalosporins, which were previously recommended as the first-line treatment, showed

resistance in almost half of the patients. Piperacillin + tazobactam and meropenem with or without vancomycin may be suitable alternatives for selected cases. Incorporating patients' healthcare history into the decision-making process can enhance the precision in choosing antimicrobials, suggesting a path towards more individualized patient care. Our results should be integrated with previous national and international studies to provide a comprehensive picture of the microbiology of SBP and to inform clinical practice.

## REFERENCES

- ACEVEDO, J. Multiresistant bacterial infections in liver cirrhosis: Clinical impact and new empirical antibiotic treatment policies. **World Journal of Hepatology**, v. 7, n. 7, p. 916–921, 2015a.
- ALBILLLOS, A. et al. Classification of cirrhosis: the clinical use of HVPG measurements. **Disease Markers**, v. 31, n. 3, p. 121–128, 2011.
- ALEXOPOULOU, A. et al. Extensively drug-resistant bacteria are an independent predictive factor of mortality in 130 patients with spontaneous bacterial peritonitis or spontaneous bacteremia. **World journal of gastroenterology**, v. 22, n. 15, p. 4049–56, 21 abr. 2016.
- ANGELI, P. et al. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. **Journal of Hepatology**, v. 69, n. 2, p. 406–460, ago. 2018.
- ARROYO, V.; MOREAU, R.; JALAN, R. Acute-on-Chronic Liver Failure. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 22, p. 2137–2145, 28 maio 2020.
- ARVANITI, V. et al. Infections in Patients With Cirrhosis Increase Mortality Four-Fold and Should Be Used in Determining Prognosis. **Gastroenterology**, v. 139, n. 4, p. 1246- 1256.e5, out. 2010.
- ASRANI, S. K. et al. Underestimation of Liver-Related Mortality in the United States. **Gastroenterology**, v. 145, n. 2, p. 375- 382.e2, ago. 2013.
- BIGGINS, S. W. et al. Diagnosis, Evaluation, and Management of Ascites, Spontaneous Bacterial Peritonitis and Hepatorenal Syndrome: 2021 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. **Hepatology**, v. 74, n. 2, p. 1014–1048, 26 ago. 2021a.
- COSTABEBER, A. M.; MATTOS, A. A. DE; SUKIENNIK, T. C. T. Prevalence of bacterial resistance in hospitalized cirrhotic patients in southern Brazil: a new challenge. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 58, 2016a.

DE MATTOS, A. A. et al. Multi-resistant bacteria in spontaneous bacterial peritonitis: a new step in management? **World journal of gastroenterology**, v. 20, n. 39, p. 14079–86, 21 out. 2014.

D'OLIVEIRA, R. A. C. et al. Analysis of healthcare associated and hospital acquired infections in critically ill patients with cirrhosis. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 59, n. 1, p. 102–109, mar. 2022.

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. **Journal of hepatology**, v. 53, n. 3, p. 397–417, set. 2010.

FERNÁNDEZ, J. et al. Bacterial infections in cirrhosis: Epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. **Hepatology**, v. 35, n. 1, p. 140–148, 2002.

FERNÁNDEZ, J. et al. Prevalence and risk factors of infections by multiresistant bacteria in cirrhosis: a prospective study. **Hepatology (Baltimore, Md.)**, v. 55, n. 5, p. 1551–1561, maio 2012a.

FERNÁNDEZ, J.; BERT, F.; NICOLAS-CHANOINE, M.-H. The challenges of multi-drug-resistance in hepatology. **Journal of Hepatology**, v. 65, n. 5, p. 1043–1054, nov. 2016a.

FERNÁNDEZ, J.; GUSTOT, T. Management of bacterial infections in cirrhosis. **Journal of Hepatology**, v. 56, p. S1–S12, jan. 2012.

FIORE, M. et al. Nosocomial spontaneous bacterial peritonitis antibiotic treatment in the era of multi-drug resistance pathogens: A systematic review. **World Journal of Gastroenterology**, v. 23, n. 25, p. 4654, 2017.

