

Nadielle Queiroz da Silva Menezes

Diagnóstico intra-operatório incidental de peritonite bacteriana espontânea ou bacterascite: impacto no pós-transplante de fígado

Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 01 de novembro de 2011.

São Paulo

2022

Nadielle Queiroz da Silva Menezes

Diagnóstico intra-operatório incidental de peritonite bacteriana espontânea ou bacterascite: impacto no pós-transplante de fígado

Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 01 de novembro de 2011.

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências

Programa de Doenças Infecciosas e Parasitárias

Orientadora Prof^a. Dra. Alice Tung Wan Song

São Paulo

2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Menezes, Nadielle Queiroz da Silva
Diagnóstico intra-operatório incidental de
peritonite bacteriana espontânea ou bacterascite :
impacto no pós-transplante de fígado / Nadielle
Queiroz da Silva Menezes. -- São Paulo, 2022.
Dissertação (mestrado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Doenças Infecciosas e Parasitárias.
Orientadora: Alice Tung Wan Song.

Descritores: 1.Peritonite 2.Infecções subclínicas
3.Transplante de fígado 4.Infecções bacterianas e
fúngicas 5.Óbito 6.Fatores de risco

USP/FM/DBD-148/22

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

MENEZES, Nadielle Queiroz da Silva

Diagnóstico intra-operatório incidental de peritonite bacteriana espontânea ou bacterascite: impacto no pós-transplante de fígado.

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências

Programa de Doenças Infecciosas e Parasitárias

Aprovado em: ____/____/____.

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Aos meus pais e marido,
pelo amor, carinho e compreensão.

Agradeço,

A Deus pela jornada, pela vida, e aprendizados.

À minha família; pelo amor sempre presente; a minha mãe, pelos ensinamentos sobre a vida, pela força e coragem; ao meu pai, por todo suporte e por ser um exemplo de persistência; e ao meu marido, pela paciência e companheirismo.

À Dra. Alice pelo acolhimento, orientação, ensinamentos, serenidade ao tratar das situações, e pela oportunidade de crescimento. Minha gratidão e admiração ficam aqui registradas.

À Dra. Maristela, por sua disponibilidade e contribuição durante compilação e análise dos dados, com a gentileza de ceder elementos importantes para o melhor desenvolvimento deste projeto.

Às amigas do Hospital Dia do Icesp, Maria Cláudia e Fabiana, por toda compreensão durante o período.

A todos os funcionários que auxiliaram para a elaboração do trabalho, especialmente às secretárias do Programa de Pós-graduação em Doenças Infecciosas e Parasitárias, Roseli, Vânia e Luizinha, pelos esclarecimentos e direcionamentos; à Marinalva, que prestou ajuda valiosa durante o atendimento da biblioteca; aos colegas da enfermagem Leandro e Juliana, que muito contribuíram durante a coleta de dados; à Doroteia, pela sua assistência e organização no serviço de arquivos médicos; e ao Jairo, pelo apoio e elucidações dos sistemas utilizados para banco de dados.

“Desistir... eu já pensei seriamente nisso, mas nunca me levei realmente a sério; é que tem mais chão nos meus olhos do que o cansaço nas minhas pernas, mais esperança nos meus passos, do que tristeza nos meus ombros, mais estrada no meu coração do que medo na minha cabeça.”

Cora Coralina

RESUMO

Menezes NQS. *Diagnóstico intra-operatório incidental de peritonite bacteriana espontânea ou bacterascite: impacto no pós-transplante de fígado* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2022.

O transplante de fígado oferece aos pacientes com insuficiência hepática grave uma alternativa para aumento de sobrevida e qualidade de vida do receptor. Na presença de infecção ativa e não-controlada, existe a recomendação de postergar o transplante até que haja controle da infecção. Porém, é observado que há casos de peritonite bacteriana espontânea ou bacterascite incipientes diagnosticados a partir de líquido ascítico coletado no intra-operatório do transplante de fígado. O objetivo principal do estudo foi comparar a incidência de infecção bacteriana e/ou fúngica nos primeiros 30 dias pós-transplante de fígado, em pacientes com e sem peritonite bacteriana espontânea (PBE) ou bacterascite no intra-operatório do transplante. Foi estudada uma coorte retrospectiva com pacientes transplantados de fígado do Departamento de Transplante de Fígado e Órgãos do Aparelho Digestivo do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) no período de 01/01/2010 a 31/12/2017, cujo líquido ascítico foi enviado para citológico e cultura. Foi utilizada a análise de sobrevida pelo método de *Kaplan-Meier* e Regressão de *Cox* na análise multivariada, para determinar os fatores de risco para infecção pós-transplante e sobrevida. Foram analisados dados de 297 pacientes submetidos a transplante de fígado no período. Destes, 62 apresentaram PBE ou bacterascite no líquido ascítico do intra-operatório, e o grupo com líquido ascítico negativo incluiu 235 pacientes. A maioria dos pacientes eram do sexo masculino, com mediana de idade de 53 anos, e MELD funcional de 24. A causa da cirrose mais frequente foi hepatite C crônica, seguida de cirrose de etiologia alcoólica. Na análise multivariada não encontramos associação entre a presença de PBE ou bacterascite e ocorrência de infecção no primeiro mês pós transplante. Adicionalmente, verificamos que pacientes com colonização por agente multirresistente pré-transplante, e aqueles com necessidade de reoperação apresentaram maior taxa de infecção nos primeiros 30 dias após transplante. Quanto à sobrevida, também não encontramos diferença entre os dois grupos nas análises com 30, 60, e 365 dias. Idade, tempo de cirurgia,

colonização por agente multirresistente adquirida previamente ao transplante, e disfunção precoce de enxerto (segundo critérios de Olthoff) são fatores de risco para óbito. Em conclusão, PBE e bacterascite subclínicas não foram fatores de risco significativos para a ocorrência de infecção pós-transplante ou óbito; reoperação e colonização por agente multirresistente foram preditores significativos para ocorrência de infecção pós-transplante; disfunção do enxerto segundo critérios de Olthoff, idade, tempo de cirurgia, e colonização por agente multirresistente adquirida previamente ao transplante foram preditores significativos para pior sobrevida. Por fim, os microorganismos causadores de bacterascite ou PBE no intraoperatório não foram os mesmos agentes de infecção pós-transplante.

Descritores: Peritonite; Infecções subclínicas; Transplante de fígado; Infecções bacterianas e fúngicas; Óbito; Fatores de risco.

ABSTRACT

Menezes NQS. *Incidental intraoperative diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis or bacterascites: impact on post-liver transplantation* [dissertation]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2022.

Liver transplantation offers patients with severe liver failure an alternative to increase the recipient's survival and quality of life. In the presence of active and uncontrolled infection, there is a recommendation to postpone transplantation until the infection is controlled. However, it is observed that there are cases of spontaneous bacterial peritonitis or incipient bacterascites diagnosed from ascitic fluid collected intraoperatively after liver transplantation. The main objective of the study was to compare the incidence of bacterial and/or fungal infection in the first 30 days post-liver transplantation, in patients with and without spontaneous bacterial peritonitis (SBP) or intraoperative bacterascites of the transplant. A retrospective cohort was studied with liver transplant patients from the Department of Liver Transplantation and Digestive Organs, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (HCFMUSP) from 01/01/2010 to 12/31/ 2017, whose ascitic fluid was sent for cytology and culture. Survival analysis using the Kaplan-Meier method and Cox regression in the multivariate analysis were used to determine risk factors for post-transplant infection and survival. Data from 297 patients undergoing liver transplantation in the period were analyzed. Of these, 62 had features of SBP or bacterascites in the intraoperative ascitic fluid, and the group with negative ascitic fluid included 235 patients. Most patients were male, with a median age of 53 years, and a functional MELD of 24. The most frequent cause of cirrhosis was chronic hepatitis C, followed by cirrhosis of alcoholic etiology. In the multivariate analysis, we found no association between the presence of SBP or bacterascites and the occurrence of infection in the first month after transplantation. Additionally, we found that patients with pre-transplantation multidrug-resistant agent colonization and those requiring reoperation 60 days after transplantation had the highest infection rate in the first 30 days after transplantation. As for survival, no difference was found between the two groups previously acquired. In the analyzes at 30, 60, and 365 days. Age, duration of surgery, colonization with a multidrug-resistant agent acquired prior to transplantation, and early

graft dysfunction (according to Olthoff criteria) are risk factors for death. In conclusion, SBP and subclinical bacterascites were not risk factors for the occurrence of post-transplant infection or death; reoperation and colonization by a multidrug-resistant agent were predictors of results for the occurrence of post-transplant infection; agent dysfunction according to Olthoff, age, surgery time and colonization prior to transplantation were predictors of survival outcomes. Finally, the microorganisms causing intraoperative bacterascites or SBP were not the same post-transplant infection agents.

Descriptors: Peritonitis; Subclinical infection; Liver transplantation; Bacterial infections and mycoses; Death; Risk factors.

Lista de abreviaturas

BGN – Bacilo gram negativo

BGP – Bacilo gram positivo

CAPPesq – Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

CGP – Coco gram positivo

CMV – Citomegalovírus

dl – decilitro

DRI – *Donor risk index*

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

ESBL – *Extended-Spectrum Beta-Lactamase*

HBV – Hepatite B crônica

HC FMUSP – Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

HCV – Hepatite C crônica

IMC – Índice de massa corpórea

INR – *International normalized ratio*

IQR – Intervalo interquartil

LA – Líquido ascítico

MELD – *Model for End-Stage Liver Disease*

MDR – [Agente] multidroga resistente

mg – miligrama

mm³ – milímetro cúbico

NASH - *Nonalcoholic steatohepatitis*

NHSN – *National Healthcare Safety Network*

PBE – Peritonite bacteriana espontânea

PMN – Polimorfonucleares

RBT – Registro Brasileiro de Transplantes

RR – Risco relativo

SCN – *Staphylococcus coagulase negativo*

TF – Transplante de fígado

UTI – Unidade de Terapia Intensiva

VRE – *Vancomycin-resistant Enterococci*

Lista de Figuras

Figura 1 – Organograma da seleção dos pacientes.....	31
Figura 2 – Agentes de colonização pré transplante.....	33
Figura 3 – Agentes colonizantes pós-transplante.....	35
Figura 4 – Sítio das infecções pós transplante de fígado.....	36
Figura 5 – Agentes das infecções pós-operatórias de sítio 1.....	37
Figura 6 – Agentes das infecções pós-operatórias de sítio 2.....	37
Figura 7 – Curva de <i>Kaplan Meier</i> para infecção nos primeiros 30 dias pós transplante.....	42
Figura 8 – Curva de <i>Kaplan Meier</i> para óbito nos primeiros 30 dias nos grupos PBE/bacterascite e líquido ascítico normal.....	43
Figura 9 - Curva de <i>Kaplan Meier</i> para óbito nos primeiros 30 dias pós transplante segundo colonização pré-transplante.....	43
Figura 10 – Curva de <i>Kaplan Meier</i> para óbito nos primeiros 30 dias nos grupos com e sem disfunção precoce de enxerto.....	44

Lista de tabelas

Tabela 1 – Dados clínicos e demográficos basais dos pacientes com PBE ou bacterascite e líquido ascítico normal no intraoperatório, 2010-2017.....	32
Tabela 2 – Dados intra-operatórios e peri-operatórios nos dois grupos.....	33
Tabela 3 – Agentes encontrados no líquido ascítico do intra-operatório.....	34
Tabela 4 – Análise univariada de fatores de risco para infecção pós-transplante em pacientes transplantados de fígado com ascite, 2010-2017.....	39
Tabela 5 – Análise univariada de fatores de risco para óbito em 30 dias pós-transplante em pacientes transplantados de fígado com ascite, 2010-2017.....	40
Tabela 6 – Análise multivariada para infecção nos primeiros 30 dias pós transplante.....	41
Tabela 7 – Análise multivariada para óbito em 30 dias pós transplante.....	41

Sumário

1. Introdução.....	15
1.1. Transplante de fígado.....	15
1.2. Complicações infecciosas pré-transplante.....	16
1.3. Complicações infecciosas pós-transplante.....	16
1.3.1. Caracterização das infecções pós transplante.....	17
1.4. Impacto das infecções perioperatórias em infecções pós-transplante e sobrevida.....	19
2. Justificativa.....	23
3. Objetivos.....	24
3.1. Objetivo primário.....	24
3.2. Objetivo secundário.....	24
4. Método.....	25
4.1. Desenho do estudo.....	25
4.2. Casuística.....	25
4.3. Rotinas do serviço.....	25
4.4. Critérios de inclusão.....	26
4.5. Critérios de exclusão.....	26
4.6. Coleta de dados.....	26
4.7. Definições.....	28
4.8. Tratamento estatístico.....	29
4.9. Aspectos Éticos.....	29
5. Resultados.....	31
6. Discussão.....	45
7. Conclusões.....	49
Referências.....	50
Anexo.....	55

1. Introdução

1.1 Transplante de fígado

Desde a primeira descrição de transplante de fígado em cães em 1958 e a realização do primeiro transplante em humanos em 1963, até a descoberta de imunossuppressores como terapêutica fundamental para garantir maior sobrevida dos pacientes – em 1979 com o uso da ciclosporina – surgiram grandes avanços quanto ao manejo clínico e aprimoramentos da técnica cirúrgica no transplante de fígado. Conseqüentemente, o aumento da sobrevida dos pacientes, associado a medicações até então pouco conhecidas – os inibidores de calcineurina – levou os pesquisadores e médicos a perceberem que, além de contornar as intercorrências inerentes a uma cirurgia de grande porte, teriam que se preocupar com o advento de infecções relacionadas a imunossupressão, necessária para evitar rejeição do órgão transplantado (1–4).

O transplante de fígado oferece aos pacientes com insuficiência hepática grave uma alternativa para aumento de sobrevida e qualidade de vida do receptor. As principais indicações de transplante de fígado incluem insuficiência hepática aguda e irreversível, descompensação hepática causada por doença hepática crônica, malignidade hepática primária e distúrbios metabólicos (5).

A indicação mais comum de transplante de fígado em relação à doença hepática terminal em adultos é a cirrose. Os pacientes devem ser encaminhados para centros de transplante quando apresentam complicações, como ascite, carcinoma hepatocelular, síndrome hepato-renal e encefalopatia, para avaliações complementares e estudo de inclusão na lista. Já quanto à falência hepática aguda – considerada indicação urgente de transplante de fígado – vírus (como os das hepatites virais A e B, que são os mais envolvidos), drogas e agentes tóxicos são as causas mais comuns, com proporções variáveis de acordo com o país analisado. O prognóstico depende do *status* neurológico, e é rapidamente afetado por danos em outros órgãos, grau de coagulopatia e aumento de bilirrubinas (6).

