



**BAHIANA**  
ESCOLA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

**ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E SAÚDE HUMANA**

**RICARDO AZEVEDO CRUZ D'OLIVEIRA**

**ANÁLISE DAS INFECÇÕES BACTERIANAS NO PACIENTE CIRRÓTICO**  
**CRÍTICO**

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**SALVADOR**

**2021**

**RICARDO AZEVEDO CRUZ D'OLIVEIRA**

**ANÁLISE DAS INFECÇÕES BACTERIANAS NO PACIENTE CIRRÓTICO  
CRÍTICO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina e Saúde Humana, da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, como requisito parcial para obtenção do título de mestre em Medicina e Saúde Humana.

Orientador: Prof. Dr. Mário de Seixas Rocha

Coorientador: Prof. Dr. Paulo Lisboa Bittencourt

**SALVADOR**

**2021**

Ficha Catalográfica elaborada pelo Sistema Integrado de Bibliotecas

D664 D'Oliveira, Ricardo Azevedo Cruz  
Análise das infecções bacterianas no paciente cirrótico crítico. /Ricardo Azevedo Cruz D'Oliveira. – 2021.  
67f.: 30cm.

Orientador: Prof.º Dr. Mário de Seixas Rocha  
Coorientador: Prof.º Dr. Paulo Lisboa Bittencourt

Mestre em Medicina e Saúde Humana

Inclui bibliografia

1. Cirrose hepática. 2 Infecções bacterianas. 3. Morbidade. 4. Mortalidade. 5. Unidade de terapia intensiva. I. Rocha, Mário de Seixas. II. Análise das infecções bacterianas no paciente cirrótico crítico.

CDU: 616.36

**RICARDO AZEVEDO CRUZ D'OLIVEIRA**

**“ANÁLISE DAS INFECÇÕES BACTERIANAS NO PACIENTE CIRRÓTICO CRÍTICO”**

Dissertação apresentada à Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, como requisito parcial para a obtenção do Título de Mestre em Medicina e Saúde Humana.

Salvador, 14 de maio de 2021.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof. Dr. Antônio Ricardo Cardia Ferraz de Andrade  
Doutor em Medicina e Saúde  
Universidade Federal da Bahia, UFBA

---

Prof.<sup>a</sup> Dra. Constança Margarida Sampaio Cruz  
Doutora em Medicina e Saúde Humana  
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, EBMS

---

Prof. Dr. Gilson Soares Feitosa Filho  
Doutor em Ciências (Cardiologia)  
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, EBMS

Dedico este trabalho a Fabíola com todo amor e carinho, pelo seu exemplo de honestidade e parceria que sempre a fez disponível em todas as decisões de nossas vidas. Ela foi primeira pessoa a me incentivar neste projeto e que muito me ajudou a crescer como profissional e pessoa. Dedico também ao nosso filho Théo, nosso maior bem comum.

## **AGRADECIMENTOS**

Aos meus pais, pelos seus exemplos de vida e pela contribuição na minha formação pessoal;

Ao amigo e colega Dr. Paulo Lisboa Bittencourt, pelo apoio sempre dispensado e pelas orientações que foram de fundamental importância para o meu crescimento profissional e acadêmico;

A toda a equipe da Unidade de Gastro-Hepatologia (UGH) do Hospital Português da Bahia;

À Dra. Lívia Carolina Dourado que muito me ajudou na coleta de dados. Sem o seu auxílio este trabalho se tornaria mais difícil;

Ao amigo e colega Dr. Ricardo Ávilla Chalhub, pela parceria e pelo apoio durante os projetos assumidos desde 2013.

## RESUMO

**Introdução:** infecções bacterianas ocorrem em 43%-59% dos pacientes com cirrose hepática admitidos nas unidades de terapia intensiva (UTI) e relacionam-se à maior morbimortalidade. Recentemente, tem sido descrito um aumento na frequência de bactérias multidroga resistentes (MDR) ou com resistência de espectro estendido (XDR) em infecções acometendo pacientes com cirrose com impacto adverso na sobrevida. **Objetivos:** descrever as características das infecções comunitárias (IC), relacionadas aos cuidados de saúde (IRCS) e hospitalares (IH) em cirróticos admitidos em UTI; investigar a frequência de lesão renal aguda (LRA), síndrome hepatorenal (SHR), insuficiência hepática crônica agudizada (IHCA), sepse e mortalidade nos pacientes cirróticos com infecção bacteriana, e avaliar as variáveis independentes potencialmente preditoras da mortalidade intra-hospitalar. **Métodos:** foram analisadas retrospectivamente 784 internações de pacientes com cirrose descompensada, em uma UTI, no período de janeiro de 2012 a junho de 2018. Foram incluídos no estudo todos os pacientes cirróticos que apresentaram infecção durante o internamento. As infecções foram categorizadas, conforme o local de aquisição, como IC, IRCS e IH. Foi avaliada frequência, topografia e perfil microbiológico das infecções assim como o impacto na morbimortalidade hospitalar. **Resultados:** 374 infecções bacterianas foram observadas em 285 internações referentes a 203 pacientes cirróticos (147 homens, idade média  $67 \pm 11$  anos, Child-Pugh  $11 \pm 2$  e MELD  $23 \pm 8$ ). A etiologia principal foi a doença alcoólica do fígado ( $n=68$ , 33%). As infecções foram classificadas como comunitárias ( $n=81$ , 22%), relacionadas aos cuidados de saúde ( $n=129$ , 34%) e hospitalar ( $n=164$ , 44%). 89 (54%) das infecções hospitalares foram caracterizadas como reinfecções. As culturas foram positivas em 61% dos casos. As bactérias gram-negativas foram os isolados mais comuns (73%), principalmente *Klebsiella pneumoniae* (31%). Peritonite bacteriana espontânea, infecção do trato urinário, e pneumonia foram as principais infecções encontradas (respectivamente em 32%, 23% e 14%). Sepse e choque séptico foram observados respectivamente em 53% e 42% dos casos e as bactérias MDR e XDR em 35% e 16% das internações. Infecções relacionadas aos cuidados de saúde e hospitalares apresentaram maior frequência de bactérias MDR (31% nas IRCS e 41% nas IH vs. 20% nas IC,  $p=0,05$ ) e XDR (17% nas IRCS e 19% nas IH vs. 6% nas IC,  $p=0,20$ ). A presença de lesão renal aguda foi observada de maneira semelhante entre pacientes com infecções relacionadas aos cuidados de saúde e hospitalar (respectivamente 50% vs. 46%,  $p=0,40$ ) assim como a ocorrência de IHCA (respectivamente 50% vs. 46%,  $p=0,50$ ). Sepse e choque séptico foram observados principalmente nas infecções hospitalares em relação às comunitárias (respectivamente 54% e 46% vs. 27% e 16%,  $p<0,01$ ). As infecções hospitalares apresentaram maior mortalidade (48% vs. 25% nas IRCS e 19% nas IC,  $p<0,001$ ). Infecção nosocomial (OR 3,64) e associada aos cuidados de saúde (OR 2,30) foram variáveis independentes potencialmente preditoras de mortalidade hospitalar. **Conclusões:** o estudo evidenciou que as IRCS apresentaram desfechos clínicos e perfil microbiológico semelhantes com as IH e, portanto, devem ter a mesma abordagem terapêutica no tratamento dos pacientes cirróticos. As IRCS e IH apresentaram frequência mais elevada de bactérias MDR / XDR e óbito.

**Palavras chaves:** Cirrose hepática. Infecções bacterianas. Morbidade. Mortalidade. Unidade de Terapia Intensiva.

## ABSTRACT

**Introduction:** bacterial infections (BI) occur in 43%-59% of cirrhotic patients (CP) admitted to intensive care units (ICU) and are associated with increased morbidity and mortality. Recently, an increase in the frequency of multidrug-resistant bacteria (MDR) and extensively drug-resistant (XDR) bacteria has been described in infection affecting cirrhotic patients. **Objectives:** to describe the characteristics of community-acquired (CA), healthcare-associated (HCA) and hospital-acquired (HA) infections in CP admitted to the ICU; to assess the frequency of acute kidney injury (AKI), hepatorenal syndrome (HRS), acute-on-chronic liver failure (ACLF), sepsis and mortality in cirrhotic patients with BI; and to evaluate the independent variables potentially predictive of in-hospital mortality. **Methods:** 784 hospitalizations of patients with liver cirrhosis that occurred in an ICU between January 2012 and June 2018 were retrospectively analysed. All cirrhotic patients who had infection during hospitalization were included in the study. Infections were categorized, according to the place of acquisition, as CA, HCA and HA. Frequency, topography and profile of infections were evaluated, as well as the impact on hospital morbidity and mortality. **Results:** 374 BI were observed in 285 hospitalizations for 203 cirrhotic patients (147 males, mean age  $67\pm 11$  years, Child-Pugh  $11\pm 2$  and MELD  $23\pm 8$ ). The main etiology was alcoholic liver disease ( $n = 68$ ). Infections were classified as community ( $n = 81$ , 22%), healthcare-associated ( $n = 129$ , 34%) and hospital-acquired ( $n = 164$ , 44%) with positive cultures in 61% of cases. Eighty-nine (54%) episodes of HA infections were second infections. Gram-negative bacteria were the most common isolates (73%), mainly *Klebsiella pneumoniae* (31%). Spontaneous bacterial peritonitis, urinary tract infection, and pneumonia were the main infections found (32%, 23% and 14%, respectively). The occurrence of sepsis and septic shock were observed, respectively, in 53% and 42% of the cases and the MDR and XDR bacteria in 35% and 16% of hospitalizations. HCA and HA had a higher frequency of MDR bacteria (33% in HCA and 40% in HA vs. 20% in CA,  $p = 0,03$ ) and XDR (17% in HCA and 18% in HA vs. 6% in CA,  $p=0,20$ ). The frequency of AKI was similar between HCA and HA (respectively 50% vs. 48%,  $p=0,40$ ) as was the occurrence of ACFL (50% vs. 46%,  $p=0,50$ ). Patients with HA had a higher mortality (52% vs. 25% in HCA and 19% in CA,  $p < 0,01$ ). Sepsis and septic shock were observed mainly in HA in relation to CA (respectively 65% e 57% vs. 41% e 25%,  $p < 0,01$ ). The mortality was superior in patients with HA (60% vs. 45% in HCA and 27% in CA,  $p < 0,01$ ). Nosocomial infection (OR 3.64) and health care associated (OR 2,30) were independent variables potentially predictive of hospital mortality. **Conclusions:** the study showed that HCA had similar clinical outcomes and microbiological profile with HA and, therefore, they should have the same therapeutic approach in the treatment of cirrhotic patients. HCA and HA had a higher frequency of MDR and XDR bacteria and death.

**Keywords:** Liver cirrhosis. Bacterial infections. Morbidity. Mortality. Intensive Care Unit.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1</b> – Relação entre aumento da pressão portal, inflamação e desfechos clínicos na cirrose hepática .....	16
<b>Figura 2</b> – Estágios clínicos evolutivos da cirrose hepática.....	16
<b>Figura 3</b> – Patogênese das infecções bacterianas na cirrose hepática .....	18

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Resumo dos principais trabalhos abordando infecções em pacientes com cirrose hepática .....	21
<b>Tabela 2</b> - Características demográficas, clínicas e laboratoriais à admissão dos pacientes com cirrose hepática hospitalizados na unidade de terapia intensiva.....	34
<b>Tabela 3</b> - Características gerais das infecções .....	36
<b>Tabela 4</b> - Frequência de bactérias gram-negativas e positivas de acordo com o perfil de sensibilidade e tipo de infecção.....	37
<b>Tabela 5</b> - Dados demográficos, clínicos e características de todas as infecções diagnosticadas .....	38
<b>Tabela 6</b> - Dados gerais de morbimortalidade .....	40
<b>Tabela 7</b> - Desfechos clínicos das infecções bacterianas em relação ao local de aquisição .....	42
<b>Tabela 8</b> - Variáveis independentes associadas à mortalidade intra-hospitalar .....	42

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIações

APACHE II	<i>Acute Physiology, Age, Chronic Health Evaluation II</i>
BE	Bacteremia espontânea
BGP	Bactéria gram-positiva
BGN	Bactéria gram-negativa
CCIH	Comissão de Controle de Infecção Hospitalar
CH	Cirrose hepática
CHC	Carcinoma hepatocelular
Cr	Creatinina
DAF	Doença alcohólica do fígado
DCPF	Doença crônica parenquimatosa do fígado
DHGNA	Doença hepática gordurosa não alcoólica
EH	Encefalopatia hepática
ESBL	Betalactamase de espectro estendido
GPVH	Gradiente de pressão da veia hepática
HP	Hipertensão portal
HPCS	Hipertensão portal clinicamente significativa
HVB	Hepatite pelo vírus B
HVC	Hepatite pelo vírus C
ICA-LRA	Lesão renal aguda - International Club of Ascites
IC	Infecção comunitária
ICC	Índice de comorbidades de Charlson
IHCA	Insuficiência hepática crônica agudizada
IH	Infecção hospitalar
IPPM	Infecção de pele e partes moles
IRCS	Infecção relacionada aos cuidados de saúde
ITR	Infecção do trato respiratório
ITU	Infecção do trato urinário
LRA	Lesão renal aguda
MDR	Bactéria multidroga resistente
MELD	<i>Model for End-stage Liver Disease</i>
MS	Bactéria multisensível

PAV	Pneumonia associada à ventilação mecânica
PBE	Peritonite bacteriana espontânea
PBS	Peritonite bacteriana secundária
PCR	Proteína C reativa
SHR	Síndrome hepatorrenal
SOFA	<i>Sequential Organic Failure Assesment</i>
UTI	Unidade de terapia intensiva
XDR	Bactéria com resistência de espectro estendido

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>12</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>14</b>
<b>3</b>	<b>RACIONAL TEÓRICO</b> .....	<b>15</b>
<b>4</b>	<b>JUSTIFICATIVA</b> .....	<b>24</b>
<b>5</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	<b>25</b>
<b>5.1</b>	<b>Desenho do estudo</b> .....	<b>25</b>
<b>5.2</b>	<b>População-alvo</b> .....	<b>25</b>
<b>5.3</b>	<b>População acessível</b> .....	<b>25</b>
<b>5.4</b>	<b>Critérios de inclusão</b> .....	<b>25</b>
<b>5.5</b>	<b>Critérios de exclusão</b> .....	<b>25</b>
<b>5.6</b>	<b>Coleta de dados</b> .....	<b>26</b>
<b>5.7</b>	<b>Variáveis e operacionalização</b> .....	<b>26</b>
5.7.1	Variáveis preditoras .....	30
5.7.2	Variáveis desfecho .....	30
<b>5.8</b>	<b>Análise estatística</b> .....	<b>31</b>
<b>5.9</b>	<b>Hipóteses do estudo</b> .....	<b>32</b>
5.9.1	Hipótese científica .....	32
5.9.2	Hipótese nula .....	32
5.9.3	Hipótese alternativa .....	32
<b>6</b>	<b>ASPECTOS ÉTICOS</b> .....	<b>33</b>
<b>7</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	<b>34</b>
<b>8</b>	<b>DISCUSSÃO</b> .....	<b>44</b>
<b>9</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	<b>50</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>51</b>
	<b>ANEXOS</b> .....	<b>58</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Ao longo das últimas décadas, a incorporação na prática clínica de várias estratégias baseadas em evidências científicas permitiu uma série de avanços na abordagem terapêutica das complicações graves da cirrose hepática (CH) com impacto na morbimortalidade da doença. O advento de modernas técnicas endoscópicas no tratamento da hemorragia digestiva varicosa e da radiologia intervencionista na ascite refratária e carcinoma hepatocelular (CHC), assim como a melhoria crescente no suporte intensivo do cirrótico crítico possibilitaram uma maior sobrevida desses pacientes, quando hospitalizados, inclusive em ambiente de terapia intensiva. Apesar do progresso no manejo desses pacientes com doença hepática crônica em fase avançada, a mortalidade associada à presença das infecções bacterianas na cirrose permanece elevada. Nos últimos 20 anos, mudanças significativas na flora e no perfil de sensibilidade bacteriana foram observadas com incremento na prevalência de infecções por microrganismos multidroga resistentes (MDR) ou com resistência de espectro estendido (XDR), nas mais variadas regiões geográficas. Dados de unidades hospitalares na Espanha, por exemplo, revelaram que a prevalência de bactérias MDR aumentou em 100% em uma década<sup>1,2</sup>. Na Itália, esse aumento variou de 16% para 36% em cinco anos<sup>3</sup>. Por outro lado, estudos conduzidos em pacientes cirróticos hospitalizados, demonstrou prevalência de bactérias MDR em 37% na Índia e 48% no Brasil<sup>4,5</sup>. Estudo conduzido em várias regiões geográficas demonstrou, adicionalmente, frequência global de infecção por flora MDR e XDR em, respectivamente, 35% e 8% dos casos<sup>6</sup>.