FRIEDRICH, K. et al. Microbiology and resistance in first episodes of spontaneous bacterial peritonitis: implications for management and prognosis. **Journal of gastroenterology and hepatology**, v. 31, n. 6, p. 1191–5, jun. 2016.

HAQUE, L. Y.; GARCIA-TSAO, G. A Historical Overview of Spontaneous Bacterial Peritonitis: From Rare to Resistant. **Clinical Liver Disease**, v. 18, n. S1, p. 63–75, 2021.

JALAN, R. et al. Bacterial infections in cirrhosis: a position statement based on the EASL Special Conference 2013. **Journal of hepatology**, v. 60, n. 6, p. 1310–24, jun. 2014.

LUTZ, P. et al. Relative Ascites Polymorphonuclear Cell Count Indicates Bacterascites and Risk of Spontaneous Bacterial Peritonitis. **Digestive diseases and sciences**, v. 62, n. 9, p. 2558–2568, 2017.

MAGIORAKOS, A.-P. et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 18, n. 3, p. 268–281, mar. 2012b.

- MARCIANO, S. et al. Spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis: incidence, outcomes, and treatment strategies. **Hepatic Medicine: Evidence and Research**, v. Volume 11, p. 13–22, jan. 2019.
- MATTOS, A. A. et al. Spontaneous bacterial peritonitis and extraperitoneal infections in patients with cirrhosis. **Annals of Hepatology**, v. 19, n. 5, p. 451–457, 2020.
- OLIVEIRA, A. M. et al. Clinical and microbiological characteristics associated with mortality in spontaneous bacterial peritonitis: a multicenter cohort study. **European journal of gastroenterology & hepatology**, v. 28, n. 10, p. 1216–22, out. 2016.
- PIANO, S. et al. Infections complicating cirrhosis. **Liver International**, v. 38, p. 126–133, fev. 2018a.
- PIANO, S. et al. Epidemiology, predictors and outcomes of multi drug resistant (MDR) bacterial infections in patients with cirrhosis across the world. Final results of the “Global study”. **Digestive and Liver Disease**, v. 50, n. 1, p. 2–3, fev. 2018b.
- PIANO, S. et al. Adherence to EASL antibiotic treatment recommendations improves the outcomes of patients with cirrhosis and bacterial infections. Results from the ICA “Global Study”. **Digestive and Liver Disease**, v. 50, n. 1, p. 23–24, fev. 2018c.
- PIANO, S. et al. Epidemiology and Effects of Bacterial Infections in Patients With Cirrhosis Worldwide. **Gastroenterology**, v. 156, n. 5, p. 1368- 1380.e10, abr. 2019a.
- PIROTH, L. et al. Bacterial epidemiology and antimicrobial resistance in ascitic fluid: A 2-year retrospective study. **Scandinavian Journal of Infectious Diseases**, v. 41, n. 11–12, p. 847–851, 18 jan. 2009.
- PIROTH, L. et al. Evolving epidemiology and antimicrobial resistance in spontaneous bacterial peritonitis: A two-year observational study. **BMC Infectious Diseases**, v. 14, n. 1, p. 2–9, 2014.
- POURIKI, S. et al. Intestinal colonization with resistant bacteria: a prognostic marker of mortality in decompensated cirrhosis. **European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology**, v. 37, n. 1, p. 127–134, jan. 2018.
- RUNYON, B. A. et al. Bedside inoculation of blood culture bottles with ascitic fluid is superior to delayed inoculation in the detection of spontaneous bacterial peritonitis. **Journal of clinical microbiology**, v. 28, n. 12, p. 2811–2, dez. 1990.
- RUNYON, B. A.; CANAWATI, H. N.; AKRIVIADIS, E. A. Optimization of ascitic fluid culture technique. **Gastroenterology**, v. 95, n. 5, p. 1351–1355, nov. 1988.
- SKLADANÝ, Ľ. et al. [Spontaneous bacterial peritonitis]. **Klinická mikrobiologie a infekčni lekarstvi**, v. 22, n. 4, p. 136–140, 2016.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEPATOLOGIA. **Linha de cuidado do paciente hepatopata no Sistema Único de Saúde**. Disponível em: <<https://sbhepatologia.org.br/wp-content/uploads/2019/12/linha-de-cuidado-cirrose-para-site.pdf>>. Acesso em: 20 jan. 2024.