Ao longo da última década, avanços na técnica cirúrgica e cuidados pós-transplantes têm promovido aumento na sobrevida de transplantados de fígado (7). Dentre os avanços, a criação do score MELD (*Model for End-Stage Liver Disease*) em

fevereiro de 2002 permitiu uma alocação mais racional e objetiva com base no risco de mortalidade na lista de espera e urgência em transplante (8).

1.2 Complicações infecciosas pré-transplante

Infecções bacterianas em pacientes cirróticos são muito comuns e representam uma das mais importantes razões de progressão de falência hepática e maior causa de morbimortalidade nessa população, além de funcionarem como estopim para complicações como sangramento gastrointestinal, hiponatremia hipervolêmica, encefalopatia hepática, falência renal e desenvolvimento de falência hepática *acute-on-chronic*. A incidência de infecções nesta população é quatro a cinco vezes maior do que na população geral, estando presente à admissão hospitalar ou desenvolvendo-se ao longo da internação em 25-35% dos pacientes. Peritonite bacteriana espontânea (PBE – definida como presença de $\geq 250/\text{mm}^3$ de polimorfonucleares em líquido ascítico, com ou sem cultura positiva) e infecção do trato urinário são os focos mais frequentes, seguidos de pneumonia, infecção de pele e partes moles e bacteremia (9,10).

Alguns pacientes tem apresentações oligossintomáticas, ou mesmo subclínicas, podendo dificultar o diagnóstico da infecção antes do transplante. Pacientes com infecção ativa não controlada são inativados na lista, e voltam a ser ativados quando há estabilização clínica (11). Descompensações, muitas vezes causadas por processos infecciosos, aumentam o MELD, e por sua vez, a chance do paciente ser convocado para transplante. Neste contexto, deve ser cuidadosamente analisado o risco-benefício de inativar em lista ou prosseguir com o transplante (12).

Infecções graves são também mais frequentes em pacientes com cirrose, que estão mais suscetíveis a morrer por sepse que indivíduos não cirróticos. Infecções bacterianas aumentam em 3,75 vezes a probabilidade de morte em pacientes com cirrose descompensada, atingindo taxas de 30% ao mês e 63% ao ano (9).

1.3 Complicações infecciosas pós-transplante

Complicações infecciosas são as principais causas de morbimortalidade no período pós-transplante. Cerca de dois terços dos indivíduos transplantados desenvolverão uma infecção após o transplante. Prevenção de infecções e estratégias

diagnósticas agressivas são essenciais nos programas de transplante de órgãos sólidos (6). Profilaxias antimicrobianas tem reduzido a incidência e a gravidade das infecções pós-transplante e tem contribuído para aumento da sobrevida dos receptores (6,13).

Foram descritas taxas que variam entre 14% a 73% de ocorrência de infecções bacterianas nos três primeiros meses pós-transplantes (14–16). Há relatos de 30,2% de ocorrência de infecção somente no primeiro mês pós transplante (17).

1.3.1 Caracterização das infecções pós transplante

De uma forma didática, pode-se dividir os tipos de infecções pós-transplantes em três períodos diferentes: 1) primeiro mês após o procedimento, onde infecções nosocomiais estão relacionadas principalmente à cirurgia e cuidados pós-operatórios; 2) um a seis meses após o transplante, quando a imunossupressão está no seu máximo, e as infecções oportunistas e a reativação de infecções latentes são as principais causas de morbidade; 3) após seis meses do procedimento, quando as infecções adquiridas na comunidade são principal fonte de problemas (18), ou relacionadas a complicações biliares tardias, disfunção de enxerto e combinadas a recidiva de hepatites virais, caso essa tenha sido a causa da doença de base que levou ao transplante (19).

O diagnóstico clínico de infecção pós-transplante é complicado pela relativa ausência de sinais e sintomas de inflamação, pela ocorrência da cirurgia de grande porte, além de comorbidades como diabetes mellitus. Além disso, muitas outras causas não infecciosas de febre (rejeição aguda, reação a drogas, desordens auto-imunes) podem mimetizar infecção (20). Segundo Fishman (2017), pelo menos 22% das causas de febre no pós-transplante não são infecciosas. Em contrapartida, mais de 40% das causas de infecção podem não apresentar febre, notadamente as infecções fúngicas (21) .

Frente a isso, procedimentos invasivos para obtenção de amostras para histopatologia, contagem de células e culturas, são necessários. Redução da imunossupressão pode ser útil para auxiliar a terapia antimicrobiana, mas há risco de rejeição do enxerto e aumento da reação inflamatória, gerando reconstituição imune (21) .

Ainda segundo Fishman (2017) (21), o risco de infecção em qualquer período pós-transplante se deve a dois fatores básicos: a exposição epidemiológica do paciente e do doador, incluindo exposições recentes ou remotas; e o estado de imunossupressão do paciente. Graus maiores de imunossupressão predispõem o indivíduo a infecções por inóculos baixos ou a infecções por microorganismos menos virulentos, ou até infecções de gravidade maior do que a esperada. A imunossupressão do paciente transplantado afeta todos os patamares da imunidade inata e adaptativa; deficiências imunológicas específicas tendem a favorecer a ocorrências de tipos específicos de infecção: depleção de linfócitos T predispõe a infecções virais; já a depleção de células B, a infecções por bactérias encapsuladas, e o uso de corticóides, a infecções por *Pneumocystis jirovecii* e outros fungos(21).

Infecções bacterianas são as causas mais comuns de infecção entre os pacientes após o transplante de fígado, e os bacilos gram negativos são os mais frequentemente relacionados. Infecções bacterianas envolvem principalmente o sítio cirúrgico, trato urinário e a corrente sanguínea (6,22). Conforme classificação do *National Healthcare Safety Network* (NHSN), as infecções de sítio cirúrgico são subdivididas em infecção superficial incisional, que ocorre até 30 dias após o procedimento e envolve apenas pele e tecido subcutâneo da incisão; incisional profunda, que ocorre dentro de 30 ou 90 dias após a cirurgia e envolve tecidos moles profundos da incisão – como fáscias e camadas musculares; e órgão-espaco, que ocorre no período de 30 ou 90 dias após a cirurgia, e envolve qualquer parte do corpo mais profunda do que as camadas fasciais e musculares, que foi aberta ou manipulada durante o procedimento operatório (23).

As infecções do sítio cirúrgico, principalmente as de órgão-espaco, estão associadas com o aumento de taxas de morbidade, aumento da mortalidade e perda do enxerto (6,22).

Outros autores também analisaram o perfil das infecções bacterianas pós transplante de fígado. Kim (2014) cita que a maior parte das infecções no pós operatório são relacionadas ao sitio cirúrgico, incluindo infecções de sítio cirúrgicos profundas, bacteremias, seguidas de pneumonias, infecções relacionadas a cateter e por último, infecções urinárias. O padrão dessas infecções é similar a outras infecções em pacientes cirúrgicos, especialmente pacientes submetidos a manipulação hepatobiliar (19).

Dentre as infecções virais, a infecção por citomegalovírus (CMV) permanece como a mais importante infecção oportunista entre os receptores de transplante de fígado. Estratégias de profilaxia tem mostrado redução da incidência mas ainda há morbidade relevante. As apresentações clínicas mais comuns são a viremia, supressão medular, envolvimento gastrointestinal (colite), e hepatite (6,24).

Quanto às infecções fúngicas, podemos identificar precocemente fatores de risco para doença invasiva: infecção por citomegalovírus (CMV), infecções bacterianas, necessidade de múltiplas transfusões no intra-operatório, tempo de isquemia fria elevado, uso de anastomose biliar tipo Y-de-Roux, trombose de veia porta, episódios de rejeição comprovados por biópsia, retransplante, reoperação, colonização prévia por fungos, internação prolongada em unidade de terapia intensiva (UTI), hepatite fulminante, fístula biliar, disfunção do enxerto, uso de antibióticos pré-transplante e terapia substitutiva renal. Na maioria das séries, espécies de *Candida* configuram como os principais agentes de infecção fúngica invasiva, seguidas de *Aspergillus* e de fungos endêmicos (25).

1.4 Impacto das infecções perioperatórias em infecções pós-transplante e sobrevida

Dentro do cenário esperado para um paciente candidato a transplante de fígado, vários pesquisadores têm investigado qual o impacto no prognóstico e sobrevida da população transplantada que apresentou infecções no período pré transplante.

Existem alguns artigos que analisaram este contexto. Kim e colaboradores (2009) analisaram a influência de infecções bacterianas e fúngicas pré-transplante no pós operatório de transplante ortotópico de fígado (26). Neste trabalho foram revisados dados de 223 pacientes submetidos a transplante de outubro de 2005 a setembro de 2006, e em todos eles foram coletadas amostras de rotina de hemocultura, e naqueles com suspeita de infecção bacteriana ou fúngica foram coletadas amostras adicionais de culturas de escarro, urina e líquido ascítico. Os pesquisadores concluíram ser aceitável a realização do transplante de fígado mediante adequada terapia antimicrobiana em pacientes com infecção bacteriana ou fúngica preexistente, a menos que houvesse infecção ativa evidente (26).

Sun e colaboradores (2010), em um estudo que analisou um total de 100 pacientes submetidos a transplante de fígado entre 2005 a 2008, e comparou os desfechos pós-transplante de dois grupos, um composto de pacientes com histórico de infecções não-virais pré-transplante e outro de pacientes sem histórico de infecções, foi relatado que o primeiro grupo apresentou score MELD maior e baixa probabilidade de ser submetido ao transplante com procedência a partir do domicílio, além de requerer maior tempo e frequência de internação hospitalar antes e após o transplante. A análise incluiu as infecções ocorridas no período de 12 meses pré-transplante, e foi observado que um total de 32% dos pacientes apresentaram 45 episódios de infecção, dentre elas PBE – 35,6% dos casos – infecção de corrente sanguínea (28,9%), celulite (13,3%), pneumonia (8,9%), infecção do trato urinário (6,7%) e outras (6,7%). O trabalho ainda concluiu que as infecções pré-transplante que foram adequadamente tratadas não representaram risco para desfechos desfavoráveis, mesmo para mortalidade pós-transplante (7).

PBE não parece interferir de forma significativa na sobrevida em pacientes que submetidos a transplante de fígado, de acordo com Mounzer e colaboradores (2010) (27). Foram revisados retrospectivamente os prontuários dos adultos submetidos a transplante de fígado entre junho de 1999 a junho de 2009, usando um banco de dados prospectivamente coletado. PBE foi definida como contagem de polimorfonucleares (PMN) $> 250/\text{mm}^3$ e/ou cultura positiva para único agente em líquido ascítico. Esse grupo foi comparado com pacientes sem episódios prévios de PBE. Foram revisadas as complicações cirúrgicas relacionadas ao transplante, e documentadas todas as idas ao centro cirúrgico dentro de um ano que acreditavam estar relacionadas a ele. Sobrevida foi definida como curto prazo (24 horas a 30 dias) e longo prazo (um, três, cinco e 10 anos) a partir do transplante. O número médio em dias a entre a PBE e a data do transplante foi de 154-219 dias. Não houve diferença na mortalidade entre os pacientes diagnosticados com PBE dentro de 100 dias antes do transplante com aqueles diagnosticados além de 100 dias pré-transplante, em um seguimento de três anos. Essa análise também foi realizada entre os pacientes com história de PBE 21 dias pré-transplante e aqueles com história de PBE além de 21 dias pré-transplante, também sem diferença estatística de mortalidade em uma investigação de três anos. O tempo de sobrevida foi similar entre os que apresentaram PBE antes do transplante e os que não apresentaram, com *Child* e outros scores que avaliam o grau da doença hepática mais altos em paciente com histórico de PBE.

McDonald e colaboradores (2016) estudaram o impacto das peritonites bacterianas espontâneas subclínicas nos desfechos pós-transplante de fígado. Foram analisados 1231 adultos candidatos ao primeiro transplante de fígado eletivo, e 434 tiveram amostras do líquido ascítico coletados em 460 ocasiões. Durante o período do estudo (janeiro de 2000 a dezembro de 2011), a coleta de líquido ascítico foi realizada em todos os pacientes que internaram para transplante com ascite clinicamente aparente; a coleta não era realizada nos casos em que já houvesse um resultado disponível recente, de até 2 semanas antes da ocasião e o paciente estivesse sem alterações clínicas. 4,8% das amostras apresentavam critério para PBE, incluindo um caso com cultura positiva (*Candida spp.*). Pacientes com PBE apresentaram taxas de bilirrubinas séricas mais elevadas que pacientes sem PBE. 84,2% dos pacientes com PBE foram transplantados na ocasião, e o resultado não influenciou na decisão de proceder o transplante no paciente estável. A sobrevida em 30 dias para os pacientes com PBE e para aqueles sem PBE não mostrou diferença estatística significativa (93,8% e 96,2%, respectivamente) (11).

Outros autores, por sua vez, encontraram um prognóstico menos favorável àqueles pacientes com histórico de infecções prévias ao transplante. O impacto de infecções pré-transplante no desfecho de transplantes doador-vivo foi objeto de estudo de Hara e colaboradores (2014) (28). Foi analisada a frequência de infecções bacterianas dentro de um mês pré-transplante e a repercussão delas na morbimortalidade pós-transplante. Dados foram obtidos de 50 receptores de transplante de fígado doador-vivo, submetidos a cirurgia entre janeiro de 2009 a outubro de 2011. Os pacientes foram divididos em dois grupos, de acordo com a ocorrência ou não de infecção. A incidência de infecções pós-transplante foi maior no grupo com infecções pré-transplante dentro da primeira semana pós transplante, porém muito similar quando analisado dentro do primeiro mês pós-cirúrgico. Sobrevida em um ano não foi significativamente diferente entre os grupos (28).

Shah e colaboradores (2016) analisaram a prevalência de PBE no período pré transplante e seu efeito na sobrevida e perda de enxerto no período pós-transplante (29). Os dados foram coletados de fevereiro de 2002 até novembro de 2009. Um total de 47880 pacientes foram inclusos na análise e destes, 1966 foram identificados com PBE pré-transplante. Pacientes com hepatite C crônica (HCV) antes do advento dos antivirais de ação direta apresentaram maior incidência de PBE pré-transplante do que outros pacientes. O histórico de PBE pré-transplante resultou em maior taxa de

perda do enxerto, associada à infecção recorrente pelo HCV e rejeição crônica. A análise da curva de sobrevivência de Kaplan-Meier mostrou diferença estatisticamente significativa na sobrevivência global entre os grupos, sendo a ocorrência de PBE pré-transplante fator preditor independente de mortalidade no grupo portador de HCV (29).