A presença de infecção bacteriana aumenta o risco de lesão renal aguda e síndrome hepatorenal. A resposta inflamatória gerada em vigência da infecção pode ser exacerbada e ocasionar múltiplas disfunções orgânicas, caracterizando uma síndrome conhecida como insuficiência hepática crônica agudizada<sup>7</sup>. A evolução para sepse e choque séptico é maior nos pacientes cirróticos infectados, quando comparados com pacientes não cirróticos<sup>8</sup>.

Estudos sobre pacientes cirróticos críticos demonstraram presença de infecção bacteriana em 43%-59% daqueles admitidos em unidades de terapia intensiva (UTI). A mortalidade observada é cerca de duas vezes maior quando comparada a pacientes com infecção sem cirrose<sup>8,9</sup>, podendo ser superior a 50%<sup>8</sup>.

Trabalhos realizados no Brasil ainda são escassos na abordagem da epidemiologia das infecções bacterianas que acometem os pacientes cirróticos admitidos na UTI.

## 2 OBJETIVOS

- Avaliar a frequência, o tipo e o perfil microbiológico das infecções comunitárias (IC), infecções relacionadas aos cuidados de saúde (IRCS) e infecções hospitalares (IH) em pacientes com cirrose hepática admitidos em unidade de terapia intensiva;
- Avaliar a frequência de lesão renal aguda, síndrome hepatorenal, insuficiência hepática crônica agudizada, sepse e mortalidade nas IC, IRCS e IH;
- Avaliar os preditores independentes associados à mortalidade intra-hospitalar nos pacientes com infecção bacteriana.

### 3 RACIONAL TEÓRICO

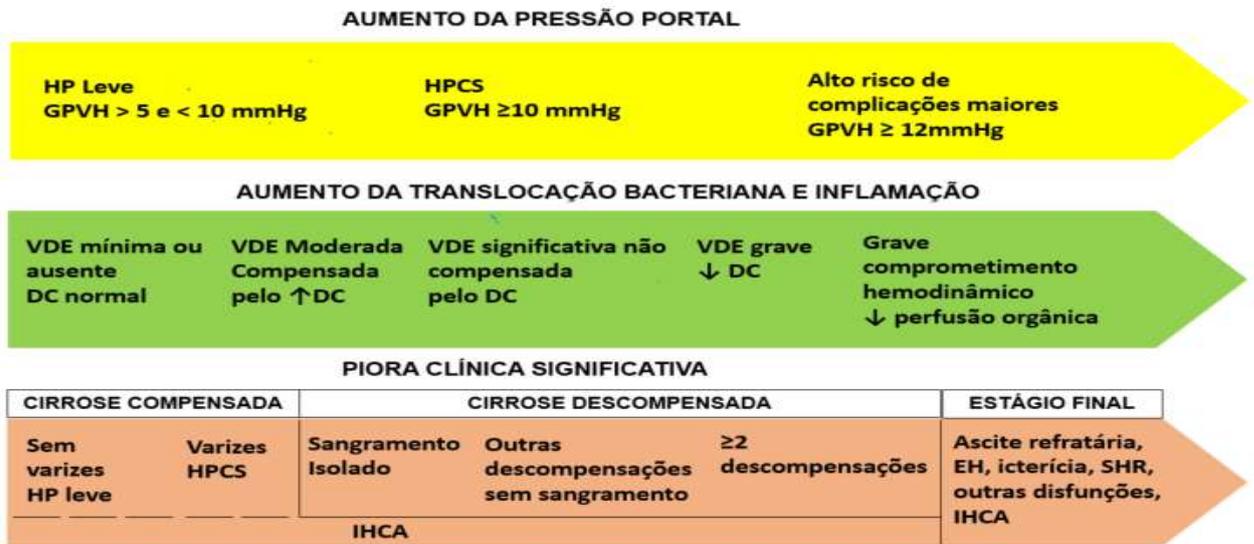
A doença crônica parenquimatosa do fígado (DCPF) é o termo utilizado para caracterizar a cirrose hepática na presença de evidências clínicas, laboratoriais e radiológicas da doença sem a necessidade de avaliação histológica do parênquima hepático, uma vez que CH é um conceito anatomopatológico<sup>10</sup>. Estima-se que, aproximadamente, 850 milhões de pessoas no mundo sejam portadores de DCPF. A mortalidade estimada é de cerca de 2 milhões por ano<sup>11,12</sup> devido, principalmente, a complicações da CH causadas por hepatites virais e doença alcóolica do fígado (DAF), etiologias mais comuns da DCPF, e do CHC, neoplasia primária do fígado que acomete pacientes cirróticos.

Acredita-se, atualmente, que as complicações da cirrose hepática e do CHC sejam responsáveis, respectivamente, por 1,16 milhão e 788.000 óbitos/ano, figurando como a 11<sup>a</sup> e a 16<sup>a</sup> causas de morte mais comuns no mundo<sup>12</sup>. Projeções globais apontam que, em 2060, as doenças hepáticas serão a quinta maior causa de óbito da população<sup>13</sup>. No Brasil, segundo informações do DATASUS, ocorreram 175.262 óbitos relacionados à CH e CHC, no período de 2012 a 2017<sup>14</sup>.

A história natural da cirrose hepática compreende uma fase assintomática ou oligossintomática, dita compensada e uma fase descompensada caracterizada pelo desenvolvimento de complicações como ascite, hemorragia digestiva varicosa, encefalopatia hepática e infecção bacteriana. Na ocorrência de descompensação, ocorre redução significativa da sobrevida média de 12 para cerca de dois anos<sup>15</sup>.

O principal fator associado a risco de descompensação é a progressão da hipertensão portal que pode ser indiretamente mensurada pelo gradiente de pressão da veia hepática (GPVH). De acordo com a magnitude do GPVH, a cirrose hepática pode ser classificada em estágios 1, 2, 3, 4 e 5 com incremento significativo na mortalidade conforme a progressão da hipertensão portal e descompensação da doença<sup>16,17</sup>. A ocorrência de algumas complicações da CH, tais como infecção bacteriana, foi associada a uma sobrevida inferior a seis meses caracterizando, atualmente, o estágio final da doença (**Figuras 1 e 2**).

**Figura 1 – Relação entre aumento da pressão portal, inflamação e desfechos clínicos na cirrose hepática**



DC – Débito cardíaco; EH – Encefalopatia hepática; GPVH – Gradiente de pressão da veia hepática; IHCA – Insuficiência hepática crônica agudizada; HP – Hipertensão portal; HPCS – Hipertensão portal clinicamente significativa; SHR – Síndrome hepatorenal; VDE – Vasodilatação esplâncica.

Fonte: adaptada de D'Amico et al. 2017(16).

**Figura 2 – Estágios clínicos evolutivos da cirrose hepática**

Estágios	I	II	III	IV	V	VI
	Fibrose avançada ou cirrose compensada		Cirrose descompensada			Estágio final
GPVH (mmHg)	> 5	≥ 10	> 12	12-20	> 20	
Varizes / Eventos	sem VE	com VE	HDV	Outros eventos	Qualquer evento	Evento terminal*
Mortalidade (5 anos)	1,5%	10%	20%	30%	88%	60-80%**
Progressão (5 anos)			21% → IV	10% → V		

GPVH – Gradiente de pressão da veia hepática, HDV – hemorragia digestiva varicosa, VE – Varizes esofágicas;

\* ascite refratária, encefalopatia hepática persistente, icterícia, infecção bacteriana, lesão renal aguda ou outras disfunções orgânicas;

\*\* 1 ano.

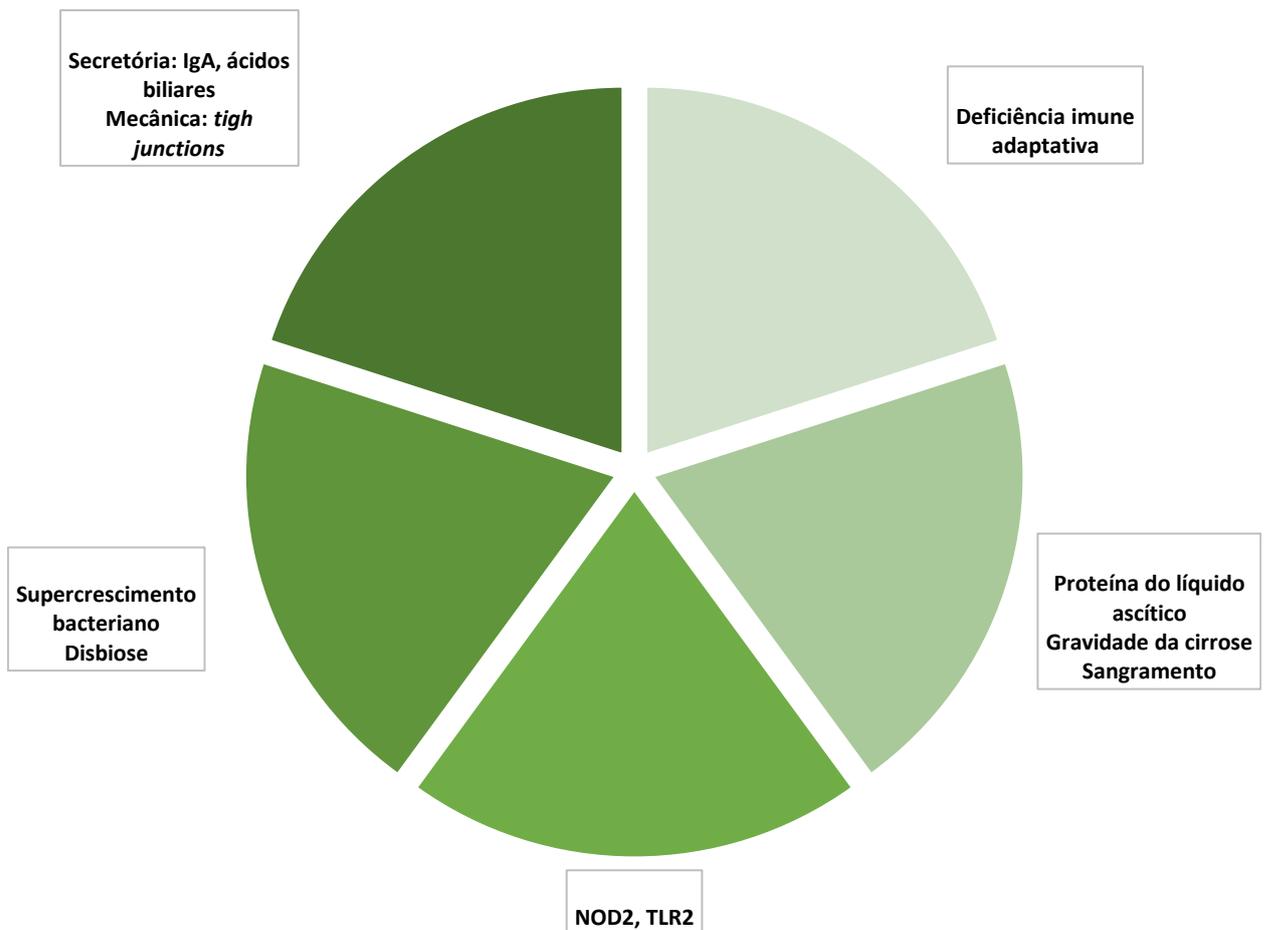
Fonte: adaptada de D'Amico et al. 2017; Garcia-Tsao G et al. 2017 e Brunner et al. 2017<sup>16,18,19</sup>.

A presença de infecção bacteriana no paciente com cirrose é um dos principais fatores relacionados ao desenvolvimento de complicações da doença e morbimortalidade. Apesar do conhecimento cada vez maior acerca da patogênese das infecções, da adoção de medidas mais efetivas de prevenção e tratamento, o seu impacto adverso na sobrevida ainda é elevado. As infecções bacterianas são causas comuns de hospitalização na cirrose hepática acarretando piora na qualidade de vida, além de grande impacto socioeconômico para o sistema de saúde<sup>20</sup>. O paciente com cirrose que apresenta descompensação clínica associada a infecção está sujeito a uma mortalidade quatro vezes maior do que o paciente com cirrose internado sem infecção, com maior risco de lesão renal aguda, síndrome hepatorenal, insuficiência hepática crônica agudizada e sepse<sup>21</sup>.

A patogênese das infecções bacterianas na cirrose hepática é multifatorial e inter-relacionada conforme exemplificado na **Figura 3**. As alterações da barreira mucosa gastrointestinal, responsáveis pela translocação bacteriana do lúmen intestinal para os linfonodos mesentéricos e para a circulação sistêmica, são um dos principais fatores implicados. A translocação está relacionada ao aumento da permeabilidade mucosa, defeitos na imunidade local e supercrescimento bacteriano devido à diminuição da motilidade intestinal. As principais alterações na barreira mucosa gastrointestinal ocorrem na estrutura física em função da congestão da mucosa, edema, diminuição da relação criptas/vilosidades e quebra das *tigh junctions* e, na função secretória, com alteração na secreção de IgA. Mecanismos sugeridos para a dismotilidade intestinal são a disfunção autonômica, o aumento da liberação de óxido nítrico e o estresse oxidativo da mucosa. A microbiota intestinal do cirrótico também se encontra modificada, processo chamado disbiose intestinal (desequilíbrio entre a flora bacteriana protetora e a patogênica). Ocorre uma diminuição na quantidade de bactérias protetoras do filo Firmicutes e aumento na quantidade de micro-organismos nocivos do filo Proteobacteria, frequentemente Enterobacteriaceae. As bactérias gram-negativas (BGN) *Enterococcus* e *Streptococcus* são os patógenos mais predispostos à translocação bacteriana. Os portadores de cirrose hepática apresentam um estado de imunodeficiência adquirida, caracterizada por uma redução na síntese de proteínas da imunidade inata, assim como redução na capacidade bactericida dos fagócitos. A contagem global de leucócitos comumente encontra-se diminuída na cirrose pelo hiperesplenismo. Os neutrófilos encontram-se reduzidos em número e função. Os

monócitos estão em número aumentado e com uma excessiva expressão de citocinas pró-inflamatórias: TNF-alpha, entre outras <sup>22</sup>. Finalmente, as alterações genéticas em receptores celulares NLR – *nod-like receptors* e TLR – *toll-like receptors*, responsáveis por reconhecer componentes bacterianos, podem também modular a predisposição do paciente cirrótico à infecção <sup>20</sup>. O estágio clínico da cirrose é um importante fator de risco para o surgimento das infecções bacterianas. A progressão da doença hepática leva ao desenvolvimento de ascite e redução do teor de proteínas e opsoninas do líquido ascítico podendo predispor a infecção: peritonite bacteriana espontânea (PBE) <sup>18</sup>. Por outro lado, a ocorrência de PBE pode aumentar a pressão portal e desencadear hemorragia digestiva varicosa. A presença de infecção está associada a uma resposta inflamatória sistêmica com maior potencial de causar disfunção de múltiplos órgãos e óbito<sup>20,22</sup>.