TANDON, P. et al. High prevalence of antibiotic-resistant bacterial infections among patients with cirrhosis at a US liver center. **Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association**, v. 10, n. 11, p. 1291–8, nov. 2012.

TREBICKA, J. et al. PREDICT identifies precipitating events associated with the clinical course of acutely decompensated cirrhosis. **Journal of Hepatology**, v. 74, n. 5, p. 1097–1108, maio 2021.



## 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os dados alarmantes de elevada resistência antimicrobiana, previamente descrita na literatura, são também encontrados no presente estudo. Embora a maior parte dos germes causadores de PBE seja composta por aqueles Gram-negativo, bactérias Gram-positivo responderam por proporção elevada nesta análise. A alta prevalência de bactérias multirresistentes é confirmada na presente amostra, com alta taxa de resistência às drogas classicamente utilizadas no tratamento empírico. Classificar os pacientes de acordo com a flora de colonização bacteriana e contato com assistência a saúde pode elevar assertividade na escolha do antimicrobiano. A coleta de dados que originou este trabalho será motivo de publicações futuras e importante também para compor base de estudo brasileiro multicentrico. Pretende-se expandir a coleta de dados para datas anteriores e posteriores às apresentadas, visando ampliar o número de indivíduos estudados.

## 7 ANEXO

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
MINAS GERAIS



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** AVALIAÇÃO DA INFECÇÃO DO LÍQUIDO ASCÍTICO EM PACIENTES CIRRÓTICOS E SEU PERFIL DE RESISTÊNCIA BACTERIANA

**Pesquisador:** Claudia Alves Couto

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 14341319.3.0000.5149

**Instituição Proponente:** Faculdade de Medicina da UFMG

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 3.930.264

**Apresentação do Projeto:**

Trata-se de estudo retrospectivo com consulta de dados do laboratório de bacteriologia e de prontuários de pacientes com cirrose com o objetivo de estudar a prevalência de infecção do líquido ascítico em pacientes cirróticos que foram submetidos à paracentese terapêutica levando em conta a etiologia da cirrose, fatores prognósticos importantes e o perfil de resistência bacteriana. Serão avaliados os resultados de exames do líquido ascítico do laboratório de bacteriologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da UFMG – EBSHER de todos os pacientes submetidos a paracentese nos períodos de 2000 a 2005 e de 2010 a 2015. Os pacientes serão selecionados a partir de resultados de exames do líquido ascítico através da avaliação quanto a positividade ou não das culturas, o perfil microbiológico e de resistência antimicrobiana. Além disso serão coletados dados clínicos dos pacientes relacionadas à complicação, resultados de exames bioquímicos, citometria e contagem diferencial de células do líquido ascítico colhido no momento de envio de amostras para cultura. Serão investigados também associações entre a etiologia da cirrose, o diagnóstico da infecção do líquido ascítico, sua evolução e o perfil de resistência da infecção.

**Objetivo da Pesquisa:**

Segundo a pesquisadora:

**Endereço:** Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad Si 2005

**Bairro:** Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

**UF:** MG **Município:** BELO HORIZONTE

**Telefone:** (31)3409-4592

**E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 3.930.264

**Hipótese:**

A peritonite bacteriana espontânea é uma complicação frequente sendo principalmente associada a bactérias GRAM negativo. A resistência aos antimicrobianos mais utilizados tem aumentado na literatura. A frequência dessa infecção e o perfil de resistência antimicrobiana são desconhecidos no nosso meio.

**Objetivo Primário:**

Avaliar a prevalência de infecção do líquido ascítico em pacientes cirróticos submetidos a paracentese propedêutica durante internação no Hospital das Clínicas da UFMG e o perfil microbiológico e de resistência bacteriana.

