GASTROENTEROLOGIA E HEPATOLOGIA

Edição XV

Capítulo 13

PERFIL MICROBIOLÓGICO E ANTIMICROBIANO DAS PERITONITES BACTERIANAS ESPONTÂNEAS EM CIRRÓTICOS

PATRICIA PARABONI BERSAGHI[1]
SORENZA SGORLA PAGNO[2]
NÍCOLAS GIASSON PINTO[2]
IZADORA BERTASSI DOS SANTOS[2]
GIULIA PISTOR GALIMBERTI[2]
MARIELI MILANI[2]
TOMÁS SGANDELLA FONTOURA[2]
LAURA FERREIRA CONTE[2]
MARIA EDUARDA CHIES GALARZA[2]
ANA VITÓRIA CIOATO[2]
MARCELO WOLFF FRIDMAN[2]
GUILHERME JOSÉ MARQUES CARNEIRO[2]
ISADORA MAGON GIACOMELLO[2]
ANDREZA GAUTERIO CAVALCANTI[3]

[1]Docente - Medicina da Universidade de Caxias do Sul.
[2]Discente - Medicina da Universidade de Caxias do Sul.
[3]Médica Gastroenterologista – Hospital Geral de Caxias do Sul.

Palavras-chave: *Cirrose; Peritonite Bacteriana; Ascite.*

EDITORA PASTEUR

DOI 10.59290/0621003295

INTRODUÇÃO

A Peritonite Bacteriana Espontânea (PBE) é uma das infecções mais frequentes nos pacientes cirróticos, estando associada com alta morbimortalidade. Uma vez realizado o diagnóstico da PBE, a antibioticoterapia deverá ser iniciada empiricamente. A apresentação clínica da PBE pode variar desde a ausência de sintomas até presença de dor abdominal, febre, sintomas gastrointestinais ou alteração da função de múltiplos órgãos (insuficiência renal, encefalopatia e instabilidade hemodinâmica) (MARINHO, 2016). Dada a elevada taxa de PBE assintomática (cerca de 50%), paracentese diagnóstica deve ser realizada em todos os pacientes cirróticos com ascite na admissão hospitalar (RIMOLA, 2000) O diagnóstico de PBE é efetuado quando a contagem de polimorfonucleares do líquido ascítico é superior a 250/mm³ e a cultura é positiva. Acima de 60% dos casos com sinais clínicos de PBE e contagem de polimorfonucleares maior que 250/mm³, a cultura do LA se mantém negativa, diagnosticando então o que denominamos de ascite neutrofílica. Por outro lado, em algumas ocasiões, o LA mostra contagem de polimorfonucleares menor que 250/mm³, porém com isolamento de germe à cultura, variante conhecida como bacterascite (MARINHO, 2016) Mais de 60% dos episódios de PBE são causados por bactérias gram-negativas entéricas. Entretanto, durante a última década, considerável mudança na epidemiologia dos germes causadores de PBE tem ocorrido. A recorrência da PBE é comum nos pacientes cirróticos com ascite que sobrevivem ao primeiro episódio, verificando-se uma taxa de recorrência de cerca de 70% (RUNYON, 2022), por isso a importância de realização de profilaxia nestes pacientes. A profilaxia primária é indicada para: pacientes cirróticos com sangramento gastrointestinal e para pacientes cirróticos com LA com proteína <1,5g/dL além de função renal alterada ou insuficiência hepática (identificadas pelos critérios: creatinina ≥1,2 mg/dL, ureia ≥25 mg/dL ou sódio sérico ≤130 mEq/L; Child ≥9 pontos e bilirrubina ≥3 mg/dL) (RUNYON, 2022). Já a profilaxia se-cundária é indicada para todos os pacientes que tiveram pelo menos um episódio de PBE diag-nosticado. Algumas opções terapêuticas para profilaxia seriam: norfloxacino, ciprofloxacino e sulfametoxazol-trimetoprim, que devem ser individualizadas caso a caso.

O objetivo deste estudo foi analisar o perfil microbiológico e a resistência antimicrobiana das bactérias causadoras de PBE em um hospital específico do sul do país e, com isso, entender qual o perfil de bactérias e a sensibilidade aos antimicrobianos para definir o mais adequado tratamento para estes pacientes, além de comparar os dados encontrados com o que é referenciado na literatura.