**Figura 3 – Patogênese das infecções bacterianas na cirrose hepática**



Fonte: adaptada de Jalan et al. 2014(20).

As infecções bacterianas mais comuns que acometem os pacientes com cirrose hepática são a peritonite bacteriana espontânea (PBE), infecção do trato urinário (ITU), infecção do trato respiratório (ITR), infecção de pele e partes moles (IPPM) e bacteremia espontânea (BE). As principais bactérias envolvidas nas infecções são classicamente gram negativas, entretanto, nos últimos 10 anos, estudos tem demonstrado predomínio de infecções por bactérias gram-positivas (BGP). As sucessivas hospitalizações e o aumento no número de procedimentos invasivos a que o paciente cirrótico é submetido estão implicados no aumento da frequência de BGP<sup>8,23,24</sup>.

A epidemiologia das infecções mudou nas últimas décadas. Recentemente, houve uma alteração no perfil da flora e na sensibilidade antimicrobiana dos principais agentes responsáveis pelas infecções nos pacientes com cirrose hepática. Algumas coortes na última década mostram frequência elevada de bactérias multidroga resistentes. Essa alteração na resistência bacteriana vem ocorrendo no meio ambiente em consequência do emprego indiscriminado de antibióticos pela população em geral e na criação de animais para abate e consumo humano<sup>25</sup>. É observada também em grupos selecionados de pacientes com cirrose descompensada pelo aumento no uso de antibiótico na prevenção de infecção associada à hemorragia digestiva varicosa e na profilaxia primária e secundária da PBE. Estudo multicêntrico recente demonstrou maior incidência de infecções por bactérias multidroga resistentes em cirróticos na Índia, onde, conhecidamente, o controle no uso de antimicrobianos não é rigoroso<sup>6</sup>. A **tabela 1** resume os principais trabalhos abordando infecções nos pacientes com cirrose.

As bactérias são classificadas como multisensíveis (MS), quando apresentam susceptibilidade à maioria dos agentes antimicrobianos, e MDR quando há resistência a três ou mais classes de antibióticos. Recentemente, uma nova classificação de resistência bacteriana foi proposta com o intuito de padronizar definições<sup>26</sup>. Foram uniformizadas as definições para bactérias com resistência de espectro estendido (XDR) e bactérias pandroga resistentes (PDR). Bactérias XDR são aquelas resistentes a pelo menos um agente em quase todas as categorias, entretanto permanecem suscetíveis a um ou dois antimicrobianos. Bactérias PDR são aquelas que apresentam resistência a todos os antimicrobianos testados. Como exemplos de micro-organismos envolvidos nas infecções por MDR encontramos as bactérias produtoras de betalactamase de espectro estendido (ESBL) e o

*Staphylococcus aureus* metilina-resistente (MRSA), e XDR as bactérias produtoras de carbapenemases e o enterococo resistente à vancomicina.

**Tabela 1 - Resumo dos principais trabalhos abordando infecções em pacientes com cirrose hepática**

Autor/ano	Local do estudo	Desenho do estudo	Nº pacientes	Local de aquisição da infecção	Perfil de flora	Topografia da infecção	MDR	Mortalidade
Caly 1993 <sup>27</sup>	Brasil	prospectivo	80	IC 56% IH 32,5%	BGN 62% BGP 38%	PBE 31% ITU 25% ITR 21%	ND	30%
Fernandez 2002 <sup>1</sup>	Espanha	prospectivo	405	IC 61% IH 39%	BGN 60% BGP 32% Mista 8%	PBE 24% ITU 19% ITR 14%	ND	27% (IC 15%, IH 31%)
Merli 2010 <sup>28</sup>	Itália	prospectivo	50	IC 22% IRCS 41% IH 37%	BGN 62% BGP 38%	ITU 37% ITR 22% BE 13% PBE 8%	61%	12% (c/ infecção 28%, sepse 38%)
Fernandez 2012 <sup>2</sup>	Espanha	retrospectivo	333	IC 32% IRCS 32% IH 36%	ND	PBE 25% ITU 19% IPPM 13% ITR 9%	18%	MDR 25% MS 12%
Bajaj 2012 <sup>29</sup>	Estados unidos	prospectivo	207	IC 14% IRCS 71% IH 15%	BGP 55% BGN 45%	ITR 8% PBE 23% ITU 25% IPPM 13%	ND	24%
Ariza 2012 <sup>30</sup>	Espanha	Retrospectivo	200	IC 34% IRCS 39% IH 27%	BGN 64% BGP 36%	ND	21%	34% (em 30 dias)
Gustot 2014 <sup>8</sup>	Multicêntrico	transversal	241	ND	BGP 52% BGN 48%	ITR 60% Abd/PBE 30% ITU 11% IPPM 7% IPCS 5%	34%	51% (sepse 37%, choque séptico 64%)
Bartoletti 2014 <sup>31</sup>	Itália	Retrospectivo	162	IC 7% IRCS 21% IH 72%	BGP 37% BGN 63%	ICS 100%	MDR 25% XDR 21%	29% (em 30 dias)
Sargenti 2014 <sup>32</sup>	Suécia	Retrospectivo	241	ND	BGN 47% BGP 53%	ITU 19% PBE 15% ITR 14% IPPM 13%	ND	19%
Bajjal 2014 <sup>4</sup>	Índia	Prospectivo	106	IC 20% IRCS 50% IH 30%	BGN 54% BGP 46%	PBE 31% ITR 12% ITU 23% IPPM 11%	42%	23%
Merli 2015 <sup>3</sup>	Itália	Prospectivo	111	IC 15% IRCS 33% IH 52%	BGN 53% BGP 47%	ITU 61% ITR 12% PBE 11%	MDR 76% XDR 21% PDR 3%	MS 18% MDR 30%
Klimova 2015 <sup>33</sup>	Espanha	Retrospectivo	223	IC 23% IRCS 38% IH 39%	BGP 39% BGN 61%	ND	36%	13%
Costabeber 2016 <sup>34</sup>	Brasil	Retrospectivo	251	ND	BGN 51% BGP 49%	ITU 31% PBE 26% ITR 25%	37%	ND
Fernandez 2016 <sup>35</sup>	Espanha	Retrospectivo	441	IC 41% IRCS 29% IH 30%	ND	ITU 26% IPPM 15% ITR 14% BE 10%	16%	11%
Dionigi 2017 <sup>36</sup>	Inglaterra	Retrospectivo	166	IC 60% IH 40%	BGN 42% BGP 58%	BE 28% PBE 27% ITU 4%	23%	ND
Lopes-Secundo 2018 <sup>37</sup>	Brasil	Prospectivo	63	ND	ND	PBE 41% ITU 23% ITR 12% IPPM 10%	ND	30%
Bartoletti 2019 <sup>38</sup>	Multicêntrico	Prospectivo	119	IC 18% IRCS 52% IH 30%	BGN 66% BGP 34%	ND	ESBL 14%	25% (em 30 dias)
Piano 2019 <sup>6</sup>	Multicêntrico (45 centros)	Prospectivo	1302	IC 48% IRCS 26% IH 26%	ND	ND	MDR 34% XDR 8%	23%

ND – Não disponível

BE - bacteremia espontânea, BGN - bactéria gram negativa, BGP - bactéria gram positiva, DAF - doença alcoólica do fígado, DHGNA - doença hepática gordurosa não alcoólica, ESBL - enterobacteriaceae produtora de betalactamase de espectro estendido, HVB - hepatite pelo vírus B, HVC - hepatite pelo vírus C, IC - infecções comunitárias, IH - infecções hospitalares, IPPM - infecção de pele e partes moles, IRCS - infecções relacionadas aos cuidados de saúde, ITU - infecção do trato urinário, ITR - infecção do trato respiratório, MDR - bactéria multidroga resistente, Meld - model for end-stage liver disease, PBE - peritonite bacteriana espontânea, PDR - bactéria pandroga resistente, XDR - bactéria com resistência de espectro estendido

Estudo epidemiológico global publicado em 2019 descreveu uma frequência de 34% de flora multirresistente e 8% de flora de resistência estendida em infecções nos pacientes cirróticos com ampla variabilidade geográfica<sup>6</sup>.

A presença de flora bacteriana MDR está significativamente associada a pior resposta à antibioticoterapia empírica inicial, maior evolução para choque séptico e disfunção orgânica, menor frequência de controle do foco infeccioso e maior mortalidade<sup>39</sup>.

As infecções bacterianas, por outro lado, eram classificadas previamente (em relação ao local de aquisição) apenas como infecções comunitárias e hospitalares ou nosocomiais. Essa classificação é ainda utilizada como guia inicial para a tomada de decisão na antibioticoterapia empírica a ser instituída antes do resultado de culturas. Entretanto, observou-se que grupos de pacientes que eram diagnosticados como tendo infecção comunitária, mas que tinham contatos frequentes ou recentes com ambientes de saúde (hemodiálise, quimioterapia e internamento, por exemplo) apresentavam perfil microbiológico e prognóstico semelhante àqueles pacientes com infecção hospitalar. Assim, uma nova categoria de infecção foi cunhada, as infecções relacionadas aos cuidados de saúde, para melhor nortear a escolha de antibioticoterapia empírica. Conforme Friedman e colaboradores, as infecções são ditas comunitárias quando diagnosticadas no momento da admissão na unidade de saúde ou dentro das primeiras 48 horas do internamento. As hospitalares abrangem as infecções diagnosticadas 48 horas após a admissão hospitalar. As infecções relacionadas aos cuidados de saúde compartilham os mesmos critérios utilizados no diagnóstico das IC nos pacientes que tenham apresentado contato recente com serviços de saúde definidos por: realização de hemodiálise ou em quimioterapia, *home care*, hospitalização por dois ou mais dias, nos últimos 90 dias, e residência em unidades de cuidados de saúde<sup>40</sup>. A partir do trabalho de Merli e colaboradores<sup>28</sup>, em 2010, essa mesma classificação passou a ser adotada na maioria dos trabalhos envolvendo pacientes cirróticos com infecções.

Os pacientes com cirrose hepática apresentam uma frequência maior do que a esperada de infecções relacionadas aos cuidados de saúde<sup>4,28,41</sup> devido ao número crescente de hospitalizações para tratamento de descompensação da cirrose ou por procedimentos invasivos, como paracentese diagnóstica e terapêutica, toracocentese, procedimentos endoscópicos e terapias locorregionais para carcinoma hepatocelular. Em algumas publicações, as IRCS são mais

frequentes do que as IC e IH, conforme descrito na **tabela 1**. É de extrema importância a correta categorização das infecções bacterianas quanto ao seu local de aquisição, pois a escolha do tratamento antibiótico empírico inicial acarreta impacto na morbimortalidade do paciente cirrótico admitido nas unidades hospitalares<sup>31,42</sup>.

#### 4 JUSTIFICATIVA

A ocorrência de infecção bacteriana nos pacientes com cirrose hepática acarreta surgimento de novas complicações da doença, piora da qualidade de vida, impacto financeiro adverso e elevada mortalidade<sup>20</sup>.

Vários estudos prévios falharam em determinar uma abordagem terapêutica eficaz que possa ser utilizada em escala global devido à variabilidade na frequência e ao perfil microbiológico dos principais agentes causadores das infecções nas mais diferentes regiões geográficas<sup>6</sup>.

É importante conhecermos a epidemiologia local das infecções bacterianas e sabemos ser essa informação ainda escassa no Brasil. Esse conhecimento é extremamente importante na adoção de estratégias terapêuticas eficazes para reduzirmos o impacto na morbimortalidade dos pacientes com cirrose.

## **5 MATERIAIS E MÉTODOS**

### **5.1 Desenho do estudo**

Estudo de coorte retrospectiva.

### **5.2 População-alvo**

Pacientes com cirrose hepática descompensada.

### **5.3 População acessível**

Pacientes com cirrose hepática descompensada admitidos na Unidade de Terapia Intensiva em Gastroenterologia e Hepatologia (UGH) do Hospital Português, hospital terciário, centro de referência em hepatologia e transplante de fígado na Bahia, no período do estudo.

### **5.4 Critérios de inclusão**

Pacientes portadores de cirrose hepática descompensada admitidos na UGH e integrantes da base de dados do serviço, no período de janeiro de 2012 a junho de 2018.

### **5.5 Critérios de exclusão**

- Pacientes cirróticos em pós-operatório de cirurgia abdominal incluindo quimioembolização intra-arterial de CHC;
- Pacientes eventualmente admitidos em cuidados paliativos;
- Pacientes com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana.

## 5.6 Coleta de dados

Os dados foram coletados por meio da revisão de prontuário médico eletrônico e da base de dados de uma Unidade de Terapia Intensiva e Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH). A coleta foi realizada por dois pesquisadores, e a técnica de registro foi uniformizada por meio de treinamento prévio do preenchimento da ficha de cadastramento de dados. O seu início ocorreu depois da autorização prévia pelo hospital e aprovação do estudo pelo comitê de ética local.

## 5.7 Variáveis e operacionalização

Apesar de a cirrose hepática ter caracterização anatomopatológica definida pela desorganização da arquitetura lobular do fígado por fibrose e formação de nódulos regenerativos, seu diagnóstico, no presente estudo, foi definido na presença de evidências clínicas, laboratoriais e radiológicas sem a necessária avaliação histológica do parênquima hepático. As evidências clínicas que definem os pacientes com DCPF são: história associada a presença dos estigmas de hepatopatia crônica no exame físico (telangiectasias, circulação colateral na parede abdominal, icterícia de pele e mucosas, ascite, tremores de extremidade, ginecomastia e atrofia testicular nos homens). Os achados de exames complementares nos pacientes com DCPF compreendem as alterações laboratoriais (hipoalbuminemia, aumento de bilirrubinas, aumento do tempo de protrombina, plaquetopenia, alterações nas transaminases e enzimas colestáticas) e radiológicas (fígado diminuído de tamanho, com bordos irregulares, nodular, presença de ascite, circulação colateral).

Foram coletadas as variáveis correspondentes aos dados demográficos (idade e sexo), etiologia referida da cirrose hepática (vírus, álcool, doença hepática gordurosa não alcoólica, doenças colestáticas, hepatite autoimune, doenças metabólicas ou criptogênica/indeterminada na ausência de causas identificáveis de DCPF depois da adequada avaliação). A causa principal de descompensação que motivou a internação foi descrita independentemente do fator precipitante: sangramento varicoso, infecção, ascite e encefalopatia hepática. Ascite foi classificada como ausente, leve, moderada ou tensa. A encefalopatia hepática foi graduada de acordo com a classificação de West-Haven - **ANEXO 1**<sup>43</sup> e a escala de

coma de Glasgow - **ANEXO 2**<sup>44</sup>. A presença de comorbidades foi pesquisada na história clínica conforme a definição de Charlson e colaboradores<sup>45</sup>, assim como o diagnóstico de CHC. Durante a admissão na UGH, de acordo com o protocolo da unidade, foram colhidos gasometria arterial; hemograma completo; dosagem de sódio, potássio, ureia, creatinina, proteína C reativa, aspartato aminotransferase, alanina aminotransferase, bilirrubina total e frações, albumina, tempo de protrombina e INR, sendo esses exames, com exceção da albumina, repetidos ao menos uma vez por dia, durante o período de observação do paciente na UTI. Os seguintes scores prognósticos foram calculados com variáveis clínicas e laboratoriais obtidas no momento da admissão ou nas primeiras 24 horas de internação na UGH de acordo com as seguintes instruções específicas: índice de comorbidade de Charlson – **ANEXO 3**<sup>45</sup>; APACHE II (*Acute Physiology, Age, Chronic Health Evaluation II*)<sup>46</sup>, calculado pela ferramenta on-line disponível em: <https://www.mdcalc.com/apache-ii-score>; SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*)<sup>47</sup> – **ANEXO 4**; MELD-Na (*Model for End-Stage Liver Disease*)(48), calculado pela ferramenta disponível em: <https://www.mdcalc.com/meldna-meld-na-score-liver-cirrhosis> e Classificação de Child-Pugh Modificada<sup>49</sup> – **ANEXO 5**.