**Objetivo Secundário:**

Avaliar a prevalência de PBE e bacterascite em pacientes com cirrose submetidos a paracentese propedêutica no Hospital das Clínicas da UFMG; Avaliar a etiologia de cirrose mais comum em pacientes cirróticos submetidos a paracentese propedêutica no Hospital das Clínicas da UFMG; Avaliar fatores prognósticos de pacientes cirróticos com diagnóstico de PBE.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

**Riscos:**

Existe o possível risco de quebra de confidencialidade dos dados. Os exames utilizados na metodologia do projeto têm origem em bancos de dados hospitalares, dessa forma todos os cuidados para preservar a identidade dos pacientes serão tomados, uma vez que a identificação do indivíduo não tem valor dentro dos desfechos do trabalho.

**Benefícios:**

A partir dos resultados será possível realizar uma terapêutica mais direcionada e eficiente para o paciente cirrótico com infecção do líquido ascítico, que precisa de uma abordagem rápida e assertiva. Além disso será possível também a realização de um estudo de prevalência entre as diferentes etiologias da cirrose hepática e a infecção do líquido ascítico, possibilitando possíveis ações preventivas em grupos específicos.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Pesquisa relevante para a área, conforme parecer do departamento.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Foram apresentados:

Informações básicas do projeto

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad S/C 2005  
 Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901  
 UF: MG Município: BELO HORIZONTE  
 Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
MINAS GERAIS**



Continuação do Parecer: 3.930.264

Projeto detalhado

Cronograma

Autorização da unidade onde a pesquisa será realizada

Autorização do GEPE-HC

Parecer do depto aprovado

Folha de rosto devidamente assinada

Protocolo de coleta de dados (detalhamento de quais dados serão coletados dos exames e prontuários)

Justificativa de dispensa de TCLE

TCUD

**Recomendações:**

—

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

SMJ, sou favorável à aprovação da pesquisa.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Tendo em vista a legislação vigente (Resolução CNS 466/12), o CEP-UFMG recomenda aos Pesquisadores: comunicar toda e qualquer alteração do projeto e do termo de consentimento via emenda na Plataforma Brasil, informar imediatamente qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento da pesquisa (via documental encaminhada em papel), apresentar na forma de notificação relatórios parciais do andamento do mesmo a cada 06 (seis) meses e ao término da pesquisa encaminhar a este Comitê um sumário dos resultados do projeto (relatório final).

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_1241480.pdf	09/02/2020 10:28:09		Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	Cartarespostadiligencias.PDF	09/02/2020 10:27:24	Claudia Alves Couto	Aceito
Outros	TCUD.pdf	09/02/2020 10:25:53	Claudia Alves Couto	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	JustificativaausenciadoTCLE.PDF	09/02/2020 10:25:21	Claudia Alves Couto	Aceito

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad Sl 2005  
 Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901  
 UF: MG Município: BELO HORIZONTE  
 Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 3.930.264

Cronograma	CronogramaPesquisa.pdf	09/02/2020 10:23:20	Claudia Alves Couto	Aceito
Brochura Pesquisa	Projetodetalhado09022020.pdf	09/02/2020 10:22:15	Claudia Alves Couto	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetodetalhado.pdf	16/05/2019 15:18:57	Claudia Alves Couto	Aceito
Outros	parecer_unidadefuncional.pdf	02/05/2019 11:15:41	Claudia Alves Couto	Aceito
Outros	parecer_hospitaldasclinicas.pdf	02/05/2019 11:15:21	Claudia Alves Couto	Aceito
Outros	parecer_clinicamedica.pdf	02/05/2019 11:15:00	Claudia Alves Couto	Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto.PDF	02/05/2019 11:13:46	Claudia Alves Couto	Aceito
Outros	Protocolo.pdf	18/10/2018 11:00:02	GUSTAVO VARGAS BORGONGINO MONTEIRO	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

BELO HORIZONTE, 23 de Março de 2020

Assinado por:

Críssia Carem Paiva Fontainha  
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad S/C 2005  
 Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901  
 UF: MG Município: BELO HORIZONTE  
 Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br