MÉTODO

O presente estudo descritivo observacional foi elaborado através da revisão do prontuário dos pacientes que realizaram paracentese entre janeiro de 2015 e dezembro de 2020 em um hospital no sul do país. Com aprovação do comitê de ética e pesquisa do hospital, os dados foram coletados, a partir de busca ativa da relação de pacientes submetidos à paracentese no período referido.

Foram incluídos inicialmente todos os pacientes que realizaram paracentese durante os 6 anos abrangidos pelo estudo. Posteriormente, foram excluídos os pacientes com menos de 18 anos ou mais de 80 anos, além dos pacientes não cirróticos (diagnóstico de cirrose estabelecido conforme protocolos atuais).

Os dados inicialmente coletados incluíram: idade, sexo, etiologia da hepatopatia crônica, presença ou não de carcinoma hepatocelular (CHC), scores MELD e Child-Pugh e presença

ou não de peritonite bacteriana espontânea (PBE). O diagnóstico de PBE foi dado pela presença de 250 ou mais neutrófilos/mm³ no líquido de ascite com cultura positiva. Analisou-se para cada amostra se a cultura foi positiva ou negativa e, se positiva, observou-se a bactéria isolada e seu perfil de sensibilidade antimicrobiana. As informações obtidas foram armazenadas em banco de dados utilizando-se o software *Microsoft Office Excel* para posterior análise. Realizou-se, então, análise dos líquidos de ascite coletados neste período, observando-se crescimento e perfil de sensibilidade antimicrobiana dos germes isolados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram realizadas 662 paracenteses no período de janeiro de 2015 até dezembro de 2020, sendo excluídos do estudo 54 pacientes devido sua idade (menor de 18 anos ou maior de 80 anos) e 233 pacientes por não terem o diagnóstico de hepatopatia crônica. Assim sendo, o trabalho contou com um total de 375 pacientes com paracenteses a serem analisadas.

Conforme detalhado na **Tabela 1**, a maioria dos pacientes submetidos à paracentese era do sexo masculino, totalizando 304 dos 375 indivíduos. A etiologia da hepatopatia crônica mais frequente foi o etilismo (67,2%), seguida de hepatite C (23,73%), doença hepática esteatótica associada à doença metabólica, na época da realização das paracenteses, referida como esteatohepatite não alcóolica - EHNA (4%), hepatite autoimune (3,46%), hepatite B (1,06%) e hemocromatose (0,53%).

Calculando escore Child-Pugh destes pacientes, nenhum deles se enquadrava como Child A, sendo 86 (22,93%) Child B e 286 (76,27%) Child C. Já sobre a presença ou não de CHC, 12,53% dos pacientes apresentavam alterações em exame de imagem compatíveis com esta neoplasia. Por fim, de todos os líquidos analisados, 64 apresentavam mais de 250 polimorfonucleares, porém 32 foram excluídos por apresentarem cultura negativa. Deste modo, 32 pacientes apresentaram diagnóstico compatível com Peritonite Bacteriana Espontânea (PBE).

Tabela 13.1 Descrição da amostra geral

VARIÁVEIS	NÚMERO	PORCENTAGEM
Gênero		
Masculino	304	81,06
Feminino	71	18,93
Etiologia da cirrose		
Álcool	252	67,2
Hepatite B	4	1,06
Hepatite C	89	23,73
EHNA	15	4
Autoimune	13	3,46
Hemocromatose	2	0,53
Child- Pugh		
Child B	86	22,93
Child C	286	76,27
Score MELD		
< 10	29	7,73
10-19	139	37,07
20-29	147	39,2
30-39	50	13,33
≥ 40	10	2,67
CHC		
Sim	47	12,53
Não	328	87,47
PBE		
Sim	32	8,53%
Não	343	91,46%
Total	375	100%

Sobre o perfil dos cirróticos com PBE, dos 32 pacientes, 28 eram homens e 4 eram mulheres (**Gráfico 13.1**). 78,12% dos pacientes com PBE eram cirróticos por álcool, seguidos de 15,62% devido hepatite C, 3,13% por hepati-

te B e 3,13% devido hemocromatose (**Gráfico 13.2**).