As infecções foram classificadas conforme Friedman e colaboradores<sup>40</sup> como: Hospitalares, quando adquiridas 48 horas depois da admissão hospitalar; Relacionadas aos cuidados de saúde, quando diagnosticadas no momento da admissão hospitalar ou em até 48 horas depois, nos pacientes que preenchem algum dos seguintes critérios: 1) tenha sido atendido em uma clínica de hemodiálise ou recebido quimioterapia intravenosa nos últimos 30 dias; 2) hospitalização por, pelo menos, dois dias ou tenha sido submetido a cirurgia nos últimos 90 dias; 3) tenha residido em asilos ou unidades clínicas de suporte médico; e Comunitárias quando diagnosticadas na admissão ou em até 48 horas da admissão hospitalar e que não preencham os critérios diagnósticos de IRCS. As reinfecções foram categorizadas como uma nova infecção hospitalar independente se a primeira infecção foi classificada como comunitária, relacionada aos cuidados de saúde ou nosocomial<sup>29</sup>. As infecções bacterianas foram caracterizadas de acordo com os seguintes critérios: a) PBE no achado do número de polimorfonucleares  $\geq 250$  cels/mm<sup>3</sup> no líquido ascítico; b) Empiema bacteriano espontâneo no achado do número de polimorfonucleares  $\geq 250$  cels/mm<sup>3</sup> com cultura positiva na análise do líquido pleural ou  $\geq 500$  cels/mm<sup>3</sup> quando cultura negativa; c) ITU, na presença de

sedimento urinário com > 10 leucócitos por campo com urocultura positiva ou inúmeros piócitos por campo na presença de sintomas e urocultura negativa; d) ITR, na presença de sinais clínicos de infecção associados a infiltrados novos na radiografia ou tomografia de tórax; e) traqueobronquite: no achado de sinais clínicos de infecção sem infiltrados com cultura positiva em escarro ou lavado broncoalveolar; f) Infecção de pele e partes moles, na presença de sinais clínicos de infecção associada a edema, eritema, calor e sensibilidade na região afetada da pele; g) colangite, na presença de colestase associada a dor no quadrante superior direito do abdômen, icterícia e/ou febre e sinais radiológicos de obstrução biliar; h) peritonite bacteriana secundária, na presença de contagem de polimorfonucleares em líquido ascítico  $\geq 250/\text{mm}^3$  e evidência radiológica de fonte intra-abdominal de infecção; i) bacteremia espontânea, que foi caracterizada por hemocultura positiva na ausência de foco identificado de infecção; j) infecção por *Clostridium difficile*, no achado de toxina positiva nas fezes associado a diarreia; k) infecção bacteriana suspeitada, mas sem foco definido: presença de sinais de resposta inflamatória (temperatura axilar  $>38^\circ\text{C}$  ou  $< 36^\circ\text{C}$ , frequência cardíaca  $>90\text{bpm}$ , frequência respiratória  $>20\text{ ipm}$ , leucócitos acima de  $12.000/\text{mm}^3$  ou abaixo de  $4.000/\text{mm}^3$  ou  $>10\%$  formas jovens) na qual requereu terapia antibiótica sem qualquer fonte identificável de infecção. A ocorrência de IPCS, pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV), traqueobronquite associada a prótese traqueal e ITU associada à sonda vesical foram consideradas de acordo com os critérios da ANVISA e adotados pela CCIH do hospital em que se localizou o estudo. Para fins de registro, foram consideradas aquelas infecções hospitalares registradas pela CCIH e discutidas em visita multidisciplinar na unidade de terapia intensiva. Foi anotado o número de infecções apresentadas por cada paciente durante o internamento.

Foram revisadas todas as culturas com registro do agente bacteriano e perfil de sensibilidade para avaliação da frequência de infecções com cultura positiva, tipo de flora responsável e perfil de sensibilidade. As bactérias foram classificadas de acordo com Magiorakos e colaboradores<sup>26</sup> como: multisensível, quando apresentavam suscetibilidade à maioria dos agentes antimicrobianos, e MDR quando apontavam resistência a três ou mais classes de antibióticos. Foram utilizadas definições de infecções por bactérias XDR nos casos em que os microrganismos isolados foram resistentes a pelo menos um agente em quase todas as categorias, entretanto permaneciam suscetíveis a um ou dois antimicrobianos, e

bactérias PDR quando apresentavam resistência a todos os antimicrobianos testados. *Staphylococcus coagulase negativo* foi considerado como causa de infecção quando mais de uma hemocultura realizada foi positiva para o isolado.

Os critérios adotados na operacionalização de sepse e choque séptico foram os vigentes no período do internamento<sup>50,51</sup>. A presença de disfunção renal foi investigada segundo os critérios do *International Club of Ascitis* para lesão renal aguda (ICA-LRA)<sup>52</sup>, **ANEXO 6**, que leva em consideração alterações dinâmicas do nível sérico de creatinina (Cr) a partir de seu valor basal, sem computação do débito urinário. Conforme esses critérios, LRA é definida pela elevação da Cr  $\geq 0,3$  mg/dL em 48 horas ou elevação maior/igual a 1,5x o valor basal. O nível basal da Cr a ser considerado é aquele que se manteve estável nos últimos três meses que antecederam a avaliação, preferencialmente nos últimos sete dias. No presente estudo, quando esse nível não era conhecido, a Cr da admissão foi considerada como valor basal. De acordo com os critérios ICA-LRA, a LRA foi graduada também em: a) Grau I, na elevação da Cr sérica 1,5 a 1,9x o valor basal ou elevação da Cr sérica maior/igual a 0,3mg/dL; b) Grau II, na elevação da Cr sérica 2,0 a 2,9x o valor basal e c) Grau III, no achado de elevação da Cr sérica 3x o valor basal ou elevação da Cr sérica  $> 4,0$  mg/dL, ou início de terapia de reposição renal.

A síndrome hepatorenal foi definida de acordo com os critérios do *International Club of Ascitis* utilizados à época da coleta de dados<sup>52</sup>, **ANEXO 7**. A nomenclatura empregada para insuficiência hepática crônica agudizada foi aquela adotada pelo consórcio europeu EASL-CLIF (*European Association for the Study of the Liver-Chronic Liver Failure Consortium*) que define a IHCA como uma complicação aguda de cirrose hepática que leva ao desenvolvimento de falência orgânica e se associa à elevada mortalidade em 28 e 90 dias<sup>7</sup>. O grau de IHCA foi calculado utilizando a ferramenta on-line CLIF-SOFA (*Chronic Liver Failure Consortium – Sequential Organic Failure Assessment*, disponibilizada em: <http://www.efclif.com/scientific-activity/score-calculators/clif-c-aclf>). Foi calculado o grau de IHCA na primeira infecção bacteriana diagnosticada e depois de novo evento infeccioso durante o internamento. Foi avaliada a piora no grau de IHCA em caso de reinfecção.

A presença de LRA e de IHCA foi avaliada na admissão e depois de cada episódio de infecção hospitalar.

A mortalidade considerada foi a ocorrência de óbito até a alta hospitalar.

As variáveis foram agrupadas como:

#### 5.7.1 Variáveis preditoras

- a)Apache II
- b)Classificação Chuld-Pugh
- c)Dados demográficos: idade e sexo
- d)Etiologia da CH
- e)Flora e perfil de sensibilidade antimicrobiana
- f)Índice de comorbidades de Charlson (ICC)
- g)Hemodiálise no internamento
- h)Leucograma
- i)Local de aquisição das infecções (IC, IRCS e IH)
- j)MELD-Na
- k)Motivo da admissão
- l)Número de infecções
- m)Presença de CHC
- n)Proteína C Reativa
- o)Tempo de internamento hospitalar
- p)Tempo de internamento na UTI
- q)Topografia da infecção bacteriana
- r)SOFA

#### 5.7.2 Variáveis desfecho

- a)Sepse e choque séptico
- b)Lesão renal aguda
- c)Síndrome hepatorenal
- d)Insuficiência hepática crônica agudizada
- e)Óbito

## 5.8 Análise estatística

O banco de dados foi construído inicialmente em uma planilha Excel e depois transferido e analisado utilizando o software Statistical Package for Social Sciences (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA), versão 14.0 for Windows. O teste do qui-quadrado para variáveis com mais de dois níveis foi realizado utilizando a ferramenta disponível em: <https://www.socscistatistics.com/tests/chisquare2/default2.aspx>.

As variáveis categóricas (causa da admissão, classificação Child-Pugh, choque séptico, etiologia da cirrose, flora bacteriana, hemodiálise no internamento, insuficiência hepática crônica agudizada, lesão renal aguda, local de aquisição das infecções, óbito, perfil de sensibilidade antimicrobiana, presença de CHC, sepse, sexo, síndrome hepatorenal e topografia da infecção) foram expressas por frequências simples, absolutas e relativas. As variáveis contínuas (APACHE-II, idade, índice de comorbidades de Charlson, leucograma, MELD-Na, número de infecções, proteína C reativa, tempo de internamento hospitalar, tempo de internamento na UTI e SOFA) foram descritas como média e desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil.

Foram analisadas as relações entre as variáveis preditoras e desfecho com o local de aquisição das infecções (comunitárias, relacionadas aos cuidados de saúde ou hospitalares). Foram também avaliadas as relações entre as variáveis preditoras com o desfecho óbito. Um valor de  $p \leq 0,05$  foi considerado significativo.

Na análise das variáveis quantitativas foi utilizado teste t para comparação de dois grupos independentes. Para comparação de 3 ou mais grupos foi utilizado ANOVA. Quando o teste ANOVA mostrou diferença significativa entre os 3 grupos foi utilizado o pós-teste de Bonferroni.

Na análise das variáveis categóricas foi empregado o teste do qui-quadrado ou teste de Fisher, quando apropriado. Quando o teste qui-quadrado foi realizado entre 3 grupos e foi observado diferença significativa procedeu-se à análise pareada entre os grupos.

Análise de regressão logística foi utilizada para avaliar a influência das variáveis potencialmente preditoras no desfecho óbito. Todas as variáveis que apresentaram  $p < 0,10$  na análise bivariada entraram no modelo. A variável infecção relacionada aos cuidados de saúde foi incluída mesmo apresentando  $p > 0,10$  por

motivo de plausibilidade biológica. Permaneceram no modelo final apenas as variáveis que apresentaram  $p \leq 0,05$ .

## **5.9 Hipóteses do estudo**

### 5.9.1 Hipótese científica

Testar a hipótese de que há diferença entre os tipos de infecção quanto à frequência, ao sítio, perfil de sensibilidade e aos desfechos intra-hospitalares nos pacientes cirróticos admitidos em UTI.

### 5.9.2 Hipótese nula

Não existe diferença na frequência, no tipo, perfil de sensibilidade e nos desfechos das infecções nos pacientes cirróticos admitidos em UTI.

### 5.9.3 Hipótese alternativa

Existe diferença na frequência, no tipo, perfil de sensibilidade e nos desfechos das infecções nos pacientes cirróticos admitidos em UTI.

## 6 ASPECTOS ÉTICOS

O projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Português, no dia 06/06/2018, e aprovado no dia 10/08/2018. Número do Parecer: 2.812.810. CAAE: 91298718.1.0000.5029, **ANEXO 8**. Houve dispensa do termo de consentimento livre e esclarecido por tratar-se de um estudo retrospectivo envolvendo apenas informações relacionadas à assistência ao paciente, respeitando-se a confidencialidade dos dados.

## 7 RESULTADOS

Foram analisadas, retrospectivamente, 784 internações e identificadas infecções bacterianas em 285 admissões na UTI referentes a 203 pacientes internados com cirrose hepática durante o período do estudo. Cento e quarenta e sete (72%) pacientes eram do sexo masculino. Álcool foi a principal etiologia da CH seguido por cirrose criptogênica/indeterminada e hepatite pelo vírus C (HVC). Entre os homens, a doença alcoólica do fígado (DAF) foi a principal responsável pela DCPF, com 66 (45%) casos. As mulheres apresentaram maior prevalência de cirrose criptogênica/indeterminada, seguida por HVC e doença hepática gordurosa não alcoólica com, respectivamente, 23 (41%), 14 (25%) e 11 (20%) casos. A maioria dos pacientes possuía cirrose avançada caracterizada pela maior frequência encontrada de Child C (73%) e média de MELD-Na de  $23 \pm 8$ . Os principais motivos de admissão na UTI foram infecção (38%), seguida de encefalopatia hepática (32%) e ascite (19%). As características demográficas, clínicas e laboratoriais dos pacientes estudados estão representadas na **Tabela 2**.

**Tabela 2** - Características demográficas, clínicas e laboratoriais à admissão dos pacientes com cirrose hepática hospitalizados na unidade de terapia intensiva

<b>Pacientes/admissões, n (%)</b>	203/285
<b>Idade (anos), média (DP)</b>	67 ± 11
<b>Sexo masculino, n (%)</b>	147 (72%)
<b>Tempo internamento hospitalar (dias), mediana (IIQ)</b>	16 [8-19]
<b>Tempo internamento UTI (dias), mediana (IIQ)</b>	8 [3-12]
<b>Etiologia da cirrose</b>	
DAF, n(%)	68 (33%)
Criptogênica/Indeterminada, n(%)	49 (24%)
HVC, n (%)	39 (19%)
DHGNA, n (%)	24 (12%)
Mista, n (%)	11 (6%)

**Tabela 2** – Características demográficas, clínicas e laboratoriais à admissão dos pacientes com cirrose hepática hospitalizados na unidade de terapia intensiva (continuação)

Outras, n (%)	12 (6%)
<b>Classificação de Child-Pugh, média (DP)</b>	11± 2
A, n (%)	2 (1%)
B, n (%)	75 (26%)
C, n (%)	208 (73%)
<b>MELD, média (DP)</b>	23 ± 8
<b>Apache II, média (DP)</b>	16 ± 7
<b>Índice Comorbidades de Charlson, média (DP)</b>	8 ± 3
<b>SOFA, média (DP)</b>	5 ± 3
<b>Motivo da admissão na UTI</b>	
Infecção, n (%)	108 (38%)
Encefalopatia hepática, n (%)	91 (32%)
Ascite, n (%)	54 (19%)
Hemorragia digestiva, n (%)	28 (10%)
Outros, n (%)	4 (1%)
<b>CHC, n (%)</b>	63 (22%)
<b>PCR (mg/L), mediana (IIQ)</b>	58 [25-126]
<b>Leucócitos (mm<sup>3</sup>), média (DP)</b>	10.155 ± 6.328

Variáveis categóricas: número (percentual)

Apache II – *Acute Physiology, Age, Chronic Health Evaluation II*; CHC – carcinoma hepatocelular; DAF – doença alcoólica do fígado; DHGNA – doença hepática gordurosa não alcoólica, DP – desvio padrão; HVC – hepatite pelo vírus C; IIQ – intervalo interquartil; MELD – *Model for End – Stage Liver Disease*; PCR – proteína C reativa; SOFA – *Sequential Organic Failure Assesment*.