Em um outro estudo, de Kim e colaboradores (2018), realizado retrospectivamente com análise de 357 pacientes, que foram submetidos a transplante de fígado doador-vivo entre janeiro de 2008 a maio de 2014; receptores com infecções pré-transplante apresentaram significativamente mais infecções pós-transplante, bacteremia, e maior tempo de permanência em unidade de terapia intensiva após o transplante, quando comparados com paciente sem histórico de infecções pré-transplante. 42,3% das infecções pré-transplante analisadas ocorreram dentro de um mês antes do transplante. Em relação às bacteremias, 70% ocorreram dentro de um mês antes do transplante e os 30% restantes ocorreram entre 1 mês a um ano antes do transplante. Episódios de rejeição, tempo de hospitalização, mortalidade em 28 dias e em um ano após transplante não foram diferentes entre os dois grupos (14).

Heldman e colaboradores (2019) estudaram uma coorte retrospectiva de 174 pacientes num período de dois anos, em que pacientes que experimentaram infecções no período pré-transplante desenvolveram infecções pós-transplante com maior frequência do que aqueles que não apresentaram infecções prévias (48% vs 25% com $p = 0,006$). Além disso, o tempo de internação pós transplante nos pacientes com histórico de infecções prévias ao procedimento foi maior em relação aos pacientes sem infecções pré-transplante (16,3 dias vs 10,4 dias, respectivamente, com $p=0,001$), concluindo um evidente aumento da morbidade neste grupo de indivíduos (30).

2. Justificativa

Na presença de infecção ativa e não-controlada, o candidato a transplante de fígado é inativado em lista até que haja melhora clínica (6). Porém, é observado que há casos de peritonite bacteriana espontânea ou bacterascite incipientes diagnosticados a partir de líquido ascítico coletado no intra-operatório do transplante de fígado. Nesses casos, há dúvida com relação ao impacto desses diagnósticos no pós-transplante, com relação à incidência de infecções no período pós-transplante e na sobrevida. Com os resultados desse trabalho pretende-se estabelecer quais as condutas mais adequadas para os pacientes que apresentem tais achados, e qual a importância de padronizar a coleta e análise do líquido ascítico intra-operatório.

3. Objetivos

3.1 Objetivo primário

- a) comparar a incidência de infecção bacteriana e/ou fúngica nos primeiros 30 dias pós-transplante de fígado em pacientes com e sem PBE ou bacterascite no intra-operatório do transplante.

3.2 Objetivos secundários

- a) comparar a sobrevida em 30, 60 dias e um ano pós-transplante nos pacientes submetidos a transplante de fígado com e sem PBE ou bacterascite no intra-operatório do transplante;
- b) avaliar os demais fatores de risco para infecção pós-transplante de fígado em até 30 dias e óbito;
- c) comparação entre os microrganismos isolados no líquido ascítico intra-operatório e da infecção diagnosticada em até 30 dias pós-transplante;

4. Método

4.1 Desenho do estudo

O desenho do estudo é do tipo coorte retrospectiva.

4.2 Casuística

Pacientes transplantados de fígado da Divisão de Transplante de Fígado e Órgãos do Aparelho Digestivo do HCFMUSP no período de 01/01/2010 a 31/12/2017.

4.3 Rotinas do serviço

A rotina deste serviço é de realização de exames laboratoriais e de imagem (ultrassonografia com doppler ou tomografia de abdomen) no período pré-operatório, com contraindicação ao transplante em casos de infecção não-controlada. Em casos de bacterascite ou PBE, o paciente é inativado em lista de transplante e reativado caso uma nova punção de líquido ascítico após 48 horas do início da antibioticoterapia demonstre melhora clínica com queda de pelo menos 25% do número absoluto de polimorfonucleares (em casos de PBE) ou negatização da cultura (em casos de bacterascite). Profilaxia para PBE é administrada em casos de PBE prévia ou proteína do líquido ascítico < 1.5mg/dL com norfloxacina 400mg ao dia, e em casos de hemorragia digestiva alta, ceftriaxone 1g ao dia por sete dias (10). Em casos de ascite no intra-operatório do transplante, o líquido ascítico é enviado para citologia e/ou cultura, e um resultado parcial de citologia é liberado no momento do transplante. A profilaxia cirúrgica é realizada com ampicilina e cefotaxima por 24 horas, ou ampicilina e amicacina a partir de 2015 em casos selecionados (colonização por gram-negativos multidroga resistente – MDR, MELD>24, diálise pré-transplante, uso de antimicrobianos de amplo espectro nos 30 dias anteriores ao transplante). A antibioticoterapia é terapêutica no caso de infecção prévia ativa ou suspeita ou confirmação de infecção do doador. A imunossupressão habitual inclui metilprednisolona no intraoperatório ou basiliximabe na presença de fatores de risco para insuficiência renal pós-transplante, e tacrolimus com ou sem micofenolato sódico, além de prednisona. Vigilância para colonização por agentes MDR é realizada

semanalmente na enfermaria e na UTI para enterococos resistentes a vancomicina (VRE), *Acinetobacter baumannii* e *Klebsiella pneumoniae*.

4.4 Critério de inclusão

Todos os portadores de ascite detectada no momento do primeiro transplante de fígado, cujo material foi enviado para análise bioquímica e microbiológica no período.

4.5 Critérios de exclusão

- a) pacientes cujo diagnóstico de PBE ou de bacterascite já havia sido realizado antes do transplante e que durante o transplante estavam em uso de antimicrobianos para tal;
- b) pacientes nos quais hepatite fulminante, poliamiloidose familiar ou doença policística foi a causa de inclusão na lista de transplante;
- c) pacientes com suspeita de peritonite bacteriana secundária;
- d) retransplante

4.6 Coleta de dados

A coleta de dados foi realizada a partir de prontuário eletrônico, banco de dados prospectivo eletrônico (programa *Redcap*) já utilizada pela Disciplina de Transplante de Fígado e Órgãos do Aparelho Digestivo, e sistema de exames laboratoriais HCMED.

As variáveis coletadas foram:

- a) idade, sexo, índice de massa corpórea (IMC);
- b) dados pré-transplante:
 - causa da cirrose/causa do transplante (inclui hepatocarcinoma);
 - exames laboratoriais mais recentes antes do transplante: creatinina sérica, bilirrubinas séricas, *international normalized ratio* (INR);
 - MELD funcional;
 - comorbidades: diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica (HAS), pacientes dialíticos crônicos ou que necessitaram de diálise no período dos

últimos 30 dias pré-transplante e ainda dialisavam na ocasião do transplante;

- colonização por agente MDR nos últimos 12 meses antes do transplante (enterobactérias produtoras de beta-lactamase de espectro estendido *Extended-Spectrum Beta-Lactamase* – ESBL – e enterobactérias resistentes a carbapenêmicos, enterococos resistentes a vancomicina, *Acinetobacter sp.* e *Pseudomonas sp.* resistentes a carbapenêmicos);
- uso de antibioticoterapia terapêutica no dia do transplante;
- dados do momento do transplante (intra-transplante):
 - líquido ascítico no momento do transplante (leucócitos, neutrófilos, albumina, proteínas totais), cultura;
 - antibiótico profilático utilizado para o transplante;
 - primeiro transplante/retransplante;
 - data do transplante;
 - data do retransplante;
 - tempo de cirurgia;
 - número de concentrados de hemácias recebidos;
 - tempo de isquemia fria;
 - ocorrência de transplante duplo;
 - *donor risk index* (DRI);
 - idade do doador;
 - doador falecido ou vivo.
- dados pós-transplante:
 - se crescimento bacteriano em líquido ascítico: verificar agente com cobertura pelo antibiótico profilático/terapêutico no momento do transplante, verificar se houve tratamento no período pós-transplante dos casos de bacterascite ou PBE e qual foi o antibiótico utilizado;
 - verificar se culturas de outros fluidos corpóreos (hemocultura) foram positivas para o mesmo agente do líquido;
 - ocorrência de retransplante ou reoperação nos 60 dias subsequentes;
 - nova colonização por agentes multirresistentes (já citados acima) até 60 dias após transplante, data de colonização pelo agente multirresistente;
 - tempo de internação total pós transplante;

- tempo de internação em UTI pós transplante;
- necessidade de hemodiálise pós transplante;
- infecção por citomegalovírus (CMV) pós-transplante– viremia positiva ou doença sintomática nos 60 dias pós transplante;
- complicações biliares (estenose ou fístula) nos primeiros 60 dias após transplante;
- complicações vasculares (trombose ou estenose de artéria hepática, trombose/estenose veia porta) nos primeiros 60 dias após transplante;
- ocorrência de disfunção do enxerto segundo critérios Olthoff;
- ocorrência de rejeição aguda;
- ocorrência de infecção pós-transplante até 30 dias após o transplante, data, sítio da infecção e agente;
- análise comparativa entre agente da infecção pós-transplante e agente encontrado no líquido ascítico;
- análise dos óbitos em 30 dias, 60 dias e um ano.

4.7 Definições

O diagnóstico de PBE foi baseado no número de neutrófilos no líquido ascítico $>250/\text{mm}^3$, determinado por microscopia, com ou sem cultura positiva (10).

Os pacientes foram divididos em dois grupos: um grupo formado pelos portadores de PBE ou bacterascite – detectadas em material coletado no intra-operatório do transplante; e o outro grupo dos pacientes com ascite, mas cujo líquido ascítico de intra-operatório não apresentou critérios para PBE ou bacterascite.

Os resultados da celularidade e a cultura do líquido ascítico coletados durante o intra-operatório de transplante de fígado foram classificados seguindo recomendações do *Guideline do European Association for the Study of the Liver (EASL) 2010* (10):

- a) negativo (ou normal): quando a contagem de PMN for menor que $250 \text{ por } \text{mm}^3$ e as culturas do líquido ascítico negativas;
- b) peritonite bacteriana espontânea: Quando contagem de PMN for maior que $250 \text{ por } \text{mm}^3$ (com ou sem cultura positiva);
- c) bacterascite: cultura positiva com contagem de PMN menor que $250 \text{ por } \text{mm}^3$;

- d) peritonite bacteriana secundária: quando a contagem de PMN for maior que 250 por mm³, e o paciente apresentar uma fonte de infecção abdominal cirurgicamente tratável.

As infecções pós transplante foram classificadas de acordo com orientações do NHSN (23).

Hepatite fulminante ou falência hepática aguda foi definida como alteração aguda nas enzimas hepáticas (transaminases duas a três vezes o limite superior) em um indivíduo sem doença hepática crônica subjacente (duração da doença menor que 28 semanas antes do início da encefalopatia), associada ao desenvolvimento de icterícia e coagulopatia com INR maior que 1,5, além de encefalopatia hepática (31).

Disfunção precoce de enxerto foi classificada segundo Olthoff (32), definida como a presença de um ou mais dos seguintes análises laboratoriais pós-operatórias que refletem lesão e função hepática: bilirrubinas totais ≥ 10 mg/dl no sétimo dia após transplante; INR $\geq 1,6$ no sétimo dia pós transplante; alanina/aspartato aminotransferase >2000 IU/l nos primeiros sete dias pós transplante.

4.8 Tratamento estatístico

As variáveis quantitativas foram representadas por mediana, risco relativo (RR), e intervalo interquartil. A comparação entre os grupos de interesse quanto às variáveis qualitativas será realizada pelo Teste do Qui-quadrado ou Exato de Fisher, e resultados foram apresentados em frequências absolutas (n) e relativas (%). As variáveis contínuas e não paramétricas foram comparadas utilizando o *Mann-Whitney*.

O nível de significância estatística adotado foi de 0,05 ($\alpha = 5\%$); níveis descritivos (*p*) inferiores a esse valor serão considerados significantes. Foi utilizada a análise de sobrevida pelo método de *Kaplan-Meier* e Regressão de *Cox* para fatores de risco para infecção pós operatória e curvas de sobrevida.

4.9 Aspectos Éticos

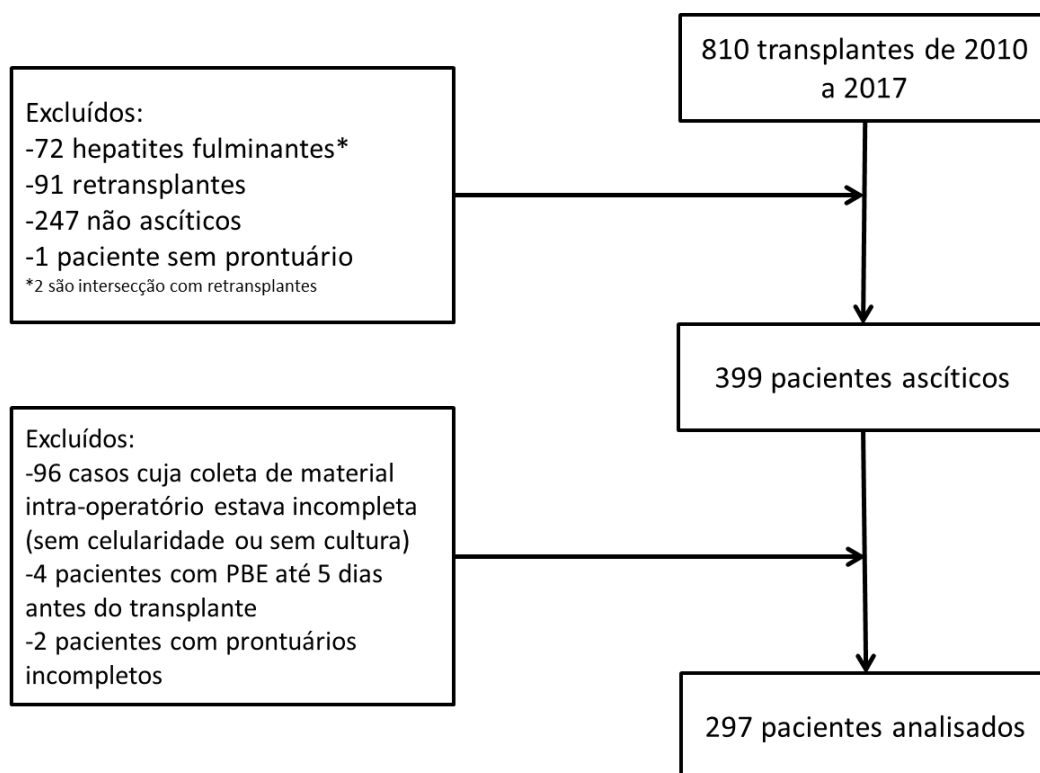
Este projeto de pesquisa foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq do Hospital das Clinicas da Faculdade de Medicina

de São Paulo (HC FMUSP), através do parecer nº 23343219.4.0000.0068 (Anexo). Todas as informações dos prontuários e sistemas de exames foram mantidas em sigilo, sendo preservada a identificação dos pacientes.

5. Resultados

No período de primeiro de janeiro de 2010 a 31 de dezembro de 2017, foram realizados 810 transplantes de fígado da Divisão de Transplante de Fígado e Órgãos do Aparelho Digestivo do HC FMUSP. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram incluídos no estudo 297 pacientes (Figura 1).