Gráfico 13.1 Gênero dos pacientes com PBE

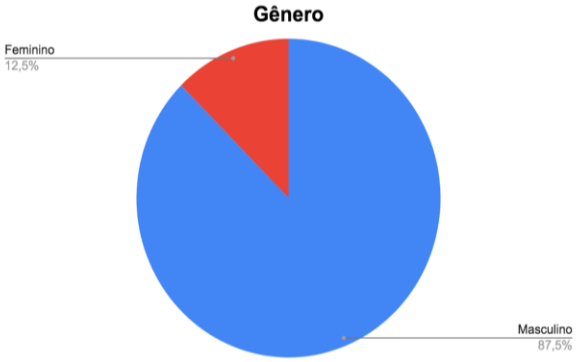
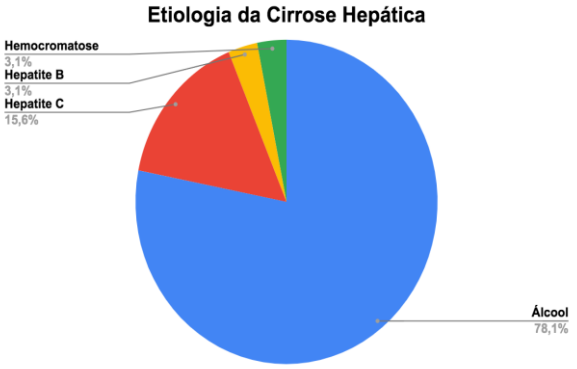


Gráfico 13.2 Etiologia da cirrose hepática dos pacientes com PBE



Dos 32 pacientes com PBE, 2 (6,25%) apresentavam diagnóstico de CHC no momento da coleta do líquido ascítico. Ademais, quando realizado escore Child-Pugh, 6 pacientes eram classificados com Child B (18,75%) e 26 como Child C (81,25%). Por fim, realizando score de MELD, verificou-se que a maior porcentagem de pacientes se apresentava entre 20 e 29 pontos (**Gráfico 13.3**).

Gráfico 13.3 Score MELD dos pacientes cirróticos com PBE

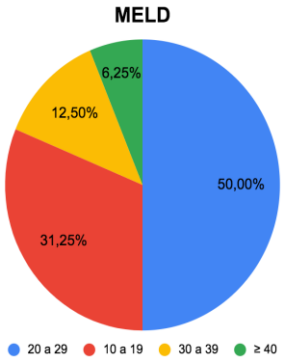


Tabela 13.2 Perfil microbiológico das amostras de líquido ascético

Perfil microbiológico das amostras de líquido ascítico	Número	Porcentagem
Escherichia coli	8	25%
Staphylococcus aureus	4	12,50%
Streptococcus sp.	3	9,38%
Staphylococcus epidermidis	3	9,38%
Klebsiella pneumoniae	3	9,38%
Enterococcus faecalis	3	9,38%
Candida albicans	2	6,25%
Acinetobacter baumannii	1	3,12%
Enterococcus gallinarum	1	3,12%
Enterococcus sp	1	3,12%
Staphylococcus haemolyticus	1	3,12%
Klebsiella pneumoniae carbapenemase (KPC)	1	3,12%
Stenotrophomonas maltophilia	1	3,12%
Total	**32**	**100%**

Foram identificados mais de dez diferentes germes nas culturas positivas, sendo o mais prevalente *Escherichia coli*, presente em 25% das culturas, seguida de *Staphylococcus aureus*, presente em 12,5% das culturas (**Tabela 13.2**). O perfil de sensibilidade antimicrobiano completo encontra-se na **Figura 13.1**. Verifica-se que a bactéria mais encontrada, a *Escherichia coli*, apresenta sensibilidade à maioria dos antibióticos; em contrapartida, outros germes encontrados como *Acinetobacter baumannii, Enterococcus faecalis e Klebsiella pneumoniae carbapenemase* (KPC) apresentam resistência a praticamente todos os antibióticos testados, sendo sensíveis apenas à Polimixina B, Linezolida e Amicacina, respectivamente.

Assim sendo, o presente estudo analisou o perfil dos pacientes que realizaram paracentese no período de janeiro de 2015 até dezembro de 2020, bem como avaliou os achados no LA destes pacientes com o intuito de verificar o perfil microbiológico e antimicrobiano das peritonites bacterianas espontâneas nos pacientes cirróticos em um hospital terciário do sul do país.

