

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE
PORTO ALEGRE – UFCSPA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM HEPATOLOGIA**

Ane Micheli Costabeber

**Prevalência de resistência bacteriana
em isolados de pacientes
hospitalizados com cirrose no sul do
Brasil: um novo desafio**

UFCSPA
Universidade Federal de Ciências da Saúde
de Porto Alegre

Porto Alegre

2014

Ane Micheli Costabeber

**Prevalência de resistência bacteriana
em isolados de pacientes
hospitalizados com cirrose no sul do
Brasil: um novo desafio**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Hepatologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre.

Orientador: Dr. Angelo Alves de Mattos

Coorientadora: Dra. Teresa Cristina Teixeira Sukiennik

Porto Alegre

2014

Catálogo na Publicação

Costabeber, Ane Micheli

Prevalência de resistência bacteriana em isolados de pacientes hospitalizados com cirrose no sul do Brasil : um novo desafio / Ane Micheli Costabeber. -- 2014.

68 f. : tab. ; 30 cm.

Dissertação (mestrado) -- Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de Pós-Graduação em Medicina: Hepatologia, 2014.

Orientador(a): Prof. Dr. Angelo Alves de Mattos ;
coorientador(a): Dra. Teresa Cristina Teixeira Sukiennik.

1. Cirrose hepática. 2. Infecções bacterianas. 3. Resistência a múltiplos medicamentos. I. Título.

Sistema de Geração de Ficha Catalográfica da UFCSPA com os dados
fornecidos pelo(a) autor(a).

À memória do meu querido pai, José Antônio Costabeber, meu maior exemplo de
força, inteligência, honestidade e coragem.

AGRADECIMENTOS

Ao meu pai José (*in memoriam*), à minha mãe Ijoni e ao meu irmão Giampaolo, pelo amor e carinho, por acreditarem em mim e pelo incentivo a percorrer este caminho.

Ao Dr. Angelo Alves de Mattos, por quem tenho grande respeito e admiração, pelos ensinamentos, pela compreensão, pela paciência e pelo apoio constante.

À Dra. Teresa Cristina Teixeira Sukiennik, pelos conhecimentos que possibilitaram o enriquecimento desta pesquisa, pela disponibilidade e pela atenção.

Às minhas amigas Livia, Suelen e Michele, pelas risadas, pelos conselhos, pelo companheirismo e por todos os bons momentos.

Aos funcionários do Serviço de Controle de Infecção Hospitalar da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, pela atenção e pela simpatia.

Aos funcionários do Arquivo de Internação do Hospital Santa Clara da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, pela prontidão e pela disponibilidade.

Ao Prof. Mário Wagner, pela importante contribuição na análise estatística.

Aos professores do Serviço de Gastroenterologia e Hepatologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, pela oportunidade de com eles adquirir importantes conhecimentos na área de Hepatologia, especialmente ao Prof. Ajácio Bandeira de Mello Brandão e à Prof.^a Cristiane Valle Tovo.

A todos que comigo participaram desta caminhada, muito obrigada!

RESUMO

Introdução: As infecções bacterianas constituem um importante evento clínico em pacientes com cirrose. Um aumento na frequência de infecções por patógenos multirresistentes tem sido visto em vários países, associado a maior ocorrência de falha da terapia inicial e a mais elevada mortalidade. **Objetivo:** Avaliar o perfil de resistência das bactérias isoladas em materiais biológicos obtidos de pacientes com e sem diagnóstico de cirrose. **Métodos:** Trata-se de um estudo retrospectivo observacional. Foi avaliada a suscetibilidade aos antimicrobianos de isolados bacterianos provenientes de pacientes com e sem cirrose internados nos setores de emergência, enfermaria e unidade de terapia intensiva (UTI) de janeiro de 2009 a dezembro de 2011 de um centro de referência. Foram avaliados 5839 isolados bacterianos no sangue, secreções respiratórias, urina, ascite e coleções abdominais de 2652 pacientes. *Staphylococcus sp* coagulase negativo foi excluído da avaliação de multirresistência, sendo analisados, para esse fim, 4505 isolados de 2180 pacientes. **Resultados:** Apresentaram diagnóstico de cirrose 251 pacientes, com idade média de $57,6 \pm 11$ anos, sendo a maioria homens (61,8%). O vírus da hepatite C foi a etiologia mais frequente (47,8%). Dos 576 isolados bacterianos provenientes desses pacientes, a metade foi gram-negativa, sendo *E. coli* e *Staphylococcus sp* coagulase negativo os mais comuns. Dos 464 isolados bacterianos provenientes dos pacientes com cirrose avaliados quanto à multirresistência, 37,5% foram multirresistentes, enquanto 44,1% dos 4041 isolados nos pacientes sem cirrose foram multirresistentes ($p=0,007$). *E. coli* foi a bactéria multirresistente mais comum entre os pacientes com e sem cirrose, seguida por *S. aureus*, *K. pneumoniae* e *Acinetobacter sp* nos primeiros. Foram produtores de ESBL 20,4% dos isolados de *E. coli* e *Klebsiella sp* nos pacientes com cirrose e 19,4% dos isolados na população total. Foram resistentes à meticilina 44,3% dos isolados de *S. aureus* nos pacientes com cirrose e 43% dos isolados na população total. Foram multirresistentes 28,3%, 50% e 40% dos isolados em pacientes com cirrose na emergência, enfermaria e UTI, respectivamente, enquanto 34,5%, 48,1% e 51,8% dos isolados na população total foram multirresistentes nos mesmos setores. Foram resistentes às cefalosporinas de terceira geração 36,2% dos isolados em pacientes com cirrose e 33,8% dos isolados na população total. Nos pacientes com cirrose, foram resistentes

a esses antibióticos 35,5% dos isolados em hemocultura, 25% dos isolados em secreções respiratórias, 39,9% dos isolados na urina, 37,3% dos isolados na ascite e 28,6% dos isolados em outros líquidos ou coleções abdominais. Foram resistentes às cefalosporinas de terceira geração 24,9%, 50% e 42,7% dos isolados em pacientes com cirrose na emergência, enfermaria e UTI, respectivamente, enquanto 21,9%, 43,2% e 43,2% dos isolados na população total foram resistentes a esses antibióticos nos mesmos setores. **Conclusão:** Diante da elevada frequência de bactérias multirresistentes e resistentes às cefalosporinas de terceira geração nas amostras clínicas dos pacientes com cirrose, antibióticos de amplo espectro, adaptados aos padrões de resistência bacteriana observados, devem ser considerados para o tratamento empírico das infecções em pacientes hospitalizados.

Palavras-chave: Cirrose hepática. Infecções bacterianas. Resistência a múltiplos medicamentos.

ABSTRACT

Introduction: Bacterial infections are a major clinical event in patients with cirrhosis. An increase in the frequency of infections caused by multidrug-resistant pathogens has been seen in many countries, associated with a higher incidence of initial therapy failure and higher mortality. **Objective:** To assess the resistance profile of bacterial isolates in samples from patients with and without a diagnosis of cirrhosis. **Methods:** This was a retrospective observational study. The antimicrobial susceptibility of bacterial isolates from patients with and without cirrhosis admitted in the emergency department, hospital ward and intensive care unit from January 2009 to December 2011 was evaluated. Five thousand eight hundred thirty-nine bacterial isolates in blood, respiratory secretions, urine, ascites and abdominal collections from 2652 patients were evaluated. Coagulase negative *Staphylococcus sp* was excluded from the assessment of multidrug resistance and 4505 isolates from 2180 patients were analysed for this purpose. **Results:** Two hundred fifty-one patients had a diagnosis of cirrhosis (mean age 57.6 ± 11 years, 61.8% were male). The hepatitis C virus was the most common etiology (47.8%). Of 576 bacterial isolates from these patients, half were gram-negative (*E. coli* and *Staphylococcus sp* coagulase negative were the most common). Of 464 bacterial isolates from patients with cirrhosis evaluated for multidrug resistance, 37.5% were multidrug-resistant, while 44.1% of 4041 isolates from patients without cirrhosis were multidrug-resistant ($p=0.007$). *E. coli* was the most common multidrug-resistant bacteria between patients with and without cirrhosis, followed by *S. aureus*, *K. pneumoniae* and *Acinetobacter sp* in the first group. Of *E. coli* and *Klebsiella sp* isolates, 20.4% in patients with cirrhosis and 19.4% in the general population were ESBL producers. Of *S. aureus* isolates, 44.3% in patients with cirrhosis and 43% in the general population were resistant to methicillin. In patients with cirrhosis, of the isolates in the emergency department, hospital ward and ICU, 28.3%, 50% and 40% were multiresistant bacteria, respectively, while in the general population 34.5%, 48.1% and 51.8% of the isolates were multiresistant in the same departments. In patients with cirrhosis 36.2% of the isolates were resistant to third-generation cephalosporins and 33.8% of the isolates were resistant in the general population. In patients with cirrhosis, 35.5% of the isolates in blood cultures, 25% of the isolates in respiratory secretions, 39.9% of the

isolates in the urine, 37.3% of the isolates in ascites and 28.6% of the isolates in abdominal collections were resistant to third-generation cephalosporins. In patients with cirrhosis, 24.9%, 50% and 42.7% of the isolates were resistant to third-generation cephalosporins in the emergency department, hospital ward and ICU, respectively, while 21.9%, 43.2% and 43.2% of isolated in the general population were resistant to these antibiotics in the same departments. **Conclusion:** Given the high frequency of multidrug-resistant and third-generation cephalosporins resistant bacteria in cirrhotic patients samples, broad-spectrum antibiotics, adapted to the observed patterns of bacterial resistance, should be considered for empiric treatment of infections in hospitalized patients.

Keywords: Liver cirrhosis. Bacterial infections. Multidrug resistance.

LISTA DE TABELAS

Revisão da literatura

Tabela 1: Terapia antimicrobiana empírica recomendada nas infecções dos pacientes com cirrose conforme a origem da infecção32

Artigo

Tabela 1: Frequência das bactérias isoladas nas amostras clínicas da população total e dos pacientes com e sem cirrose61

Tabela 2: Frequência das bactérias multirresistentes isoladas nas amostras clínicas dos pacientes com e sem cirrose62

Tabela 3: Principais bactérias multirresistentes isoladas nas amostras clínicas nos pacientes com cirrose conforme o material biológico63

LISTA DE ABREVIATURAS

ACLF – *Acute on chronic liver failure*

CEA – Antígeno carcinoembriônico

EASL – *European Association for the Study of the Liver*

ESBL – Betalactamases de espectro ampliado

FA – Fosfatase alcalina

IBPs – Inibidores de bomba de prótons

IL-1 – Interleucina 1

IL-6 – Interleucina 6

IR – Infecção respiratória

ITU – Infecção do trato urinário

MRSA – *Staphylococcus aureus* resistente à metilina

MELD – *Model for End-Stage Liver Disease*

PBE – Peritonite bacteriana espontânea

PBS – Peritonite bacteriana secundária

PCR – Proteína C reativa

PMN – Polimorfonucleares

SHR – Síndrome hepatorenal

SIRS – Síndrome da resposta inflamatória sistêmica

TNF- α – Fator de necrose tumoral alfa

UTI – Unidade de Terapia Intensiva

VHC – Vírus da hepatite C

VRE – *Enterococcus sp* resistente à vancomicina

SUMÁRIO

1 REVISÃO DA LITERATURA	12
1.1 Síndrome da resposta inflamatória sistêmica, sepse e choque séptico na cirrose.....	14
1.2 Translocação bacteriana na cirrose	16
1.3 Peritonite bacteriana espontânea.....	18
1.3.1 Profilaxia da peritonite bacteriana espontânea.....	22
1.4 Outras infecções na cirrose.....	25
1.5 Aspectos microbiológicos e resistência bacteriana nas infecções na cirrose	27
1.6 Novas recomendações no tratamento das infecções na cirrose	30
2 JUSTIFICATIVA	35
3 OBJETIVOS	36
3.1 Objetivo primário	36
3.2 Objetivos secundários	36
4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	37
5 ARTIGO.....	49
6 CONCLUSÃO.....	67

1 REVISÃO DA LITERATURA

As infecções bacterianas constituem um importante evento clínico em pacientes com cirrose. Estudos têm mostrado que 25 a 35% dos pacientes cirróticos apresentam infecção bacteriana na admissão ou durante o período de hospitalização^{1,2}, uma incidência que é 4 a 5 vezes maior que a observada na população geral e que vem aumentando nos últimos anos^{3,4}. Associam-se a uma taxa de mortalidade de 38%, o que representa um aumento de quatro vezes quando comparada à dos indivíduos com cirrose e sem infecção. Trinta por cento dos pacientes infectados morrem em um mês e outros 30% morrem em um ano⁵. Atualmente são consideradas a principal causa de morte em pacientes com cirrose descompensada⁶.

As infecções bacterianas mais frequentemente encontradas em pacientes com cirrose são a peritonite bacteriana espontânea (PBE) e a infecção do trato urinário (ITU), seguidas pela infecção respiratória (IR), infecção de pele e partes moles e bacteremia^{3,7}. Bactérias aeróbicas gram-negativas são os patógenos mais comumente encontrados na PBE e na ITU, enquanto bactérias gram-positivas predominam na IR e na bacteremia associada a procedimentos^{1,8,9}.

Em nosso meio, foram avaliadas retrospectivamente 541 internações hospitalares de 426 pacientes com cirrose. Houve 135 episódios de infecção bacteriana, tendo sido encontrada associação entre a presença de infecção e a etiologia alcoólica da hepatopatia, a classificação de Child-Pugh e a ocorrência de hemorragia digestiva alta. A mortalidade hospitalar foi significativamente maior nos pacientes infectados e esteve associada ao grau de disfunção hepatocelular. As infecções bacterianas mais frequentes foram: a ITU em 31,1% dos casos, a PBE em 25,9% e a IR em 25,2%¹⁰.

A história natural da cirrose é caracterizada por uma fase assintomática, denominada compensada, e uma fase progressiva marcada pelo desenvolvimento de complicações da hipertensão portal e/ou pela disfunção hepática, denominada descompensada. Quando se correlacionou o estágio da cirrose com a sobrevida em um ano, até então, considerava-se a existência de quatro estágios¹¹: o primeiro caracterizado por ausência de varizes e ausência de ascite; o segundo caracterizado por presença de varizes e ausência de ascite; o terceiro caracterizado por presença de ascite, com ou sem varizes; e o quarto caracterizado por presença de

sangramento, com ou sem ascite. Mais recentemente, em função do impacto das infecções na mortalidade, tem sido considerado que essas constituem o quinto estágio da evolução da cirrose e que caracterizam o paciente criticamente doente⁵.

Dois fatores apresentam um importante papel no desenvolvimento de infecções bacterianas em cirróticos: a gravidade da doença hepática e a admissão por hemorragia gastrointestinal¹². No que tange ao sangramento, aproximadamente metade dos pacientes internados desenvolverá infecção e, é importante ressaltar, nos pacientes com hemorragia por varizes, a presença de infecção está associada à falha no controle do sangramento^{13,14} e a risco elevado de ressangramento precoce^{15,16}.

Uma das principais complicações das infecções em pacientes com cirrose é a ocorrência de falência renal. O desenvolvimento de insuficiência renal em um paciente com cirrose e infecção bacteriana pode ser considerado o sexto estágio da classificação anteriormente descrita⁵. Estudos recentes mostram que a ausência de resolução da infecção está fortemente relacionada à ausência de reversibilidade da SHR. Ainda, mostram que a reversibilidade da SHR está fortemente relacionada à sobrevida em 3 meses^{17,18}. Em um estudo, quase a totalidade (96%) dos pacientes que não apresentaram resolução da infecção não tiveram reversibilidade da SHR, comparado com 48% dos pacientes que apresentaram resolução da infecção. A probabilidade de sobrevida em 3 meses nos respondedores e nos não respondedores à terapia da SHR foi 53% *versus* 5%, respectivamente¹⁷. A resposta à terapia com terlipressina e albumina é associada a uma melhor sobrevida em 3 meses e sua administração considerada eficaz e segura, sendo recomendada precocemente no manejo desses pacientes¹⁸.

Mais recentemente tem sido dada grande relevância à insuficiência hepática crônica agudizada, denominada em inglês “*acute on chronic liver failure*” (ACLF), uma síndrome distinta da descompensação de uma hepatopatia. No estudo CANONIC¹⁹ foram estabelecidos os critérios diagnósticos para ACLF e descritos prevalência, fatores precipitantes e mecanismos patogênicos, entre outras características associadas a essa síndrome. Nesse estudo foi evidenciada uma maior prevalência de infecções bacterianas em pacientes com ACLF e a infecção bacteriana foi considerada o evento precipitante mais comum (33% dos casos).

Como o prognóstico dos pacientes com infecção depende de um diagnóstico precoce, uma pesquisa ativa de possíveis infecções deve ser feita no momento da

admissão e sempre que um paciente hospitalizado apresentar piora clínica. A avaliação inicial inclui exame físico detalhado, incluindo sinais vitais e observação minuciosa quanto a alterações torácicas, abdominais e da pele. Paracentese diagnóstica com cultura do líquido ascítico, exame qualitativo de urina e urocultura, radiografia de tórax, hemograma e hemocultura, cultura do escarro e ecografia do abdome são recomendados de “rotina”^{6,20}.

1.1 Síndrome da resposta inflamatória sistêmica, sepse e choque séptico na cirrose

A síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS) é definida como a presença de dois ou mais dos seguintes critérios: temperatura corporal maior que 38°C ou menor que 36°C; frequência cardíaca superior a 90 batimentos por minuto; frequência respiratória superior a 20 movimentos respiratórios por minuto ou PaCO₂ menor que 32 mmHg; número de leucócitos superior a 12.000/mm³ ou inferior a 4.000/mm³ ou percentual de bastões superior a 10% no hemograma. Sepse refere-se à presença de SIRS associada a uma infecção bacteriana suspeita ou confirmada. Define-se sepse grave quando há evidência de disfunção orgânica, hipoperfusão tecidual ou hipotensão. Choque séptico é a hipotensão induzida pela sepse que persiste apesar da reposição volêmica adequada, acompanhada por disfunção orgânica ou anormalidade de perfusão^{21,22}.