Figura 1 – Organograma da seleção dos pacientes.



Fonte: De autoria própria.

Dos 297, 62 apresentaram líquido ascítico com característica de PBE ou bacterascite e 235 tinham líquido ascítico normal. Nenhum dos pacientes foi caracterizado com peritonite bacteriana secundária. A tabela 1 mostra os principais dados clínicos e demográficos basais dos pacientes dos dois grupos. Nenhuma variável apresentou diferença estatística.

A causa mais comum de cirrose entre os pacientes transplantados foi hepatite C crônica, seguida de cirrose alcoólica. Hepatocarcinoma esteve presente em 30% dos pacientes com PBE/bacterascite e 26% nos pacientes com líquido ascítico normal na ocasião do transplante. O tempo de internação em dias foi de um a 104 dias para

o grupo PBE/bacterascite e de zero a 225 dias no grupo de líquido ascítico normal (mediana de 22 dias para ambos os grupos).

Tabela 1 – Dados clínicos e demográficos basais dos pacientes com PBE ou bacterascite e líquido ascítico normal no intraoperatório, 2010-2017.

	PBE e bacterascite n=62	Líquido ascítico normal n=235	p Valor
Idade, mediana (IQR)	53 (38 – 61)	54 (46 – 60)	0,850
Gênero masculino	40 (65%)	158 (67%)	0,680
IMC, mediana (IQR)	25,4 (21,9 – 29,3)	24,9 (22,8 – 28,5)	0,790
MELD funcional, mediana (IQR)	24 (18 – 32)	24 (16 – 32)	0,340
Diabetes mellitus	17 (27%)	81 (34%)	0,290
Hipertensão arterial	19 (31%)	70 (30%)	0,890
Diálise pré transplante	9 (15%)	43 (18%)	0,480
Transplante fígado-rim	4 (6%)	11 (5%)	0,570
Doador falecido	58 (94%)	205 (87%)	0,160
Colonização MDR pré transplante	19 (31%)	75 (32%)	0,840
Profilaxia PBE pré transplante¹	15 (29%)	72 (38%)	0,270
Cirurgia abdominal prévia²	11 (28%)	43 (26%)	0,860
Antibiótico nos 30 dias pré TF³	17 (55%)	48 (48%)	0,500
Doença de base			
HCV	26 (42%)	83 (35%)	0,330
Hepatite alcoólica	13 (21%)	69 (29%)	0,180
Hepatocarcinoma	18 (30%)	59 (26%)	0,540
Criptogênica	12 (19%)	36 (15%)	0,440
HBV	3 (5%)	15 (6%)	0,650
Auto-imune	3 (5%)	12 (5%)	0,930
Colangite esclerosante primária	3 (5%)	4 (2%)	0,140
NASH	1 (2%)	15 (6%)	0,130
Budd Chiari	2 (3%)	5 (2%)	0,610
Cirrose biliar primária	0 (0%)	7 (3%)	0,160
Cirrose biliar secundária	1 (2%)	2 (1%)	0,590
Doença de Caroli	0 (0%)	3 (1%)	0,370
Deficiência de a1 antitripsina	0 (0%)	2 (1%)	0,460
Hemocromatose	0 (0%)	1 (0,5%)	0,600
Wilson	0 (0%)	1 (0,5%)	0,600
Outros diagnósticos	32 (52%)	91 (39%)	0,060
Indicação de TF por situação especial			
Ascite	22 (35%)	76 (32%)	0,64
Encefalopatia	8 (13%)	40 (17%)	0,43
HDA	12 (19%)	46 (20%)	0,96
PBE	8 (13%)	37 (16%)	0,57
Prurido	0 (0%)	2 (1%)	0,46
Internação em UTI pré transplante	14 (10%)	15 (10%)	0,98

IMC: Índice de massa corpórea. MELD: *Model for End-Stage Liver Disease*. IQR: Intervalo interquartil. MDR: multidroga resistente. PBE: peritonite bacteriana espontânea. TF: transplante de fígado. HCV: Hepatite C crônica. HBV: Hepatite B crônica. NASH: *Nonalcoholic steatohepatitis*. HDA: hemorragia digestiva aguda. UTI: unidade de terapia intensiva. ¹Dados de 242 dos 297 pacientes. ²Dados de 204 de 297 pacientes. IMC: Índice de massa corpórea. ³Dados de 131 de 297 pacientes.

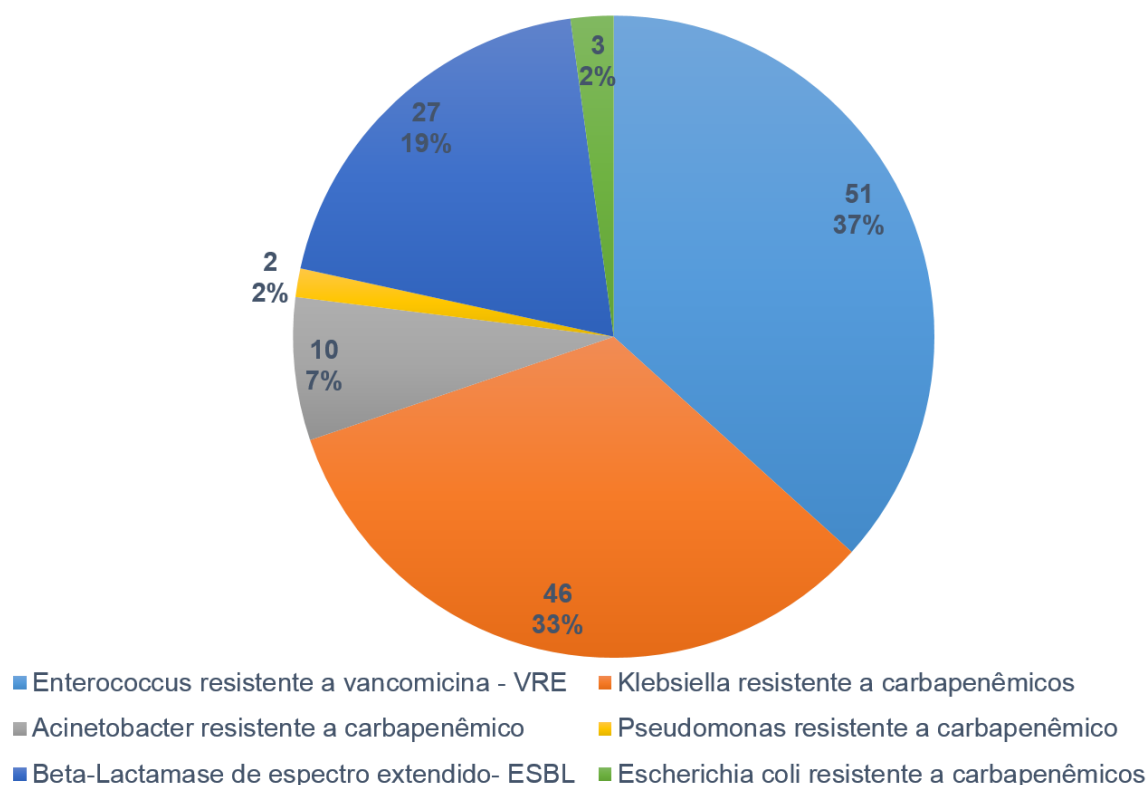
Quanto aos dados intra e perioperatórios, os pacientes de ambos os grupos foram submetidos a situações semelhantes no que diz respeito a tempo de cirurgia, necessidade de concentrados de hemácias no intra-operatório, idade do doador e DRI.

Tabela 2 – Dados intra-operatórios e peri-operatórios nos dois grupos

	PBE e bacterascite n=62	Líquido ascítico normal n=235	p Valor
Tempo de cirurgia, horas (IQR)	8 (6 – 9)	8 (7 – 9)	0,640
Concentrados de hemácias intra-operatório (IQR)	2,5 (1 – 5)	3 (2 – 4)	0,820
Tempo de isquemia fria, horas (IQR)	6 (5 – 7)	6 (7 – 8)	0,580
Donor Risk Index – DRI (IQR)	1,45 (1,26 – 1,68)	1,47 (1,23 – 1,71)	0,690
Idade do doador em anos (IQR)	36 (25 – 48)	39 (26 – 50)	0,440
Antibioticoterapia no dia do TF ²	3 (9%)	30 (22%)	0,080

IQR: intervalo interquartil. TF: transplante de fígado.

Figura 2 – Agentes de colonização pré transplante



Fonte: De autoria própria.

A figura 2 mostra os agentes de colonização pré-transplante, sendo que nos 297 pacientes analisados, encontramos 139 agentes colonizantes já previamente ao

transplante, e alguns pacientes apresentavam mais de um agente MDR. Dentre as colonizações, a mais frequente foi por VRE, que foi vista em 51 amostras (37%).

A Tabela 3 mostra os agentes encontrados em líquido ascítico. Houve um total de 55 agentes encontrados em cultura do líquido ascítico intraoperatório.

Tabela 3 – Agentes encontrados no líquido ascítico do intra-operatório.

Agente	N (%)
<i>S.haemolyticus</i>	6 (11%)
<i>K.pneumoniae</i>	5 (9%)
<i>S.hominis</i>	5 (9%)
<i>S.epidermidis</i>	4 (7%)
<i>Bacillus</i>	3 (5%)
<i>Micrococcus</i>	3 (5%)
<i>S.aureus</i>	3 (5%)
<i>S.capitis</i>	3 (5%)
<i>Corinebacterium</i>	2 (4%)
<i>Aspergillus</i>	1 (2%)
<i>C.albicans</i>	1 (2%)
<i>C.koseri</i>	1 (2%)
<i>E.cloacae</i>	1 (2%)
<i>E.coli</i>	1 (2%)
<i>Microbacterium</i>	1 (2%)
<i>S.cohnii</i>	1 (2%)
<i>S.saprophyticus</i>	1 (2%)
<i>S.warneri</i>	1 (2%)
Outros*	12 (22%)
Total de agentes encontrados	55 (100%)

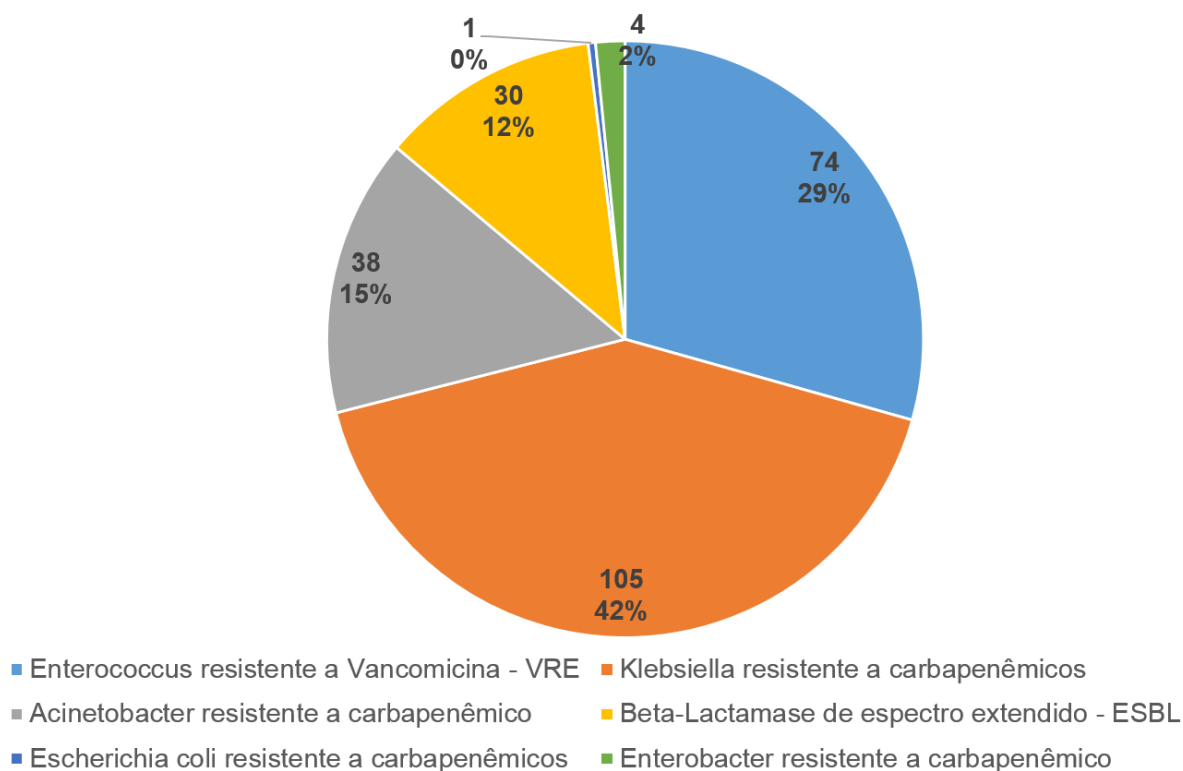
*Outros: 1 descrito como coco gram positivo (CGP); 4 Bacilos gram negativos (BGN) não fermentadores; 2 Bacilos gram positivos (BGP); 2 leveduras; 3 *Staphylococcus* coagulase negativos (SCN).

A análise laboratorial do líquido ascítico intra operatório mostrou que a maioria dos agentes foram cocos gram positivos, principalmente *Staphylococcus* coagulase negativos, seguidos de bacilos gram negativos, dos quais se destaca *Klebsiella pneumoniae*. Dos pacientes com PBE/bacterascite, somente 29% dos analisados utilizaram profilaxia para PBE pré transplante, não sendo possível distinguir, pelas informações encontradas nos prontuários, se primária ou secundária. Dos 87 pacientes dos quais foram resgatadas informações sobre profilaxia de PBE, 11 deles apresentavam cultura positiva do líquido ascítico intra-operatório, e desses 11, em oito foram isolados agentes gram positivos. Somente dois pacientes apresentaram o mesmo agente do intra-operatório como causadores de infecções pós-operatória, uma de sítio cirúrgico órgão-espaco (em que um *Enterobacter cloacae* foi isolado) e outra de infecção de trato urinário (causada por uma *Klebsiella pneumoniae*).

A figura 3 mostra os agentes de colonização pós transplante. Para todos os agentes, foram considerados agentes colonizantes pós transplante somente aqueles

que não estavam presentes nas culturas do paciente previamente ao TF. Foram encontrados 252 agentes colonizantes, com alguns pacientes apresentando mais de um agente MDR. O agente mais frequente foram os perfis de *Klebsiella* resistente a carbapenêmicos, seguidos do VRE.