Foram analisadas 374 infecções bacterianas, classificadas, em relação ao local de aquisição, como comunitárias, relacionadas aos cuidados de saúde e hospitalares, respectivamente, em 81 (22%), 129 (34%) e 164 (44%) dos casos. 89 (54%) episódios de infecções hospitalares foram classificadas como reinfecções e ocorreram em 76 (27%) admissões (IC, n=19; IRCS, n=41; e IH, n=29). Conforme o sítio, as infecções mais comumente observadas foram PBE 118 (32%), ITU 86 (23%), ITR 53 (14%) e IPPM 28 (7%). Duzentos e trinta (61%) infecções tiveram culturas positivas. As bactérias gram negativas foram os isolados mais comuns (73%) principalmente *Klebsiella pneumoniae* (31%) seguido por *Escherichia coli*

(21%), independentemente do local de aquisição da infecção. Bactérias gram positivas ocorreram em 27% das infecções, principalmente *Staphylococcus coagulase negativo* (9%), *Enterococcus faecalis* (8%) e *Staphylococcus aureus* (5%). De acordo com o perfil de sensibilidade, 114 (49%) das infecções foram ocasionadas por bactérias sensíveis, 80 (35%) por bactérias MDR e 36 (16%) por micro-organismos XDR. As principais bactérias MDR foram ESBL. Os pacientes que apresentaram apenas uma infecção no internamento tiveram predomínio de bactérias MS (55%) enquanto aqueles que apresentaram reinfecções tiveram predomínio de flora MDR (49%). As características gerais das infecções estão sumarizadas na **Tabela 3**. Os micro-organismos identificados em todas as infecções assim como o perfil de sensibilidade estão descritos na **tabela 4**.

**Tabela 3 - Características gerais das infecções**

<b>Topografia</b>	
PBE, n (%)	118 (32%)
ITU, n (%)	86 (23%)
ITR, n (%)	53 (14%)
IPPM, n (%)	28 (7%)
BE, n (%)	26 (7%)
Infecção suspeitada mas sem foco definido, n (%)	25 (7%)
IPCS, n (%)	16 (4%)
PBS, n (%)	9 (2%)
Traqueobronquite, n (%)	4 (1%)
PAV, n (%)	2 (1%)
Outras infecções, n (%)	7 (2%)
<b>Tipos de infecção</b>	
Comunitária, n (%)	81 (22%)
Relacionada aos cuidados de saúde, n (%)	129 (34%)
Nosocomial, n (%)	164 (44%)
<b>Culturas positivas, n (%)</b>	<b>230 (61%)</b>
<b>Perfil de flora</b>	
Gram-negativa, n (%)	169 (73%)
Gram-positiva, n (%)	61 (27%)
<b>Perfil de sensibilidade</b>	
MS, n (%)	114 (49%)
MDR, n (%)	80 (35%)
XDR, n (%)	36 (16%)

Variáveis categóricas: número (percentual)

BE – Bacteremia espontânea; IPCS – infecção primária de corrente sanguínea, IPPM – infecção de pele e partes moles; ITR – infecção do trato respiratório; ITU – infecção do trato urinário; MDR – bactéria multidroga resistente; MS – bactéria multisensível; PBE – peritonite bacteriana espontânea; PBS – peritonite bacteriana espontânea; PAV – pneumonia associada a ventilação mecânica; XDR – bactéria com resistência de espectro estendido.

**Tabela 4** - Frequência de bactérias gram-negativas e positivas de acordo com o perfil de sensibilidade e tipo de infecção.

	Todas (n=230)	Infecções comunitárias (n=35)	Infecções relacionadas aos cuidados de saúde (n=70)	Infecções hospitalares (n=125)
<b>Bactérias Gram-negativas MS</b>				
<i>Klebsiella pneumoniae</i> , n (%)	13 (6%)	3 (9%)	3 (4%)	7 (6%)
<i>Escherichia coli</i> , n (%)	29 (13%)	10 (29%)	10 (14%)	9 (7%)
<i>Aeromonas hydrophila</i> , n (%)	3 (1%)	2 (6%)	-	1 (1%)
<i>Enterobacter cloacae</i> , n (%)	5 (2%)	-	2 (3%)	3 (2%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , n (%)	8 (3%)	-	2 (3%)	6 (5%)
<i>Burkholderia cepacia</i> , n (%)	4 (2%)	1 (3%)	-	3 (2%)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> , n (%)	3 (1%)	-	-	3 (2%)
<i>Proteus mirabilis</i> , n (%)	2 (1%)	-	-	2 (2%)
Outras gram-negativas, n (%)	9 (4%)	2 (6%)	1 (1%)	6 (5%)
<i>Acinetobacter Baumannii</i> , n (%)	2 (1%)	-	-	2 (2%)
<b>Bactérias Gram-negativas MDR</b>				
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ESBL, n (%)	34 (15%)	6 (17%)	10 (14%)	18 (14%)
<i>Escherichia coli</i> ESBL, n (%)	16 (7%)	-	8 (11%)	8 (6%)
<i>Enterobacter cloacae</i> , n (%)	3 (1%)	-	-	3 (2%)
<i>Brevundimonas diminuta</i> , n (%)	2 (1%)	-	-	2 (2%)
<i>Proteus mirabilis</i> , n (%)	3 (1%)	-	-	3 (2%)
Outras, n (%)	2 (1%)	-	1 (1%)	1 (1%)
<b>Bactérias Gram-negativas XDR</b>				
<i>Klebsiella pneumoniae</i> produtora de carbapenemase, n (%)	25 (11%)	2 (6%)	10 (1%)	13 (10%)
<i>Escherichia coli</i> produtora de carbapenemase, n (%)	3 (1%)	-	-	3 (2%)
Outras, n (%)	3 (1%)	-	1 (1%)	2 (2%)
<b>Bactérias Gram-positivas</b>				
<i>Streptococcus pneumoniae</i> , n (%)	10 (4%)	4 (12%)	6 (9%)	-
<i>Staphylococcus aureus</i> , n (%)	8 (3%)	2 (6%)	4 (6%)	2 (2%)
<i>Staphylococcus Coagulase</i> negativo, n (%)	9 (4%)	-	4 (6%)	5 (4%)
<i>Enterococcus faecalis</i> , n (%)	9 (4%)	2 (6%)	3 (4%)	4 (3%)
<b>Bactérias Gram-positivas MDR</b>				
<i>Staphylococcus aureus</i> meticilino-resistente, n (%)	4 (2%)	-	2 (3%)	2 (2%)
<i>Staphylococcus Coagulase</i> negativo, n (%)	11 (5%)	-	1 (1%)	10 (8%)
<i>Enterococcus faecalis</i> , n (%)	5 (2%)	1 (3%)	1 (1%)	3 (2%)
<b>Bactérias Gram-positivas XDR</b>				
<i>Staphylococcus Coagulase</i> negativo, n (%)	1 (0%)	-	-	1 (1%)
<i>Enterococcus faecalis</i> , n (%)	4 (2%)	-	1 (1%)	3 (2%)

ESBL – Betalactamase de espectro estendido, MDR- bactéria multidroga resistente, MS- bactéria multisensível; XDR- bactéria com resistência estendida

A maioria das infecções apresentadas foram nosocomiais. Não foi observado correlação entre idade, gravidade de doença hepática avaliada pelo MELD e SOFA à admissão em relação ao local de aquisição das infecções. Por outro lado, tempo de internação no hospital e na UTI foram maiores nas infecções hospitalares ( $p < 0,05$ ). Os pacientes com infecções nosocomiais apresentaram maiores valores de APACHE em relação àqueles com infecções comunitárias (**Tabela 5**). Observou-se que as infecções do trato respiratório e primária de corrente sanguínea foram mais prevalentes nas IH, enquanto infecções de pele e partes moles foram mais frequentes nas IC. O resultado de culturas positivas foi mais frequente nas infecções hospitalares do que nos outros dois grupos estudados. Micro-organismos multidroga resistentes e com resistência de espectro estendido foram mais frequentemente isolados nas IRCS e IH e não apresentaram diferenças entre os dois grupos. A frequência de bactérias MDR/XDR foi superior nas infecções hospitalares em relação às comunitárias, entretanto, a diferença foi estatisticamente significativa apenas quando flora MDR foi comparada. Por outro lado, a frequência de flora multisensível foi significativamente maior nos pacientes com IC em relação às IRCS/IH. Os dados demográficos, clínicos e as características das infecções bacterianas em relação ao local de aquisição estão descritos na **Tabela 5**.

**Tabela 5** - Dados demográficos, clínicos e características de todas as infecções diagnosticadas

	Infecções Comunitárias (n=81)	Infecções relacionadas aos cuidados de saúde (n=129)	Infecções hospitalares (n=164)	p
<b>Idade (anos), média (DP)</b>	68 ± 11	68±12	69±10	0,50
<b>Tempo internamento hospitalar (dias), mediana (IIQ)</b>	11 [7-15]	11 [8-17]	17 [11-28]	<0,001 <sup>b c</sup>
<b>Tempo internamento UTI (dias), mediana (IIQ)</b>	5 [3-11]	6 [3-10]	10 [4-15]	<0,001 <sup>b c</sup>
<b>Child-Pugh</b>				
A	2 (3%)	0 (0%)	0 (0%)	n/a
B	27 (33%)	32 (25%)	41 (25%)	0,30
C	52 (64%)	97 (75%)	123 (75%)	0,15
<b>MELD, média (DP)</b>	23±7	23±8	23±8	0,8
<b>APACHE, média (DP)</b>	14±5	16±8	17±7	0,01 <sup>b</sup>

**Tabela 5 – Dados demográficos, clínicos e características de todas as infecções diagnosticadas(Continuação)**

	Infecções Comunitárias (n=81)	Infecções relacionadas aos cuidados de saúde (n=129)	Infecções hospitalares (n=164)	p
<b>ICC, média (DP)</b>	8±3	8±3	8±2	0,08
<b>SOFA, média (DP)</b>	5±3	5±2	5±3	0,60
<b>Topografia</b>				
PBE, n (%)	27 (33%)	51(40%)	40 (24%)	0,02 <sup>c</sup>
ITU, n (%)	19 (23%)	33 (26%)	34 (21%)	0,6
ITR, n (%)	6 (7%)	16 (12%)	31 (19%)	0,04 <sup>b</sup>
IPPM, n (%)	14 (17%)	9 (7%)	5 (3%)	<0,001 <sup>a b</sup>
Infecção sem foco definido, n (%)	6 (7%)	10 (8%)	9 (5%)	0,70
BE, n (%)	2 (2%)	7 (5%)	17 (10%)	0,05 <sup>b</sup>
IPCS, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	16 (10%)	n/a
PBS, n (%)	2 (2%)	1 (1%)	6 (4%)	0,20
Traqueobronquite, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (2%)	n/a
PAV, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (1%)	n/a
Outras infecções, n (%)	5 (6%)	2 (2%)	0 (0%)	n/a
Culturas positivas (n=230), n (%)	35 (43%)	70 (54%)	125 (76%)	<0,001 <sup>bc</sup>
<b>Perfil de flora</b>				
Gram-negativa, n (%)	25 (71%)	48 (69%)	95 (76%)	0,50
Gram-positiva, n (%)	10 (29%)	22 (31%)	30 (24%)	0,50
<b>Perfil microbiológico</b>				
MS, n (%)	26 (74%)	35 (50%)	53 (42%)	<0,01 <sup>a b</sup>
MDR, n (%)	7 (20%)	22 (31%)	51 (41%)	0,03 <sup>b</sup>
XDR, n (%)	2 (6%)	13 (19%)	21 (17%)	0,20

P<0,05 para comparações entre: <sup>a</sup> IC vs. IRCS <sup>b</sup> IC vs. IH <sup>c</sup> IRCS vs. IH

Variáveis categóricas: número (percentual)

Apache II – *Acute Physiology, Age, Chronic Health Evaluation II*; BE – bacteremia espontânea; DP – desvio padrão; MELD – Model for End – Stage Liver Disease; ICC – índice de comorbidades de Charlson; IC – infecção comunitária; IIQ – intervalo interquartil; IH – infecção hospitalar; IPPM – infecção de pele e partes moles; IPCS – infecção primária de corrente sanguínea; IRCS – infecção relacionada aos cuidados de saúde; ITR – infecção do trato respiratório; ITU – infecção do trato urinário; MS – bactéria multisensível; MDR – bactéria multidroga resistente; PAV – pneumonia associada a ventilação mecânica; PBE – peritonite bacteriana espontânea; PBS – peritonite bacteriana secundária; SOFA – Sequential organic failure assessment; XDR – bactéria com resistência estendida.

A frequência de lesão renal aguda foi elevada, tanto na primeira quanto na reinfeção, e ocorreu em metade dos pacientes. A ocorrência de insuficiência hepática crônica agudizada também acometeu significativa parcela dos pacientes no estudo (45%) e foi maior naqueles que desenvolveram mais de uma infecção. A presença de sepse e de choque séptico foi observada em 53% e 42% das admissões, respectivamente. Analisando-se os desfechos clínicos em relação ao sexo, observou-se que a ocorrência de sepse e de choque foi superior nas mulheres (respectivamente, 55% vs. 53%,  $p=0,80$  e 52% vs. 38%,  $p=0,04$ ). Por outro lado, a frequência de óbito foi proporcionalmente superior nas pacientes femininas embora não significativa (52% x 41%,  $p=0,09$ ). As infecções com maior evolução para sepse e choque séptico foram traqueobronquite (100% e 75%), peritonite bacteriana secundária (89% e 67%) e IPCS (81% e 69%), enquanto IPPM e PBE apresentaram a menor evolução (43% e 36%, e 48% e 34%, respectivamente). A mortalidade intrahospitalar observada no presente estudo foi de 44%. Os pacientes com mais de duas infecções apresentaram frequência superior de óbito em relação aos que tiveram apenas uma infecção (64% vs. 36% dos pacientes com apenas uma infecção,  $p<0,05$ ). Analisando a mortalidade com relação ao sítio de infecção, observou-se maior evolução a óbito na PBS (78%), seguido de traqueobronquite (75%) e ITR (71%). A menor frequência de óbitos foi observada nos pacientes que desenvolveram PBE (35%) e IPPM (39%). A **Tabela 6** descreve os dados gerais relacionados à morbimortalidade.

**Tabela 6 - Dados gerais de morbimortalidade**

<b>ICA-LRA(primeira infecção), n (%)</b>	138 (48%)
ICA-LRA 1, n (%)	49 (17%)
ICA-LRA 2, n (%)	32 (11%)
ICA-LRA 3, n (%)	57 (20%)
<b>ICA-LRA(reinfeção), n (%)</b>	38 (50%)
ICA-LRA 1, n (%)	10 (26%)
ICA-LRA 2, n (%)	13 (34%)
ICA-LRA 3, n (%)	15 (40%)
<b>Síndrome heparorrenal, n (%)</b>	42 (15%)
<b>Diálise durante internamento, n (%)</b>	46 (16%)
<b>IHCA (primeira infecção), n (%)</b>	128 (45%)
Grau 1, n (%)	62 (22%)
Grau 2, n (%)	41 (14%)
Grau 3, n (%)	25 (9%)

**Tabela 6 – Dados gerais de morbimortalidade(Continuação)**

<b>IHCA (reinfecção), n (%)</b>	39 (51%)
<b>Sepse, n (%)</b>	152 (53%)
<b>Choque séptico, n (%)</b>	120 (42%)
<b>Mortalidade intra-hospitalar, n (%)</b>	125 (44%)
1 infecção, n (%)	76/209 (36%)
≥ 2 infecções, n (%)	49/76 (64%)

Variáveis categóricas: número (percentual)

ICA-LRA – *International Club of Ascites* – lesão renal aguda; IHCA – insuficiência hepática crônica agudizada

Em relação aos desfechos clínicos, os pacientes com infecções hospitalares, em comparação com infecções comunitárias e relacionadas aos cuidados de saúde, tiveram uma frequência maior de síndrome hepatorenal (15% vs 6% nas IC,  $p=0,04$ ), e uma maior necessidade de diálise (16% vs. 9% nas IRCS,  $p=0,04$ ), mas a ocorrência de lesão renal aguda no momento da infecção foi semelhante em todos os grupos de pacientes. IHCA foi superior nos pacientes com IRCS/IH em relação àqueles com infecção comunitária. A ocorrência de sepse, choque séptico e mortalidade foram significativamente maiores naqueles indivíduos com infecções nosocomiais quando comparados aos indivíduos com os outros dois tipos de infecção (**Tabela 7**). Esses resultados adversos foram ainda mais surpreendentes nos pacientes com uma segunda infecção. Quando comparados aos pacientes que apresentaram uma única infecção nosocomial no internamento, os pacientes com uma segunda infecção tiveram mais LRA (71% vs. 48% na infecção única,  $p=0,006$ ), mais sepse (72% vs. 45% na infecção única,  $p<0,001$ ) e choque séptico (62% vs. 39% na infecção única,  $p=0,004$ ). Os desfechos clínicos das infecções bacterianas em relação ao local de aquisição estão descritos na **Tabela 7**.