Na cirrose, bactérias e produtos bacterianos ativam vários mecanismos que levam ao dano tecidual e à falência orgânica, através da produção de óxido nítrico e citocinas, como fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e interleucinas 1 e 6 (IL-1 e IL-6, respectivamente), que iniciam e propagam a resposta inflamatória, assim como as alterações circulatórias e as mudanças na cascata da coagulação²³.

Por promover a liberação de citocinas na circulação, infecções bacterianas pioram a vasodilatação sistêmica e esplâncnica já presentes, ocasionando uma redução no volume sanguíneo arterial efetivo. Ocorre ativação do sistema nervoso simpático e do sistema renina-angiotensina-aldosterona, com consequente vasoconstrição e falência renal. A insuficiência renal por sua vez resulta em níveis aumentados de citocinas inflamatórias, como TNF- α e IL-6, e hormônios vasodilatadores, como o óxido nítrico. Um círculo vicioso de alterações progressivas que inclui a cardiomiopatia cirrótica, a encefalopatia hepática, a coagulopatia e outras disfunções orgânicas é então estabelecido²³.

Tem sido sugerido que o diagnóstico de SIRS, sepse e sepse grave pode ser difícil em pacientes com cirrose devido a vários fatores: frequência cardíaca basal elevada devido à síndrome circulatória hiperdinâmica ou reduzida devido ao uso de betabloqueadores para a profilaxia do sangramento digestivo, redução do número de leucócitos secundária ao hiperesplenismo, elevação da frequência respiratória devido à encefalopatia hepática e prejuízo da elevação da temperatura corporal durante episódios de infecção²². De acordo com os critérios convencionais, a SIRS tem sido descrita em 57 a 70% dos pacientes com cirrose infectados^{24,25}, mas esses dados podem subestimar a taxa de SIRS. Por outro lado, a SIRS pode ser diagnosticada em pacientes com cirrose na ausência de infecção bacteriana, uma vez que a circulação hiperdinâmica, a encefalopatia hepática, a ascite tensa e o hiperesplenismo também podem alterar a frequência cardíaca e respiratória, a temperatura e a contagem leucocitária. A SIRS tem sido descrita em 10 a 30% dos pacientes com cirrose descompensada sem infecção bacteriana^{25,26}. A evidente ausência de sensibilidade e especificidade dos parâmetros convencionais para a definição de SIRS torna difícil o diagnóstico de sepse nesses pacientes^{21,27}.

A proteína C reativa (PCR) é uma proteína de fase aguda produzida pelos hepatócitos. É considerada um marcador inflamatório. Sua concentração aumenta na SIRS em pacientes com infecções, trauma, queimaduras, infarto do miocárdio, neoplasia, entre outras condições. Apresenta forte associação com a mortalidade de diferentes populações de pacientes internados em unidade de terapia intensiva (UTI)^{28,29}. Seus níveis também podem ser elevados em estados inflamatórios crônicos. Em pacientes com cirrose, vários fatores independentes de infecção, como o carcinoma hepatocelular, a reação inflamatória do tecido hepático e a translocação bacteriana, são potencialmente capazes de induzir a síntese de marcadores inflamatórios^{30,31}. Nesse contexto, foi evidenciado que pacientes com cirrose apresentam níveis de PCR mais elevados que pacientes sem cirrose^{32,33} e que pacientes com cirrose descompensada e infecção apresentam níveis mais elevados que pacientes com cirrose descompensada sem infecção³⁴. Entretanto, a acurácia da PCR na identificação de pacientes com cirrose e infecção diminui na doença hepática avançada e na presença de ascite³⁵. Ainda, quanto maior o comprometimento da função hepática, menor é a resposta da PCR à bacteremia em cirróticos³⁶.

Níveis persistentemente elevados de PCR em pacientes com cirrose descompensada estão associados a aumento da mortalidade a curto prazo. Foi demonstrado em um estudo prospectivo que, em pacientes com escore Child-Pugh B maior ou igual a 8, níveis persistentemente superiores a 29 mg/dL (dia 1 e dia 15) estão associados à mortalidade em 6 meses independentemente da idade, do escore MELD (*Model for End-Stage Liver Disease*) e das comorbidades. Altos níveis de PCR estiveram associados a SIRS, infecção e hepatite alcoólica³⁴.

É possível que um elevado nível de PCR possa ser um marcador de inflamação sistêmica que pode ser desencadeada por infecções bacterianas ocultas associadas à translocação bacteriana³⁷.

Diversas proteínas de fase aguda foram estudadas como possíveis marcadores de infecção bacteriana em pacientes com cirrose mas, apesar das limitações, a PCR apresenta a melhor acurácia^{35,38}. Entretanto, não há consenso quanto ao *cut-off* para a identificação de infecção em pacientes com cirrose^{35,38-41}.

Pacientes cirróticos apresentam risco aumentado de apresentar infecções bacterianas, sepse, falência orgânica induzida pela sepse e morte⁴², além de probabilidade duas vezes maior de ir a óbito por sepse que indivíduos sem cirrose⁴³. A mortalidade hospitalar de pacientes cirróticos com choque séptico pode exceder 70% e também é superior à dos pacientes com choque séptico sem cirrose⁴⁴⁻⁴⁶. Em um estudo europeu⁴⁵, em um período de 12 anos, enquanto a prevalência de pacientes com cirrose e choque séptico internados em UTI aumentou, a mortalidade desses pacientes nesse setor passou de 73,8% a 65,5%. Em estudo multicêntrico⁴⁶, identificou-se que terapia antimicrobiana empírica inicial inapropriada foi administrada em 24,4% dos pacientes com cirrose e choque séptico e que foi associada a uma maior mortalidade. Ainda, a utilização de monoterapia comparada com a terapia combinada de dois ou mais antibióticos ativos contra o patógeno suspeito ou comprovado também foi associada a uma maior mortalidade nesses pacientes, sugerindo que a seleção e a implementação de antibioticoterapia empírica devem ser reestruturadas.

1.2 Translocação bacteriana na cirrose

A translocação bacteriana é um importante fator envolvido na patogênese das infecções bacterianas na cirrose e é definida como a passagem de bactérias viáveis a partir da luz intestinal até os gânglios linfáticos mesentéricos. Para que seja

considerada um fenômeno patológico, a migração das bactérias deve estar associada a uma resposta inflamatória local ou sistêmica ou deve haver disseminação desses germes dos gânglios linfáticos ao sangue ou à linfa. Após, as bactérias poderão sofrer disseminação a outros órgãos ou fluidos corporais⁴⁷. No caso de atingirem o líquido ascítico, a ocorrência de PBE dependerá da capacidade antimicrobiana nesse fluido.

A translocação bacteriana ou de produtos bacterianos é um fato relativamente frequente em pacientes cirróticos com ascite e ocorre em 40% dos pacientes internados com ascite não neutrocítica, cultura-negativa⁴⁸.

O supercrescimento bacteriano, o aumento da permeabilidade intestinal e as alterações imunológicas constituem os três pilares envolvidos na patogênese da translocação bacteriana.

A cirrose está associada a alterações na composição microbiológica fecal. Há aumento da prevalência de bactérias potencialmente patogênicas, como as enterobactérias^{48,49}. O supercrescimento bacteriano, definido como mais de 10^5 unidades formadoras de colônias/mL e/ou a presença de germes colônicos típicos no aspirado jejunal, é frequentemente encontrado na cirrose avançada e ocorre devido à motilidade gastrointestinal reduzida, à menor quantidade secreções pancreatobiliares produzidas e à enteropatia associada à hipertensão portal⁴⁹. A descontaminação intestinal seletiva com antibióticos orais pouco absorvíveis, como as quinolonas, diminui a concentração de bacilos gram-negativos entéricos e reduz a ocorrência de PBE em pacientes de alto risco⁵⁰. Entretanto, em modelos experimentais, foi visto que o uso desses fármacos, apesar de reduzir a translocação de bactérias gram-negativas, não reduz a taxa total de translocação, devido ao crescimento secundário de cocos gram-positivos^{51,52}.

Alterações estruturais da mucosa intestinal têm sido descritas em pacientes com cirrose: espaços intercelulares aumentados, congestão vascular, edema, proliferação fibromuscular, diminuição da proporção vilos/criptas, espessamento da muscular da mucosa e alterações inflamatórias⁵³⁻⁵⁵. Além disso, a hipertensão portal leva a um aumento da permeabilidade intestinal por reduzir a velocidade do fluxo sanguíneo mucoso, causando flebectasias e congestão das veias e capilares da submucosa. Há um aumento do fluxo sanguíneo esplâncnico total, entretanto sua distribuição na microcirculação é irregular, o que leva ao desenvolvimento de áreas de hiperemia, edema, isquemia e erosões na mucosa intestinal⁵⁶.

A síndrome de disfunção imune associada à cirrose constitui um estado multifatorial de disfunção imune sistêmica, na qual há prejuízo no clareamento de citocinas, bactérias e endotoxinas da circulação⁵⁷. O fígado contém 90% das células do sistema reticuloendotelial, representadas pelas células de Kupffer e células endoteliais sinusoidais. Devido à redução das células do sistema reticuloendotelial, bem como à sua disfunção, e à ocorrência de *shunts* portossistêmicos, há comprometimento do clareamento bacteriano⁸. Pacientes com cirrose apresentam níveis muito menores de imunoglobulinas IgM, IgG e IgA no líquido ascítico. As concentrações de C3, C4 e CH50 no líquido ascítico também estão diminuídas⁵⁷. A diminuição dessas proteínas de defesa favorece a colonização bacteriana do líquido de ascite.

Mais recentemente, fatores genéticos foram identificados como predisponentes às infecções bacterianas em pacientes com cirrose. Os pacientes com cirrose, quando portadores de variantes NOD2 (*nucleotide-binding oligomerization domain containing 2*), associadas com prejuízo do reconhecimento de produtos bacterianos, têm risco aumentado de PBE e sobrevida reduzida⁵⁸. Os polimorfismos do receptor TLR2 (*Toll-like receptors 2*) também estão associados à suscetibilidade à PBE⁵⁹.

1.3 Peritonite bacteriana espontânea

A PBE é a infecção mais característica dos pacientes com cirrose. Um elevado escore Child-Pugh, um baixo nível de proteínas no líquido ascítico e a ocorrência de hemorragia digestiva alta foram identificados como fatores de risco para o seu desenvolvimento^{60,61}. Sua prevalência em pacientes com cirrose e ascite admitidos em ambiente hospitalar varia de 10 a 30%. Aproximadamente metade dos casos estão presentes no momento da hospitalização e metade desenvolvem-se durante o período de internação⁶². A mortalidade hospitalar associada é de aproximadamente 26% nos estudos mais recentes¹¹.

Em estudo realizado no nosso meio, entre as 1030 internações hospitalares avaliadas de pacientes com cirrose e ascite, foram documentados 114 episódios de PBE em 94 pacientes, o que correspondeu a uma prevalência de 11,1%. Cinquenta e oito (50,9%) episódios ocorreram em pacientes pertencentes à classe C de Child-Pugh, 53 (46,5%) à classe B e somente 3 (2,6%) à classe A. A mortalidade

associada foi de 21,9%. A infecção foi adquirida na comunidade em 61,4% e no hospital em 37,7%⁶³ dos casos.

Dor abdominal e febre são os sintomas mais comuns, seguidos por vômitos, encefalopatia hepática, sangramento gastrointestinal e disfunção renal. Entretanto, a infecção pode ser assintomática⁶⁴. Tendo em vista o prognóstico da PBE e as manifestações clínicas muitas vezes oligossintomáticas, com o intuito de se realizar um diagnóstico precoce dessa infecção, recomenda-se a realização de paracentese diagnóstica em todos os pacientes com cirrose e ascite no momento da admissão hospitalar. A paracentese também está indicada naqueles que manifestam sinais de infecção peritoneal, sinais sistêmicos de infecção, encefalopatia hepática ou perda rápida da função renal sem fator desencadeante aparente durante a internação^{65,66}.

O diagnóstico da PBE é baseado em uma contagem de polimorfonucleares (PMN) no líquido ascítico superior a 250 células/mm³, sem evidência de uma fonte de infecção intra-abdominal. Quando o número de PMN é superior a 250 células/mm³ e a cultura do líquido ascítico resulta positiva, é feito o diagnóstico de PBE cultura-positiva. Quando o número de PMN é superior a 250 células/mm³ e a cultura do líquido ascítico resulta negativa, é feito o diagnóstico de PBE cultura-negativa ou ascite neutrocítica, cultura-negativa^{65,66}.

A PBE trata-se de uma infecção caracteristicamente monomicrobiana. As bactérias mais frequentemente isoladas são bactérias gram-negativas (*E. coli*) e cocos gram-positivos (estreptococos e enterococos). Os germes mais comuns na PBE de origem comunitária são bacilos gram-negativos (isolados em aproximadamente 65% dos casos comunitários), entretanto cocos gram-positivos desempenham importante papel nas infecções nosocomiais (atualmente estão presentes em aproximadamente metade dos casos de PBE hospitalar)¹.

Apesar do emprego de métodos sensíveis para cultura e da inoculação de líquido ascítico em frascos de hemocultura à beira do leito, em aproximadamente 60% das amostras de líquido ascítico com número de PMN superior a 250 células/mm³ não há evidência de crescimento bacteriano⁶⁵. Isso provavelmente ocorre devido ao amplo uso de antibióticos profiláticos e ao diagnóstico cada vez mais precoce da PBE, assim como à baixa concentração bacteriana (1 a 2 bactérias/mL de líquido ascítico) nessa infecção⁶⁷.

Em nosso meio, foram analisadas três técnicas diferentes de cultura do líquido ascítico: convencional, com adição de heparina no frasco em que era

coletada a ascite, e em frascos de hemocultura com inoculação do material à beira do leito. Nos 65 episódios de infecção do líquido ascítico, obteve-se positividade do exame bacteriológico em 63% dos casos. Embora a técnica em que se utilizaram frascos de hemocultura tenha proporcionado maior sensibilidade diagnóstica (57%), essa não foi estatisticamente superior ao método convencional (43%). A adição de heparina no frasco da cultura não aumentou a sensibilidade em relação ao método convencional⁶⁸.

Insuficiência renal ocorre em aproximadamente um terço dos pacientes com diagnóstico de PBE e é um forte preditor de mortalidade durante a hospitalização. O uso de albumina intravenosa, na dose de 1,5 g/Kg de peso corporal no primeiro dia e 1 g/Kg de peso corporal no terceiro dia, em adição à antibioticoterapia, reduziu a incidência de insuficiência renal de 33% para 10% e a mortalidade de 29% para 10% nos pacientes com PBE. Os que mais se beneficiaram foram aqueles com creatinina superior a 1 mg/dL e bilirrubina total maior que 4 mg/dL⁶⁹. Os mecanismos pelos quais a albumina melhora a condição hemodinâmica podem estar relacionados à sua propriedade oncótica, mas também à sua capacidade de promover imunomodulação e estabilização do endotélio, além de seu efeito antioxidante^{70,71}.

Em estudo realizado no nosso meio, no qual foram avaliados 114 episódios de PBE em 94 pacientes, houve perda de função renal em 61 (55,9%) dos casos. Ocorreu insuficiência renal transitória em 57,4%, permanente em 19,7% e progressiva em 22,9% dos casos. A mortalidade associada foi 2,8%, 58,3% e 100%, respectivamente. O nível de creatinina maior ou igual a 1,3 mg/dL antes do diagnóstico de PBE e a taxa de resolução da infecção foram preditores da ocorrência de insuficiência renal⁷².

Uma vez que o tratamento não pode ser retardado até a obtenção do resultado da cultura, inicia-se antibioticoterapia empírica precoce quando os pacientes apresentam um número de PMN superior a 250 células/mm³ no líquido ascítico. Classicamente era recomendada a utilização de cefalosporinas de terceira geração, mais especificamente a cefotaxima^{65,66}, entretanto essa conduta deve ser reavaliada, como veremos posteriormente. Após 48 horas do início do tratamento, deve ser realizada uma paracentese diagnóstica de controle, na qual se deve observar uma redução de pelo menos 25% no número de PMN quando o tratamento for efetivo. Caso contrário, deverá ser considerada a possibilidade de infecção por germe resistente à terapia inicial ou de peritonite bacteriana secundária (PBS)^{3,65}.

Em nosso meio, foi avaliada retrospectivamente a eficácia de dois esquemas de antibioticoterapia no tratamento da PBE em pacientes com cirrose. Trinta e dois pacientes usaram cefotaxima e 36 receberam uma combinação de antibióticos. A mortalidade hospitalar foi de 28,1% no primeiro grupo e de 61,1% no segundo grupo, demonstrando uma melhor eficácia da cefotaxima⁷³.

Alguns pacientes apresentam bacterascite, ou seja, cultura positiva do líquido ascítico e número de PMN inferior a 250 células/mm³, o que geralmente representa uma colonização espontânea transitória do líquido ascítico⁶⁵. Entretanto, alguns autores recomendam o tratamento com antimicrobianos devido à frequência de infecções assintomáticas em pacientes cirróticos⁴⁹. A este respeito, ao avaliarmos pacientes cirróticos com bacterascite sem a utilização de antibioticoterapia e pacientes com ascite estéril, observamos que a sobrevida foi semelhante em ambos os grupos, a sugerir que não devemos utilizar antibioticoterapia *ab initio* nessa população de pacientes⁷⁴. Nesses casos, paracentese de controle deve ser realizada⁶⁵.