A amostra dos pacientes cirróticos, independente do diagnóstico ou não de PBE, é similar à verificada em um estudo realizado na mêsma instituição nos anos de 2010 até 2013 (SOLDERA *et al*., 2015), sendo também similar a pelo menos outros dois estudos realizados no Pará e na cidade do Porto, Portugal: há prevalência de homens entre os cirróticos sendo a principal etiologia o álcool, seguido por vírus C (COSTA *et al*., 2016; ALVES, 2013).

Pesquisas têm sido feitas com o intuito de encontrar o melhor instrumento não invasivo e de fácil utilização para avaliar o grau de comprometimento hepático, bem como o prognóstico destes pacientes. Os valores dos scores Child-Pugh e MELD evidenciados neste estudo são compatíveis com os achados na literatura: foram analisados pacientes já em nível avançado de cirrose com presença de ascite tendo como descompensação PBE. Também se observa a semelhança na ausência de pacientes Child A, com mais de 70% dos pacientes classificados como Child C.

Entre as principais complicações nos pacientes cirróticos podemos citar: hemorragia digestiva alta varicosa, surgimento de ascite e posteriormente PBE, síndrome hepatorrenal e hepatopulmonar além do desenvolvimento de CHC (GOLDBERG *et al*., 2022). Verificou-se neste trabalho, coexistência de PBE e CHC em 2 pacientes, sendo todos eles classificados como Child C, com MELD > 20 pontos.

A maioria dos casos de PBE é causada por bactérias intestinais como *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae*, no entanto, infecções estreptocócicas e, raramente, estafilocócicas também podem ocorrer. Como resultado, a terápia de espectro amplo é indicada em pacientes com suspeita de infecção no líquido ascítico, até que os resultados dos testes de sensibilidade estejam disponíveis (RUNYON *et al*., 2022). Como resultado da análise dos LA dos pacientes cirróticos de um hospital terciário do sul do país, confirmamos a prevalência do germe *Escherichia coli* como principal agente de PBE na instituição (25%), porém seguido por diferentes germes gram positivos e fungos, demonstrando que, durante a última década, uma considerável mudança na epidemiologia dos germes causadores de PBE tem ocorrido. Essa alteração tem sido atribuída ao aumento da sobrevida, ao aumento do número de procedimentos invasivos e ao uso prolongado e indiscriminado de antibióticos (ALMEIDA *et al*., 2007; FERNANDEZ *et al*., 2002).

Figura 13.1 Percentual de sensibilidade aos antibióticos

	E. coli	S. aureus	Strepto-coccus sp	S. epidermidis	K. pneumoniae	E. faecalis	Candida albicans *	A. baumannii	E. gallinarum	Entero-coccus sp	S. haemolyticus	KPC	S. maltophilia
Amicacina	100	--	--	--	100	--	--	0	--	--	--	100	--
Ampicilina	50	0	--	0	0	0	--	--	100	100	0	0	--
Ampicilina-sulbactam	62,5	--	--	--	66,66	--	--	0	--	--	--	0	--
Cefalotina	--	100	--	0	--	--	--	--	--	--	0	--	--
Cefepime	100	--	--	--	66,66	--	--	0	--	--	--	0	--
Ceftriaxone	100	--	--	--	66,66	--	--	0	--	--	--	0	--
Cefuroxima	100	--	--	--	66,66	--	--	--	--	--	--	0	--
Ciprofloxacino	75	75	--	0	100	**	--	0	**	100	100	**	-
Clindamicina	--	75	--	0	--	--	--	--	--	--	100	--	--
Eritromicina	--	75	--	0	--	--	--	--	--	--	0	--	--
Ertapenem	100	--	--	--	100	--	--	--	--	--	--	0	--
Estreptomicina	--	--	--	--	--	0	--	--	100	0	--	--	--
Gentamicina	75	--	--	--	66,66	0	--	--	100	100	--	0	--
Imipenem	100	--	--	--	100	--	--	0	--	--	--	--	--
Levofloxacino	--	--	--	--	--	--	--	0	--	--	--	--	100
Linezolida	--	100	--	100	--	100	--	--	100	--	--	--	--
Meropenem	100	--	--	--	100	--	--	0	--	--	--	0	--
Oxacilina	--	100	--	0	--	--	--	--	--	--	0	--	--
Penicilina	--	0	100	0	--	--	--	--	--	--	0	--	--
Piperacilina-Tazobactam	87,5	--	--	--	100	--	--	0	--	--	--	0	--
Polimixina B	--	--	--	--	--	--	--	100	--	--	--	--	--
Rifampicina	--	100	--	66,66	--	--	--	0	--	--	100	--	--
Sulfametoxazol- Trimetoprim	--	100	--	33,33	100	--	--	0	--	--	100	0	0
Vancomicina	--	100	--	100	--	0	--	--	0	100	100	--	--