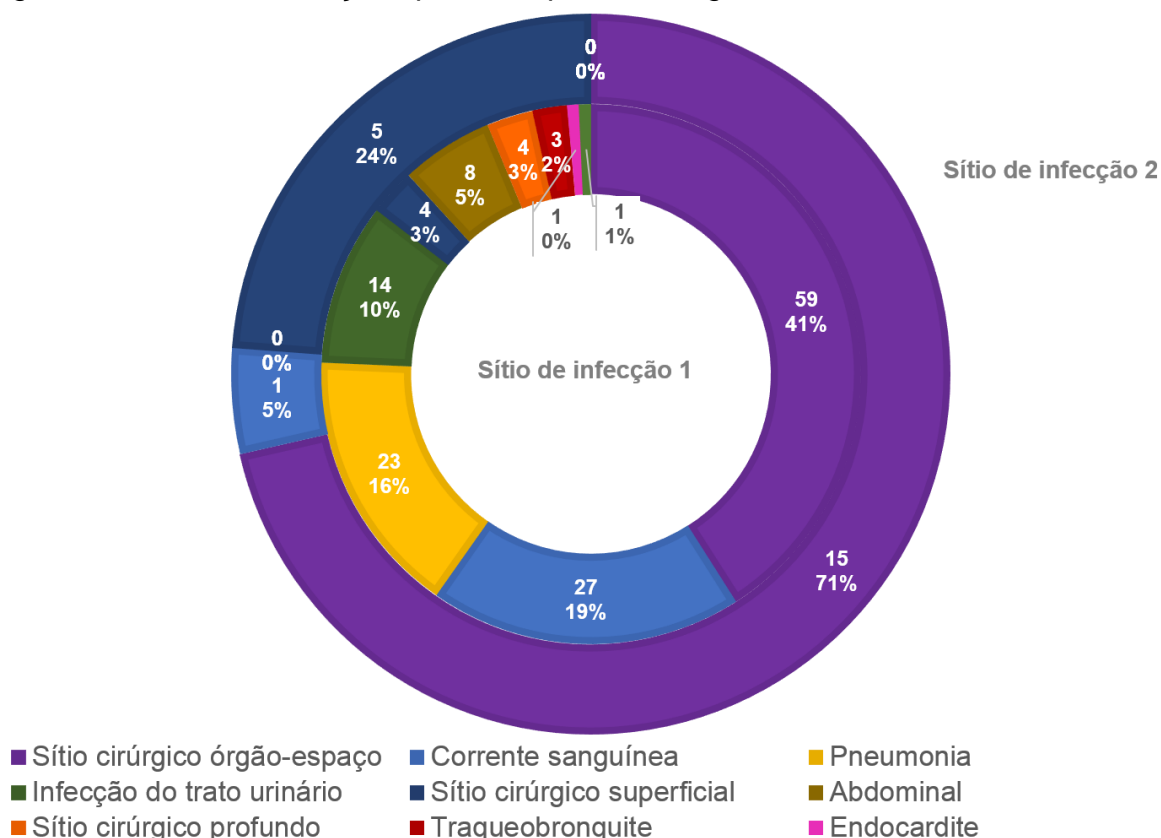
Figura 3 – Agentes colonizantes pós-transplante.



Fonte: De autoria própria.

Na Figura 4 encontram-se os sítios de infecções pós-transplante no período de 30 dias após o procedimento. 122 pacientes apresentaram uma única infecção, enquanto 21 pacientes apresentaram duas infecções no período, sendo o total de pacientes infectados (com um ou dois episódios) foram 143 (48%). No gráfico de setores, separamos o primeiro episódio de infecção (infecção de sítio 1) nos setores internos, e o segundo episódio de infecção (infecção sítio 2) nos setores externos. Houve 59 episódios de infecção de sítio cirúrgico órgão-espaco como infecção de sítio 1, o que corresponde a 41% destas. A infecção de sítio cirúrgico também foi a infecção mais frequente do sítio 2, e ocorreu em 15 pacientes (71% das infecções de sítio 2).

Figura 4 – Sítio das infecções pós transplante de fígado



Fonte: De autoria própria.

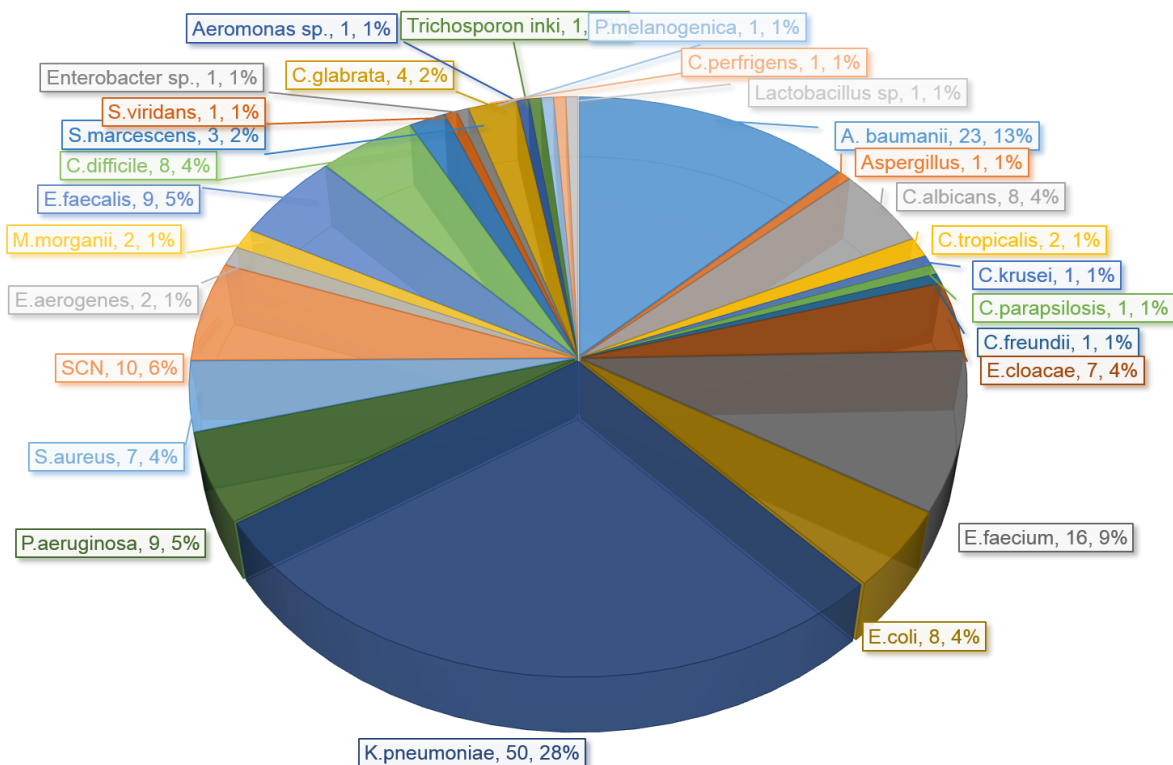
Ainda sobre as infecções pós transplante, tivemos como segunda infecção mais frequente a infecção de corrente sanguínea, sendo vista em 27 pacientes (19%) das infecções de sítio 1, e em um paciente das infecções de sítio 2. Em seguida vimos pneumonia como o terceiro sítio de infecção mais frequente, ocorrendo somente dentro das infecções de sítio 1.

Quanto aos agentes encontrados no sítio cirúrgico, vimos a prevalência de bacilos gram-negativos como agentes principais. A figura 5 apresenta os agentes encontrados como agentes de infecção do sítio 1.

O agente mais frequente foi a *Klebsiella pneumoniae*, presente em 50 amostras (28% dos agentes). O segundo agente mais frequente foi o *Acinetobacter baumannii* (23 amostras – 13%) seguido do *Enterococcus faecium* (16 amostras – 9%)

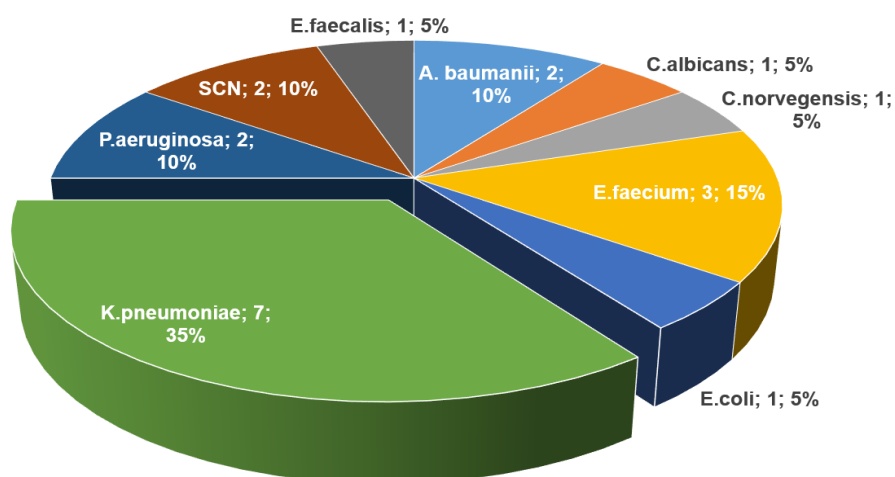
Dos agentes encontrados, 83 (58%) apresentavam perfil multirresistente.

Figura 5 – Agentes das infecções pós-operatórias de sítio 1.



Fonte: De autoria própria.

Figura 6 – Agentes das infecções pós-operatórias de sítio 2.



Fonte: De autoria própria.

Na figura 6, temos os agentes causadores das infecções de sítio 2. Novamente, houve prevalência da *Klebsiella pneumoniae* como agente. Destes, 11 (8% dos agentes) apresentavam perfil multirresistente.

Na análise univariada para infecções pós transplante de acordo com fatores de risco, algumas variáveis estudadas resultaram em significância estatística para ocorrência de infecção, não sendo vista interferência da existência de PBE/bacterascite no líquido ascítico intra-operatório como fator de risco.

Para realizar a análise das infecções destes fatores de risco, excluímos os pacientes que foram a óbito nas primeiras 48 horas após o transplante (excluídos 17 pacientes, restaram 280 dos 297 indivíduos).

Observamos que pacientes as seguintes variáveis apresentaram maior risco para infecção:

- MELD funcional alto;
- diagnóstico de hepatocarcinoma;
- cirurgia abdominal prévia ao transplante;
- colonização por agente MDR antes do transplante;
- maior tempo de internação;
- tempo de UTI pós transplante;
- infecção por CMV;
- complicações biliares (classificadas como estenose ou fístula);
- reoperação;
- colonização por agente MDR pós-transplante;
- colonização por *Klebsiella pneumoniae* MDR pós-transplante;
- necessidade de diálise até 60 dias pós-transplante.

Tabela 4 – Análise univariada de fatores de risco para infecção pós-transplante em pacientes transplantados de fígado com ascite, 2010-2017

Variável	Infecção pós-transplante		RR (IC95%)	p
	Sim (n = 143)	Não (n = 137)		
MELD funcional	25 (17 – 32)	22 (14 – 30)	-	0,003
Idade	54 (42 – 60)	54 (46 – 61)	-	0,660
Diabetes mellitus	47 (49%)	48 (51%)	0,95 (0,74 – 1,21)	0,702
Cirrose de etiologia alcoólica	45 (60%)	30 (40%)	1,25 (0,99 – 1,58)	0,071
Hepatocarcinoma	30 (41%)	43(60%)	0,75 (0,55 – 1,01)	0,046
Cirurgia abdominal prévia ao TF ¹	19 (37%)	33 (63%)	0,68 (0,46 – 1,01)	0,040
Antibiótico nos 30 dias pré transplante ²	41 (67%)	20 (33%)	1,17 (0,89 – 1,55)	0,248
Colonização MDR pré-transplante	54 (63%)	32 (37%)	1,36 (1,09 – 1,71)	0,009
Diálise pré transplante	29 (59%)	20 (41%)	1,19 (0,91 – 1,56)	0,211
Internação em UTI pré transplante	13 (9%)	14 (10%)	0,93 (0,62 – 1,41)	0,749
Tempo de internação, dias	31 (18 – 48)	17 (11 – 27)	-	<0,001
Antibioticoterapia no dia do TF ³	16 (53%)	14 (47%)	1,07 (0,73 – 1,56)	0,714
Uso de antibiótico de espectro maior na profilaxia de TF	48 (34%)	35 (26%)	1,19 (0,94 – 1,51)	0,142
Transplante fígado-rim	10 (7%)	5(3%)	1,40 (0,96 – 2,04)	0,148
Tempo de cirurgia, horas	8 (6 -9)	7 (7 – 8)	-	0,157
Tempo de isquemia fria, horas	6 (5 – 8)	6 (5 – 8)	-	0,378
Tempo de UTI pós TF, dias	8 (5 – 14)	5 (3 – 8)	-	<0,001
Líquido ascítico intra-operatório				
PBE/bacterascite	35 (24%)	21 (15%)	1,29 (0,01 – 1,65)	0,056
LA negativo	108 (76%)	116 (85%)		
Cultura de LA intra-operatório positiva	25 (63%)	15 (38%)	1,27 (0,96 – 1,66)	0,118
Infecção por CMV pós transplante	46 (71%)	19 (29%)	1,56 (1,26 – 1,94)	<0,001
Disfunção de enxerto (Olthoff)	77 (55%)	62 (45%)	1,18 (0,93 – 1,49)	0,151
Rejeição aguda até 60 dias pós transplantes	40 (54%)	34 (46%)	1,08 (0,84 – 1,38)	0,550
Complicações biliares até 60 dias pós transplante	18 (72%)	7 (28%)	1,24 (1,11 – 1,93)	0,028
Complicações vasculares até 60 dias pós transplante	35 (60%)	23 (40%)	1,26 (0,98 – 1,63)	0,113
Reoperação pós transplante	67 (76%)	21 (24%)	1,92 (1,55 – 2,37)	<0,001
Retransplante	16 (11%)	7 (5%)	1,04 (1,04 -1,89)	0,064
Colonização MDR pós-transplante	113 (67%)	55 (33%)	2,51 (1,81 – 3,47)	<0,001
Colonização por <i>Klebsiella</i> MDR pós-transplante	63 (63%)	37 (37%)	1,41 (1,13 – 1,76)	0,003
Uso de antibiótico >24 horas pós TF	58 (41%)	43 (31%)	1,20 (0,96 – 1,51)	0,110
Diálise pós transplante	93 (64%)	53 (36)%	1,70 (1,32 – 2,19)	<0,001

Dados entre parênteses: intervalos interquartis e porcentagens. Variáveis numéricas em mediana e dicotômicas em número absoluto. ¹Dados de 191 dos 280 pacientes. ²Dados de 124 dos 280 pacientes. ³Dados de 161 pacientes de 280. MELD: *Model for End-Stage Liver Disease*. TF: transplante de fígado. MDR: multiresistente. UTI: unidade de terapia intensiva. LA: líquido ascítico RR: risco relativo. IC: intervalo de confiança PBE: peritonite bacteriana espontânea.