A PBS é o principal diagnóstico diferencial da PBE e corresponde a até 10% dos casos de peritonite em indivíduos com cirrose e ascite. Ocorre em decorrência de perfuração ou inflamação de um órgão intra-abdominal e seu tratamento é cirúrgico. Diferentemente da PBE, a PBS ocorre independentemente da gravidade da disfunção hepática. Entretanto, a mortalidade associada é superior à da PBE (66% *versus* 10%)⁷⁵. A PBS caracteriza-se por ser uma infecção polimicrobiana, entretanto o resultado da cultura pode levar dias até ser disponibilizado. Seu diagnóstico é mais provável na presença de dois de três critérios de Runyon (glicose menor que 50 mg/dL, proteínas maior que 10 g/L e lactato desidrogenase maior que 225 mU/mL no líquido ascítico)⁶⁶. A medida dos níveis de antígeno carcinoembrionário (CEA) e fosfatase alcalina (FA) no líquido ascítico é útil na diferenciação entre PBE e PBS causada por perfuração de um órgão intra-abdominal. Em um estudo prévio, foi demonstrado que a ocorrência de níveis de CEA maior que 5 ng/mL ou FA maior que 250 unidades/L apresentou sensibilidade de 92% e especificidade de 88% na diferenciação entre essas doenças, enquanto a presença de dois de três critérios de Runyon foi relacionada à sensibilidade de 97% e especificidade de 56% no mesmo estudo⁷⁶. Em casos suspeitos de PBS, exame de imagem do abdome deve ser realizado precocemente⁷⁷.

1.3.1 Profilaxia da peritonite bacteriana espontânea

Pacientes que sobrevivem a um episódio de PBE apresentam elevado risco de recorrência (70% em um ano) e reduzida sobrevida (30 a 50% em um ano). Dessa forma, pacientes cirróticos que se recuperaram do primeiro episódio de PBE são candidatos à terapia profilática com norfloxacino e à avaliação para transplante hepático^{62,65,66}. A terapia profilática com norfloxacino 400mg ao dia reduz a recorrência de PBE para aproximadamente 20% em um ano, enquanto a probabilidade de recorrência da PBE por germe gram-negativo é reduzida de 60% para 3%^{50,78}.

Pacientes com cirrose e hemorragia digestiva têm maior frequência de infecção bacteriana, o que favorece um pior prognóstico. Estima-se que aproximadamente 20% dos pacientes com cirrose e hemorragia digestiva alta apresentam infecção no momento da admissão hospitalar e que aproximadamente 50% a desenvolvem durante a internação¹². A instituição de antibioticoterapia profilática reduz a incidência de infecções, de ressangramento e a mortalidade nessa população de doentes^{15,79-81}. Nesse contexto, tem-se usado mais comumente o norfloxacino (400mg de 12 em 12 horas por 7 dias). Entretanto, um estudo no qual foi utilizado ceftriaxone endovenoso (1 g/dia por 7 dias) mostrou ser esse antibiótico mais efetivo que o norfloxacino oral na prevenção de infecções entre pacientes com no mínimo dois dos seguintes critérios: ascite, desnutrição grave, encefalopatia hepática ou bilirrubina total sérica maior que 3 mg/dL⁸². Assim, preconiza-se o uso de ceftriaxone endovenoso como terapia profilática de eleição nas infecções nos pacientes com hemorragia digestiva e cirrose avançada^{3,65}.

De acordo com a Conferência Especial sobre Infecções Bacterianas da Associação Europeia para o Estudo do Fígado (EASL) realizada em 2013, pacientes com hemorragia digestiva e história de infecção nos últimos 3 a 6 meses por enterobactérias produtoras de betalactamases de espectro ampliado (ESBL) devem receber antibióticos como nitrofurantoína oral ou ertapenem³.

A descontaminação intestinal seletiva com norfloxacino oral na dose de 400mg ao dia também é eficaz na prevenção do primeiro episódio de PBE em pacientes com baixo nível de proteínas no líquido ascítico⁸³. Em pacientes com nível de proteínas no líquido ascítico menor que 1,5 g/dL e doença hepática avançada (escore Child-Pugh maior ou igual a 9 com bilirrubina total sérica maior ou igual a 3 mg/dL) ou disfunção renal (creatinina sérica maior ou igual a 1,2 mg/dL, nitrogênio

ureico no sangue maior ou igual a 25 mg/dL ou sódio sérico menor ou igual a 130 mEq/L), a administração de norfloxacino profilático resultou em redução da probabilidade de ocorrência de PBE e SHR em 1 ano e em aumento da sobrevida em 3 meses e em 1 ano⁸⁴. A administração a longo prazo de norfloxacino como profilaxia primária é indicada nos pacientes com cirrose avançada, particularmente naqueles em lista para transplante hepático³.

A profilaxia a longo prazo com norfloxacino aumenta o risco de infecções causadas por bactérias resistentes às quinolonas e ao sulfametoxazol-trimetoprim e por bactérias produtoras de ESBL em pacientes com cirrose^{1,7}. Está associada a um aumento de 2,7 vezes no risco de desenvolver infecções por bactérias multirresistentes e de quase quatro vezes no risco de desenvolver infecções causadas por enterobactérias produtoras de ESBL^{1,2,7}. Assim, uso de antibióticos profiláticos deve ser estritamente restrito aos pacientes com alto risco de infecções bacterianas, como pacientes com hemorragia digestiva alta, pacientes com cirrose avançada e baixa concentração de proteínas no líquido ascítico e pacientes com história prévia de PBE³.

Mais recentemente, estudos têm avaliado o papel da rifaximina na prevenção de PBE em cirróticos com ascite. Trata-se de um antibiótico não absorvível com amplo espectro contra bactérias gram-positivas e gram-negativas do trato gastrointestinal e com baixo risco de resistência bacteriana⁸⁵⁻⁸⁷. Pacientes que receberam profilaxia a longo prazo com rifaximina tiveram menor probabilidade de desenvolver PBE (4,5% *versus* 46%) e não se identificou resistência ao fármaco⁸⁶. Outro estudo evidenciou uma redução de 72% no risco de PBE em pacientes que utilizaram esse antibiótico e maior sobrevida livre de transplante hepático (72% *versus* 57%)⁸⁷. A rifaximina tem sido sugerida como alternativa potencial ao norfloxacino na profilaxia de infecções em pacientes com cirrose³. Entretanto, até o momento, não há estudos prospectivos disponíveis que comparem a rifaximina ao norfloxacino na prevenção da PBE.

No que tange à profilaxia sem a utilização de antibióticos, é de interesse que sejam feitas considerações em relação aos inibidores de bomba de prótons (IBPs) e aos betabloqueadores.

A partir da premissa de que os IBPs favorecem a colonização entérica, a ocorrência de supercrescimento bacteriano e a translocação bacteriana em pacientes com cirrose, tem sido investigada a associação entre o uso desses

medicamentos e a ocorrência de PBE. Na população em geral, os IBPs podem aumentar o risco de infecções⁸⁸⁻⁹⁰ através da redução da acidez gástrica, do retardo do esvaziamento gástrico e de um efeito direto sobre o sistema imunológico (inibição de neutrófilos, linfócitos T citotóxicos e células *natural killer*)⁹¹⁻⁹⁴. Após estudo de revisão sistemática e metanálise⁹⁵, foi sugerida uma associação entre essa terapia e maior incidência de PBE. Considerando-se as evidências de que aproximadamente 70% dos pacientes com PBE faz uso de IBPs sem uma justificativa adequada⁹⁶ e de sua associação com um aumento de três vezes no risco de desenvolver PBE em pacientes hospitalizados⁹⁷, recomenda-se que essa medicação seja utilizada somente quando houver indicação precisa. Os riscos e os benefícios devem ser cuidadosamente avaliados, especialmente em pacientes com doença hepática avançada, história de hospitalização nos últimos 6 meses e história de infecção nos últimos 12 meses⁹⁸.

Os betabloqueadores não seletivos diminuem a hipertensão portal e podem exercer um efeito benéfico por melhorar o edema e a congestão intestinal, assim como normalizar o trânsito intestinal através de seu efeito simpaticolítico. Em modelos experimentais de hipertensão portal, o propranolol aumentou a motilidade intestinal e reduziu o supercrescimento bacteriano, a migração de bactérias à circulação sistêmica e o desenvolvimento de PBE⁹⁹. Esses medicamentos parecem ter um papel na prevenção da translocação bacteriana e na prevenção da PBE. Uma metanálise incluiu estudos que avaliaram a profilaxia primária e secundária do sangramento por varizes *versus* ausência de tratamento e considerou a ocorrência de PBE como desfecho primário¹⁰⁰. Houve uma diferença estatisticamente significativa de 12,1% a favor do propranolol na prevenção da PBE e o NNT (*number needed to treat*) para prevenir um episódio de PBE foi 8. O efeito protetor do betabloqueador também foi independente da resposta hemodinâmica, o que sugere que seus efeitos benéficos não estão relacionados somente à redução da pressão portal. Foi demonstrado um efeito protetor dos betabloqueadores contra todas as infecções em pacientes com cirrose em um estudo recente⁹⁸. Ressalta-se que também foi sugerido um papel deletério dos betabloqueadores não seletivos em pacientes com PBE¹⁰¹. Assim, observou-se um aumento da proporção de doentes com comprometimento hemodinâmico nos pacientes com PBE em uso de betabloqueador quando comparados àqueles com essa infecção que não recebiam tal tratamento. Também estiveram associados a uma pior sobrevida livre de

transplante, a um aumento do tempo de hospitalização e a um aumento do risco de SHR. De qualquer forma, o papel dos betabloqueadores na profilaxia da PBE ainda não é claro.

1.4 Outras infecções na cirrose

A ITU representa de 20 a 40% das infecções bacterianas em pacientes com cirrose descompensada em estudos prospectivos^{102,103}. A bacteriúria é duas vezes mais frequente nesses indivíduos que na população geral, ocorre em aproximadamente 15 a 20% dos pacientes cirróticos hospitalizados^{2,104} e é mais frequente nas mulheres^{104,105}. Foi sugerido que um aumento do volume residual pós-miccional em pacientes com cirrose estaria associado à elevada incidência de ITU nesses pacientes¹⁰⁶, entretanto essa hipótese não foi confirmada em estudo subsequente¹⁰⁴. Nos pacientes com cirrose, a ITU pode ser oligossintomática ou assintomática e as bactérias mais frequentes são *E. coli* e *K. pneumoniae*²⁰. Tradicionalmente tem-se dito que a ITU não se correlaciona de forma consistente com a gravidade da doença hepática e que é mais fortemente associada ao gênero e à presença de diabetes mellitus^{104,107,108}. Em um estudo retrospectivo mais recente que incluiu 399 pacientes¹⁰⁵ foi evidenciado que o risco de ITU aumenta mais fortemente com a idade do que com a gravidade da doença hepática, entretanto houve associação da infecção com a classe C de Child-Pugh. Nesse estudo, que incluiu pacientes com cirrose descompensada, o diagnóstico de ITU foi independentemente associado a um aumento na mortalidade em 90 dias. Fatores preditores independentes para morte após ITU foram disfunção renal na apresentação, surgimento de lesão renal após 48 horas do diagnóstico de ITU, presença de outra infecção bacteriana concomitante e de doença maligna. O risco de morte após ITU foi numericamente menor que após PBE ou pneumonia, mas permaneceu significativamente aumentado em comparação com pacientes sem infecção bacteriana. Além disso, sepse ocorreu em 65% dos pacientes com ITU. Entretanto, tem sido relatado que a ocorrência de choque séptico não é tão frequente (4%) como na pneumonia (41%), na PBE (18%) e na bacteremia espontânea (13%)¹.

A IR é a terceira principal causa de infecção bacteriana em cirróticos^{20,23}. Entre as manifestações extraperitoneais de infecção, as do trato respiratório inferior apresentam o maior risco de óbito⁵. *S. pneumoniae* é o patógeno mais frequente,

seguido por bactérias anaeróbias, *H. influenzae*, *K. pneumoniae*, *M. pneumoniae* e *L. pneumophila*²⁰. A maioria dos casos de pneumonia ocorre após aspiração de conteúdo da orofaringe ao pulmão. Outros fatores de risco incluem o sangramento gastrointestinal, a realização de endoscopia digestiva alta, a presença de ascite e a ocorrência de encefalopatia hepática^{9,109}. Procedimentos como intubação endotraqueal e colocação de balão esofágico colocam os pacientes em risco de pneumonia nosocomial¹¹⁰. O risco de bacteremia associada à pneumonia comunitária é maior nos pacientes com cirrose¹¹¹. Em um modelo experimental de pneumonia pneumocócica em ratos com cirrose, quando se compararam os animais com ascite àqueles sem ascite e aos sem cirrose, foi evidenciado que os primeiros tiveram mais frequentemente bacteremia e níveis elevados de antígeno capsular circulante, além de redução do *clearance* pulmonar do pneumococo¹¹². A vacina anti-pneumocócica está recomendada apesar de uma resposta imunológica prejudicada e de um declínio mais acentuado dos níveis de anticorpos nos pacientes com cirrose^{113,114}.

O edema crônico e a translocação bacteriana predisõem os pacientes cirróticos às infecções de partes moles, as quais constituem aproximadamente 11% das infecções¹¹⁵. Os patógenos mais frequentemente envolvidos são *S. aureus* e *S. pyogenes*, seguidos por enterobactérias e anaeróbios²⁰. Aproximadamente 21% dos pacientes com infecção de pele e partes moles desenvolvem insuficiência renal e a mortalidade associada é de aproximadamente 23%¹¹⁶. A celulite é a infecção cutânea mais frequente em pacientes com cirrose e tem recorrência de 20%¹¹⁷. A fascíte necrotizante é rara, porém trata-se de uma forma grave de infecção de partes moles. Diferentemente da população em geral, na fascíte necrotizante em cirróticos raramente se observa uma evidente porta de entrada nas extremidades, o que sugere um possível papel da translocação bacteriana e da bacteremia na ocorrência de infecções nesses pacientes^{118,119}.

A bacteremia ocorre em 4 a 21% dos pacientes com cirrose¹²⁰ e é dez vezes mais comum que em pacientes sem cirrose¹²¹. A incidência de bacteremia é significativamente maior em pacientes com doença hepática descompensada (20%) que na doença hepática compensada (1%) e a presença de bacteremia sugere pior prognóstico^{122,123}. Pacientes cirróticos que desenvolvem bacteremia têm uma probabilidade de ir a óbito em 30 dias 2,4 a 6,3 vezes maior que em indivíduos sem cirrose com a mesma infecção¹²⁴. As principais fontes para a ocorrência de

bacteremia são o intestino, através de *shunts* portossistêmicos, o trato urinário, o trato respiratório, a pele e os cateteres vasculares⁹. Em um estudo recente¹²⁵, bactérias gram-negativas foram isoladas em 64% dos casos, bactérias gram-positivas em 38% e *Candida* em 10%. A maioria dos pacientes (71,6%) não apresentava uma fonte identificável de infecção. Nos demais, o trato respiratório, o trato urinário e cateter venoso central foram as principais fontes de infecção. A mortalidade geral em 30 dias foi 29% e associou-se aos seguintes fatores de risco: piora do escore MELD (comparados o escore basal e o escore no início da infecção), PBE como fonte da infecção, ocorrência de sepse grave ou choque séptico e demora superior a 24 horas até o início de terapia antimicrobiana adequada.

A administração de albumina a pacientes com infecções bacterianas outras que PBE não foi associada a uma melhora da sobrevida, entretanto houve melhora da função renal e da função circulatória, além de uma tendência a menor frequência de SHR tipo 1. Ainda, a administração de albumina foi um preditor independente de sobrevida após ajuste para outros fatores prognósticos¹²⁶.

1.5 Aspectos microbiológicos e resistência bacteriana nas infecções na cirrose

As enterobactérias e os estreptococos não-enterococos são os agentes causadores da maioria das infecções bacterianas espontâneas em pacientes com cirrose. As cefalosporinas de terceira geração eram recomendadas há muitos anos como tratamento antimicrobiano empírico padrão-ouro para a PBE e outras infecções em cirróticos, pois são ativas contra enterobactérias e estreptococos não-enterococos e são bem toleradas^{65,66}. Entretanto, alterações importantes na epidemiologia das infecções bacterianas em indivíduos com cirrose têm ocorrido nas últimas décadas, possivelmente associadas ao uso profilático de antibioticoterapia e aos procedimentos invasivos cada vez mais comuns nesses pacientes⁴². Um aumento na frequência de infecções espontâneas ou secundárias causadas por patógenos multirresistentes tem sido visto em várias regiões do mundo, especialmente nos episódios nosocomiais^{1,7,61,125,127-139}. Define-se multirresistência como a ocorrência de resistência bacteriana a pelo menos três das principais classes de antimicrobianos¹⁴⁰.

Inicialmente houve um rápido desenvolvimento de bactérias resistentes às quinolonas na flora fecal dos pacientes em uso profilático de norfloxacino¹⁴¹, mas as

consequências clínicas foram limitadas, uma vez que, apesar de as infecções serem mais frequentemente causadas por germes resistentes a esses antibióticos, eles permaneciam suscetíveis ao tratamento com cefalosporinas de terceira geração. A segunda grande mudança verificada foi uma maior taxa de infecções causadas por cocos gram-positivos, especialmente naquelas de origem hospitalar, relacionada ao aumento do uso de procedimentos invasivos e tratamentos em UTI. Mais uma vez, não houve impacto clínico, pois os bacilos gram-negativos continuavam sendo a principal causa das infecções comunitárias e a prevalência de infecções por bactérias multirresistentes era baixa (<10%)². A principal mudança, e com maior impacto clínico, é a que ocorre na atualidade: a identificação cada vez mais frequente de bactérias multirresistentes associada à maior ocorrência de falha da terapia empírica, de choque séptico e a mais elevada mortalidade, especialmente nas infecções hospitalares¹.

As principais bactérias multirresistentes são as enterobactérias produtoras de ESBL, os bacilos gram-negativos não fermentadores como *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia* e *Acinetobacter baumannii*, *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) e os enterococos resistentes à vancomicina (VRE). Infecções por essas bactérias têm aumentado também na população geral¹⁴²⁻¹⁴⁴.