-- Sem descrição
* Candida albicans, por se tratar de um fungo apresenta sensibilidade apenas para os antifúngicos: Anfotericina, Caspofungina, Fluconazol, Micafungina e Voriconazol
** Sensibilidade intermediária

A tendência da participação cada vez maior de cocos gram-positivos, principalmente estafilococos, nas infecções bacterianas de cirróticos hospitalizados, não apenas sob a forma de PBE, mas também, e especialmente, sob a forma de bacteremias em geral, foi ressaltada em relato recente do International Ascitis Club (WONG *et al*., 2005). Principalmente pacientes em UTI e aqueles submetidos a procedimentos invasivos apresentaram taxas ainda mais elevadas de infecções por cocos gram-positivos e germes multirresistentes (FERNANDEZ *et al.*, 2002).

Vários esquemas de antibióticos são eficazes para o tratamento da PBE, porém faltam estudos comparando diretamente diferentes esquemas. A atual droga de escolha é a cefotaxima, uma cefalosporina de terceira geração, com posterior direcionamento do antibiótico conforme cultura (RUNYON *et al*., 2022). A terceira geração de cefalosporinas é marcada pela estabilidade às beta-lactamases comuns de bacilos gram-negativos, sendo utilizadas contra enterobactérias (*Escherichia coli, Proteus mirabilis, Klebsiella, Enterobacter, Serratia, Citrobacter*), *Neisseria* e *H. influenzae*. Estas cefalosporinas são menos ativas contra a maioria dos organismos gram-positivos do que as cefalosporinas de primeira geração, sendo inativas contra enterococos, *Listeria*, estafilococos resistentes à meticilina e *Acinetobacter* (LETOURNEAU, 2022).

Questiona-se qual o antibiótico de primeira escolha mais adequado para PBE neste hospital analisado devido a amostra de bactérias evidenciada no estudo: ainda que a bactéria mais encontrada, a *Escherichia coli*, apresente sensibilidade à maioria dos antibióticos, outros germes identificados, como *Acinetobacter baumannii, Enterococcus faecalis e Klebsiella pneumoniae carbapenemase,* apresentam resistência a praticamente todos os antibióticos testados, sendo sensíveis apenas à Polimixina B, Linezolida e Amicacina, respectivamente. Em comparação com um estudo realizado na mesma instituição entre 2010 e 2013, verificamos manutenção da existência de germes gram-positivos nos LA dos pacientes, também verificando-se o surgimento de bactérias com perfil de resistência mais restrito (*Acinetobacter* e KPC, por exemplo); entretanto, foi mantida a sensibilidade de 100% das cefalosporinas de terceira geração para tratamento de *Escherichia coli*, mantendo índice de resistência desse antibiótico para as cepas de *Klebsiella* (SOLDERA *et al*., 2015).

O uso de carbapenêmicos para terapia empírica é reservado para pacientes com doença grave, uma vez que os carbapenêmicos fornecem ampla cobertura antimicrobiana e foram associados a mortalidade mais baixa em tais pacientes (RUNYON *et al*., 2022). Deve-se ponderar também uso inicial de carbapenêmicos em pacientes com hospitalização nos últimos 3 meses e/ou tratamento terapêutico ou profilático prévio para PBE (nestes casos há maior resistência principalmente se o tratamento preconizado pela instituição for o uso de quinolonas) (RUNYON *et al*., 2022; SOLDERA *et al*., 2015).

É importante ressaltar que, independentemente do resultado a curto prazo relacionado à PBE, os pacientes com doença hepática grave o suficiente para desenvolver PBE têm um prognóstico ruim à longo prazo, podendo as taxas de mortalidade em um e dois anos chegar a cerca de 70% e 80%, respectivamente (RUNYON *et al*., 2022).