**Tabela 7** - Desfechos clínicos das infecções bacterianas em relação ao local de aquisição

	<b>IC (n=81)</b>	<b>IRCS (n=129)</b>	<b>IH (n=164)</b>	<b>P</b>
<b>ICA-LRA, n (%)</b>	36(44%)	65 (50%)	75 (46%)	0,70
<b>SHR, n (%)</b>	5 (6%)	12 (9%)	25 (15%)	0,07 <sup>b</sup>
<b>Diálise, n (%)</b>	8 (10%)	11 (9%)	27 (16%)	0,09 <sup>c</sup>
<b>IHCA, n (%)</b>	28 (35%)	64(50%)	75 (46%)	0,09 <sup>a</sup>
<b>Sepse, n (%)</b>	22 (27%)	41 (32%)	89 (54%)	<0,01 <sup>b c</sup>
<b>Choque séptico, n (%)</b>	13 (16%)	31 (24%)	76 (46%)	<0,01 <sup>b c</sup>
<b>Mortalidade, n (%)</b>	15 (19%)	32 (25%)	78 (48%)	<0,001 <sup>b c</sup>

P<0,05 para comparações entre: <sup>a</sup> IC vs. IRCS <sup>b</sup> IC vs. IH <sup>c</sup> IRCS vs. IH

Variáveis categóricas: número (percentual)

IC – infecção comunitária; ICA-LRA – International Club of Ascites – lesão renal aguda; IHCA – insuficiência hepática crônica agudizada; IH – infecção hospitalar; IRCS – infecção relacionada aos cuidados de saúde; SHR – síndrome hepatorenal.

A análise multivariada evidenciou que os preditores independentes com maior associação à mortalidade intra-hospitalar foram IH (OR 3,64, 95%IC 1,46-9,11), ITR (OR 2,71, 95%IC 1,11-6,61), reinfecção no internamento (OR 2,47, 95%IC 1,11-5,47) e IRCS (OR 2,30, 95%IC 1,0-5,29). Os resultados completos da análise de regressão logística estão representados na **Tabela 8**.

**Tabela 8** - Variáveis independentes associadas à mortalidade intra-hospitalar

	<b>OR</b>	<b>IC95%</b>		<b>p</b>
<b>Infecção hospitalar</b>	3,64	1,46	9,11	0,006
<b>Infecção do trato respiratório</b>	2,71	1,11	6,61	0,03
<b>Reinfecção</b>	2,47	1,11	5,47	<0,001
<b>Infecção relacionada aos cuidados de saúde</b>	2,30	1,00	5,29	0,04
<b>Sexo feminino</b>	2,24	1,05	4,77	0,04

**Tabela 8** - Variáveis independentes associadas à mortalidade intra-hospitalar (continuação)

	<b>OR</b>	<b>IC95%</b>		<b>p</b>
<b>MELD</b>	1,15	1,09	1,21	<0,001
<b>Tempo internamento na UTI</b>	1,13	1,06	1,20	<0,001
<b>APACHE II</b>	1,12	1,06	1,19	<0,001
<b>PBE</b>	0,24	0,12	0,52	<0,001

APACHE II – *Acute* Physiology, Age, Chronic Health Evaluation II; MELD – Model for End – Stage Liver Disease; IH – infecção hospitalar; ITR – infecção do trato respiratório; IRCS – infecção relacionada aos cuidados de saúde; PBE – peritonite bacteriana espontânea; UTI – unidade de terapia intensiva.

## 8 DISCUSSÃO

O presente estudo analisou a epidemiologia das infecções bacterianas que acometeram os pacientes com cirrose hepática internados em uma unidade de terapia intensiva especializada em doenças do aparelho digestivo. A amostra estudada revelou um predomínio de pacientes do sexo masculino, na faixa etária de 60 anos, tendo a etiologia alcoólica como a principal causa da CH. Esse perfil é semelhante ao já registrado em diversos estudos publicados<sup>1,6,9,41,53</sup>.

Durante o período de internamento, peritonite bacteriana espontânea foi a principal infecção diagnosticada, seguida por infecção do trato urinário e respiratória. Estudos brasileiros<sup>5,27,37</sup> e internacionais<sup>1,2,4,6,53</sup> que envolveram pacientes cirróticos hospitalizados demonstraram a mesma frequência de infecções conforme o sítio. Por outro lado, Gustot e colaboradores<sup>8</sup>, estudando especificamente pacientes com cirrose internados em UTI, encontraram predomínio de ITR seguido por infecções abdominais (incluindo PBE), infecção primária de corrente sanguínea e ITU. Skurzak e colaboradores<sup>9</sup>, analisando a mesma população de pacientes críticos, descreveram maior incidência de ITR, tanto na admissão quanto durante o período de internamento, seguida por IPCS e ITU. Esses dados provavelmente refletem a maior frequência de pacientes com infecção hospitalar relacionada ao emprego de procedimentos invasivos nessas duas casuísticas que incluíram apenas pacientes admitidos em UTI<sup>8,9</sup>.

Cerca de 30% da amostra apresentou duas ou mais infecções durante o internamento, achado superior ao descrito na literatura, que descreve mais de uma infecção bacteriana em 10% a 24% dos pacientes com cirrose<sup>6,39,41,54</sup>.

Conforme o local de aquisição das infecções, observou-se uma predominância de pacientes com infecções hospitalares. Chama atenção a elevada prevalência de infecções relacionadas aos cuidados de saúde, acometendo um terço dos cirróticos internados, o que pode ser encontrado em outras coortes publicadas<sup>2,3,33</sup>. A característica do hospital do estudo, centro terciário e de referência regional, local onde muitos pacientes são readmitidos pelas complicações inerentes da cirrose e sua evolução, ou seja, estando em frequente contato com serviços de saúde, explica a frequência elevada de IRCS encontrada. As infecções comunitárias foram diferenciadas das IRCS e das IH pelo entendimento de que os dois últimos grupos, apesar de conceitualmente diferentes, apresentam

características de morbimortalidade e perfil microbiológico semelhante. Essa é uma classificação habitualmente utilizada na avaliação dos pacientes com CH que apresentam infecção bacteriana (**tabela 1**) sendo de extrema importância para a escolha do tratamento antibiótico empírico inicial. Bajaj e colaboradores<sup>41</sup>, em 2012, nos Estados Unidos, encontraram incidência de IRCS superior (71%), porém, na categorização desse tipo de infecção, foram alocados todos os pacientes que tiveram contato com ambiente hospitalar nos últimos 180 dias, critério mais abrangente em relação ao inicialmente descrito por Friedman e colaboradores(40). Baijal, 2014<sup>4</sup>, em estudo multicêntrico na Índia, analisando a epidemiologia das infecções em cirróticos, encontrou frequência de IRCS superior aos dois outros grupos, porém superior ao encontrado no estudo. Nessa população, o desenvolvimento de infecção esteve fortemente associado à realização de procedimentos invasivos e classificação Child-Pugh mais elevada.

As culturas realizadas foram positivas em torno de 60% dos casos. Dados da literatura evidenciam que a média de positividade na avaliação microbiológica publicada varia entre 50% a 60%<sup>6,27,29,32,39</sup>. Em vários estudos, as bactérias comumente responsáveis pelas infecções nos pacientes cirróticos foram gram negativas, com incidência média descrita superior a 50%<sup>6,24,48</sup>, sendo a *Escherichia coli* o principal micro-organismo isolado<sup>3,30,33,48</sup>. No presente trabalho, a frequência de bactérias gram negativas identificadas foi superior a 70%, entretanto, a maioria dos isolados foram de *Klebsiella pneumoniae*, o que é diferente do habitualmente encontrado. Esse achado provavelmente reflete o aumento que vem ocorrendo na incidência dessa bactéria, nas mais variadas regiões geográficas, nas últimas três décadas<sup>55</sup>. Metade das infecções da amostra foi ocasionada por bactérias MDR/XDR, achado semelhante a alguns estudos mais recentes<sup>3,6,31</sup>. Entre as principais infecções por organismos MDR, as bactérias ESBL corresponderam a mais de 70% dos isolados. Esse achado foi superior a trabalhos publicados na Coreia do Sul, em 2006 e 2009<sup>56,57</sup> e, na Itália, em 2010<sup>28</sup>, por exemplo, que demonstraram frequência respectivamente de 29%, 15% e 20% da mesma cepa bacteriana. Esse é um dado preocupante, pois estudos têm evidenciado o aumento da resistência às cefalosporinas de terceira geração, principais antimicrobianos da classe dos betalactâmicos, que são empregadas na profilaxia das infecções bacterianas dos pacientes com cirrose hepática, assim como no tratamento inicial da PBE naqueles pacientes com infecções comunitárias<sup>58</sup>.

Os pacientes com apenas uma infecção apresentaram perfil de flora bacteriana composta principalmente por bactérias multisensíveis. A aquisição de novas infecções no período do internamento esteve associada ao aumento na flora MDR. É importante ressaltar que os pacientes que desenvolvem mais infecções são frequentemente expostos a cateterismos vesicais, acessos vasculares, ventilação mecânica e a esquemas antibióticos de amplo espectro, o que explicaria a maior incidência de flora MDR/XDR. De fato, predominância de flora multisensível foi observada nos pacientes com infecções comunitárias, enquanto nas infecções relacionadas aos cuidados de saúde e hospitalares evidenciou-se mais bactérias MDR/XDR. Merli e colaboradores<sup>3</sup>, em estudo prospectivo que pesquisou aumento da resistência bacteriana, descreveram associação semelhante. Importante estudo multicêntrico recente associou o desenvolvimento de flora multirresistente à exposição a antimicrobianos, assim como o desenvolvimento de IRCS/IH<sup>6</sup>. Esses dois grupos também apresentaram maior número de infecções durante o internamento. De acordo com a topografia, a frequência de PBE foi semelhante entre os três tipos de infecção, entretanto, a presença de ITR e IPCS foi maior nos pacientes com IH, tal como a IPPM foi principalmente encontrada nas infecções comunitárias. Baijal e colaboradores<sup>4</sup> descreveram frequência semelhante de PBE e ITR e relacionaram maior suscetibilidade a infecção com procedimentos invasivos. Outros autores também descreveram frequência superior de ITR nos pacientes com IH<sup>2,59</sup>, bem como de IPPM em pacientes com IC<sup>29</sup>.

Observou-se frequência elevada de pacientes com lesão renal aguda nessa coorte, em torno de 50%. A associação entre pacientes cirróticos com infecção e LRA é bem descrita na literatura<sup>59,60</sup>. Por outro lado, ocorreu uma baixa incidência de síndrome hepatorenal no presente estudo em relação a outras publicações, que descreveram evolução para SHR em torno de 25% a 44%<sup>1,28,29</sup>.

A ocorrência de insuficiência hepática crônica agudizada foi inferior a 50% na presente casuística. Frequência nitidamente maior foi relatada por Lopes-Secundo e colaboradores, que relataram IHCA em 70% dos pacientes cirróticos hospitalizados no Brasil<sup>37</sup> em uma população com gravidade semelhante de doença de acordo com a classificação de Child-Pugh e o MELD. A frequência de IHCA variou de 14% e 46% em outras casuísticas de pacientes cirróticos com infecção bacteriana de acordo com o critério empregado para definição da síndrome<sup>6,32,38,42,61</sup>.

Metade dos pacientes no estudo evoluíram para sepse e cerca de 80% destes para choque séptico. A incidência de sepse em pacientes cirróticos é variável, com trabalhos mostrando uma frequência de 11% a 74%<sup>4,28,31,32,39</sup>. É importante salientar que, no período do estudo, ocorreu mudança nos critérios diagnósticos de sepse, o que pode ter influenciado a elevada frequência da patologia encontrada, embora os achados descritos sejam semelhantes àqueles encontrados por Gustot, em 2014<sup>8</sup>, estudando cirróticos críticos, e Sargenti, em 2015<sup>32</sup>. Observou-se que a mortalidade dos pacientes foi superior aos estudos envolvendo pacientes cirróticos hospitalizados no Brasil<sup>5,27,37,62</sup> e em outros países<sup>6,29,39</sup>. Klimova, em 2016<sup>33</sup>, analisando a prevalência de bactérias MDR em cirróticos, observou frequências elevadas de sepse (52%), choque séptico (28%) e lesão renal aguda (56%) e mortalidade de apenas 13%. A provável explicação pela alta taxa de óbitos encontrada no trabalho foi a gravidade dos doentes, traduzida pela classificação de Child-Pugh (70% dos pacientes com classe C) e MELD da admissão, assim como a maior frequência apresentada de sepse e choque séptico. Ao compararmos dados de trabalhos envolvendo apenas pacientes com cirrose hepática internados em UTI, a frequência de óbitos foi semelhante<sup>9,63</sup>. Estudos publicados sobre cirróticos críticos descreveram mortalidade associada à sepse de 43% - 82%<sup>8,64,65</sup>. A presença de mais de uma infecção no curso do internamento também esteve associada à maior mortalidade. Estudo americano evidenciou importante correlação entre reinfecção e óbito, aumentando em cerca de quatro vezes a mortalidade intra-hospitalar<sup>29</sup>.

Em relação ao local de aquisição das infecções bacterianas, observou-se maior mortalidade, ocorrência de sepse e choque séptico nos pacientes com infecções relacionadas aos cuidados de saúde e hospitalar em relação aos indivíduos com infecção comunitária ( $p < 0,05$ ). A gravidade da insuficiência hepática crônica agudizada também foi superior nesses dois grupos de infecção. Estudos publicados na literatura descreveram a forte associação do tipo de infecção nos cirróticos e desfechos adversos. Merli e colaboradores<sup>3</sup> observaram maior impacto no desenvolvimento de choque séptico e mortalidade nas infecções nosocomiais em relação aos outros dois tipos de infecção.