Bactérias multirresistentes são isoladas em 41,7% das infecções em pacientes com cirrose na Ásia¹³⁸ e em 44% nos Estados Unidos⁷. Correspondem a 31% dos micro-organismos isolados nas infecções em geral desses pacientes na Espanha, mais especificamente a 22% dos germes isolados na PBE de origem hospitalar e a 57% dos germes isolados na ITU nosocomial¹. Nos Estados Unidos, são isoladas em até 54% dos casos de ITU, 54% dos casos de PBE e empiema bacteriano espontâneo, 20% dos casos de bacteremia espontânea e 33% dos casos de pneumonia⁷. Uma mortalidade hospitalar de aproximadamente 25% é associada à ocorrência de bactérias multirresistentes nas infecções dos pacientes com cirrose, a qual é duas vezes maior que quando outros germes estão envolvidos¹.

Diversos fatores de risco para a ocorrência de bactérias multirresistentes foram identificados em diferentes estudos. Infecção de origem nosocomial, profilaxia a longo prazo com norfloxacino, história de infecção por bactéria multirresistente nos últimos 6 meses e uso de betalactâmicos nos últimos 3 meses foram identificados como fatores de risco para a ocorrência de infecção por germes multirresistentes em

estudo espanhol¹. A exposição a antibiótico sistêmico nos 30 dias anteriores à infecção (incluindo a profilaxia da PBE) constituiu fator de risco para infecção por bactéria multirresistente em estudo norte-americano⁷.

Entre as bactérias multirresistentes, as enterobactérias produtoras de ESBL são as mais frequentes em pacientes com cirrose e infecção. Essas bactérias são isoladas em mais de 30% dos casos de PBE¹³⁹ e a mortalidade é significativamente maior que quando outros germes estão envolvidos^{61,133}. A produção de ESBL está associada à resistência a vários tipos de antibióticos, incluindo cefalosporinas de terceira geração e monobactâmicos. Frequentemente essas bactérias são carreadoras de genes que codificam resistência a outros antibióticos como quinolonas, tetraciclinas e antifolatos¹⁴⁵. Além disso, a colonização por esses germes persiste em uma grande proporção de pacientes por muitos meses¹⁴⁶. Permanência hospitalar superior a duas semanas antes do diagnóstico de PBE, história prévia de PBE e uso de antibióticos nos 30 dias anteriores foram identificados como fatores de risco para a infecção do líquido ascítico por *E. coli* e *Klebsiella sp* produtoras de ESBL¹³³.

O local de aquisição da infecção está diretamente relacionado ao risco de infecção por bactérias multirresistentes^{1,7,127-129}. Tem sido observado que, à semelhança da população geral, pacientes cirróticos com infecções adquiridas na comunidade que apresentam história de hospitalização ou contato recente com o sistema de saúde também possuem elevado risco de infecções por bactérias resistentes¹²⁷. Dessa forma, tem sido sugerida uma nova classificação epidemiológica em três níveis quanto ao local de aquisição das infecções: comunitárias, nosocomiais e associadas aos cuidados de saúde¹²⁷. As infecções comunitárias são aquelas diagnosticadas nas primeiras 48 horas de internação em um paciente que não apresenta contato recente com o sistema de saúde, enquanto que as infecções nosocomiais são aquelas diagnosticadas após esse período. As infecções associadas aos cuidados de saúde são aquelas diagnosticadas nas primeiras 48 horas de hospitalização de um paciente que apresenta contato recente com o sistema de saúde. Considera-se contato recente com o sistema de saúde quando o paciente foi atendido em um hospital ou clínica de hemodiálise ou recebeu quimioterapia endovenosa nos 30 dias precedentes à infecção; quando foi hospitalizado por no mínimo dois dias ou foi submetido a cirurgia nos últimos três meses antes da infecção e quando se trata de paciente institucionalizado¹⁴⁷.

Bactérias multirresistentes são causadoras de aproximadamente 4% das infecções comunitárias, 14% das infecções associadas aos cuidados de saúde e 35% das infecções nosocomiais em pacientes com cirrose. O tratamento empírico com cefalosporinas de terceira geração é eficaz em 83% das infecções comunitárias, em 73% das infecções associadas aos cuidados de saúde e em somente 40% das infecções hospitalares¹. Uma mortalidade hospitalar de até 37% e de até 36% foram evidenciadas nas infecções nosocomiais e associadas aos cuidados de saúde, respectivamente¹²⁷.

Em relação à PBE, mais especificamente, as cefalosporinas de terceira geração são eficazes em 92,9% dos casos comunitários, 85,3% dos casos associados aos cuidados à saúde e em somente 69,7% dos casos nosocomiais na Europa¹²⁹. Na Ásia, enquanto na PBE comunitária a eficácia da terapia empírica é de aproximadamente 72,2%, na PBE nosocomial é de somente 37,5%¹³¹. A mortalidade em 30 dias associada à PBE nosocomial foi de 54,2% em estudo europeu¹²⁹ e de 58,7% em estudo asiático¹²⁸.

Fatores de risco associados à mortalidade nas infecções dos pacientes com cirrose têm sido investigados em vários países. Na Europa, a classe C do escore Child-Pugh, a ocorrência de sepse e a desnutrição proteica foram identificadas como fatores independentes para a mortalidade relacionada às infecções em geral¹²⁷, enquanto que a necessidade de troca do esquema antimicrobiano foi associada à mortalidade na PBE¹³⁶. Na Ásia, escore MELD elevado, infecção por bactéria produtora de ESBL, presença de carcinoma hepatocelular⁶¹, ocorrência de infecção nosocomial, presença insuficiência renal ou choque e resistência às cefalosporinas de terceira geração¹²⁸ estiveram relacionados à mortalidade na PBE.

1.6 Novas recomendações no tratamento das infecções na cirrose

O diagnóstico e o início do tratamento precoces são fundamentais no manejo das infecções nos pacientes com cirrose. O retardo no início da terapia ou a administração de terapia inadequada estão associados a aumento da mortalidade⁶⁵. A escolha da terapia empírica deve ser baseada no tipo, na gravidade, na origem da infecção e nos dados epidemiológicos sobre resistência bacteriana local³.

Em geral, as cefalosporinas de terceira geração continuam sendo a terapia preconizada para as infecções comunitárias^{3,148,149}. Entretanto, o tratamento empírico de infecções associadas aos cuidados de saúde e nosocomiais deve ser

guiado de acordo com os padrões epidemiológicos locais de resistência bacteriana^{3,6}. O local de aquisição está diretamente relacionado ao risco de infecção por bactéria multirresistente.

De forma geral, sugere-se, no manejo de pacientes com cirrose e infecção, a observação de cinco importantes princípios: (1) reconhecer os fatores de risco individuais para a infecção e para bactérias multirresistentes; (2) conhecer a epidemiologia local das infecções bacterianas; (3) tratar imediatamente e com cobertura suficiente; (4) selecionar o antibiótico ideal de acordo com a topografia e a origem da infecção; e (5) reavaliar a terapia em três dias¹⁵⁰.

Devido à alta frequência atual de germes multirresistentes, um grupo espanhol de estudiosos implementou em sua prática clínica um novo protocolo de tratamento empírico das infecções nos pacientes com cirrose, que consistiu fundamentalmente no uso de carbapenêmicos associados ou não a um glicopeptídeo nas infecções nosocomiais e nas infecções associadas à SIRS. Novas e semelhantes recomendações também começaram a ser feitas para o tratamento das infecções associadas aos cuidados à saúde em decorrência das evidências de semelhanças entre seus perfis microbiológicos⁶.

A Conferência Especial sobre Infecções Bacterianas da EASL³ sedimentou novas orientações para o tratamento empírico das infecções nos pacientes com cirrose, como pode ser visto a seguir na tabela 1.

Tabela 1 – Terapia antimicrobiana empírica recomendada nas infecções dos pacientes com cirrose conforme a origem da infecção*

	Comunitária	Associada aos cuidados de saúde	Nosocomial
PBE, empiema bacteriano espontâneo e bacteremia espontânea	Cefalosporina de terceira geração (cefotaxima ou ceftriaxone) ou amoxicilina-clavulanato	Tratar de acordo com a gravidade (tratar como nosocomial se sepse severa)	Piperacilina-tazobactam*** ou meropenem ± glicopeptídeo****
ITU	Não complicada: ciprofloxacino ou sulfametoxazol-trimetoprim** Se sepse: cefalosporina de terceira geração (cefotaxima ou ceftriaxone) ou amoxicilina-clavulanato	Tratar como infecção nosocomial	Não complicada: nitrofurantoína ou fosfomicina Se sepse: piperacilina-tazobactam*** ou meropenem ± glicopeptídeo****
Pneumonia	Amoxicilina-clavulanato ou ceftriaxone + macrolídeo ou levofloxacino ou moxifloxacino	Tratar como infecção nosocomial	Piperacilina-tazobactam*** ou meropenem ou ceftazidima associado a ciprofloxacino ± glicopeptídeo****
Celulite	Amoxicilina-clavulanato ou ceftriaxone + oxacilina	Tratar de acordo com a gravidade (tratar como nosocomial se sepse severa)	Meropenem ou ceftazidima associado a oxacilina ou glicopeptídeo****

** Não devem ser utilizados para o tratamento da ITU em pacientes em uso de terapia profilática com esses antimicrobianos

*** Não deve ser utilizado em áreas de alta prevalência de bactérias multirresistentes

**** Deve ser substituído por linezolida ou daptomicina em áreas de alta prevalência de VRE

*Adaptado de (3) e (151).

Nos pacientes com PBE, empiema bacteriano espontâneo e bacteremia espontânea adquiridos na comunidade, seguem sendo recomendadas as cefalosporinas de terceira geração (cefotaxima ou ceftriaxone) ou amoxicilina-clavulanato. No caso de essas infecções serem de origem hospitalar, recomenda-se o tratamento empírico com piperacilina-tazobactam ou meropenem associado ou não a um glicopeptídeo. Quando essas infecções forem associadas aos cuidados de saúde, devem ser tratadas de acordo com a gravidade da infecção (se sepse severa, utilizar o esquema preconizado para as infecções nosocomiais) e de acordo com a prevalência local de bactérias multirresistentes.

Nas infecções urinárias comunitárias, preconiza-se o uso de ciprofloxacino ou sulfametoxazol-trimetoprim quando não complicadas e cefalosporinas de terceira geração (cefotaxima ou ceftriaxone) ou amoxicilina-clavulanato na ocorrência de sepse. Quando de origem nosocomial, a ITU deve ser tratada com nitrofurantoína ou fosfomicina se não complicada ou com piperacilina-tazobactam ou meropenem associado ou não a um glicopeptídeo nos casos de sepse. A ITU associada aos cuidados de saúde deve ser tratada empiricamente como infecção nosocomial.

Outro aspecto importante é que, no tratamento das infecções urinárias não complicadas, não é recomendado o uso de quinolonas em pacientes submetidos à terapia profilática com norfloxacino ou em regiões com alta prevalência de bactérias resistentes às quinolonas na população geral⁶. Uma vez que a resistência cruzada entre quinolonas e sulfametoxazol-trimetoprim é um evento frequente, o último não constitui uma adequada alternativa às primeiras nos pacientes com cirrose².

A pneumonia comunitária deve ser tratada empiricamente com amoxicilina-clavulanato, ou ceftriaxone associado a um macrolídeo, ou levofloxacino, ou moxifloxacino, diferentemente dos casos nosocomiais, para os quais se recomenda piperacilina-tazobactam ou meropenem ou ceftazidima associado a ciprofloxacino, além de um glicopeptídeo nos pacientes em risco para MRSA (pneumonia associada à ventilação mecânica, terapia antimicrobiana prévia e portador nasal de MRSA). A pneumonia associada aos cuidados de saúde deve ser tratada empiricamente como infecção nosocomial.

Na celulite adquirida na comunidade, amoxicilina-clavulanato ou ceftriaxone associado à oxacilina e, nos casos adquiridos no hospital, meropenem ou ceftazidima associado a oxacilina ou glicopeptídeo. A celulite associada aos cuidados de saúde deve ser tratada de acordo com a gravidade da infecção (se

sepsis severa, utilizar o esquema preconizado para infecções nosocomiais) e de acordo com a prevalência local de bactérias multirresistentes.

Ressalta-se que piperacilina-tazobactam deve ser utilizado nas infecções nosocomiais em áreas de baixa prevalência de bactérias multirresistentes, enquanto que carbapenêmicos devem ser utilizados quando da necessidade de cobertura de bactérias produtoras de ESBL. Ainda, os glicopeptídeos vancomicina e teicoplanina devem ser prescritos em áreas de alta prevalência de MRSA e enterococos suscetíveis à vancomicina³. A linezolida ou a daptomicina deve substituir o glicopeptídeo em áreas de alta prevalência de VRE¹⁵¹.

Conforme exposto anteriormente, diversos estudos demonstram a existência de um novo padrão bacteriano em vários hospitais de países na Europa, Ásia e Estados Unidos. Tendo em vista o prognóstico reservado que apresentam os pacientes com cirrose e infecção quando se inicia antibioticoterapia empírica de forma inadequada, entendemos de fundamental importância o conhecimento do perfil microbiológico em um hospital do nosso meio.

2 JUSTIFICATIVA

Pacientes com diagnóstico de cirrose apresentam predisposição aumentada às infecções, as quais se associam à significativa morbimortalidade, sendo atualmente consideradas fator prognóstico para esses indivíduos.

Devido aos relatos recentes na literatura que apontam para a emergência de cepas multirresistentes nas infecções entre pacientes com cirrose e às suas graves consequências, como falha de tratamentos e aumento da mortalidade, é necessária a avaliação do perfil de resistência bacteriana local, para que se possam oferecer terapias antimicrobianas eficazes em eliminar os patógenos causadores dessas afecções.

3 OBJETIVOS

Primário:

- Avaliar o perfil de resistência aos antimicrobianos das bactérias isoladas em materiais biológicos provenientes de pacientes com e sem diagnóstico de cirrose internados em um hospital terciário de referência.

Secundários:

- Avaliar as características demográficas e clínicas dos pacientes internados com e sem cirrose.

- Identificar as bactérias mais frequentemente isoladas nas amostras de pacientes internados com e sem cirrose.

- Avaliar a frequência das principais bactérias multirresistentes isoladas nas amostras de pacientes internados com cirrose conforme o material biológico.

- Avaliar a frequência de bactérias multirresistentes isoladas nas amostras de pacientes internados com cirrose e na população total conforme os setores de emergência, enfermaria e UTI.

- Avaliar a resistência às cefalosporinas de terceira geração dos isolados bacterianos obtidos entre os pacientes com cirrose e na população total.

- Avaliar a resistência às cefalosporinas de terceira geração dos isolados bacterianos obtidos entre os pacientes com cirrose conforme o material biológico.

4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fernandez J, Acevedo J, Castro M, Garcia O, Rodriguez de Lope C, Roca D, et al. Prevalence and risk factors of infections by multiresistant bacteria in cirrhosis: a prospective study. *Hepatology*. 2012;55(5):1551-61.
2. Fernandez J, Navasa M, Gomez J, Colmenero J, Vila J, Arroyo V, et al. Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology*. 2002;35(1):140-8.
3. Jalan R, Fernandez J, Wiest R, Schnabl B, Moreau R, Angeli P, et al. Bacterial infections in cirrhosis: a position statement based on the EASL Special Conference 2013. *J Hepatol*. 2014;60(6):1310-24.
4. Singal AK, Salameh H, Kamath PS. Prevalence and in-hospital mortality trends of infections among patients with cirrhosis: a nationwide study of hospitalised patients in the United States. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40(1):105-12.
5. Arvaniti V, D'Amico G, Fede G, Manousou P, Tsochatzis E, Pleguezuelo M, et al. Infections in patients with cirrhosis increase mortality four-fold and should be used in determining prognosis. *Gastroenterology*. 2010;139(4):1246-56.
6. Fernandez J, Gustot T. Management of bacterial infections in cirrhosis. *J Hepatol*. 2012;56(Suppl 1):S1-12.
7. Tandon P, Delisle A, Topal JE, Garcia-Tsao G. High prevalence of antibiotic resistant bacterial infections among patients with cirrhosis at a US liver center. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(11):1291-8.
8. Ghassemi S, Garcia-Tsao G. Prevention and treatment of infections in patients with cirrhosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2007;21(1):77-93.
9. Johnson DH, Cunha BA. Infections in cirrhosis. *Infect Dis Clin North Am*. 2001;15(2):363-71.
10. Mattos AA, Coral GP, Menti E, Valiatti F, Kraemer C. Infecção bacteriana no paciente cirrótico. *Arq Gastroenterol*. 2003;40(1):11-5.
11. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol*. 2006;44(1):217-31.
12. Deschenes M, Villeneuve J. Risk factors for the development of bacterial infections in hospitalized patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 1999;94(8):2193-7.
13. Goulis J, Armonis A, Patch D, Sabin C, Greenslade L, Burroughs AK. Bacterial infection is independently associated with failure to control bleeding in cirrhotic patients with gastrointestinal hemorrhage. *Hepatology*. 1998;27(5):1207-12.