Tabela 5 – Análise univariada de fatores de risco para óbito em 30 dias pós-transplante em pacientes transplantados de fígado com ascite, 2010-2017.

Variável	Óbito em 30 dias pós-transplante		RR (IC95%)	p
	Sim (n = 57)	Não (n =240)		
MELD funcional	25 (17 – 32)	24 (16 – 32)	-	0,223
Idade	56 (46 – 63)	53 (45 – 60)	-	0,086
Diabetes mellitus	14 (14%)	84 (86%)	0,66 (0,38 – 1,14)	0,132
Cirrose de etiologia alcoólica	21 (26%)	61 (74%)	1,52 (0,95 – 2,45)	0,082
Hepatocarcinoma	11 (14%)	66 (86%)	0,69 (0,37 – 1,27)	0,228
Cirurgia abdominal prévia ao TF ¹	4 (7%)	50 (93%)	0,30 (0,11 – 0,82)	0,008
Antibiótico nos 30 dias pré transplante ²	17 (26%)	48 (74%)	1,32 (0,70 – 2,50)	0,379
Colonização MDR pré transplante	26 (28%)	68 (72%)	1,56 (1,10 – 2,22)	0,012
Diálise pré transplante	12 (23%)	40 (77%)	1,25 (0,71 – 2,20)	0,433
Internação em UTI pré transplante	10 (18%)	19 (8%)	1,96 (1,11 – 3,45)	0,028
Tempo de internação, dias	13 (6 – 29)	23 (14 – 44)		<0,001
Antibioticoterapia no dia do TF ³	11 (30%)	22 (16%)	1,78 (0,98 – 3,22)	0,066
Uso de antibiótico de espectro maior na profilaxia de TF	16 (28%)	72(30%)	0,92 (0,55 – 1,56)	0,774
Transplante fígado-rim	3 (5%)	12 (5%)	1,04 (0,36 – 2,95)	0,747
Tempo de cirurgia, horas	8 (6 – 10)	7 (7 – 9)	-	0,046
Tempo de isquemia fria, horas	6 (5 – 8)	6 (5 – 8)	-	0,348
Tempo de UTI pós TF, dias	5 (2 – 14)	6 (4 – 9)	-	0,284
Líquido ascítico intra-operatório				
PBE/bacterascite	15 (26%)	47 (20%)	1,35 (0,80 – 2,27)	0,261
LA negativo	42(74%)	193 (80%)		
Cultura de LA intra-operatório positiva	11 (24%)	35 (76%)	1,3 (0,73 – 2,32)	0,376
Infecção pós transplante	28 (49%)	116 (48%)	1,02 (0,64 – 1,63)	0,915
Infecção por CMV pós transplante	4 (6%)	61 (94%)	0,26 (0,10 – 0,71)	0,003
Disfunção de enxerto (Olthoff)	41 (28%)	106 (72%)	2,61 (1,53 – 4,44)	<0,001
Rejeição aguda até 60 dias pós transplantes	7 (9%)	67 (91%)	0,42 (0,20 – 0,88)	0,014
Complicações biliares até 60 dias pós transplante	5 (20%)	20 (80%)	1,04 (0,46 – 2,37)	0,915
Complicações vasculares até 60 dias pós transplante	8 (13%)	52 (87%)	0,64 (0,32 – 1,28)	0,197
Reoperação pós transplante	69 (77%)	21 (23%)	1,34 (0,83 – 2,16)	0,232
Retransplante	7 (12%)	17 (7%)	1,59 (0,81 – 3,11)	0,196
Colonização MDR pós transplante	26 (15%)	143 (85%)	0,63 (0,39 – 1,01)	0,056
Colonização por <i>Klebsiella</i> MDR pós transplante	14 (25%)	87 (36%)	0,63 (0,36 – 1,09)	0,094
Uso de antibiótico >24 horas pós TF	17 (30%)	87 (36%)	0,78 (0,47 – 1,31)	0,361
Diálise pós transplante	33 (22%)	115 (78%)	1,38 (0,86 – 2,22)	0,176

Dados entre parênteses: percentis 25-75 e porcentagens. Variáveis numéricas em mediana e dicotômicas em número absoluto.¹Dados de 204 dos 297 pacientes. ²Dados de 131 pacientes de 297. ³Dados de 172 dos 297 pacientes. MELD: Model for End-Stage Liver Disease. TF: transplante de fígado. MDR: multirresistente. UTI: unidade de terapia intensiva. LA: líquido ascítico RR: risco relativo. IC: intervalo de confiança. PBE: peritonite bacteriana espontânea

Na análise univariada para risco de óbito em 30 dias pós-transplante observamos que o histórico de cirurgia abdominal prévia ao transplante, colonização por agente multirresistente pré-transplante, internação em UTI pré transplante, tempo de internação, infecção por CMV, disfunção precoce do enxerto, rejeição aguda foram fatores de risco para óbito.

Na tabela 6, a análise multivariada para risco de infecção pós transplante, foram também excluídos os óbitos nas 48h pós-transplante, portanto analisados 280 pacientes. Manteve-se estatisticamente significativa como fator de risco para infecção a ocorrência de reoperação e a colonização por agente MDR pós-transplante.

Tabela 6 – Análise multivariada para infecção nos primeiros 30 dias pós transplante.

	RR (risco relativo)	Intervalo de confiança	p valor
MELD funcional	0,98	0,96 – 1,00	0,215
Colonização MDR pré-transplante	1,30	0,91 – 1,87	0,144
Colonização MDR pós-transplante	2,14	1,40 – 3,28	<0,001
Diálise pós-transplante	1,33	0,91 – 1,92	0,130
Reoperação	2,00	1,41 – 2,84	<0,001

MELD: *Model for End-Stage Liver Disease*.. MDR: multidrograresistente

Na análise multivariada para óbito em 30 dias, os fatores de risco estatisticamente significantes foram disfunção precoce de enxerto (por critérios de Olthoff), idade, tempo de cirurgia, colonização por agente MDR pré transplante.

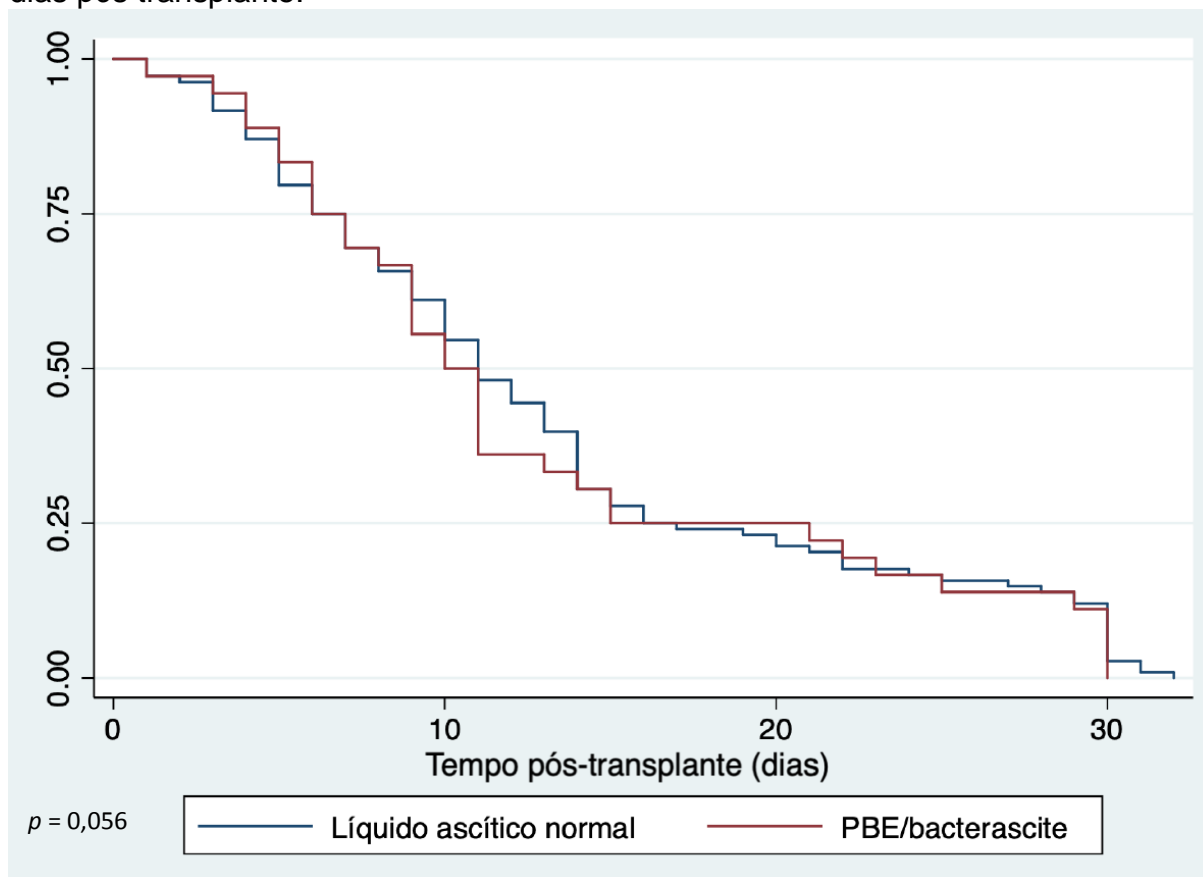
Tabela 7 – Análise multivariada para óbito em 30 dias pós transplante.

	RR (risco relativo)	Intervalo de confiança	p valor
Idade	1,03	1,00 – 1,05	0,008
Colonização MDR pré-transplante	2,44	1,40 – 4,23	0,001
Tempo de cirurgia	1,22	1,11 – 1,35	<0,001
Disfunção precoce do enxerto	3,07	1,70 – 5,55	<0,001

MDR: multidrograresistente

Na figura 7, temos a curva de *Kaplan Meier* para infecção nos primeiros 30 dias após o transplante nos dois grupos estudados, sendo a curva de ambos os grupos similares.

Figura 7 – Curva de *Kaplan Meier* da análise univarida para infecção nos primeiros 30 dias pós transplante.



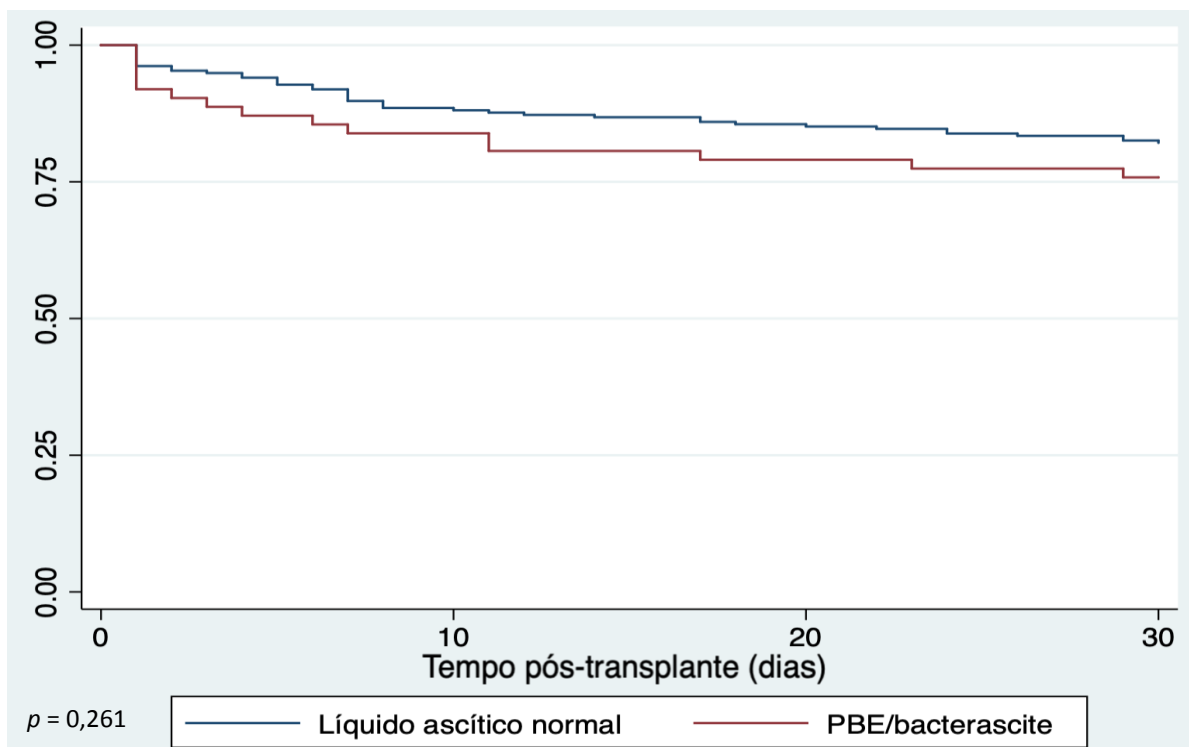
Fonte: De autoria própria.

Nas curvas de *Kaplan Meier* para óbito em 30 dias nos grupos PBE/bacterascite e pacientes com líquido ascítico normal, também não encontramos diferença significativa na evolução entre os dois grupos – demonstrado na Figura 8.

Na curva seguinte (Figura 9), vemos respectivamente, a análise de óbito nos pacientes colonizados por agente multirresistente previamente ao transplante, e nos pacientes não colonizados. Vemos que a chance de óbito se mantém discretamente maior ao longo dos dias para o grupo de pacientes com colonização por MDR pós-transplante.