No estudo, o local de aquisição das infecções bacterianas esteve fortemente associado à maior mortalidade. Ariza e colaboradores<sup>30</sup>, avaliando exclusivamente PBE, descreveram mortalidade elevada, particularmente relacionada a infecção

hospitalar e inadequação do tratamento antibiótico. O desenvolvimento de novos eventos infecciosos no curso do internamento também impactou em desfecho adverso. Estudo publicado pelo NACSELD nos Estados Unidos demonstrou que reinfecções potencialmente preveníveis foram preditoras independentes de morte<sup>29</sup>. A gravidade da doença hepática, de acordo com o MELD, também impactou o desfecho. Piano e colaboradores<sup>66</sup>, em estudo multicêntrico de 2019, encontraram associação independente de mortalidade com infecção hospitalar (em 30 dias) e MELD. É interessante notar que as pacientes do sexo feminino apresentaram maior evolução a óbito e esse foi um achado diferente do habitualmente encontrado. Estudo epidemiológico publicado em 2020 analisou o impacto da doença hepática em 195 países ao longo de três décadas e descreveu mortalidade duas vezes maior associada ao sexo masculino<sup>67</sup>. Um dado que talvez possa explicar a diferença na mortalidade encontrada foi a maior frequência de choque séptico observada nas pacientes do sexo feminino da coorte. Com relação ao sítio das infecções, observou-se que a presença de ITR foi fator independente de óbito enquanto a presença de PBE mostrou ser fator protetor. Os pacientes do estudo que desenvolveram PBE apresentaram menor frequência de sepse e choque séptico, assim como mortalidade. Bajaj e colaboradores<sup>29</sup> também encontraram menor mortalidade na presença de PBE, além de ITU e IPPM. Neste estudo a ocorrência de colite pseudomembranosa e ITR estiveram associadas a maior mortalidade, e MELD elevado foi fator preditivo independente de morte.

Como limitações o estudo, por ser uma coorte retrospectiva, apresentou as desvantagens inerentes ao desenho. Foram utilizadas informações coletadas em prontuários e as definições de sepse e lesão renal aguda, por exemplo, apresentaram mudanças ao longo dos anos e, a sua categorização, pode ter sido associada a um viés de aferição. Informação como o uso de antibioticoprofilaxia prévia ao internamento não pode ser acessada, dado que poderia impactar na associação com a resistência antimicrobiana encontrada. A amostra utilizada no trabalho foi oriunda de um hospital de referência. Os achados devem ser analisados com cautela pois referem-se à realidade local e podem não ser extrapolados para outros hospitais com o mesmo perfil de paciente.

Este trabalho contribuiu para analisar a epidemiologia das infecções bacterianas que acometeram os pacientes cirróticos internados em UTI, assim como descrever o seu impacto na morbimortalidade. Importante salientar as altas taxas de

bactérias MDR/XDR que vêm sendo mundialmente observadas nos últimos anos e evidenciada neste estudo. Essas informações são escassas em trabalhos publicados sobre pacientes cirróticos críticos no Brasil. Conhecer o perfil microbiológico local é de suma importância na adequação da estratégia antibiótica empírica visando aumentar a sua assertividade e reduzir o impacto dos efeitos adversos associados às infecções.

## 9 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estudo analisou as infecções bacterianas ocorridas nos pacientes com cirrose hepática de um hospital terciário. Essas infecções foram reavaliadas e categorizadas conforme as definições vigentes na literatura, o que permitiu um melhor entendimento da epidemiologia local. Foi possível observar que ocorreram diferenças associadas aos desfechos quando foram analisadas separadamente as infecções com relação ao local de aquisição. As infecções comunitárias apresentaram perfil de morbimortalidade distinta quando comparadas às infecções relacionadas aos cuidados de saúde e hospitalar. Ponto importante do estudo foi evidenciar que as IRCS e a IH apresentaram características semelhantes entre si, na maioria das variáveis estudadas, e foram fatores preditivos independentes de morte. Dessa maneira, essas duas categorias de infecção devem receber a mesma abordagem terapêutica tão logo sejam diagnosticadas. A mortalidade dos pacientes cirróticos foi elevada, porém explicada pelas características epidemiológicas das infecções apresentadas e encontrou respaldo na literatura. Outro dado importante observado no estudo foi o predomínio de infecções ocasionadas por *Klebsiella pneumoniae*, o que não é habitualmente encontrado na literatura quando as infecções bacterianas nos cirróticos são estudadas. Esse achado provavelmente reflete a mudança no perfil microbiológico das infecções hospitalares observadas nas últimas décadas, principalmente em ambiente de terapia intensiva.

Novos trabalhos locais e nacionais devem ser realizados a fim de que possamos adotar estratégias mais eficazes na abordagem de um problema importante e com elevado impacto no desfecho dos pacientes cirróticos.

## REFERÊNCIAS

1. Fernández J, Navasa M, Gómez J, Colmenero J, Vila J, Arroyo V, et al. Bacterial infections in cirrhosis: Epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology*. 2002;35(1):140–8.
2. Fernández J, Acevedo J, Castro M, Garcia O, Rodríguez 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.
3. Merli M, Lucidi C, Gregorio V Di, Falcone M, Giannelli V, Lattanzi B, et al. The spread of multi drug resistant infections is leading to an increase in the empirical antibiotic treatment failure in cirrhosis: A prospective survey. *PLoS One*. 2015;10(5):1–10.
4. 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.
5. Ximenes RO, Farias AQ, Scalabrini Neto A, Diniz MA, Kubota GT, Ivo MMAA, et al. Patients with cirrhosis in the ED: Early predictors of infection and mortality. *Am J Emerg Med [Internet]*. 2016;34(1):25–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajem.2015.09.004>.
6. Piano S, Singh V, Caraceni P, Maiwall R, Alessandria C, Fernandez J, et al. Epidemiology and Effects of Bacterial Infections in Patients With Cirrhosis Worldwide. *Gastroenterology*. 2019;156(5):1368-1380.e10.
7. Moreau R, Jalan R, Gines P, Pavesi M, Angeli P, Cordoba J, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology [Internet]*. 2013;144(7):1426-1437.e9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2013.02.042>.
8. Gustot T, Felleiter P, Pickkers P, Sakr Y, Rello J, Velissaris D, et al. Impact of infection on the prognosis of critically ill cirrhotic patients: Results from a large worldwide study. *Liver Int*. 2014;34(10):1496–503.
9. Skurzak S, Carrara G, Rossi C, Nattino G, Crespi D, Giardino M, et al. Cirrhotic patients admitted to the ICU for medical reasons: Analysis of 5506 patients admitted to 286 ICUs in 8 years. *J Crit Care [Internet]*. 2018;45:220–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2018.03.018>.
10. Bittencourt PL, Farias AQ CC. Cirrose Hepática. In: Martins MA, Carrilho FJ, Alves VAF, Castilho EA, Cerri GG, Wen CL (orgs.). *Clínica médica*. Barueri: Manole; 2009.
11. Byass P. The global burden of liver disease: A challenge for methods and for public health. *BMC Med*. 2014;12(1):1–3.

12. Asrani SK, Devarbhavi H, Eaton J, Kamath PS. Burden of liver diseases in the world. *J Hepatol* [Internet]. 2019;70(1):151–71. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.09.014>.
13. Sleeman KE, de Brito M, Etkind S, Nkhoma K, Guo P, Higginson IJ, et al. The escalating global burden of serious health-related suffering: projections to 2060 by world regions, age groups, and health conditions. *Lancet Glob Heal* [Internet]. 2019;7(7):e883–92. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X\(19\)30172-X](http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(19)30172-X).
14. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. [Internet]. Datasus. Sistema de Informações sobre Mortalidade - SIM. Available from: <http://www.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0205&id=6937>.
15. 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.
16. D'Amico G, Morabito A, D'Amico M, Pasta L, Malizia G, Rebora P, et al. Clinical states of cirrhosis and competing risks. *J Hepatol* [Internet]. 2018;68(3):563–76. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.10.020>.
17. Angeli P, Bernardi M, Villanueva C, Francoz C, Mookerjee RP, Trebicka J, et al. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2018;69(2):406–60.
18. Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, Bosch J. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. *Hepatology* [Internet]. 2017 Jan;65(1):310–35. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/hep.28906>.
19. Brunner F, Berzigotti A, Bosch J. Prevention and treatment of variceal haemorrhage in 2017. *Liver Int*. 2017;37(October 2016):104–15.
20. Jalan R, Fernandez J, Wiest R, Schnabl B, Moreau R, Angeli P, et al. Position Paper Bacterial infections in cirrhosis : A position statement based on the EASL Special Conference 2013. *J Hepatol* [Internet]. 2014;60(6):1310–24. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2014.01.024>.
21. 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* [Internet]. 2010;139(4):1246-1256.e5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2010.06.019>.
22. Piano S, Brocca A, Mareso S, Angeli P. Infections complicating cirrhosis. *Liver Int*. 2018;38(November 2017):126–33.
23. Alexopoulou A, Papadopoulos N, Eliopoulos DG, Alexaki A, Tsiriga A, Toutouza M, et al. Increasing frequency of gram-positive cocci and gram-

- negative multidrug-resistant bacteria in spontaneous bacterial peritonitis. *Liver Int.* 2013;33(7):975–81.
24. Lutz P, Nischalke HD, Krämer B, Goeser F, Kaczmarek DJ, Schlabe S, et al. Antibiotic resistance in healthcare-related and nosocomial spontaneous bacterial peritonitis. *Eur J Clin Invest.* 2017;47(1):44–52.
  25. Ferri M, Ranucci E, Romagnoli P, Giaccone V. Antimicrobial resistance: A global emerging threat to public health systems. *Crit Rev Food Sci Nutr* [Internet]. 2017;57(13):2857–76. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/10408398.2015.1077192>.
  26. Magiorakos A-P, 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* [Internet]. 2012 Mar;18(3):268–81. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1198743X14616323>.
  27. Caly WR, Strauss E. A prospective study of bacterial infections in patients with cirrhosis. *J Hepatol.* 1993;18(3):353–8.
  28. 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* [Internet]. 2010;8(11):979-985.e1. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2010.06.024>.
  29. Bajaj JS, O'Leary JG, Reddy KR, Wong F, Olson JC, Subramanian RM, et al. Second infections independently increase mortality in hospitalized patients With cirrhosis: The north American Consortium for the study of end-stage liver disease (NACSELD) experience. *Hepatology.* 2012;56(6):2328–35.
  30. 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, healthcare and nosocomial spontaneous bacterial peritonitis. *J Hepatol* [Internet]. 2012;56(4):825–32. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2011.11.010>.
  31. 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* [Internet]. 2014;61(1):51–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2014.03.021>.
  32. Sargenti K, Prytz H, Strand A, Nilsson E, Kalaitzakis E. Healthcare-associated and nosocomial bacterial infections in cirrhosis: Predictors and impact on outcome. *Liver Int.* 2015;35(2):391–400.
  33. Klímová K, Padilla C, Ávila JC, Clemente G, Ochoa A. Epidemiología de las infecciones bacterianas en pacientes con cirrosis hepática, experiencia de un centro español de atención terciaria TT - Epidemiology of bacterial infections

- in patients with liver cirrhosis. Experience in a Spanish tertiary health ce. *Biomédica* [Internet]. 2016;36(1):121–32. Available from: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0120-41572016000100013&lang=pt](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-41572016000100013&lang=pt).
34. Costabeber AM, de Mattos AA, Sukiennik TCT. Prevalence of bacterial resistance in hospitalized cirrhotic patients in southern Brazil: A new challenge. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2016;58(1):1–7.
  35. Fernández J, Acevedo J, Prado V, Mercado M, Castro M, Pavesi M, et al. Clinical course and short-term mortality of cirrhotic patients with infections other than spontaneous bacterial peritonitis. *Liver Int*. 2017;37(3):385–95.
  36. Dionigi E, Garcovich M, Borzio M, Leandro G, Majumdar A, Tsami A, et al. Bacterial Infections Change Natural History of Cirrhosis Irrespective of Liver Disease Severity. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2017;112(4):588–96. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2017.19>.
  37. Lopes-Secundo TM, Sevá-Pereira T, Correa BR, Silva NCM, Imbrizi MR, Cunha-Silva M, et al. Serum sodium, model for end-stage liver disease, and a recent invasive procedure are risk factors for severe acute-on-chronic liver failure and death in cirrhotic patients hospitalized with bacterial infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2018;30(9):1056–9.
  38. Bartoletti M, Giannella M, Lewis RE, Caraceni P, Tedeschi S, Paul M, et al. Extended Infusion of  $\beta$ -Lactams for Bloodstream Infection in Patients With Liver Cirrhosis: An Observational Multicenter Study. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2019 Oct 30;69(10):1731–9. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/69/10/1731/5289194>.
  39. Merli M, Lucidi C, Di Gregorio V, Lattanzi B, Giannelli V, Giusto M, et al. An empirical broad spectrum antibiotic therapy in health-care-associated infections improves survival in patients with cirrhosis: A randomized trial. *Hepatology*. 2016;63(5):1632–9.
  40. 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.
  41. Bajaj JS, O JG, Rajender Reddy K, Wong F, Olson JC, Subramanian RM, et al. Second Infections Independently Increase Mortality in Hospitalized Cirrhotic Patients: The NACSELD Experience. *Hepatology*. 2012;56(6):2328–35.
  42. Bartoletti M, Giannella M, Lewis R, Caraceni P, Tedeschi S, Paul M, et al. A prospective multicentre study of the epidemiology and outcomes of bloodstream infection in cirrhotic patients. *Clin Microbiol Infect*. 2018;24(5):546.e1-546.e8.

43. Conn HO, Leevy CM, Vlahcevic ZR, Rodgers JB, Maddrey WC, Seeff L, et al. Comparison of Lactulose and Neomycin in the Treatment of Chronic Portal-Systemic Encephalopathy: A double blind controlled trial. *Gastroenterology*. 1977.
44. Bittencourt P, Strauss E, Terra C, Alvares-da-Silva M, Martinelli A, Mattos A, et al. Encefalopatia hepática: relatório da 1<sup>o</sup> reunião monotemática da Sociedade Brasileira de Hepatologia. *Gastroenterol e Endosc Dig [Internet]*. 2011;30(separata-out/dez):10–34. Available from: <http://sbhepatologia.org.br/pdf/encefalopatia/ged.pdf>.
45. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis [Internet]*. 1987 Jan;40(5):373–83. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0021968187901718>.
46. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985.
47. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med*. 1996;22(7):707–10.
48. Kim WR, Biggins SW, Kremers WK, Wiesner RH, Kamath PS, Benson JT, et al. Hyponatremia and mortality among patients on the liver-transplant waiting list. *N Engl J Med [Internet]*. 2008 Sep 4;359(10):1018–26. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa0801209>.
49. Pugh RNH, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg [Internet]*. 1973 Aug;60(8):646–9. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/bjs.1800600817>.
50. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med*. 2003;29(4):530–8.
51. Singer M, Deutschman CS, Seymour C, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA - J Am Med Assoc*. 2016;315(8):801–10.
52. Angeli P, Gines P, Wong F, Bernardi M, Boyer TD, Gerbes A, et al. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: Revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. *Gut*. 2015;64(4):531–7.
53. Fernández J, Prado V, Trebicka J, Amoros A, Gustot T, Wiest R, et al. Multidrug-resistant bacterial infections in patients with decompensated cirrhosis and with acute-on-chronic liver failure in Europe. *J Hepatol [Internet]*. 2019 Mar;70(3):398–411. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S016882781832511X>.