14. Vivas S, Rodriguez M, Palacio MA, Linares A, Alonso JL, Rodrigo L. Presence of bacterial infection in bleeding cirrhotic patients is independently associated with early mortality and failure to control bleeding. *Dig Dis Sci*. 2001;46(12):2752-7.
15. Hou MC, Lin HC, Liu TT, Kuo BI, Lee FY, Chang FY, et al. Antibiotic prophylaxis after endoscopic therapy prevents rebleeding in acute variceal hemorrhage: a randomized trial. *Hepatology*. 2004;39(3):746-53.
16. Bernard B, Cadranet JF, Valla D, Escolano S, Jarlier V, Opolon P. Prognostic significance of bacterial infection in bleeding cirrhotic patients: a prospective study. *Gastroenterology*. 1995;108(6):1828-34.
17. Barreto R, Fagundes C, Guevara M, Sola E, Pereira G, Rodriguez E, et al. Type-1 hepatorenal syndrome associated with infections in cirrhosis: natural history, outcome of kidney function, and survival. *Hepatology*. 2014;59(4):1505-13.
18. Rodriguez E, Elia C, Sola E, Barreto R, Graupera I, Andrealli A, et al. Terlipressin and albumin for type-1 hepatorenal syndrome associated with sepsis. *J Hepatology*. 2014;60(5):955–61.
19. Moreau R, Jalan R, Gines P, Pavesi M, Angeli P, Cordoba J, et al. CANONIC Study Investigators of the EASL–CLIF Consortium. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology*. 2013;144(7):1426–37.
20. Pleguezuelo M, Benitez JM, Jurado J, Montero JL, De la Mata M. Diagnosis and management of bacterial infections in decompensated cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2013;5(1):16-25.
21. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. 1992. *Chest*. 2009;136(Suppl 5):e28.
22. Wong F, Bernardi M, Balk R, Christman B, Moreau R, Garcia-Tsao G, et al. Sepsis in cirrhosis: report on the 7th meeting on the International Ascites Club. *Gut*. 2005;54(5):718–25.
23. Tandon P, Garcia-Tsao G. Bacterial Infections, sepsis, and multiorgan failure in cirrhosis. *Semin Liver Dis*. 2008;28(1):26-42.
24. Le Moine O, Marchant A, De Groote D, Azar C, Goldman M, Deviere J. Role of defective monocyte interleukin-10 release in tumor necrosis factor-alpha overproduction in alcoholics cirrhosis. *Hepatology*. 1995;22(5):1436–9.
25. Kim BI, Kim HJ, Park JH, Park DI, Cho YK, Sohn CI, et al. Increased intestinal permeability as a predictor of bacterial infections in patients with decompensated liver cirrhosis and hemorrhage. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011;26(3):550–7.
26. Thabut D, Massard J, Gangloff A, Carbonell N, Francoz C, Nguyen-Khac E, et al. Model for end-stage liver disease score and systemic inflammatory response are

major prognostic factors in patients with cirrhosis and acute functional renal failure. *Hepatology*. 2007;46(6):1872–82.

27. Cazzaniga M, Dionigi E, Gobbo G, Fioretti A, Monti V, Salerno F. The systemic inflammatory response syndrome in cirrhotic patients: relationship with their in-hospital outcome. *J Hepatol*. 2009;51(3):475–82.

28. Castelli GP, Pognani C, Meisner M, Stuani A, Bellomi D, Sgarbi L. Procalcitonin and C-reactive protein during systemic inflammatory response syndrome, sepsis and organ dysfunction. *Crit Care*. 2004;8(4):R234–42.

29. Chauveau P, Level C, Lasseur C, Bonarek H, Peuchant E, Montaudon D, et al. C-reactive protein and procalcitonin as markers of mortality in hemodialysis patients: a 2-year prospective study. *J Ren Nutr*. 2003;13(2):137–43.

30. Bota DP, van Nuffelen M, Zakariah AH, Vincent JL. Serum level of C-reactive protein and procalcitonin in critically ill patients with cirrhosis of the liver. *J Lab Clin Med*. 2005;146(6):347–51.

31. Marquez M, Fernandez-Gutierrez C, Montes-de-Oca M, Blanco MJ, Brun F, Rodriguez-Ramos C, et al. Chronic antigenic stimuli as a possible explanation for the immunodepression caused by liver cirrhosis. *Clin Exp Immunol*. 2009;158(2):219–29.

32. Tilg H, Wilmer A, Vogel W, Herold M, Nolchen B, Judmaier G, et al. Serum levels of cytokines in chronic liver disease. *Gastroenterology*. 1992;103(1):264–74.

33. Campillo B, Sherman E, Richardet JP, Bories PN. Serum leptin levels in alcoholic liver cirrhosis: relationship with gender, nutritional status, liver function and energy metabolism. *Eur J Clin Nutrition*. 2001;55(11):980–8.

34. Cervoni JP, Thevenot T, Weil D, Muel M, Barbot O, Sheppard F, et al. C-reactive protein predicts short-term mortality in patients with cirrhosis. *J Hepatol*. 2012;56(6):1299–304.

35. Papp M, Vitalis Z, Altorjay I, Tornai I, Udvardy M, Harsfalvi J, et al. Acute phase proteins in the diagnosis and prediction of cirrhosis associated bacterial infection. *Liver Int*. 2012;32(4):603–11.

36. Park WB, Lee K, Lee CS, Jang HC, Kim HB, Lee HS, et al. Production of C-reactive protein in *Escherichia coli*-infected patients with liver dysfunction due to liver cirrhosis. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2005;51(4):227–30.

37. Cirera I, Bauer TM, Navasa M, Vila J, Grande L, Taura P, et al. Bacterial translocation of enteric organisms in patients with cirrhosis. *J Hepatol*. 2001;34(1):32–7.

38. Tsiakalos A, Karatzaferis A, Ziakas P, Hatzis G. Acute phase protein as indicators of bacterial infection in patients with cirrhosis. *Liver Int*. 2009;29(10):1538–42.

39. Li CH, Yang RB, Pang JH, Chang SS, Lin CC, Chen CH, et al. Procalcitonin as a biomarker for bacterial infection in patients with liver cirrhosis in the emergency department. *Acad Emerg Med*. 2011;18(2):121–6.
40. Lin ZY, Chuang WL, Dai CY, Yu ML, Chen SC, Hsieh MY, et al. Clinical application of C-reactive protein measurement in the detection of bacterial infection in patients with liver cirrhosis. *Kaohsiung J Med Sci*. 2002;18(3):121–6.
41. Viallon A, Zeni F, Pouzet V, Lambert C, Quenet S, Aubert G, et al. Serum and ascitic procalcitonin levels in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis: diagnostic value and relationship to pro-inflammatory cytokines. *Intensive Care Med*. 2000;26(8):1082–8.
42. Gustot T, Durand F, Lebrech D, Vincent JL, Moreau R. Severe sepsis in cirrhosis. *Hepatology*. 2009;50(6):2022–33.
43. Foreman MG, Mannino DM, Moss M. Cirrhosis as a risk factor for sepsis and death: analysis of the National Hospital Discharge Survey. *Chest*. 2003;124(3):1016–20.
44. Plessier A, Denninger MH, Consigny Y, Pessione F, Francoz C, Durand F, et al. Coagulation disorders in patients with cirrhosis and severe sepsis. *Liver Int*. 2003;23(6):440–8.
45. Galbois A, Aegerter P, Martel-Samb P, Housset C, Thabut D, Offenstadt G, et al. College des Utilisateurs des Bases des donnees en Reanimation (CUB-Rea) Group. Improved prognosis of septic shock in patients with cirrhosis: a multicenter study. *Crit Care Med*. 2014;42(7):1666–75.
46. Arabi YM, Dara SI, Memish Z, Abdulkareem A, Tamim HM, Al-Shirawi N, et al. Cooperative Antimicrobial Therapy of Septic Shock (CATSS) Database Research Group. Antimicrobial therapeutic determinants of outcomes from septic shock among patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2012;56(6):2305–15.
47. Wiest R, Rath HC. Gastrointestinal disorders of the critically ill. Bacterial translocation in the gut. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2003;17(3):397–425.
48. Wiest R, Garcia-Tsao G. Bacterial translocation (BT) in cirrhosis. *Hepatology*. 2005;41(3):422–33.
49. Wiest R, Krag A, Gerbes A. Spontaneous bacterial peritonitis: recent guidelines and beyond. *Gut*. 2012;61(2):297–310.
50. Gines P, Rimola A, Planas R, Vargas V, Marco F, Almela M, et al. Norfloxacin prevents spontaneous bacterial peritonitis recurrence in cirrhosis: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatology*. 1990;12(4 Pt 1):716–24.
51. Runyon BA, Borzio M, Young S, Squier SU, Guarner C, Runyon MA. Effect of selective bowel decontamination with norfloxacin on spontaneous bacterial peritonitis, translocation, and survival in an animal model of cirrhosis. *Hepatology*. 1995;21(6):1719–24.

52. Guarner C, Runyon BA, Heck M, Young S, Sheikh MY. Effect of long-term trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis on ascites formation, bacterial translocation, spontaneous bacterial peritonitis, and survival in cirrhotic rats. *Dig Dis Sci.* 1999;44(10):1957-62.
53. Astdali G, Strosselli E. Peroral biopsy of the intestinal mucosa in hepatic cirrhosis. *Am J Dig Dis.* 1960;5:603-12.
54. Norman DA, Atkins JM, Seelig LL Jr, Gomez-Sanchez C, Krejs GJ. Water and electrolyte movement and mucosal morphology in the jejunum of patients with portal hypertension. *Gastroenterology.* 1980;79(4):707-15.
55. Misra V, Misra S, Dwivedi M, Gupta S. Histomorphometric study of portal hypertensive enteropathy. *Am J Clin Pathol.* 1997;108(6):652-7.
56. Iwao T, Toyonaga A, Ikegami M, Oho K, Sumino M, Sakaki M, et al. Effects of vasopressin and nicardipine on hemodynamics and liver function in patients with cirrhosis: comparison with vasopressin alone. *J Hepatol.* 1993;19(3):345-52.
57. Bonnel AR, Bunchorntavakul C, Reddy KR. Immune dysfunction and infections in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9(9):727-38.
58. Appenrodt B, Grunhage F, Gentemann MG, Thyssen L, Sauerbruch T, Lammert F. Nucleotide-binding oligomerization domain containing 2 (NOD2) variants are genetic risk factors for death and spontaneous bacterial peritonitis in liver cirrhosis. *Hepatology.* 2010;51(4):1327-33.
59. Nischalke HD, Berger C, Aldenhoff K, Thyssen L, Gentemann M, Grunhage F, et al. Toll-like receptor (TLR) 2 promotor and intron 2 polymorphisms are associated with increased risk for spontaneous bacterial peritonitis in liver cirrhosis. *J Hepatol.* 2011;55(5):1010-6.
60. Garcia-Tsao G. Bacterial infections in cirrhosis: treatment and prophylaxis. *J Hepatol.* 2005;42(Suppl 1):S85-92.
61. Heo J, Seo YS, Yim HJ, Hahn T, Park SH, Ahn SH, et al. Clinical features and prognosis of spontaneous bacterial peritonitis in Korean patients with liver cirrhosis: a multicenter retrospective study. *Gut Liver.* 2009;3(3):197-204.
62. Rimola A, Garcia-Tsao G, Navasa M, Piddock LJ, Planas R, Bernard B, et al. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. International Ascites Club. *J Hepatol.* 2000;32(1):142-53.
63. Coral G, Mattos AA, Damo DF, Viegas AC. Prevalência e prognóstico da peritonite bacteriana espontânea. Experiência em pacientes internados em um hospital geral de Porto Alegre, RS, Brasil (1991-2000). *Arq Gastroenterol.* 2002;39(3):158-62.
64. Chinnock B, Afarian H, Minnigan H, Butler J, Hendey GW. Physician clinical impression does not rule out spontaneous bacterial peritonitis in patients undergoing emergency department paracentesis. *Ann Emerg Med.* 2008;52(3):268-73.

65. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol*. 2010;53(3):397-417.
66. Runyon BA. AASLD Practice Guidelines Committee. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update. *Hepatology*. 2009;49(6):2087-107.
67. Runyon BA, Canawati HN, Akriviadis EA. Optimization of ascitic fluid culture technique. *Gastroenterology*. 1988;95(5):1351-5.
68. Mattos AA. Peritonite bacteriana espontânea: estudo comparativo de três técnicas no diagnóstico bacteriológico. *GED Gastroenterol Endosc Dig*. 1994;13(4):145-52.
69. Sort P, Navasa M, Arroyo V, Aldeguer X, Planas R, Ruiz-del-Arbol L, et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med*. 1999;341(6):403-9.
70. Garcia-Martinez R, Caraceni P, Bernardi M, Gines P, Arroyo V, Jalan R. Albumin: pathophysiologic basis of its role in the treatment of cirrhosis and its complications. *Hepatology*. 2013;58(5):1836-46.
71. Bortoluzzi A, Ceolotto G, Gola E, Sticca A, Bova S, Morando F, et al. Positive cardiac inotropic effect of albumin infusion in rodents with cirrhosis and ascites: molecular mechanisms. *Hepatology*. 2013;57(1):266-76.
72. Coral GP, Mattos AA. Renal impairment after spontaneous bacterial peritonitis: incidence and prognosis. *Can J Gastroenterol*. 2003;17(3):187-90.
73. Mattos AA. Tratamento da peritonite bacteriana espontânea. Estudo retrospectivo. *GED Gastroenterol Endosc Dig*. 1996;15(6):201-6.
74. Mattos AA, Buffe F, Mastalir ET, Silva DN. Sobrevida hospitalar dos pacientes cirróticos com bacterioascite. *GED Gastroenterol Endosc Dig*. 2000;19(3):117-20.
75. Soriano G, Castellote J, Alvarez C, Girbau A, Gordillo J, Baliellas C, et al. Secondary bacterial peritonitis in cirrhosis: a retrospective study of clinical and analytical characteristics, diagnosis and management. *J Hepatol*. 2010;52(1):39-44.
76. Wu SS, Lin OS, Chen YY, Hwang KL, Soon MS, Keeffe EB. Ascitic fluid carcinoembryonic antigen and alkaline phosphatase levels for the differentiation of primary from secondary bacterial peritonitis with intestinal perforation. *J Hepatol*. 2001;34(2):215-21.
77. Wiest R, Schoelmerich J. Secondary peritonitis in cirrhosis: "oil in fire". *J Hepatol*. 2010;52(1):7-9.
78. Garcia-Tsao G. Current management of the complications of cirrhosis and portal hypertension: variceal hemorrhage, ascites, and spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology*. 2001;120(3):726-48.

79. Bernard B, Grange JD, Khac EM, Amiot X, Opolon P, Poynard T. Antibiotic prophylaxis for the prevention of bacterial infections in cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. *Hepatology*. 1999;29(6):1655-1661.
80. Soares-Weiser K, Brezis M, Tur-Kaspa R, Leibovici L. Antibiotic prophylaxis for cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;9:CD002907.
81. Chavez-Tapia NC, Barrientos-Gutierrez T, Tellez-Avila F, Soares-Weiser K, Mendez-Sanchez N, Gluud C, et al. Meta-analysis: antibiotic prophylaxis for cirrhotic patients with upper gastrointestinal bleeding – an updated Cochrane review. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34(5):509-18.
82. Fernandez J, Ruiz del Arbol L, Gomez C, Durandez R, Serradilla R, Guarner C, et al. Norfloxacin vs ceftriaxone in the prophylaxis of infections in patients with advanced cirrhosis and hemorrhage. *Gastroenterology*. 2006;131(4):1049-56.
83. Novella M, Sola R, Soriano G, Andreu M, Gana J, Ortiz J, et al. Continuous versus inpatient prophylaxis of the first episode of spontaneous bacterial peritonitis with norfloxacin. *Hepatology*. 1997;25(3):532-6.
84. Fernandez J, Navasa M, Planas R, Montoliu S, Monfort D, Soriano G, et al. Primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis delays hepatorenal syndrome and improves survival in cirrhosis. *Gastroenterology*. 2007;133(3):818-24.
85. Kalambokis GN, Mouzaki A, Rodi M, Tsianos EV. Rifaximin for the prevention of spontaneous bacterial peritonitis. *World J Gastroenterol*. 2012;18(14):1700-2.
86. Vlachogiannakos J, Viazis N, Vasianopoulou P, Vafiadis-Zouboulis I, Karamanolis DG, Ladas SD. Long-term administration of rifaximin improves the prognosis of patients with alcohol-related decompensated cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013;28(3):450-5.
87. Hanouneh MA, Hanouneh IA, Hashash JG, Law R, Esfeh JM, Lopez R, et al. The role of rifaximin in the primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis in patients with liver cirrhosis. *J Clin Gastroenterol*. 2012;46(8):709-15.
88. Johnstone J, Nerenberg K, Loeb M. Meta-analysis: proton pump inhibitor use and the risk of community-acquired pneumonia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;31(11):1165-77.
89. Dial MS. Proton pump inhibitor use and enteric infections. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(Suppl 2):S10-6.
90. Canani RB, Terrin G. Gastric acidity inhibitors and the risk of intestinal infections. *Curr Opin Gastroenterol*. 2010;26(1):31-5.
91. Lombardo L, Foti M, Ruggia O, Chiecchio A. Increased incidence of small intestinal bacterial overgrowth during proton pump inhibitor therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8(6):504-8.

92. Scaringi L, Cornacchione P, Fettucciari K, Rosati E, Rossi R, Marconi P, et al. Activity inhibition of cytolytic lymphocytes by omeprazole. *Scand J Immunol.* 1996;44(3):204-14.
93. Zedtwitz-Liebenstein K, Wenisch C, Patruta S, Parschalk B, Daxbock F, Graninger W. Omeprazole treatment diminishes intra- and extracellular neutrophil reactive oxygen production and bactericidal activity. *Crit Care Med.* 2002;30(5):1118-22.
94. Aybay C, Imir T, Okur H. The effect of omeprazole on human natural killer cell activity. *Gen Pharmacol.* 1995;26(6):1413-8.
95. Trikudanathan G, Israel J, Cappa J, O'Sullivan DM. Association between proton pump inhibitors and spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients - a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract.* 2011;65(6):674-8.
96. Goel GA, Deshpande A, Lopez R, Hall GS, van Duin D, Carey WD. Increased rate of spontaneous bacterial peritonitis among cirrhotic patients receiving pharmacologic acid suppression. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10(4):422-7.
97. Deshpande A, Pasupuleti V, Thota P, Pant C, Mapara S, Hassan S, et al. Acid-suppressive therapy is associated with spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients: a meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013;28(2):235-42.
98. Merli M, Lucidi C, Di Gregorio V, Giannelli V, Giusto M, Ceccarelli G, et al. The chronic use of beta-blockers and proton pump inhibitors may affect the rate of bacterial infections in cirrhosis. *Liver Int.* 2014 May 17. doi: 10.1111/liv.12593. [Epub ahead of print]
99. Perez-Paramo M, Munoz J, Albillos A, Freile I, Portero F, Santos M, et al. Effect of propranolol on the factors promoting bacterial translocation in cirrhotic rats with ascites. *Hepatology.* 2000;31(1):43-8.
100. Senzolo M, Cholongitas E, Burra P, Leandro G, Thalheimer U, Patch D, et al. Beta-blockers protect against spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients: a meta-analysis. *Liver Int.* 2009;29(8):1189-93.
101. Mandorfer M, Bota S, Schwabl P, Bucsecs T, Pfisterer N, Kruzik M, et al. Nonselective β -blockers increase risk for hepatorenal syndrome and death in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology.* 2014;146(7):1680-90.
102. Borzio M, Salerno F, Piantoni L, Cazzaniga M, Angeli P, Bissoli F, et al. Bacterial infection in patients with advanced cirrhosis: a multicentre prospective study. *Dig Liver Dis.* 2001;33(1):41-8.
103. Fasolato S, Angeli P, Dallagnese L, Maresio G, Zola E, Mazza E, et al. Renal failure and bacterial infections in patients with cirrhosis: epidemiology and clinical features. *Hepatology.* 2007;45(1):223-9.