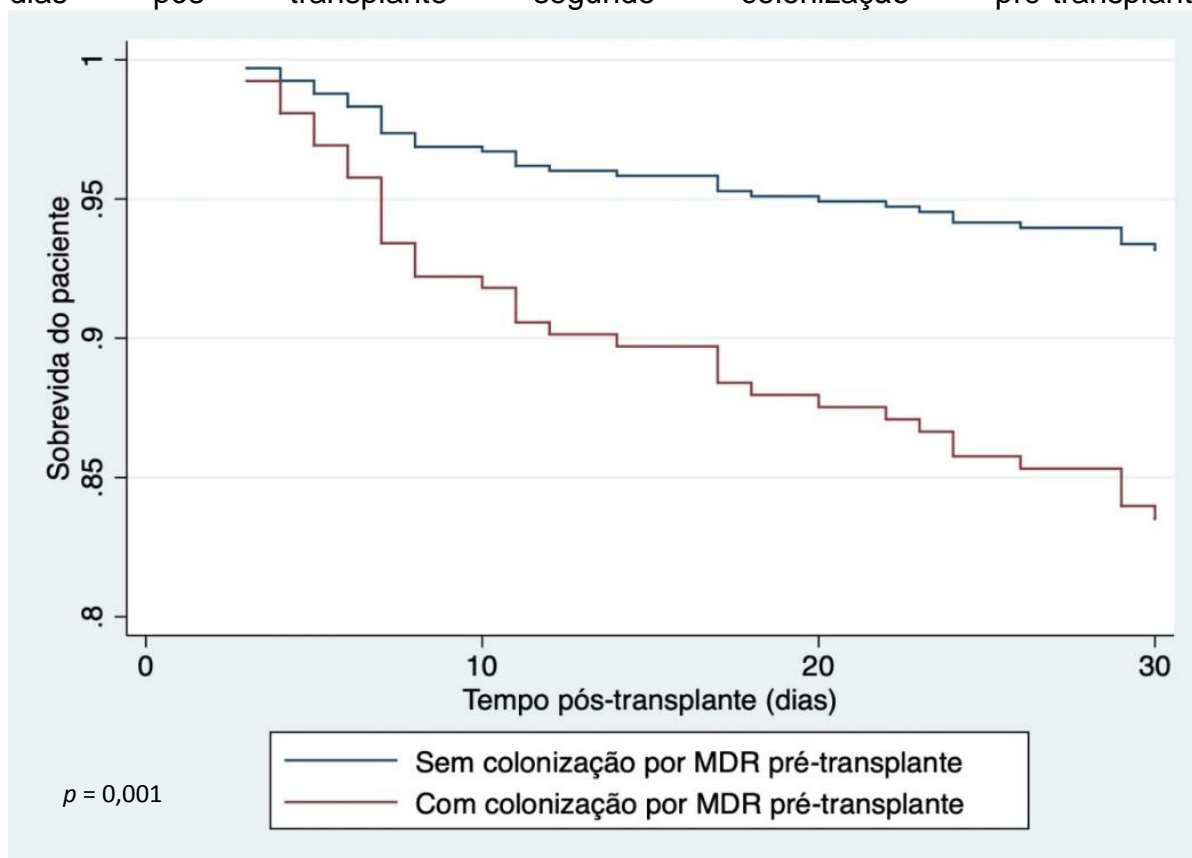
Na Figura 10, temos análise de do óbito em 30 dias dos pacientes com e sem disfunção precoce de enxerto (segundo critérios de Olthoff). Nesta curva, percebemos que os pacientes que desenvolveram disfunção precoce de enxerto tem maior probabilidade de irem a óbito nos primeiros 30 dias após o transplante, e os pacientes que não apresentaram critérios de disfunção mantiveram estabilidade ao longo dos dias.

Figura 8 – Curva de *Kaplan Meier* da análise univariada para óbito nos primeiros 30 dias nos grupos PBE/bacterascite e líquido ascítico normal.



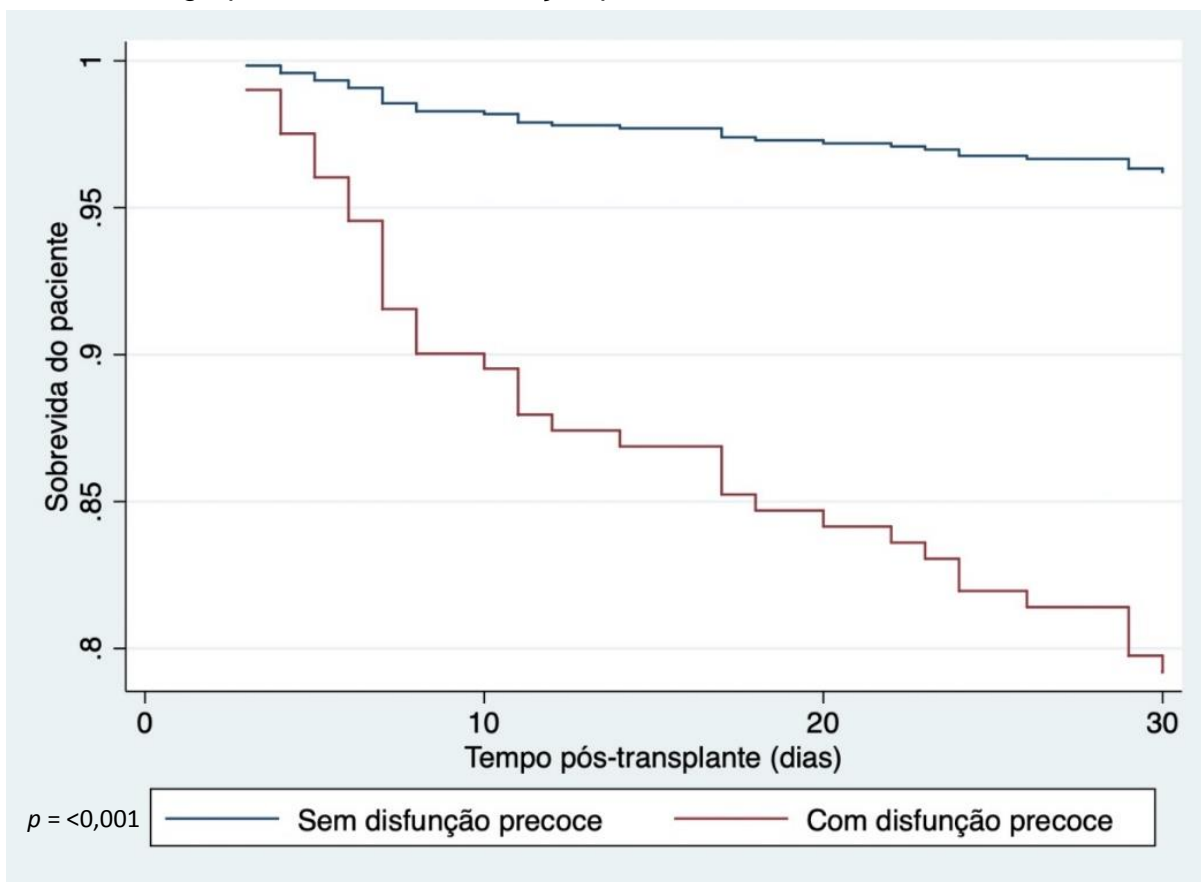
Fonte: De autoria própria.

Figura 9 - Curva de *Kaplan Meier* da análise multivariada para óbito nos primeiros 30 dias pós transplante segundo colonização pré-transplante.



Fonte: De autoria própria.

Figura 10 – Curva de *Kaplan Meier* da análise multivariada para óbito nos primeiros 30 dias nos grupos com e sem disfunção precoce de enxerto.



Fonte: De autoria própria.

A sobrevida em 60 dias foi de 71% no grupo PBE/bacterascite, e de 81% no grupo líquido ascítico normal ($p=0.076$). A sobrevida em 1 ano foi de 65% para o grupo PBE/bacterascite e de 74% no grupo líquido ascítico normal ($p=0.119$).

6. Discussão

Este trabalho se propôs a analisar o impacto pós-transplante dos casos de peritonite bacteriana espontânea ou bacterascite subclínicos, que foram diagnosticados a partir de líquido ascítico coletado no intra-operatório do transplante de fígado. Não encontramos dados na literatura que descrevessem esse cenário. Nessas condições, é interessante para as equipes médicas entender quais as consequências em relação à incidência de infecções no período pós-transplante, que interferem diretamente no tempo de internação hospitalar, gastos adicionais, e na sobrevida. Não houve diferença na ocorrência desses achados do intra-operatório que pareça refletir em um aumento nos óbitos e infecções pós transplante.

A maior parte dos trabalhos publicados até o momento sobre o impacto de infecção pré e perioperatórias em desfechos após o transplante de fígado analisaram infecções num período mais distante ao transplante (30 dias ou até 1 ano antes do transplante) (7,14, 26-30). O trabalho que mais se aproximou do presente estudo foi o de McDonald e colaboradores (2016), que também não observaram diferença na mortalidade dos pacientes com PBE subclínica, puncionados logo antes do transplante, e também não houve mudança na decisão de proceder com o transplante após o achado de infecção subclínica – analisados 1231 adultos candidatos ao primeiro transplante de fígado eletivo, e 434 tiveram amostras do líquido ascítico coletados em 460 ocasiões, sendo 19 amostras compatíveis com PBE (11). Verna e colaboradores (2017), ponderam que a chance de mortalidade é maior em casos de infecções com instabilidade clínica, e que é importante considerar a oportunidade de transplantar nos casos em que o paciente permanece estável, e se beneficia do aumento do MELD no intercurso de um diagnóstico de infecção (33). Visto que os pacientes são avaliados clinicamente e laboratorialmente no momento do transplante, possivelmente aqueles com alguma repercussão cínica (insuficiência renal aguda, sinais clínicos de descompensação) tiveram o transplante contraindicado, e portanto os pacientes que foram a transplante apesar de PBE/bacterascite presentes eram menos graves.

Em nosso trabalho verificamos uma prevalência de agentes cocos gram positivos na análise do líquido ascítico intra-operatório, sendo o papel deles pouco representativo quando verificamos a ocorrência de infecções pós-transplante. Castellote e colaboradores (2008) também observaram que os casos de bacterascite

foram causados basicamente por cocos gram positivos, em uma coorte de 40 pacientes cirróticos ambulatoriais em que foram procedidas 240 paracenteses de alívio num período de um ano (34). Assim como na observação dele, não vimos em nosso trabalho consequências clínicas diretas da ação destes agentes. McDonald e colaboradores (2016) também encontraram gram positivos como os principais agentes de bacterascite, sem significância estatística na repercussão clínica (11). Alguns autores já exploraram a associação entre uso de profilaxia de PBE e o surgimento frequente de agentes cocos gram positivos em culturas de líquido ascítico. O aumento de peritonites bacterianas espontâneas causadas por estes agentes tem sido visto como uma mudança no paradigma no perfil de agentes infecciosos, talvez pelo uso prolongado de quilononas no contexto de profilaxias (35,36).

Hara e colaboradores (2014) analisaram o impacto de infecções bacterianas pré-operatórias tratadas em transplantados de doadores vivos, e apesar de representarem um risco maior para infecções pós operatórias a curto prazo, não afetaram o desfecho (estabelecido como infecções em um mês pós transplante e sobrevida em um ano) destes pacientes em relação aos pacientes sem histórico de infecções (28). Isso também foi observado em nosso trabalho, uma vez que o histórico de infecções pré-transplante não pareceu afetar a ocorrência de infecção pós transplante ou óbito.

Encontramos como fatores de risco de infecção 30 dias após transplante a ocorrência de reoperação e a presença de colonização por MDR pós transplante. Freire e colaboradores (2017) estudaram a aquisição de enterobactérias resistentes a carbapenemicos no pós-transplante e seus desfechos, também encontraram que colonização pós-transplante aumenta o risco de infecções pós-transplante, notadamente por agentes MDR, além de reoperação também ter aparecido como fator de risco. Também foram citados transplante duplo e MELD acima de 32 como fatores que influenciam na ocorrência de infecção por MDR (37). Verna e colaboradores (2017) também identificaram estes fatores em sua revisão (12), juntamente como Bart e colaboradores (2012) (38).

Em nosso trabalho, encontramos que as infecções de sítio cirúrgico órgão-espaco foram as mais frequentes no pós-operatório, seguido de infecções de corrente sanguínea e pneumonia. Kim (2014) citou em seu trabalho achados muito similares, colocando que a grande manipulação do sistema hepatobiliar durante o transplante é a responsável por este tipo de complicação (19). Kim e colaboradores (2008) encontraram a mesma ordem de acometimento, em um estudo que observou

transplantes de doadores vivos: infecções intra-abdominais ocorreram em 37,6% dos casos, seguidos de infecções primárias de corrente sanguíneas (17,4%) e pneumonia (14,5%) (17).

Leibovici-Weissman e colaboradores (2021) estudaram as infecções precoces pós-transplante e seus impactos na sobrevida a longo prazo, em um seguimento de 4,4 anos. Na análise multivariada, encontraram que mortalidade estava associada a ocorrência de mais um episódio infeccioso, idade, sexo masculino e MELD na ocasião do transplante (39). No nosso trabalho observamos a associação de óbito em 30 dias com idade, mas não com as demais variáveis, talvez pela diferença entre seguimento dos pacientes.

Freire e colaboradores, do nosso grupo, também observaram associação do MELD funcional listado para o transplante com maior o risco de óbito do paciente (40), bem como observado também por Heldman e colaboradores (2019) (30). Em nosso trabalho, o MELD não se mostrou fator de risco para óbito ou processo infeccioso, sendo que neste último a possibilidade não se confirmou após análise multivariada. Possivelmente esse resultado foi devido ao fato de termos estudado somente pacientes com ascite no intraoperatório, e portanto pacientes com cirrose mais avançada.

Pacientes com infecções de sítio cirúrgico apresentam altas taxas de perda de enxerto, internação hospitalar prolongada e aumento nos custos médicos (19). Segundo Freire e colaboradores (2013), os riscos de infecções de sítio cirúrgico foram relacionados mais a condições do intra-operatório e intercorrências após o transplante de fígado do que ao estado pré-transplante, sendo que os principais fatores relacionados a infecções de sítio cirúrgico foram retransplante, transfusão de mais de dois concentrados de hemácias durante o transplante, diálise, tempo de isquemia fria maior que 400 minutos e infecção por citomegalovírus (40).

Na análise multivariada para óbito em 30 dias, chama atenção o papel da colonização pré-transplante, do tempo de cirurgia, e principalmente da disfunção precoce de enxerto como fatores de risco independentes para mortalidade. Fodor e colaboradores (2021) também estudaram o papel da disfunção precoce de enxerto como preditor de mortalidade, e encontraram que a capacidade preditiva de sobrevida do paciente e enxerto estão associadas principalmente aos valores altos de bilirrubinas e INR, que estão então intimamente ligados às lesões de ductos biliares e privações de funções de síntese (41). Esse preditor é raramente avaliado nos estudos

pela dificuldade de definição de disfunção do enxerto precoce, ao contrário da disfunção primária do enxerto em que o retransplante está claramente indicado.

As principais limitações do projeto incluem a dificuldade de obtenção de dados clínicos no momento do transplante, dado o caráter de análise de prontuários clínicos, já que alguma piora clínica traduzida em aumento do MELD pode não ter sido notada; a dificuldade de afastar a possibilidade de contaminação de coleta de líquido ascítico no momento do transplante, principalmente quando a cultura resultar em cocos gram positivos. Por fim, não foram analisados dados de terapia antimicrobiana dirigida ao agente encontrado no líquido ascítico do intraoperatório para avaliar o impacto desta nos desfechos estudados. Os pontos fortes do trabalho incluem a originalidade do assunto, o detalhamento das variáveis estudadas e o estudo de variável raramente analisada que é a disfunção precoce (segundo critérios de Olthoff).

A partir dos dados encontrados, é possível que pacientes candidatos na lista de transplante de fígado que apresentem PBE ou bacterascite subclínicos sejam submetidos a transplante mesmo sem o critério de melhora da celularidade de líquido ascítico com 48 horas de antibioticoterapia.

