

Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa
Clínica Universitária de Gastroenterologia



PARACENTESE DE SEGUIMENTO NA PERITONITE BACTERIANA ESPONTÂNEA - UTILIDADE

Autor: Joana Carolina Carvalho Mendonça

Orientador: Dr^a Cilénia Baldaia

Responsável pela Unidade Curricular: Professor Doutor José Velosa

2015 / 2016

Resumo

A Peritonite Bacteriana Espontânea (PBE) é uma complicação frequente na cirrose descompensada, com mortalidade no primeiro episódio de cerca de 30%. As mais recentes recomendações (AASLD) indicam que a paracentese às 48 horas de antibioterapia só deverá ser realizada se houver má resposta clínica e laboratorial. Por protocolo, o serviço de gastroenterologia do Hospital Santa Maria (HSM) realiza paracentese a todos os doentes após 48. Para avaliar a sua utilidade na abordagem da população com diagnóstico de PBE do serviço, realizou-se um estudo retrospectivo que incidiu num período de 53 meses. Foram incluídos todos os doentes com uma contagem de neutrófilos $>250/\text{mm}^3$ na paracentese diagnóstica, (n=77). 79% dos doentes estavam a ter o primeiro episódio de PBE, e cerca de 84,4% não realizava profilaxia para esta. Na avaliação do líquido ascítico às 48h de antibioterapia, 12,99% evoluíram de forma positiva e mesmo assim alteraram a antibioterapia, e 16,88% não tiveram uma boa resposta e não mudaram de antibiótico. Com estes resultados conclui-se que a paracentese de seguimento não é um procedimento essencial na decisão terapêutica, e propõe-se uma abordagem mais baseada na clínica, como de resto já era aplicada, poupando o doente a procedimentos invasivos desnecessários.

Abstract

The Spontaneous Bacterial Peritonitis (SBP) is a usual complication of decompensated cirrhosis, and it has a mortality rate of 30% on the first episode. The most recent guidelines (AASLD) point that the paracentesis 48 hours after starting antibiotic therapy should only be performed if there's a bad clinical and laboratorial response. By protocol, the gastroenterology service of the Santa Maria Hospital (SMH) performs a paracentesis to all there patients after 48h. To evaluate it utility on the population from service with the diagnosis of SBP, it has been performed a retrospective study that comprised 53 months. Their were included all patients with neutrophil count above $250/\text{mm}^3$ in the diagnoses paracentesis, (n=77). 79% of the patients were having the first SBP episode, and 84,4% weren't doing prophylactic therapy for it. 12,99% of the patients changed their antibiotic, even thou they had a favorable response in the evaluation of the ascites 48h after starting the therapy, and 16,88% didn't change their antibiotics, even with a bad evolution. With this outcomes we can conclude that de follow-up paracentesis isn't an essential procedure in the therapeutic decision, and we propose a clinical approach, saving the patient from unnecessary procedures.

Introdução

A Peritonite Bacteriana Espontânea (PBE) define-se como a presença de infecção no líquido ascítico na ausência de perfuração visceral ou de um foco intra-abdominal de infecção^[1]. É uma complicação frequente em doentes com cirrose descompensada, tendo uma prevalência de 10 a 30% nos doentes hospitalizados e de 3,5% em ambulatorio^[1,2]. A mortalidade do primeiro episódio de PBE ronda os 30%^[1].

Na cirrose, é fraca a capacidade de opsonização do líquido ascítico (LA). Há também uma disbiose intestinal, translocação bacteriana aumentada e a disfunção do sistema imunitário, que contribuem para a PBE^[3,4]. Existem ainda polimorfismos genéticos, nomeadamente nos genes NOD-2 e TLR-2, que predispõe para um maior risco de PBE^[4]. Raramente, outras etiologias de ascite, como a cardíaca, renal, maligna, autoimune ou trombose da veia porta, se associam a PBE.

As manifestações clínicas são: dor abdominal, vômitos, diarreia ou ileus paralítico; associadas a manifestações de inflamação, como febre^[1,2,5,6,7]. Contudo, 10 a 13% dos doentes com PBE são assintomáticos^[2], e o diagnóstico é feito se realizada

paracentese diagnóstica a todos os que apresentem ascite. O diagnóstico requer a presença de um líquido ascítico com uma contagem diferencial de polimorfonucleares (PMN) > 250/mm³ e culturas positivas.^[6]

Diversos estudos revelam, que em 40 a 60% dos casos de PBE não é possível obter uma cultura positiva do líquido ascítico, o que se pode dever a um atraso no crescimento das culturas em relação ao resultado das contagens celulares, a um método inadequado de cultura ou ainda à presença de um pequeno número de microrganismos no líquido^[1,3,5,6]. Tendo isto em conta atualmente assume-se a existência de uma entidade paralela - a PBE com cultura negativa - com PMN > 250/mm³, e que deve ter uma abordagem semelhante^[6].

De realçar que apesar de atualmente não ser obrigatório a presença de culturas positivas para fazer o diagnóstico de PBE e iniciar antibioterapia, estas continuam a ser imprescindíveis para melhor orientar a antibioterapia e reconhecer o padrão de microrganismos infetantes em diferentes hospitais^[1].