104. Cadranel JF, Denis J, Pauwels A, Barbare JC, Eugene C, di Martino V, et al. Prevalence and risk factors of bacteriuria in cirrhotic patients: a prospective case-control multicenter study in 244 patients. *J Hepatol.* 1999;31(3):464–8.
105. Reuken PA, Stallmach A, Bruns T. Mortality after urinary tract infections in patients with advanced cirrhosis - Relevance of acute kidney injury and comorbidities. *Liver Int.* 2013;33(2):220-30.
106. Bercoff E, Dechelotte P, Weber J, Morcamp D, Denis P, Bourreille J. Urinary tract infection in cirrhotic patients, an urodynamic explanation. *Lancet.* 1985;1(8435):987.
107. Rabinovitz M, Prieto M, Gavaler JS, Van Thiel DH. Bacteriuria in patients with cirrhosis. *J Hepatol.* 1992;16(1-2):73–6.
108. Amato A, Precone D, Carannante N, Brancaccio G, Stornaiuolo G, Galante D, et al. Prevalence and risk factors for bacteriuria in patients with cirrhosis. *Infez Med.* 2005;13(2):103–8.
109. Navasa M, Rodes J. Bacterial infections in cirrhosis. *Liver Int.* 2004;24(4):277–80.
110. Yang YY, Lin HC. Bacterial infections in patients with cirrhosis. *J Chin Med Assoc.* 2005;68(10):447–51.
111. Falguera M, Trujillano J, Caro S, Menendez R, Carratala J, Ruiz-Gonzalez A, et al. NAC-CALIDAD (Proyecto Integrado de Investigacion de la Sociedad Espanola de Patologia del Aparato Respiratorio sobre Infecciones Respiratorias de Vias Bajas) Study Group. A prediction rule for estimating the risk of bacteremia in patients with community acquired pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2009;49(3):409–16.
112. Mellencamp MA, Preheim LC. Pneumococcal pneumonia in a rat model of cirrhosis: effects of cirrhosis on pulmonary defense mechanisms against *Streptococcus pneumoniae*. *J Infect Dis.* 1991;163(1):102-8.
113. Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A, Bass JB, Broughton WA, Campbell GD, et al. American Thoracic Society. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(7):1730–54.
114. Mehta G, Rothstein KD. Health maintenance issues in cirrhosis. *Med Clin North Am.* 2009;93(4):901–15.
115. Liu BM, Chung KJ, Chen CH, Kung CT, Ko SF, Liu PP, et al. Risk factors for the outcome of cirrhotic patients with soft tissue infections. *J Clin Gastroenterol.* 2008;42(3):312–6.
116. Pereira G, Guevara M, Fagundes C, Sola E, Rodriguez E, Fernandez J, et al. Renal failure and hyponatremia in patients with cirrhosis and skin and soft tissue infection. A retrospective study. *J Hepatol.* 2012;56(5):1040-6.

117. Rongey C, Lim NH, Runyon BA. Cellulitis in patients with cirrhosis and edema: an under-recognized complication currently more common than spontaneous bacterial peritonitis. *The Open Gastroenterol Journal*. 2008;2:24–7.
118. Lee CC, Chi CH, Lee NY, Lee HC, Chen CL, Chen PL, et al. Necrotizing fasciitis in patients with liver cirrhosis: predominance of monomicrobial Gram-negative bacillary infections. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2008;62(2):219–25.
119. Cheng NC, Tai HC, Tang YB, Chang SC, Wang JT. Necrotising fasciitis: clinical features in patients with liver cirrhosis. *Br J Plast Surg*. 2005;58(5):702–7.
120. Leber B, Spindelboeck W, Stadlbauer V. Infectious complications of acute and chronic liver disease. *Semin Respir Crit Care Med*. 2012;33(1):80–95.
121. Thulstrup AM, Sorensen HT, Schonheyder HC, Moller JK, Tage-Jensen U. Population-based study of the risk and short-term prognosis for bacteremia in patients with liver cirrhosis. *Clin Infect Dis*. 2000;31(6):1357–61.
122. Grandal N, Hubick B, Bonde J, Thomsen AC. The prognostic significance of bacteraemia in hepatic cirrhosis. *Liver*. 1987;7(3):138-41.
123. Wyke RJ. Bacterial infections complicating liver disease. *Baillieres Clin Gastroenterol*. 1989;3(1):187-210.
124. Linderoth G, Jepsen P, Schonheyder HC, Johnsen SP, Sorensen HT. Short-term prognosis of community-acquired bacteremia in patients with liver cirrhosis or alcoholism: a population-based cohort study. *Alcohol Clin Exp Res*. 2006;30(4):636–41.
125. Bartoletti M, Giannella M, Caraceni P, Domenicali M, Ambretti S, Tedeschi S, et al. Epidemiology and outcomes of bloodstream infection in patients with cirrhosis. *J Hepatol*. 2014;61(1):51-8.
126. Guevara M, Terra C, Nazar A, Sola E, Fernandez J, Pavesi M, et al. Albumin for bacterial infections other than spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis. A randomized, controlled study. *J Hepatol*. 2012;57(4):759–65.
127. Merli M, Lucidi C, Giannelli V, Giusto M, Riggio O, Falcone M, et al. Cirrhotic patients are at risk for health care-associated bacterial infections. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8(11):979-85.
128. Cheong HS, Kang CI, Lee JA, Moon SY, Joung MK, Chung DR, et al. Clinical significance and outcome of nosocomial acquisition of spontaneous bacterial peritonitis in patients with liver cirrhosis. *Clin Infect Dis*. 2009;48(9):1230-6.
129. Ariza X, Castellote J, Lora-Tamayo J, Girbau A, Salord S, Rota R, et al. Risk factors for resistance to ceftriaxone and its impact on mortality in community, health care and nosocomial spontaneous bacterial peritonitis. *J Hepatol*. 2012;56(4):825-32.
130. Angeloni S, Leboffe C, Parente A, Venditti M, Giordano A, Merli M, et al. Efficacy of current guidelines for the treatment of spontaneous bacterial peritonitis in the clinical practice. *World J Gastroenterol*. 2008;14(17):2757-62.

131. Song JY, Jung SJ, Park CW, Sohn JW, Kim WJ, Kim MJ, et al. Prognostic significance of infection acquisition sites in spontaneous bacterial peritonitis: nosocomial versus community acquired. *J Korean Med Sci.* 2006;21(4):666–71.
132. Cereto F, Herranz X, Moreno E, Andreu A, Vergara M, Fontanals D, et al. Role of host and bacterial virulence factors in *Escherichia coli* spontaneous bacterial peritonitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2008;20(9):924–9.
133. Song KH, Jeon JH, Park WB, Park SW, Kim HB, Oh MD, et al. Clinical outcomes of spontaneous bacterial peritonitis due to extended spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species: a retrospective matched case-control study. *BMC Infect Dis.* 2009;9:41–6.
134. Yakar T, Guçlu M, Serin E, Aliskan H, Husamettin E. A recent evaluation of empirical cephalosporin treatment and antibiotic resistance of changing bacterial profiles in spontaneous bacterial peritonitis. *Dig Dis Sci.* 2009;55(4):1149–54.
135. Piroth L, Pechinot A, Minello A, Jaulhac B, Patry I, Hadou T, et al. Bacterial epidemiology and antimicrobial resistance in ascitic fluid: a 2-year retrospective study. *Scand J Infect Dis.* 2009;41(11-12):847-51.
136. Umgelter A, Reindl W, Miedaner M, Schmid RM, Huber W. Failure of current antibiotic first-line regimens and mortality in hospitalized patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Infection.* 2009;37(1):2–8.
137. Sheikhabaei S, Abdollahi A, Hafezi-Nejad N, Zare E. Patterns of antimicrobial resistance in the causative organisms of spontaneous bacterial peritonitis: a single centre, six-year experience of 1981 samples. *Int J Hepatol.* 2014;2014:917856.
138. Baijal R, Amarapurkar D, Praveen Kumar HR, Kulkarni S, Shah N, Doshi S, et al. A multicenter prospective study of infections related morbidity and mortality in cirrhosis of liver. *Indian J Gastroenterol.* 2014;33(4):336-42.
139. Bhat G, Vandana KE, Bhatia S, Suvarna D, Pai CG. Spontaneous ascitic fluid infection in liver cirrhosis: bacteriological profile and response to antibiotic therapy. *Indian J Gastroenterol.* 2013;32(5):297-301.
140. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18(3):268–81.
141. Aparicio JR, Such J, Pascual S, Arroyo A, Plazas J, Girona E, et al. Development of QR strains of *Escherichia coli* in stools of patients with cirrhosis undergoing norfloxacin prophylaxis: clinical consequences. *J Hepatol.* 1999;31(2):277-83.
142. Falagas ME, Karageorgopoulos DE. Extended-spectrum beta-lactamase producing organisms. *J Hosp Infect.* 2009;73(4):345-54.
143. Stein GE. Antimicrobial resistance in the hospital setting: impact, trends, and infection control measures. *Pharmacotherapy.* 2005;25(10 Pt 2):44S-54S.

144. Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, Mohapatra S, Casellas JM, Goossens H, et al. International prospective study of *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: implications of Extended-spectrum b-lactamase production in nosocomial infections. *Ann Intern Med.* 2004;140(1):26-32.
145. Pitout JD, Laupland KB. Extended-spectrum beta-lactamase producing Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern. *Lancet Infect Dis.* 2008;8(3):159-66.
146. Tangden T, Cars O, Melhus A, Lowdin E. Foreign travel is a major risk factor for colonization with *Escherichia coli* producing CTX-M-type extended-spectrum beta-lactamases: a prospective study with Swedish volunteers. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(9):3564-8.
147. Friedman ND, Kaye KS, Stout JE, McGarry SA, Trivette SL, Briggs JP, et al. Health care associated bloodstream infections in adults: a reason to change the accepted definition of community-acquired infections. *Ann Intern Med.* 2002;137(10):791–7.
148. Runyon BA. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Practice Guideline. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis 2012. *Hepatology.* 2013;57(4):1651–3.
149. Fernandez J, Arroyo V. Bacterial infections in cirrhosis – a growing problem with significant implications. *Clin Liver Dis.* 2013;2(3):102–5.
150. Bruns T, Zimmermann HW, Stallmach A. Risk factors and outcome of bacterial infections in cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2014;20(10):2542-54.
151. Fernandez J, Arroyo V. Bacterial infections in cirrhosis: a growing problem with significant implications. *Clin Liver Dis.* 2013;2:102-5.

5 ARTIGO

(Elaborado segundo as normas de publicação da revista *Liver International*)

Prevalência de resistência bacteriana em isolados de pacientes hospitalizados com cirrose no sul do Brasil: um novo desafio

Título resumido: Resistência bacteriana em pacientes com cirrose

Ane Micheli Costabeber¹, Angelo Alves de Mattos², Teresa Cristina Teixeira Sukiennik³

1 Médica Gastroenterologista, Mestranda do Curso de Pós-Graduação em Medicina: Hepatologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA).

2 Professor Titular da Disciplina de Gastroenterologia e do Curso de Pós-Graduação em Medicina: Hepatologia da UFCSPA.

3 Médica Infectologista, Coordenadora do Serviço de Controle de Infecção Hospitalar da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre.

Dados para correspondência:

Ane Micheli Costabeber

Av. Osvaldo Aranha, 540/506. CEP 90035-190. Porto Alegre / RS.

Telefone: (55 51) 9660 9121

Email: anemicheli@yahoo.com.br

RESUMO

Introdução: Um aumento na frequência de infecções por bactérias multirresistentes tem sido descrito em pacientes hospitalizados. **Objetivo:** Avaliar o perfil de resistência bacteriana em materiais biológicos de pacientes com e sem diagnóstico de cirrose. **Métodos:** Trata-se de um estudo retrospectivo observacional. Foi avaliada a suscetibilidade aos antimicrobianos de isolados bacterianos provenientes de pacientes com e sem cirrose internados em emergência, enfermaria e unidade de terapia intensiva (UTI). Foram avaliados quanto à multirresistência 4505 isolados no sangue, secreções respiratórias, urina, ascite e coleções abdominais de 2180 pacientes. **Resultados:** Apresentavam diagnóstico de cirrose 251 pacientes (idade média $57,6 \pm 11$ anos, 61,8% do sexo masculino, 47,8% com infecção pelo vírus da hepatite C). Foram multirresistentes 174/464 (37,5%) e 1783/4041 (44,1%) dos isolados nos pacientes com e sem cirrose, respectivamente ($p=0,007$). *E. coli* foi a bactéria multirresistente mais comum em ambos os grupos. Aproximadamente 20% dos isolados de *E. coli* e *Klebsiella sp* foram produtores de ESBL e 44% dos isolados de *S. aureus* foram resistentes à meticilina nos pacientes com cirrose e na população total. Foram multirresistentes 28,3%, 50% e 40% dos isolados nos pacientes com cirrose na emergência, enfermaria e UTI, respectivamente. Foram resistentes às cefalosporinas de terceira geração 36,2% e 33,8% dos isolados em pacientes com cirrose e na população total, respectivamente. **Conclusão:** Antibióticos de amplo espectro adaptados aos padrões de resistência bacteriana observados, devem ser considerados para o tratamento empírico das infecções em pacientes hospitalizados.

Palavras-chave: Cirrose hepática. Infecções bacterianas. Resistência a múltiplos medicamentos.

Introdução

As infecções bacterianas constituem um importante evento clínico em pacientes com cirrose. Estudos têm mostrado que 25 a 35% dos pacientes cirróticos apresentam infecção bacteriana na admissão ou durante o período de hospitalização^{1,2}, uma incidência que é 4 a 5 vezes maior que a observada na população geral e que vem aumentando nos últimos anos^{3,4}. Associam-se a uma taxa de mortalidade de 38%, o que representa um aumento de quatro vezes quando comparada à dos indivíduos com cirrose e sem infecção. Trinta por cento dos pacientes infectados morrem em um mês e outros 30% morrem em um ano⁵. Atualmente são consideradas a principal causa de morte em pacientes com cirrose descompensada⁶.

A translocação bacteriana é o principal fator envolvido na patogênese das infecções, sendo que o supercrescimento bacteriano, o aumento da permeabilidade intestinal e as alterações imunológicas constituem os três pilares relacionados ao seu desenvolvimento^{7,8}. A gravidade da doença hepática e a ocorrência de hemorragia digestiva apresentam importante papel no desenvolvimento das infecções nos pacientes com hepatopatia crônica⁹.

As infecções bacterianas mais frequentemente encontradas em pacientes com cirrose são a peritonite bacteriana espontânea (PBE) e a infecção do trato urinário (ITU), seguidas pela infecção respiratória (IR), infecção de pele e partes moles e bacteremia^{3,10}. Em nosso meio, quando avaliamos 541 internações hospitalares de 426 pacientes com cirrose, identificamos 135 episódios de infecção bacteriana, sendo as mais frequentes a ITU (31,1%), a PBE (25,9%) e a IR (25,2%)¹¹. Bactérias aeróbicas gram-negativas são os patógenos mais comumente encontrados na PBE e na ITU, enquanto bactérias gram-positivas predominam na IR e na bacteremia associada a procedimentos^{1,12,13}.

As enterobactérias e os estreptococos não-enterococos são os agentes causadores da maioria das infecções bacterianas espontâneas em pacientes com cirrose. As cefalosporinas de terceira geração eram recomendadas como tratamento antimicrobiano empírico padrão-ouro para a PBE e outras muitas infecções em cirróticos, pois são ativas contra essas bactérias e são bem toleradas^{14,15}. Entretanto, alterações importantes na epidemiologia das infecções bacterianas em indivíduos com cirrose têm ocorrido na última década, possivelmente associadas ao uso profilático de antibioticoterapia e aos procedimentos invasivos cada vez mais

comuns nesses pacientes¹⁶. Um aumento na frequência de infecções espontâneas ou secundárias causadas por patógenos multirresistentes tem sido visto em várias regiões do mundo, especialmente nos episódios nosocomiais, associado a maior ocorrência de falha da terapia empírica recomendada, de choque séptico e a mais elevada mortalidade^{1,10,17-31}.

Tendo em vista o prognóstico reservado dos pacientes com cirrose e infecção, especialmente quando se inicia antibioticoterapia empírica de forma inadequada, e as evidências de um novo perfil de resistência bacteriana nas infecções desses pacientes em vários hospitais de países na Europa^{1,18,19,21,22,27,28}, Ásia^{17,20,23,25,29-31} e Estados Unidos¹⁰, entendemos de fundamental importância o conhecimento do perfil microbiológico em um hospital terciário de referência da América Latina.

O objetivo deste trabalho é avaliar o perfil de resistência aos antimicrobianos das bactérias isoladas em amostras clínicas provenientes de pacientes com e sem diagnóstico de cirrose internados em um hospital de referência do sul do Brasil.