7. Conclusões

Não encontramos diferença estatística na ocorrência de infecção bacteriana e/ou fúngicas nos primeiros 30 dias pós transplante de fígado nos pacientes com PBE ou bacterascite subclínicas, de líquido ascítico intra-operatório, em relação aos pacientes com líquido ascítico normal, portanto tais achados ocasionais não parecem impactar no prosseguimento do transplante. Houve maior ocorrência de infecção nos primeiros 30 dias nos pacientes com colonização por agentes multirresistente adquirida no pós transplante, e nos pacientes com necessidade de reoperação.

Quanto à sobrevida, também não encontramos diferença entre os dois grupos nas análises com 30 e 60 dias, e 1 ano. Vimos que idade, tempo de cirurgia, colonização por agente multirresistente adquirida previamente ao transplante, e disfunção precoce de enxerto (segundo critérios de Olthoff) são fatores de risco para óbito.

Não foi encontrada associação dos microrganismos isolados no líquido ascítico intra-operatório com os episódios de infecções diagnosticadas em até 30 dias pós-transplante.

Referências

1. Moore FD, Smith LL, K. BT, Dallenbach FD, Dammin GJ, Gruber UF, et al. One-stage homotransplantation of liver following totalhepatectomy in dogs. *Transplant Bull.* 1959;6(1):103–7.
2. Starzl TE, Marchioro TL, Kaulla KN Von, Hermann G, Brittain RS, Waddell WR, et al. Homotransplantation of the Liver in Humans. *Surg Gynecol Obs.* 1963;117(Dec 1963):659–76.
3. Starzl TE, Iwatsuki S, Klintmalm G, Schröter GP, Weil R, Koep LJ, et al. Liver transplantation, 1980, with particular reference to cyclosporin-A. *Transplant Proc* [Internet]. 1981;13(1 Pt 1):281–5. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2845441&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
4. Meirelles Júnior RF, Salvalaggio P, Rezende MB de, Evangelista AS, Guardia B Della, Matielo CEL, et al. Liver transplantation: history, outcomes and perspectives. *Einstein (São Paulo)* [Internet]. 2015;13(1):149–52. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-45082015000100026&lng=en&tlng=en
5. Fox AN, Brown RS. Is the Patient a Candidate for Liver Transplantation? *Clin Liver Dis* [Internet]. 2012;16(2):435–48. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cld.2012.03.014>
6. Burra P, Burroughs A, Graziadei I, Pirenne J, Valdecasas JC, Muiesan P, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. *J Hepatol* [Internet]. 2015;64(2):433–85. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2015.10.006>
7. Sun H-Y, Cacciarelli T V., Singh N. Impact of Pretransplant Infections on Clinical Outcomes of Liver Transplant Recipients. *Liver Transplant.* 2010;16:222–8.
8. Berg CL, Steffick DE, Edwards EB, Heimbach JK, Magee JC, Washburn WK, et al. Liver and intestine transplantation in the United States 1998-2007. *Am J*

9. Jalan R, Fernandez J, Wiest R, Schnabl B, Moreau R, Angeli P, et al. Bacterial infections in cirrhosis: A position statement based on the EASL Special Conference 2013. *J Hepatol* [Internet]. 2014;60(6):1310–24. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2014.01.024>
10. Ginès P, Angeli P, Lenz K, Møller S, Moore K, Moreau R, et al. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol* [Internet]. 2010;53(3):397–417. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2010.05.004>
11. McDonald DP, Leithead JA, Gunson BK, Ferguson JW. Subclinical spontaneous bacterial peritonitis at the time of liver transplantation does not impact on outcomes. *Eur J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2016;28(1):101–6. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00042737-201601000-00018>
12. Verna EC, Sc M, Pereira MR. Transplanting Patients With Active Bacterial Infection. *Clin Liver Dis*. 2017;9(4):81–5.
13. Gavaldà J, Vidal E, Lumbreras C. Infection prevention in solid organ transplantation. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 2012;30(SUPPL.2):27–33. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0213-005X\(12\)70079-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0213-005X(12)70079-4)
14. Kim YJ, Yoon JH, Kim SI, Choi H., Choi J., Yoon SK, et al. Impact of Pretransplant Infections on Clinical Course in liver Transplant Recipients. *Transplant Proc* [Internet]. 2018;50:1153–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2018.01.036>
15. Varghese J, Gomathy N, Rajashekhar P, Venugopal K, Olithselvan A, Vivekanandan S, et al. Perioperative Bacterial Infections in Deceased Donor and. *J Clin Exp Hepatol* [Internet]. 2012;2(1):35–41. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0973-6883\(12\)60081-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0973-6883(12)60081-4)
16. Li C, Wen T, Mi K, Wang C, Yan L, Li B. Analysis of infections in the first 3-month after living donor liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 2012;18(16):1975–80.
17. Kim YJ, Kim SI, W SH, Kim YR, Hur JA, Choi JY, et al. Infectious complications

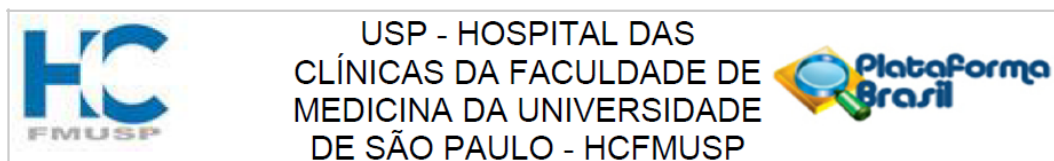
- in living-donor liver transplant recipients : a 9-year single-center experience. *Transpl Infect Dis.* 2008;316–24.
18. Karuthu S, Blumberg EA. Common infections in kidney transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7(12):2058–70.
 19. Kim S II. Bacterial infection after liver transplantation. *World J Gastroenterol.* 2014;20(20):6211–20.
 20. Fishman JA, Issa NC. Infection in organ transplantation: risk factors and evolving patterns of infection. *Infect Dis Clin North Am [Internet].* 2010;24(2):273–83. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.idc.2010.01.005>
 21. Fishman JA. Infection in Organ Transplantation. *Am J Transplant.* 2017;17(4):856–79.
 22. Said A, Safdar N, Lucey MR, Knechtle SJ, D'Alessandro A, Musat A, et al. Infected bilomas in liver transplant recipients, incidence, risk factors and implications for prevention. *Clin Infect Dis.* 2004;39:517–25.
 23. Centers for Disease Control and Prevention. National Healthcare Safety Network (NHSN) Patient Safety Component Manual. *Natl Healthc Saf Netw Patient Saf Compon Man [Internet].* 2022;(January):1–39. Available from: www.cdc.gov/nhsn
 24. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Asberg A, Chou S, Danziger-Isakov L, et al. Updated International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation. *Transplantation.* 2013;96(4):333–60.
 25. Hogen R, Dhanireddy KK. Invasive fungal infections following liver transplantation. *Curr Opin Organ Transplant.* 2017;22(4):356–63.
 26. Kim BS, Lee SG, Hwang S, Ahn CS, Kim KH, Moon DB, et al. Influence of Pretransplantation Bacterial and Fungal Culture Positivity on Outcome after Living Donor Liver Transplantation. *Transplant Proc [Internet].* 2009;41(1):250–2. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2008.10.033>
 27. Sun H, Cacciarelli T V, Singh N. Impact of Pretransplant Infections on Clinical Outcomes of Liver Transplant Recipients. 2010;222–8.
 28. Hara T, Soyama A, Takatsuki M, Hidaka M, Carpenter I, Kinoshita A, et al. The

- impact of treated bacterial infections within one month before living donor liver transplantation in adults. *Ann Transplant*. 2014;19(1):674–9.
29. Shah NL, Intagliata NM, Henry ZH, Argo CK, Northup PG. Spontaneous bacterial peritonitis prevalence in pretransplant patients and its effect on survival and graft loss post-transplant. *World J Hepatol*. 2016;8(36):1617–22.
 30. Heldman MR, Ngo S, Dorschner PB, Helfrich M, Ison MG. Pre - and post - transplant bacterial infections in liver transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2019;(July):1–7.
 31. Association E. Clinical Practice Guidelines EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure q Clinical Practice Guidelines. *J Hepatol* [Internet]. 2017;66(5):1047–81. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.12.003>
 32. Olthoff KM, Kulik L, Samstein B, Kaminski M, Abecassis M, Emond J, et al. Validation of a current definition of early allograft dysfunction in liver transplant recipients and analysis of risk factors. *Liver Transplant*. 2010 Aug;16(8):943–9.
 33. Verna EC, Pereira MR. Transplanting patients with active bacterial infection. Vol. 9, *Clinical Liver Disease*. John Wiley and Sons Inc.; 2017. p. 81–5.
 34. Castellote J, Girbau A, Maisterra S, Charhi N, Ballester R, Xiol X. Spontaneous bacterial peritonitis and bacterascites prevalence in asymptomatic cirrhotic outpatients undergoing large-volume paracentesis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008;23(2):256–9.
 35. Dever JB, Sheikh MY. Review article: Spontaneous bacterial peritonitis-bacteriology, diagnosis, treatment, risk factors and prevention. Vol. 41, *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2015. p. 1116–31.
 36. Pimentel RAGDR, Gregório C, Figueiredo P. Antibiotic prophylaxis for prevention of spontaneous bacterial peritonitis in liver cirrhosis: Systematic review. Vol. 84, *Acta Gastro-Enterologica Belgica*. Universa Press; 2021. p. 333–41.
 37. Freire MP, Oshiro ICVS, Pierrotti LC, Bonazzi PR, De Oliveira LM, Song ATW, et al. Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Acquired before Liver Transplantation: Impact on Recipient Outcomes. *Transplantation*.

2017;101(4):811–20.

38. Van Hoek B, De Rooij BJ, Verspaget HW. Risk factors for infection after liver transplantation. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* [Internet]. 2012;26(1):61–72. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpg.2012.01.004>
39. Leibovici-Weissman Y, Anchel N, Neshet E, Leshno M, Shlomai A. Early post-liver transplantation infections and their effect on long-term survival. *Transpl Infect Dis*. 2021;23(4):1–9.
40. Freire MP, Oshiro ICS, Bonazzi PR, Guimarães T et al. Surgical Site Infections in Liver Transplant Recipients in the Model for End-Stage Liver Disease Era : An Analysis of the Epidemiology , Risk Factors , and Outcomes. *Liver Transplant*. 2013;1011–9.
41. Fodor M, Woerdehoff A, Peter W, Esser H, Oberhuber R, Margreiter C, et al. Reassessment of Relevance and Predictive Value of Parameters Indicating Early Graft Dysfunction in Liver Transplantation: AST Is a Weak, but Bilirubin and INR Strong Predictors of Mortality. *Front Surg*. 2021;8(November):1–11.

Anexo



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Diagnóstico intra-operatório incidental de peritonite bacteriana espontânea ou bacterascite: impacto no pós-transplante de fígado

Pesquisador: ALICE TUNG WAN SONG

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 23343219.4.0000.0068

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.687.176

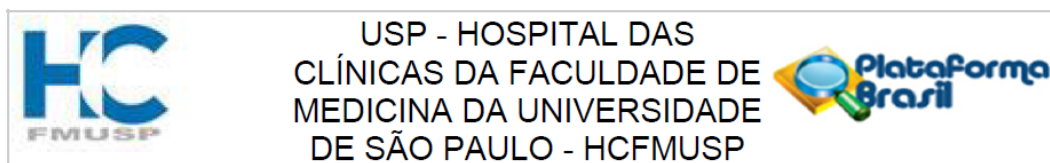
Apresentação do Projeto:

Constitui projeto acadêmico de mestrado da aluna Nadielle Queiroz da Silva Menezes sob orientação da Dra Alice Tung Wan Song. Trata-se de estudo de uma coorte retrospectiva submetida a transplante hepático no Hospital das Clínicas da FMUSP no período de 01/01/2010 a 31/12/2017, com objetivo de esclarecer o impacto da peritonite ou da bacterascite no desfecho do transplante hepático.

Objetivo da Pesquisa:

- 1) Comparar a incidência de infecção bacteriana e/ou fúngica nos primeiros 30 e 60 dias de pós-operatório de transplante de fígado em pacientes com e sem peritonite bacteriana espontânea (PBE) ou bacterascite no intraoperatório do transplante.
- 2) Comparar a sobrevida em 30, 60 dias e um ano pós-transplante nos pacientes submetidos a transplante hepático com e sem PBE ou bacterascite no intra-operatório do transplante.
- 3) Comparar incidência de disfunção primária do enxerto, complicações biliares (fístula ou estenose), complicações vasculares (trombose ou estenose de artéria hepática ou veia porta), insuficiência renal, nos primeiros 60 dias pós-transplante.
- 4) Correlação entre os microrganismos isolados no líquido ascítico intraoperatório e da infecção diagnosticada em até 30 dias pós-transplante.

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 3.687.176

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Estudo retrospectivo. Riscos mínimos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa de interesse clínico

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Adequados. Não há necessidade de TCLE

Recomendações:

Aprovar

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado

Considerações Finais a critério do CEP:

Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c) apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

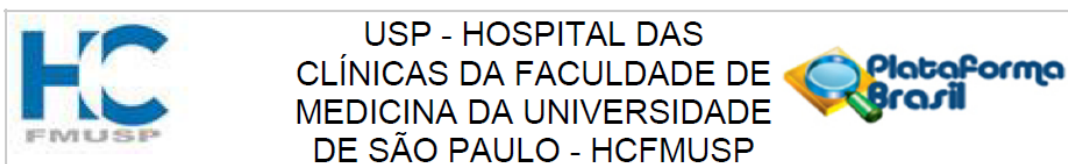
Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1390782.pdf	11/10/2019 10:24:15		Aceito
Outros	Mestrado.pdf	11/10/2019 10:22:55	ALICE TUNG WAN SONG	Aceito
Orçamento	semcusto.pdf	11/10/2019 10:22:24	ALICE TUNG WAN SONG	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	justificativaTCLE.pdf	11/10/2019 10:21:35	ALICE TUNG WAN SONG	Aceito
Folha de Rosto	FRALICE10711ASSINADAPLATAFORMA.pdf	10/10/2019 18:39:58	ALICE TUNG WAN SONG	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura	ProjetoBacterascite.docx	26/09/2019 16:22:31	ALICE TUNG WAN SONG	Aceito

Endereço: Rua Ovidio Pires de Campos, 225 5º andar

Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010

UF: SP **Município:** SAO PAULO

Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 3.687.176

Investigador	ProjetoBacterascite.docx	26/09/2019 16:22:31	ALICE TUNG WAN SONG	Aceito
Cronograma	Cronograma.docx	26/09/2019 16:20:57	ALICE TUNG WAN SONG	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 06 de Novembro de 2019

Assinado por:
ALFREDO JOSE MANSUR
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br