54. Fernández J, Acevedo J, Wiest R, Gustot T, Amoros A, Deulofeu C, et al. Bacterial and fungal infections in acute-on-chronic liver failure: Prevalence, characteristics and impact on prognosis. *Gut*. 2017;67(10):1870–80.
55. Munoz-Price LS, Poirel L, Bonomo RA, Schwaber MJ, Daikos GL, Cormican M, et al. Clinical epidemiology of the global expansion of kpn carbapenemases. *Lancet Infect Dis*. 2013;13(9):785–96.
56. 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.
57. Joon YS, Seong JJ, Cheong WP, Jang WS, Woo JK, Min JK, 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.
58. Fernández J, Bert F, Nicolas-Chanoine MH. The challenges of multi-drug-resistance in hepatology. *J Hepatol*. 2016;65(5):1043–54.
59. Bajaj JS, Reddy KR, Tandon P, Wong F, Kamath PS, Biggins SW, et al. Prediction of Fungal Infection Development and Their Impact on Survival Using the NACSELD Cohort. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2018;113(4):556–63. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2017.471>.
60. Kim J, Kang C-I, Gwak G-Y, Chung DR, Peck KR, Song J-H. Clinical impact of healthcare-associated acquisition in cirrhotic patients with community-onset spontaneous bacterial peritonitis. *Korean J Intern Med*. 2018.
61. Bajaj JS, Reddy KR, Tandon P, Wong F, Kamath PS, Garcia-Tsao G, et al. The 3-month readmission rate remains unacceptably high in a large North American cohort of patients with cirrhosis. *Hepatology* [Internet]. 2016 Jul;64(1):200–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0031938416312148>.
62. de Mattos AA, Coral GP, Menti E, Valiatti F, Kramer C. [Bacterial infection in cirrhotic patient]. *Arq Gastroenterol* [Internet]. 2003 Mar;40(1):11–5. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0004-28032003000100003&lng=pt&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-28032003000100003&lng=pt&tlng=pt).
63. Weil D, Levesque E, McPhail M, Cavallazzi R, Theocharidou E, Cholongitas E, et al. Prognosis of cirrhotic patients admitted to intensive care unit: a meta-analysis. *Ann Intensive Care*. 2017;7(1).
64. Sadick V, Bowcock E, Lane S, Seppelt I. Survival and predictors of outcome among patients with decompensated liver disease in a non-liver transplant intensive care unit. Pessimism is historical and unjustified. *Intern Med J*. 2019;49(6):745–52.

65. Levesque E, Hoti E, Azoulay D, Ichaï P, Habouchi H, Castaing D, et al. Prospective evaluation of the prognostic scores for cirrhotic patients admitted to an Intensive Care Unit. *J Hepatol* [Internet]. 2012;56(1):95–102. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2011.06.024>.
66. Piano S. Regional Differences in the Prevalence and Types of Infections in Cirrhosis. 2018.
67. Sepanlou SG, Safiri S, Bisignano C, Ikuta KS, Merat S, Saberifiroozi M, et al. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020 Mar 1;5(3):245–66.
68. Bittencourt P, Zollinger C, Lopes E. Manual de cuidados intensivos em Hepatologia. 2a Ed. 2017. 550 p.

## ANEXOS

### ANEXO 1 – Classificação de encefalopatia hepática de West-Haven modificada

Grau	Consciência	Comportamento; exame físico/neurológico
0	Normal	Normal; se testes psicométricos alterados, EM
I		Confusão leve, ansiedade, euforia, apraxia, asterixe leve
II	Letargia	Desorientação no tempo, comportamento inapropriado, disartria, asterixe evidente
III	Sonolência	Desorientação grosseira, agressividade, comportamento bizarro, rigidez muscular, clônus, hiper-reflexia, sinal de Babinski bilateral
IV	Coma	Coma, rigidez, postura de descerebração

EM: encefalopatia mínima.

Fonte: adaptada do Manual de Cuidados Intensivos em Hepatologia<sup>68</sup>.

**ANEXO 2 – Escala de Coma de Glasgow\* para classificação da encefalopatia hepática de acordo com a gravidade**

---

		Espontânea	4
Abertura ocular		Estímulo verbal	3
		Estímulo doloroso	2
		Sem resposta	1
Melhor resposta motora		Obedece a ordens verbais	6
		Localiza estímulos dolorosos	5
		Reação de retirada	4
		Decorticação	3
		Descerebração	2
		Não responde	1
Melhor resposta verbal		Orientado	5
		Confuso	4
		Emite palavras inapropriadas	3
		Emite sons incompreensíveis	2
		Não responde	1

---

\*A pontuação na escala de Glasgow varia de 3 a 15. Encefalopatia hepática grave é definida como pontuação menor que 12.

Fonte: adaptada de Bittencourt et al<sup>44</sup>.

**ANEXO 3 – Índice de Comorbidades de Charlson – Tabelas de peso das comorbidades, pontuação pela faixa etária e análise de sobrevida combinando comorbidade x idade**

Peso	Condições
1	IAM, ICC, doença vascular periférica, AVC, demência, DPOC, doença do tecido conectivo, doença ulcerosa péptica, doença hepática leve, DM
2	Hemiplegia, doença renal moderada ou severa, DM com complicação, qualquer tumor, leucemia, linfoma
3	Doença hepática moderada ou severa
6	Tumor sólido metastático, SIDA

; AVC – acidente vascular cerebral; DM – diabetes *mellitus*; DPOC – doença pulmonar obstrutiva crônica;; IAM – infarto agudo do miocárdio; ICC – insuficiência cardíaca congestiva; SIDA – Síndrome da imunodeficiência adquirida.

<b>Grupo etário</b>	<b>Pontos</b>	<b>Sobrevida estimada em 10 anos de acordo com idade e comorbidades</b>	
		Escore de risco combinado comorbidade-idade	Predição de sobrevida de 10 anos (%)
0-49 anos	0		
50-59 anos	1		
60-69 anos	2	0	99
70-79 anos	3	1	96
80-89 anos	4	2	90
90-99 anos	5	3	77
		4	53
		5	21

Fonte: adaptada de Charlson et al. <sup>45</sup>.

**ANEXO 4 – Escore SOFA**

	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
Respiração PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> (mmHg)	>400	301-400	201-300	101-200	≤100
Coagulação plaquetas (x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	>150	101-150	51-100	21-50	≤20
Fígado BT(mg/dl)	<1.2	1.2-1.9	2.0-5.9	6.0-11.9	≥12.0
Cardiovascular	Sem hipotensão	PAM < 70 mmHg	Dopamina ≤5 ou dobutamina (qualquer dose)*	Dopamina > 5 ou Noradrenalina ≤0.1	Dopamina > 15 ou Noradrenalina >0.1
Neurológico (ECG)	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renal Cr (mg/dl) ou DU (ml/dia)	< 1.2	1.2-1.9	2.0-3.4	3.5-4.9 <500ml/dia	>5.0 ou < 200ml/d

\*dose microgramas/kg/min

BT – Bilirrubina total; Cr – Creatinina; DU – Débito urinário; ECG – Escala de coma de Glasgow; FiO<sub>2</sub> – fração inspirada de oxigênio; PAM – Pressão arterial média; PaO<sub>2</sub> – pressão parcial de oxigênio arterial;

Fonte: adaptada de Vicent et al<sup>47</sup>.

### ANEXO 5 – Classificação de Child-Pugh Modificada

Variáveis	1 ponto	2 pontos	3 pontos
BT (mg/dl)	< 2.0	2.0-3.0	>3.0
Albumina (g/l)	>3.5	2.8-3.5	<2.8
RNI	< 1.7	1.7-2.3	>2.3
Ascite	ausente	leve/moderada	Tensa
Encefalopatia hepática	ausente	Graus 1-2	Graus 3-4

BT – Bilirrubina total, RNI – razão normalizada internacional

Child A 5-6 pontos, B 7-9 pontos, C 10-15 pontos

Fonte: adaptada de Pugh et al<sup>63</sup>.

## ANEXO 6 – Definições de lesão renal aguda segundo o Clube Internacional da Ascite em pacientes com cirrose hepática

---

Cr basal	Valor de creatinina obtida nos últimos três meses, quando disponível. Nos pacientes com mais de um valor, adotar como referência o mais próximo à admissão. Nos pacientes sem valor prévio, aplicar a Cr da admissão
Definição de LRA	Aumento $Cr \geq 0,3$ mg/dl em 48 horas ou aumento $Cr \geq 50\%$ da Cr basal conhecida, ou presumida, ocorrido nos últimos sete dias
Estágios da LRA	Estágio 1: aumento $Cr \geq 0,3$ mg/dl ou aumento $Cr \geq 1,5$ – Duas vezes do valor basal Estágio 2: aumento $Cr > 2-3$ vezes do valor basal Estágio 3: aumento $Cr > 3$ vezes do valor basal ou $Cr > 4,0$ mg/dl com um aumento agudo $\geq 0,3$ mg/dl ou início de hemodiálise

---

Cr: creatinina sérica, LRA: lesão renal aguda.  
Fonte: adaptada de Angeli et al<sup>52</sup>.

## **ANEXO 7 – Critérios diagnósticos de SHR em pacientes com cirrose hepática conforme ICA-LRA**

---

Diagnóstico de cirrose e ascite;

Diagnóstico de lesão renal aguda conforme critérios ICA-LRA;

Ausência de resposta depois da expansão volêmica com albumina (1g/kg) e descontinuação de diuréticos;

Ausência de choque circulatório.

Sem histórico do uso recente ou recorrente de drogas nefrotóxicas (AINES, aminoglicosídeos etc.)

Ausência de sinais de lesão renal estrutural definida por:

- \* ausência de proteinúria (>500mg/dia)
- \* ausência de microhematúria (> 50 hemácias por campo)
- \* ultrassonografia de vias urinárias normal

---

AINES: anti-inflamatórios não esteroidais; ICA-LRA: *International Club of Ascitis* – Lesão renal aguda

Fonte: adaptada de Angeli et al<sup>52</sup>.

## ANEXO 8 – Parecer Consubstanciado do CEP

HOSPITAL PORTUGUÊS/REAL  
SOCIEDADE PORTUGUESA DE  
BENEFICÊNCIA 16 DE



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** ESPECTRO DAS INFECÇÕES BACTERIANAS COMUNITARIAS E NOSOCOMIAIS EM CIRRÓTICOS ADMITIDOS EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA EM GASTROENTEROLOGIA

**Pesquisador:** RICARDO AZEVEDO CRUZ D OLIVEIRA

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 91298718.1.0000.5029

**Instituição Proponente:** REAL SOCIEDADE PORTUGUESA DE BENEF 16 DE SETEMBRO

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 2.812.810

#### Apresentação do Projeto:

O projeto "Espectro das infecções bacterianas comunitárias e nosocomiais em cirróticos admitidos em unidade de terapia intensiva em gastroenterologia." trata-se de um projeto de pesquisa do que propõe o estudo das infecções entre pacientes da Unidade Intensiva Gastro Hepática do Hospital Português. O projeto apresenta estrutura satisfatória, cumprindo requisitos mínimos. Se trata de um estudo observacional retrospectivo a partir de dados dos prontuários de todos os pacientes admitidos na UGH entre janeiro de 2012 e dezembro de 2017.

#### Objetivo da Pesquisa:

**Objetivo Principal:**

Avaliar a frequência, tipo e o perfil de sensibilidade das IC, IRCS e IH em pacientes cirróticos admitidos em UTI.

**Objetivos Específicos:**

Avaliar o impacto das IC, IRCS e IH no desenvolvimento de LRA, SHR e IHCA, Seps e Choque séptico; Avaliar o impacto das IC, IRCS e IH na mortalidade intra-hospitalar;

Avaliar a frequência de emprego de antibioticoterapia dirigida de acordo com guias nacionais e internacionais e seu impacto na morbimortalidade intra hospitalar.

**Endereço:** Av. Princesa Isabel nº 690, Edf. Valdemar Belém

**Bairro:** Barra Avenida

**CEP:** 40.144-900

**UF:** BA

**Município:** SALVADOR

**Telefone:** (71)3203-5797

**Fax:** (71)3203-5797

**E-mail:** cep@hportugues.com.br

HOSPITAL PORTUGUÊS/REAL  
SOCIEDADE PORTUGUESA DE  
BENEFICÊNCIA 16 DE



Continuação do Parecer: 2.812.810

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

**Riscos:** O pesquisador não informa riscos da pesquisa. Importante sinalizar se tratar de risco mínimo pelo desenho de um estudo observacional retrospectivo. Riscos mínimos que envolvem o uso de dados dos pacientes.

**Benefícios:** Os benefícios da pesquisa não foram evidenciados pelo pesquisador.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

A pesquisa apresenta requisitos mínimos estruturais: introdução, objetivos, procedimento metodológico, análise estatística e referência bibliográfica.

A metodologia parece adequada à proposta de estudo, e condizente com os objetivos propostos. A análise dos dados será feita pelo instrumento estatístico do SPSS. O documento não apresenta cronograma e orçamento.

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

O protocolo referente ao projeto contempla os seguintes termos:

Termo de Concessão de Dados: Consta

Termo de Autorização Institucional: Consta

Termo de Compromisso do Pesquisador: Consta

Termo de compromisso para Coleta de Dados em Arquivo: Consta

Termo de Concordância com desenvolvimento do projeto de pesquisa: Consta

Termo de Confidencialidade: Consta

TCLE – O termo apresentado na pesquisa justifica ausência do TCLE e se utiliza do termo de assentimento intitulado no protocolo 'Termo de Concessão de Dados', devidamente assinado.

**Recomendações:**

O presente estudo não apresenta pendências ou inadequações do ponto de vista ético. Dispõe de estrutura adequada, porém é recomendado a inclusão das observações dos Riscos e Benefícios da pesquisa.

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

Aprovado com recomendações.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

**Endereço:** Av. Princesa Isabel nº 690, Edf. Valdemar Belém

**Bairro:** Barra Avenida

**CEP:** 40.144-900

**UF:** BA

**Município:** SALVADOR

**Telefone:** (71)3203-5797

**Fax:** (71)3203-5797

**E-mail:** cep@hportugues.com.br

HOSPITAL PORTUGUÊS/REAL  
SOCIEDADE PORTUGUESA DE  
BENEFICÊNCIA 16 DE



Continuação do Parecer: 2.612.810

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Orçamento	orcamento.pdf	10/08/2018 09:59:23	Reinaldo Martinelli	Aceito
Cronograma	cronograma.pdf	10/08/2018 09:57:58	Reinaldo Martinelli	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_RICARDO_AZEVEDO_CRUZ_D_OLIVEIRA.pdf	12/06/2018 14:28:51	Dart Naiane Sena da Silva	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1141134.pdf	06/06/2018 22:27:12		Aceito
Outros	TermoDeConfidencialidade.pdf	06/06/2018 22:25:06	RICARDO AZEVEDO CRUZ D OLIVEIRA	Aceito
Outros	TermoDeConcessaoDeDados.pdf	06/06/2018 22:24:45	RICARDO AZEVEDO CRUZ D OLIVEIRA	Aceito
Outros	TermoDeCompromissoPesquisador.pdf	06/06/2018 22:23:46	RICARDO AZEVEDO CRUZ D OLIVEIRA	Aceito
Outros	TermoColetaDeDadosEmArquivo.pdf	06/06/2018 22:23:15	RICARDO AZEVEDO CRUZ D OLIVEIRA	Aceito
Outros	TermoAutorizacaoInstitucional.pdf	06/06/2018 22:22:48	RICARDO AZEVEDO CRUZ D OLIVEIRA	Aceito
Outros	DeclaracaoConcordanciaOrientador.pdf	06/06/2018 22:22:15	RICARDO AZEVEDO CRUZ D OLIVEIRA	Aceito
Folha de Rosto	FolhaDeRostoRicardoDOliveira.pdf	06/06/2018 22:20:30	RICARDO AZEVEDO CRUZ D OLIVEIRA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ANTEPROJETO_RICARDO_AZEVEDO_CRUZ_D_OLIVEIRA.docx	24/05/2018 21:26:58	RICARDO AZEVEDO CRUZ D OLIVEIRA	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

SALVADOR, 10 de Agosto de 2018

Assinado por:  
Reinaldo Martinelli  
(Coordenador)

**Endereço:** Av. Princesa Isabel nº 690, Edf. Valdemar Belém

**Bairro:** Barra Avenida

**CEP:** 40.144-900

**UF:** BA

**Município:** SALVADOR

**Telefone:** (71)3203-5797

**Fax:** (71)3203-5797

**E-mail:** cep@hportugues.com.br