Materiais e métodos

Trata-se de um estudo retrospectivo observacional. Foram selecionadas todas as amostras clínicas com crescimento bacteriano à cultura procedentes de pacientes internados nos setores de emergência, unidade de terapia intensiva (UTI) e enfermaria de medicina interna do Hospital Santa Clara da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (ISCMPA) no período de 01 de janeiro de 2009 a 31 de dezembro de 2011. Dessa forma, foram selecionados 6548 isolados bacterianos procedentes de 2780 pacientes. Entre esses, 72 isolados bacterianos provenientes de 40 pacientes foram excluídos da análise por registro insuficiente de dados dos pacientes em prontuário. Outros 637 isolados bacterianos procedentes de 88 pacientes foram excluídos da análise por serem identificados em materiais biológicos de menor interesse clínico e/ou epidemiológico. Assim, foram incluídos na análise 5839 isolados bacterianos provenientes de 2652 pacientes nos materiais biológicos de maior relevância clínica e epidemiológica: sangue, secreções respiratórias, urina, ascite e outros líquidos ou coleções intra-abdominais.

Para a avaliação da multirresistência bacteriana, *Staphylococcus sp* coagulase negativo foi excluído por se tratar de germe frequentemente contaminante

de amostras clínicas^{10,20}. Consequentemente, para este fim, foram analisados 4505 isolados bacterianos provenientes de 2180 pacientes.

Foram identificados os pacientes com e sem diagnóstico de cirrose através da revisão de prontuários. O diagnóstico de cirrose foi estabelecido de acordo com as características clínicas, laboratoriais e radiológicas dos pacientes e/ou por biópsia hepática.

A suscetibilidade dos microrganismos aos antimicrobianos foi avaliada através do método de disco-difusão de acordo com os critérios do *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI)³². Nos casos de identificação de *S. aureus* resistente à meticilina (MRSA), foi feita complementação com *e-test* para definir a sensibilidade à vancomicina.

Foram considerados multirresistentes os isolados de MRSA, *E. faecium* e *E. faecalis* resistentes à vancomicina (VRE), *E. coli* e *Klebsiella sp* produtoras de betalactamases de espectro ampliado (ESBL) e todas as bactérias resistentes a pelo menos três das principais classes de antimicrobianos³³.

Foram avaliados gênero e espécie das bactérias isoladas e seu perfil de suscetibilidade aos antimicrobianos, além da ocorrência de multirresistência. Foram também avaliados idade e sexo do paciente; diagnóstico de cirrose; etiologia da cirrose, quando houve tal diagnóstico; tipo de material biológico (sangue, secreção respiratória, urina, ascite, outros líquidos e coleções intra-abdominais); e local de internação do paciente quando da coleta da amostra clínica (emergência, enfermaria e UTI).

Para a análise da resistência bacteriana nos isolados dos diferentes materiais biológicos, foram consideradas as principais bactérias multirresistentes: *E. coli* e *Klebsiella sp* produtoras de ESBL, MRSA, VRE, *Acinetobacter sp*, *P. aeruginosa*, *A. xylosoxidans*, *B. cepacia* e *S. maltophilia*.

As variáveis quantitativas simétricas foram descritas por média e desvio padrão e as variáveis categóricas por contagens e percentuais. Comparações entre os pacientes com e sem diagnóstico de cirrose e entre seus isolados bacterianos foram feitas utilizando-se o teste t de Student para as variáveis quantitativas e os testes qui-quadrado ou exato de Fisher para as variáveis categóricas. Foi considerada diferença estatisticamente significativa quando $p < 0,05$. Os dados foram processados e analisados através do programa SPSS versão 18.0.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da ISCMPA, sob parecer número 90.420, CAAE 04822312.4.0000.5335.

Resultados

- *Isolados bacterianos avaliados e características dos pacientes*

Foram analisados os perfis de sensibilidade aos antimicrobianos de 5839 isolados bacterianos provenientes de 2652 pacientes.

A idade média dos pacientes foi $59,4 \pm 16,8$ anos. Aproximadamente a metade dos pacientes (49,9%) era do sexo masculino.

Dos 2652 pacientes, 251 apresentavam diagnóstico de cirrose. A idade média dos pacientes com cirrose foi $57,6 \pm 11$ anos e a dos pacientes sem cirrose foi $59,6 \pm 17,3$ anos ($p=0,01$). A maioria dos pacientes com cirrose (61,8%) era do sexo masculino, enquanto menos da metade dos pacientes sem cirrose (48,7%) eram homens ($p<0,001$).

Entre os pacientes com cirrose, a etiologia mais frequente da hepatopatia foi a infecção pelo vírus da hepatite C (VHC, 47,8%), seguida por álcool (21,1%) e a associação do VHC ao álcool (11,1%).

Nos 5839 isolados bacterianos na população total, a maioria era gram-negativa (57,6%). As bactérias mais frequentes nas amostras clínicas dessa população foram *Staphylococcus sp* coagulase negativo (22,8%) e *E. coli* (19,6%).

Foram identificados 576 isolados bacterianos provenientes dos 251 pacientes com cirrose. Aproximadamente metade dos isolados bacterianos (50,9%) era gram-negativa, sendo as bactérias mais frequentes a *E. coli* (26,6%) e o *Staphylococcus sp* coagulase negativo (19,4%).

Foram identificados 5263 isolados bacterianos provenientes de pacientes sem cirrose. Mais da metade dos isolados (58,4%) era gram-negativa, sendo as bactérias mais frequentes o *Staphylococcus sp* coagulase negativo (23,2%) e a *E. coli* (18,8%).

As frequências das bactérias identificadas nas amostras clínicas da população total e dos pacientes com e sem cirrose podem ser observadas na tabela 1.

- *Resistência bacteriana nas amostras clínicas da população total e dos pacientes com e sem cirrose*

Para a avaliação de multirresistência bacteriana, os isolados de *Staphylococcus sp* coagulase negativo foram excluídos, o que correspondeu à exclusão de 112 isolados nos pacientes com cirrose e 1222 isolados nos pacientes sem cirrose.

Na população total, dos 4505 isolados bacterianos avaliados quanto à multirresistência, 1957 (43,4%) foram multirresistentes. As bactérias multirresistentes mais frequentes foram *E. coli* (31,8%), *Acinetobacter sp* (12,7%), *S. aureus* (12,3%), *K. pneumoniae* (11,7%) e *P. aeruginosa* (11,5%).

Entre os pacientes com cirrose, dos 464 isolados bacterianos avaliados quanto à multirresistência, 174 (37,5%) foram multirresistentes. Já entre os pacientes sem cirrose, dos 4041 isolados avaliados, 1783 (44,1%) foram multirresistentes ($p=0,007$).

As frequências das bactérias multirresistentes, avaliadas conforme o gênero e a espécie, nas amostras clínicas dos pacientes com e sem cirrose, podem ser visualizadas na tabela 2.

Quando avaliadas as bactérias *E. coli* e *Klebsiella sp*, dos 1687 isolados na população total, 852 foram resistentes a três ou mais antimicrobianos. Desses, 328 foram produtores de ESBL. Dos 206 isolados dessas bactérias nos pacientes com cirrose, 98 foram resistentes a três ou mais antimicrobianos. Desses, 42 foram produtores de ESBL.

Quando se avaliou a resistência à metilina do *S. aureus*, entre os 530 isolados na população total, 240 foram resistentes a três ou mais antimicrobianos. Desses, 228 foram resistentes à metilina. Dos 61 isolados nos pacientes com cirrose, 29 foram resistentes a três ou mais antimicrobianos. Desses, 27 foram resistentes à metilina.

As frequências das principais bactérias multirresistentes conforme os diferentes materiais biológicos dos pacientes com cirrose podem ser visualizadas na tabela 3.

Quando foram comparadas as proporções das principais bactérias multirresistentes nos diferentes materiais biológicos de pacientes com e sem cirrose, não foi encontrada diferença estatisticamente significativa para nenhuma delas.

- *Resistência bacteriana nos setores de emergência, enfermaria e UTI*

Dos 1989 isolados bacterianos provenientes da população total e obtidos no setor de emergência, 34,5% foram multirresistentes. Dos 914 isolados obtidos da

população total nas enfermarias, 48,1% foram multirresistentes. Dos 1602 isolados obtidos da população total na UTI, 51,8% foram multirresistentes. Encontrou-se diferença estatisticamente significativa entre os três setores de internação para a ocorrência de bactérias multirresistentes ($p < 0,001$). Nos pacientes com cirrose, foram multirresistentes 28,3%, 50% e 40% dos isolados provenientes da emergência, enfermarias e UTI, respectivamente.

- *Resistência às cefalosporinas de terceira geração*

Dos 4505 isolados bacterianos provenientes da população total avaliados para a resistência às cefalosporinas de terceira geração, 1523 (33,8%) foram resistentes. Dos 464 isolados avaliados provenientes dos pacientes com cirrose, 168 (36,2%) foram resistentes a esses antibióticos. Dos 4041 isolados avaliados obtidos de pacientes sem cirrose, 1355 (33,5%) foram resistentes ($p = 0,26$).

Nos pacientes com cirrose, dos 166 isolados bacterianos em hemoculturas, 59 (35,5%) foram resistentes às cefalosporinas de terceira geração. Dos 52 isolados de secreções respiratórias, 13 (25%) foram resistentes a esses antibióticos. Na urina, 75 de 188 (39,9%) isolados foram resistentes. No líquido ascítico, 19 de 51 (37,3%) isolados foram resistentes. Em outros líquidos ou coleções abdominais (casos de peritonite secundária), dois de sete (28,6%) isolados foram resistentes.

Quando comparadas as proporções de bactérias resistentes às cefalosporinas de terceira geração nos diferentes materiais biológicos dos pacientes com e sem cirrose não foi encontrada diferença estatisticamente significativa.

Na população total, foram resistentes às cefalosporinas de terceira geração 21,9% dos isolados obtidos no setor de emergência, 43,2% dos isolados obtidos nas enfermarias e 43,2% dos isolados obtidos na UTI. Nos pacientes com cirrose, foram resistentes às cefalosporinas de terceira geração 24,9%, 50% e 42,7% dos isolados bacterianos provenientes da emergência, enfermarias e UTI, respectivamente.

Discussão

Diante das evidências de um aumento da ocorrência de bactérias multirresistentes nas infecções dos pacientes com cirrose, avaliamos o perfil de resistência bacteriana em amostras clínicas de uma população de pacientes internados em um hospital terciário no sul do Brasil. Este é o primeiro estudo publicado sobre o tema na América Latina que seja de nosso conhecimento.

Avaliamos o perfil microbiológico de amostras de pacientes com cirrose em sua maioria de etiologia viral C, à semelhança de outros estudos^{10,19}. A maioria das bactérias isoladas nesses pacientes foi gram-negativa (50,9% dos isolados). Entre os germes gram-negativos isolados nesses pacientes, a bactéria mais comum foi *E. coli*, enquanto que, entre os gram-positivos, a bactéria mais frequente foi *Staphylococcus sp* coagulase negativo. Esses resultados estão de acordo com a literatura atual^{1,19,30}.

Elevados percentuais de multirresistência foram encontrados entre os pacientes com cirrose (37,5% dos isolados bacterianos), bem como entre os demais pacientes (44,1% dos isolados bacterianos), sugerindo que a elevada prevalência atual dessas bactérias está relacionada principalmente a uma mudança do perfil epidemiológico das infecções hospitalares que, muitas vezes, independe da doença de base. Bactérias multirresistentes corresponderam a 31% dos micro-organismos isolados nas infecções de pacientes com cirrose na Espanha¹. Até quase metade dos casos de infecção nesses pacientes foram causados por germes resistentes a antibióticos na Ásia³⁰ e nos Estados Unidos¹⁰. Infecção de origem nosocomial, profilaxia a longo prazo com norfloxacino, história de infecção por bactéria multirresistente nos últimos 6 meses e uso de antibióticos betalactâmicos nos últimos 3 meses foram identificados como fatores de risco para a ocorrência de infecção por bactéria multirresistente nos pacientes com cirrose¹.

E. coli foi a bactéria multirresistente mais comum nas amostras dos pacientes com cirrose, seguida por *S. aureus*, *K. pneumoniae* e *Acinetobacter sp*. Ainda, *P. aeruginosa* também constituiu umas das mais frequentes bactérias multirresistentes, especialmente nos pacientes sem cirrose. As enterobactérias produtoras de ESBL foram os principais micro-organismos multirresistentes, seguidos por *P. aeruginosa*, MRSA e *E. faecium*, na Espanha¹.

Encontramos uma elevada frequência de *E. coli* e *Klebsiella sp* produtoras de ESBL (aproximadamente 20% dos isolados dessas bactérias) e de MRSA (aproximadamente 44% dos isolados de *S. aureus*) nas amostras dos pacientes com cirrose.

Esses dados sugerem que, durante a avaliação da terapia empírica a ser instituída nos episódios de infecção em pacientes em cirrose tratados em nosso centro, deve-se fortemente considerar a possibilidade de que esses patógenos estejam envolvidos, especialmente se de origem hospitalar.

Nos pacientes com cirrose, foram multirresistentes 28,3%, 50% e 40% dos isolados provenientes da emergência, enfermarias e UTI, respectivamente. Deve-se atentar para o fato de que, mesmo entre os pacientes atendidos no setor de emergência, a ocorrência de bactérias multirresistentes é significativa.

Como as cefalosporinas de terceira geração eram o tratamento antimicrobiano empírico padrão-ouro para a PBE e outras infecções^{14,15}, avaliamos a resistência bacteriana a esses antimicrobianos e encontramos que 36,2% dos isolados nas amostras dos pacientes com cirrose foram resistentes. Trinta e sete por cento dos isolados em líquido ascítico foram resistentes. Bactérias resistentes às cefalosporinas de terceira geração foram identificadas em 21,5% a 57% dos casos de PBE no continente europeu^{21,27,28}. A terapia empírica com esses antimicrobianos foi eficaz em 67% dos casos de PBE na Europa¹ e em 62,8% dos casos na Ásia³¹.

O percentual de resistência às cefalosporinas de terceira geração nas amostras clínicas dos pacientes com cirrose foi elevado não somente nos setores de enfermaria e UTI (50% e 42,7% dos isolados bacterianos, respectivamente), mas também no setor de emergência (aproximadamente 25% dos isolados).

Devido à alta frequência de germes multirresistentes e ao aumento da mortalidade quando de sua identificação nas infecções dos pacientes com cirrose, mudanças na prática clínica começaram a ocorrer no mundo. Na Espanha, um novo protocolo de tratamento empírico das infecções foi implementado e consistiu fundamentalmente no uso de carbapenêmicos associados ou não a um glicopeptídeo nas infecções nosocomiais e na ocorrência de infecção associada à síndrome da resposta inflamatória sistêmica¹. Novas e semelhantes recomendações também começaram a ser feitas para o tratamento das infecções associadas aos cuidados à saúde (aquelas diagnosticadas nas primeiras 48 horas de hospitalização de um paciente que teve contato recente com o sistema de saúde³⁴), em decorrência das evidências de semelhanças entre seus perfis microbiológicos⁶.

A Conferência Especial sobre Infecções Bacterianas da Associação Europeia para o Estudo do Fígado (EASL)³ sedimentou novas orientações para o tratamento empírico das infecções nos pacientes com cirrose. De maneira geral, as cefalosporinas de terceira geração seguem sendo recomendadas como terapia empírica nas infecções comunitárias, entretanto piperacilina-tazobactam ou meropenem associado ou não a um glicopeptídeo devem ser utilizados nas infecções nosocomiais. A pneumonia e a ITU associadas aos cuidados de saúde

devem ser tratadas como infecções nosocomiais, enquanto que o tratamento da celulite e das infecções espontâneas associadas aos cuidados de saúde deve ser baseado na gravidade da infecção e nos padrões locais de resistência bacteriana. O uso de piperacilina-tazobactam nas infecções nosocomiais deve ser restrito às áreas de baixa prevalência de bactérias multirresistentes, sendo indicados os carbapenêmicos quando da necessidade de cobertura de bactérias produtoras de ESBL. Vancomicina e teicoplanina devem ser prescritos em áreas de alta prevalência de MRSA e enterococos suscetíveis à vancomicina³ e substituídos por linezolida ou daptomicina em áreas de alta prevalência de VRE³⁵.

O presente estudo demonstra o padrão de resistência bacteriano específico de um centro no sul do Brasil que não pode ser generalizado a outros hospitais, mas que está de acordo com as evidências mundiais de uma elevada frequência de bactérias multirresistentes nas amostras clínicas de pacientes com cirrose e da ineficácia da terapia empírica com cefalosporinas de terceira geração nas infecções desses indivíduos, especialmente quando de origem nosocomial. Estudo recente em nosso meio demonstrou uma mortalidade hospitalar de 40% nos casos de PBE³⁶. Assim, recomendamos o uso de antibióticos de amplo espectro, como carbapenêmicos associados ou não a glicopeptídeos, no tratamento inicial não somente das infecções nosocomiais, mas também das infecções associadas aos cuidados de saúde quando houver sinais de gravidade ou fatores de risco para germes multirresistentes. No caso da PBE, após 48 horas do início do tratamento, deve ser realizada uma paracentese diagnóstica de controle, na qual se deve observar uma redução de pelo menos 25% no número de polimorfonucleares^{3,14}. Caso contrário, deverá ser considerada a possibilidade de infecção por germe resistente à terapia inicial e, nesses casos, recomendamos que o esquema antimicrobiano seja ampliado.

O tratamento antimicrobiano precoce e eficaz é fundamental no manejo dos pacientes com cirrose e infecção bacteriana. A administração de terapia inadequada está associada a um aumento da mortalidade¹⁴. A escolha da terapia empírica deve ser baseada não somente na gravidade e na origem da infecção, mas também no perfil microbiológico local. É fundamental que sejam avaliados os padrões epidemiológicos de resistência bacteriana nos hospitais da América Latina, com o intuito de que os antibióticos de amplo espectro sejam adequadamente utilizados, a

fim de que seja minimizado o impacto das infecções no prognóstico dos pacientes com cirrose^{3,6}.