CONCLUSÃO

A peritonite bacteriana espontânea (PBE) é uma complicação frequente e de grande impacto clínico em pacientes cirróticos, estando associada a elevada morbimortalidade. Conforme discutido ao longo do capítulo, observa-se que o perfil epidemiológico da amostra analisada segue o padrão descrito na literatura, com pre-

dominância de pacientes do sexo masculino e álcool como principal causa da hepatopatia crônica. Em relação aos agentes etiológicos, embora a infecção seja classicamente causada por Escherichia coli, evidenciou-se crescente diversidade de outros patógenos, incluindo bactérias multirresistentes e fungos. Esse cenário sugere uma possível mudança no perfil etiológico da PBE, associada à maior complexidade dos pacientes, à maior exposição a ambientes hospitalares e ao uso frequente e inadequado de antibióticos, fatores que favorecem a seleção de cepas resistentes. Nesse contexto, a compreensão do perfil microbiológico e dos padrões de sensibilidade antimicrobiana é essencial para a condução terapêutica adequada e para a melhora do prognóstico destes pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALMEIDA, P. R. *et al*. Impacto das mudanças da microbiologia na peritonite bacteriana espontânea em três diferentes períodos ao longo de 17 anos. Arquivos de Gastroenterologia, v. 55, n. 1, jan./mar. 2018. doi: 10.1590/S0004-2803.201800000-08.

ALMEIDA, P. R. *et al*. Peritonite bacteriana espontânea: impacto das mudanças da microbiologia. Arquivos de Gastroenterologia, v. 44, n. 1, jan./mar. 2007. doi: 10.1590/s0004-28032007000100015.

ALVES, C. Perfil clínico-epidemiológico da cirrose hepática. 2013. Dissertação (Mestrado em Medicina) – Universidade do Porto, Porto, 2013.

ARAÚJO, L. U. A. *et al*. Avaliação da qualidade da atenção primária à saúde sob a perspectiva do idoso. Ciência & Saúde Coletiva, v. 19, p. 3521, 2014. doi: 10.1590/1413-81232014198.21862013.

CABRERA, J. *et al*. Aminoglycoside nephrotoxicity in cirrhosis: value of urinary beta 2-microglobulin to discriminate functional renal failure from acute tubular damage. Gastroenterology, v. 82, p. 97–105, jan. 1982.

COSTA, J. K. *et al*. Perfil epidemiológico dos pacientes portadores de cirrose hepática atendidos no Ambulatório de Hepatologia do CESUPA (CEMEC), em Belém – PA. Revista GED, v. 35, n. 1, p. 1–8, 2016.

EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. Journal of Hepatology, v. 53, p. 397–417, 2010. doi: 10.1016/j.jhep.2010.05.004.

FERNÁNDEZ, J. *et al*. Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. Hepatology, v. 35, 2002. doi: 10.1053/jhep.2002.32175.

GOLDBERG, E. *et al*. Cirrhosis in adults: overview of complications, general management, and prognosis. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2021.

GUADALUPE, G. Current management of the complications of cirrhosis and portal hypertension. Gastroenterology, v. 120, p. 726–748, 2001. doi: 10.1053/gast.2001.22580.

LETOURNEAU, A. Cefalosporinas. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2021.

MARINHO, J. R. *et al*. Tratado de gastroenterologia: da graduação à pós-graduação. 2. ed. São Paulo: Atheneu, 2016.

RIMOLA, A. *et al*. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis. Journal of Hepatology, v. 32, 2000. doi: 10.1016/S0168-8278(00)80201-9.

RUNYON, B. A. *et al*. Spontaneous bacterial peritonitis in adults. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2021.

SILVAIN, C. *et al*. Récidive de l'infection spontanée du liquide d'ascite au cours de la cirrhose. Gastroentérologie Clinique et Biologique, 1991.

SOLDERA, J. *et al*. Perfil microbiológico e de resistência bacteriana das peritonites bacterianas espontâneas. Revista AMRIGS, v. 59, n. 2, p. 101–105, 2015.

WONG, F. *et al*. Sepsis in cirrhosis. Gut, v. 54, n. 5, p. 718–725, 2005. doi: 10.1136/gut.2004.038679.