Tabela 1 – Frequência das bactérias isoladas nas amostras clínicas da população total e dos pacientes com e sem cirrose

Bactérias	Total n = 5839	Com cirrose n = 576	Sem cirrose n = 5263
Gram-positivas			
<i>Staphylococcus sp, coagulase negativo</i>	n = 1334	112 (19.4)	1222 (23.2)
<i>S. aureus</i>	n = 530	61 (10.6)	469 (8.9)
<i>Enterococcus sp</i>	n = 212	43 (7.5)	169 (3.2)
<i>S. pneumoniae</i>	n = 118	15 (2.6)	103 (2.0)
<i>S. viridans</i>	n = 68	18 (3.1)	50 (1.0)
<i>E. faecalis</i>	n = 67	8 (1.4)	59 (1.1)
<i>E. faecium</i>	n = 66	10 (1.7)	56 (1.1)
<i>Streptococcus sp</i>	n = 41	9 (1.6)	32 (0.6)
<i>S. agalactiae</i>	n = 37	7 (1.2)	30 (0.6)
Gram-negativas			
Enterobactérias			
<i>E. coli</i>	n = 1145	153 (26.6)	992 (18.8)
<i>K. pneumoniae</i>	n = 487	53 (9.2)	434 (8.2)
<i>Enterobacter sp</i>	n = 288	22 (3.8)	266 (5.1)
<i>Proteus sp</i>	n = 151	8 (1.4)	143 (2.7)
<i>Serratia sp</i>	n = 132	4 (0.7)	128 (2.4)
<i>K. oxytoca</i>	n = 52	0	52 (1.0)
<i>M. morgani</i>	n = 49	3 (0.5)	46 (0.9)
<i>Citrobacter sp</i>	n = 34	4 (0.7)	30 (0.6)
Outras enterobactérias	n = 13	0	13 (0.2)
<i>Providencia sp</i>	n = 10	1 (0.2)	9 (0.2)
<i>Pantoea sp</i>	n = 2	1 (0.2)	1 (<0.1)
Bacilos Gram-negativos não fermentadores da glicose			
<i>P. aeruginosa</i>	n = 494	12 (2.1)	482 (9.2)
<i>Acinetobacter sp</i>	n = 265	12 (2.1)	253 (4.8)
<i>P. aeruginosa</i> fenótipo mucoide	n = 49	7 (1.2)	42 (0.8)
<i>S. maltophilia</i>	n = 48	4 (0.7)	44 (0.8)
<i>Pseudomonas sp</i>	n = 30	3 (0.5)	27 (0.5)
Não identificados	n = 24	1 (0.2)	23 (0.4)
<i>B. cepacia</i>	n = 13	0	13 (0.2)
<i>A. xylosoxidans</i>	n = 7	3 (0.5)	4 (0.1)
<i>C. indologenes</i>	n = 4	0	4 (0.1)
<i>E. brevis</i>	n = 3	0	3 (0.1)
<i>R. pickettii</i>	n = 3	0	3 (0.1)
Outras bactérias Gram-negativas			
<i>Haemophilus sp</i>	n = 62	2 (0.3)	60 (1.1)
<i>A. hydrophila</i>	n = 1	0	1 (<0.1)

Os dados são apresentados como contagem (percentual).

Tabela 2 – Frequência das bactérias multirresistentes isoladas nas amostras clínicas dos pacientes com e sem cirrose

Bactérias	Com cirrose		Sem cirrose	
	Total	MR n (%)	Total	MR n (%)
Gram-positivas*				
<i>S. aureus</i>	n = 61	29 (16.7)	n = 469	211 (11.8)
<i>Enterococcus sp</i>	n = 43	1 (0.6)	n = 169	5 (0.4)
<i>S. viridans</i>	n = 18	1 (0.6)	n = 50	1 (<0.1)
Outras bactérias Gram-positivas	n = 31	0	n = 165	0
<i>E. faecium</i>	n = 10	7 (4.0)	n = 56	46 (2.6)
<i>E. faecalis</i>	n = 8	0	n = 59	3 (0.2)
Gram-negativas				
Enterobactérias				
<i>E. coli</i>	n = 153	70 (40.2)	n = 992	553 (31.0)
<i>K. pneumoniae</i>	n = 53	28 (16.1)	n = 434	201 (11.3)
<i>Enterobacter sp</i>	n = 22	9 (5.2)	n = 266	119 (6.7)
<i>Proteus sp</i>	n = 8	3 (1.7)	n = 143	26 (1.4)
<i>Serratia sp</i>	n = 4	1 (0.6)	n = 128	18 (1.0)
<i>Citrobacter sp</i>	n = 4	0	n = 30	4 (0.3)
<i>M. morganii</i>	n = 3	0	n = 46	16 (0.9)
<i>Providencia sp</i>	n = 1	0	n = 9	1 (<0.1)
<i>Pantoea sp</i>	n = 1	0	n = 1	1 (<0.1)
<i>K. oxytoca</i>	n = 0	0	n = 52	21 (1.2)
Outras enterobactérias	n = 0	0	n = 13	0
Bacilos Gram-negativos não fermentadores da glicose				
<i>P. aeruginosa</i>	n = 12	7 (4.0)	n = 482	219 (12.3)
<i>Acinetobacter sp</i>	n = 12	10 (5.7)	n = 253	238 (13.3)
<i>P. aeruginosa</i> fenótipo mucoide	n = 7	0	n = 42	8 (0.4)
<i>S. maltophilia</i>	n = 4	4 (2.3)	n = 44	44 (2.5)
<i>Pseudomonas sp</i>	n = 3	1 (0.6)	n = 27	14 (0.8)
<i>A. xylosoxidans</i>	n = 3	3 (1.7)	n = 4	4 (0.2)
Não identificados	n = 1	0	n = 23	10 (0.6)
<i>B. cepacia</i>	n = 0	0	n = 13	13 (0.7)
<i>C. indologenes</i>	n = 0	0	n = 4	4 (0.2)
<i>E. brevis</i>	n = 0	0	n = 3	2 (0.1)
<i>R. pickettii</i>	n = 0	0	n = 3	1 (<0.1)
Outras bactérias Gram-negativas	n = 2	0	n = 61	0
Total de bactérias avaliadas	n = 464	174 (100)	n = 4041	1783 (100)

Os dados são apresentados como contagem (percentual). MR: multirresistente.

* *Staphylococcus sp* coagulase negativos foram excluídos.

Tabela 3 – Principais bactérias multirresistentes isoladas nas amostras clínicas nos pacientes com cirrose conforme o material biológico

Bactéria	Sangue	Secreções respiratórias	Urina	Líquido de ascite	Coleções abdominais
Total de bactérias multirresistentes	64/166	15/52	69/188	25/51	1/7
<i>E. coli</i> e <i>Klebsiella sp</i> produtoras de <i>ESBL</i>	11/55	0/9	25/119	6/20	0/3
<i>S. aureus</i> resistente à metilicina	14/36	4/10	3/6	6/9	-/-
<i>E. faecium</i> resistente à vancomicina	5/8	-/-	1/1	1/1	-/-
<i>E. faecalis</i> resistente à vancomicina	0/5	-/-	-/-	0/1	0/2
<i>Acinetobacter sp</i> multirresistente	4/6	4/4	1/1	1/1	-/-
<i>P. aeruginosa</i> multirresistente	3/3	3/6	-/-	1/3	-/-
<i>S. maltophilia</i>	4/4	-/-	-/-	-/-	-/-
<i>A. xylosoxidans</i>	1/1	-/-	-/-	2/2	-/-
<i>B. cepacia</i>	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-

Os dados são apresentados como número de isolados resistentes pelo número total de isolados obtidos. *ESBL*: betalactamases de espectro ampliado.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fernandez J, Acevedo J, Castro M, Garcia O, Rodriguez de Lope C, Roca D, et al. Prevalence and risk factors of infections by multiresistant bacteria in cirrhosis: a prospective study. *Hepatology*. 2012;55:1551-61.
2. Fernandez J, Navasa M, Gomez J, Colmenero J, Vila J, Arroyo V, et al. Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology*. 2002;35:140-8.
3. Jalan R, Fernandez J, Wiest R, Schnabl B, Moreau R, Angeli P, et al. Bacterial infections in cirrhosis: a position statement based on the EASL Special Conference 2013. *J Hepatol*. 2014;60:1310-24.
4. Singal AK, Salameh H, Kamath PS. Prevalence and in-hospital mortality trends of infections among patients with cirrhosis: a nationwide study of hospitalised patients in the United States. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40:105-12.
5. Arvaniti V, D'Amico G, Fede G, Manousou P, Tsochatzis E, Pleguezuelo M, et al. Infections in patients with cirrhosis increase mortality four-fold and should be used in determining prognosis. *Gastroenterology*. 2010;139:1246-56.
6. Fernandez J, Gustot T. Management of bacterial infections in cirrhosis. *J Hepatol*. 2012;56:S1-12.
7. Tandon P, Garcia-Tsao G. Bacterial Infections, sepsis, and multiorgan failure in cirrhosis. *Semin Liver Dis*. 2008;28:26-42.
8. Wiest R, Garcia-Tsao G. Bacterial translocation (BT) in cirrhosis. *Hepatology*. 2005;41:422-33.
9. Deschenes M, Villeneuve J. Risk factors for the development of bacterial infections in hospitalized patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 1999;94:2193-7.
10. Tandon P, Delisle A, Topal JE, Garcia-Tsao G. High prevalence of antibiotic resistant bacterial infections among patients with cirrhosis at a US liver center. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10:1291-8.
11. Mattos AA, Coral GP, Menti E, Valiatti F, Kraemer C. Infecção bacteriana no paciente cirrótico. *Arq Gastroenterol*. 2003;40:11-5.
12. Ghassemi S, Garcia-Tsao G. Prevention and treatment of infections in patients with cirrhosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2007;21:77-93.
13. Johnson DH, Cunha BA. Infections in cirrhosis. *Infect Dis Clin North Am*. 2001;15:363-71.
14. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol*. 2010;53:397-417.

15. Runyon BA. AASLD Practice Guidelines Committee. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update. *Hepatology*. 2009;49:2087-107.
16. Gustot T, Durand F, Lebrec D, Vincent JL, Moreau R. Severe sepsis in cirrhosis. *Hepatology*. 2009;50:2022-33.
17. Heo J, Seo YS, Yim HJ, Hahn T, Park SH, Ahn SH, et al. Clinical features and prognosis of spontaneous bacterial peritonitis in Korean patients with liver cirrhosis: a multicenter retrospective study. *Gut Liver*. 2009;3:197-204.
18. Bartoletti M, Giannella M, Caraceni P, Domenicali M, Ambretti S, Tedeschi S, et al. Epidemiology and outcomes of bloodstream infection in patients with cirrhosis. *J Hepatol*. 2014;61:51-8.
19. Merli M, Lucidi C, Giannelli V, Giusto M, Riggio O, Falcone M, et al. Cirrhotic patients are at risk for health care-associated bacterial infections. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8:979-85.
20. Cheong HS, Kang CI, Lee JA, Moon SY, Joung MK, Chung DR, et al. Clinical significance and outcome of nosocomial acquisition of spontaneous bacterial peritonitis in patients with liver cirrhosis. *Clin Infect Dis*. 2009;48:1230-6.
21. Ariza X, Castellote J, Lora-Tamayo J, Girbau A, Salord S, Rota R, et al. Risk factors for resistance to ceftriaxone and its impact on mortality in community, health care and nosocomial spontaneous bacterial peritonitis. *J Hepatol*. 2012;56:825-32.
22. Angeloni S, Leboffe C, Parente A, Venditti M, Giordano A, Merli M, et al. Efficacy of current guidelines for the treatment of spontaneous bacterial peritonitis in the clinical practice. *World J Gastroenterol*. 2008;14:2757-62.
23. Song JY, Jung SJ, Park CW, Sohn JW, Kim WJ, Kim MJ, et al. Prognostic significance of infection acquisition sites in spontaneous bacterial peritonitis: nosocomial versus community acquired. *J Korean Med Sci*. 2006;21:666-71.
24. Cereto F, Herranz X, Moreno E, Andreu A, Vergara M, Fontanals D, et al. Role of host and bacterial virulence factors in *Escherichia coli* spontaneous bacterial peritonitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2008;20:924-9.
25. Song KH, Jeon JH, Park WB, Park SW, Kim HB, Oh MD, et al. Clinical outcomes of spontaneous bacterial peritonitis due to extended spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species: a retrospective matched case-control study. *BMC Infect Dis*. 2009;9:41-6.
26. Yakar T, Guçlu M, Serin E, Aliskan H, Husamettin E. A recent evaluation of empirical cephalosporin treatment and antibiotic resistance of changing bacterial profiles in spontaneous bacterial peritonitis. *Dig Dis Sci*. 2009;55:1149-54.
27. Piroth L, Pechinot A, Minello A, Jaulhac B, Patry I, Hadou T, et al. Bacterial epidemiology and antimicrobial resistance in ascitic fluid: a 2-year retrospective study. *Scand J Infect Dis*. 2009;41:847-51.

28. Umgelter A, Reindl W, Miedaner M, Schmid RM, Huber W. Failure of current antibiotic first-line regimens and mortality in hospitalized patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Infection*. 2009;37:2–8.
29. Sheikhabahaei S, Abdollahi A, Hafezi-Nejad N, Zare E. Patterns of antimicrobial resistance in the causative organisms of spontaneous bacterial peritonitis: a single centre, six-year experience of 1981 samples. *Int J Hepatol*. 2014;2014:917856.
30. Baijal R, Amarapurkar D, Praveen Kumar HR, Kulkarni S, Shah N, Doshi S, et al. A multicenter prospective study of infections related morbidity and mortality in cirrhosis of liver. *Indian J Gastroenterol*. 2014;33:336-42.
31. Bhat G, Vandana KE, Bhatia S, Suvarna D, Pai CG. Spontaneous ascitic fluid infection in liver cirrhosis: bacteriological profile and response to antibiotic therapy. *Indian J Gastroenterol*. 2013;32:297-301.
32. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: fifteenth informational supplement M100-S15. Wayne, PA: CLSI, 2005.
33. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18:268–81.
34. Friedman ND, Kaye KS, Stout JE, McGarry SA, Trivette SL, Briggs JP, et al. Health care associated bloodstream infections in adults: a reason to change the accepted definition of community-acquired infections. *Ann Intern Med*. 2002;137:791–7.
35. Fernandez J, Arroyo V. Bacterial infections in cirrhosis: a growing problem with significant implications. *Clin Liver Dis*. 2013;2:102-5.
36. Musskopf MI, Fonseca FP, Gass J, Mattos AZ, John JA, Brandão AB. Prognostic factors associated with in-hospital mortality in patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Ann Hepatol*. 2012;11:915-20.

6 CONCLUSÃO

Neste trabalho avaliamos o perfil de resistência aos antimicrobianos das bactérias isoladas em materiais biológicos provenientes de pacientes com e sem diagnóstico de cirrose internados na Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre. Foram considerados multirresistentes 37,5% dos isolados bacterianos provenientes das amostras dos pacientes com cirrose e 44,1% dos isolados bacterianos entre os pacientes sem cirrose. *E. coli* foi a bactéria multirresistente mais comum em ambos os grupos (40,2% e 31%, respectivamente). Aproximadamente 20% dos isolados de *E. coli* e *Klebsiella sp* foram produtores de ESBL e aproximadamente 44% dos isolados de *S. aureus* foram resistentes à metilina nas amostras dos pacientes com cirrose, assim como nas amostras da população total.

Os pacientes com cirrose apresentaram idade média de $57,6 \pm 11$ anos, 61,8% era do sexo masculino e a etiologia mais frequente da hepatopatia foi a infecção pelo vírus da hepatite C (47,8%). Entre os pacientes sem cirrose, a idade média foi $59,6 \pm 17,3$ anos e 48,7% eram homens.

As bactérias mais frequentemente isoladas nas amostras dos pacientes com cirrose foram *E. coli* (26,6%) e *Staphylococcus sp* coagulase negativo (19,4%), enquanto nas amostras dos pacientes sem cirrose foram *Staphylococcus sp* coagulase negativo (23,2%) e *E. coli* (18,8%).

Entre os pacientes com cirrose, a bactéria multirresistente mais comumente isolada nas hemoculturas foi *S. aureus* resistente à metilina. Nas secreções respiratórias, *S. aureus* resistente à metilina e *Acinetobacter sp* foram os microorganismos multirresistentes mais comuns nesses pacientes. *E. coli* e *Klebsiella sp* produtoras de ESBL foram as bactérias multirresistentes mais frequentes na urina. No líquido de ascite, *E. coli* e *Klebsiella sp* produtoras de ESBL e *S. aureus* resistente à metilina foram os germes multirresistentes mais comuns.

Foram considerados multirresistentes 28,3%, 50% e 40% dos isolados bacterianos provenientes dos pacientes com cirrose na emergência, enfermaria e UTI, respectivamente, enquanto que 34,5%, 48,1% e 51,8% dos isolados na população total foram multirresistentes nos mesmos setores.

Em relação às cefalosporinas de terceira geração, 36,2% dos isolados bacterianos provenientes dos pacientes com cirrose foram resistentes, enquanto que 33,8% dos isolados na população total foram resistentes.

Nos pacientes com cirrose, foram resistentes às cefalosporinas de terceira geração 35,5% dos isolados em hemocultura, 25% dos isolados em secreções respiratórias, 39,9% dos isolados na urina, 37,3% dos isolados na ascite e 28,6% dos isolados em outros líquidos ou coleções abdominais.

Diante da elevada frequência de bactérias multirresistentes e resistentes às cefalosporinas de terceira geração nas amostras clínicas dos pacientes com cirrose e, levando-se em consideração que a administração de terapia inadequada está associada a um aumento da mortalidade, entendemos que devem ser avaliados os padrões epidemiológicos de resistência bacteriana em cada hospital, com o intuito de que os antibióticos de amplo espectro sejam adequadamente utilizados e de que seja minimizado o impacto das infecções no prognóstico desses pacientes.