Tendo em conta que o principal mecanismo de infecção do líquido ascítico é a translocação bacteriana através da parede intestinal, não é de

admirar que os principais agentes sejam Gram negativos, sendo a *E. coli* predominante, seguida por *Streptococcus* e *Klebsiella*. Contudo, atualmente têm emergido outras bactérias, nomeadamente Gram positivas (representam menos de 25% dos casos), devido principalmente ao uso de profilaxia antibiótica de longa duração com quinolonas^[2,3]. Esta alteração no padrão de microrganismos não se tem refletido numa necessidade de alterar os antibióticos empíricos utilizados, visto que, exceto em casos pontuais, estes são sensíveis à antibioterapia de primeira linha^[8].

O tratamento da PBE é feito empiricamente com cefalosporinas de 3ª geração, sendo mais utilizada a cefotaxima na dose de 2g de 8/8horas, durante 5 dias. A utilização das fluoroquinolonas também é aceitável, se o doente não estiver a cumprir profilaxia antibiótica com norfloxacina e principalmente se for alérgico à penicilina. Se obtiver culturas positivas a antibioterapia deve ser ajustada conforme a sensibilidade do agente isolado^[8].

A profilaxia antibiótica de longa duração para prevenir a ocorrência de PBE, é realizada a doentes que já tiveram um primeiro episódio de PBE ou então, primariamente, a doentes com

hemorragia digestiva alta ou com um baixo nível de proteínas no líquido ascítico (<1,5mg/dL). O antibiótico de escolha é a norfloxacina^[8].

Nas recomendações da “European association for the study of the liver”(EASL) de 2010, estava preconizado a realização de uma paracentese de seguimento 48 horas após o início da antibioterapia, de forma a registar se o doente estava a responder adequadamente. Considerava-se uma resposta adequada, uma descida de pelo menos 25% no número de PMN^[6].

Mais recentemente, em 2012 nas recomendações da American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), a paracentese de seguimento às 48 h não foi considerada necessária em muitos dos doentes com PBE, pois a maioria tem apresentação típica e isolamento de um único microrganismo, e responde muito bem à antibioterapia empírica, com descida abrupta dos parâmetros inflamatórios. Assim a paracentese só deveria ser repetida caso não houvesse uma resposta clínica e laboratorial favorável, para registar se o líquido ascítico continua infetado^[7].

Num estudo publicado em 2010, que pretendia avaliar os doentes com PBE persistente, foi registado que 6 dos 15 doentes com PBE persistente

apresentavam, após 48h de antibioterapia, uma descida das PMN superior a 25% em relação ao valor inicial. Os autores discutem que não é seguro concluir que a PBE resolveu só por uma descida de 25%, ou mesmo 50%, nos PMN. Sendo que esta é dispensável se os doentes têm uma resposta clínica adequada, e deverá ser realizada unicamente se esta não se verificar^[9].

No serviço de gastroenterologia do Hospital Santa Maria (HSM), realiza-se por protocolo a paracentese de seguimento às 48h. Assim sendo, proponho-me a estudar a população com diagnóstico de PBE e perceber se a realização de paracentese de seguimento às 48h, com medição dos níveis de PMN, resultou em alteração na abordagem terapêutica, avaliando assim a necessidade da mesma.

Material e Métodos

Este é um estudo retrospectivo que incidu no período de tempo de Janeiro de 2011 a Maio de 2015 (53 meses).

A pesquisa foi conduzida nos serviços de gastroenterologia e hepatologia do HSM, onde foram consultados os registos clínicos. Foram selecionados 123 doentes com

diagnóstico de PBE registado na nota de alta.

Em seguida, foram consultados os resultados das análises ao líquido ascítico da paracentese diagnóstica e de seguimento às 48h de antibioterapia. Para efeitos de inclusão, foram considerados como tendo PBE todos os doentes com uma contagem diferencial de $PMN > 250/mm^3$ e aqueles em que a contagem diferencial não foi possível devido à presença de piócitos, com ou sem culturas positivas.

Assim, excluíram-se 19 doentes que não tinham PBE na paracentese diagnóstica e 27 doentes que não realizaram paracentese de seguimento, como representado na figura 1 (página 11). Foram então incluídos no estudo um total de 77 doentes.

As características demográficas e clínicas registadas foram: idade, género, etiologia da ascite, score de CHILD-Pugh e MELD, se era a primeira PBE e se estavam a fazer profilaxia antibiótica para a PBE.

As características do líquido ascítico foram avaliadas, bem como a atitude terapêutica tomada após os resultados da paracentese de seguimento às 48h de antibioterapia.

Resultados

Dos 123 doentes inicialmente selecionados, foram identificados 77 doentes com PBE que realizaram 2 paracenteses, uma de diagnóstico e uma de seguimento às 48 horas.

As características sumárias da população em estudo encontram-se na tabela 1 (página 11). A idade média da população era, aproximadamente, de 62 anos, e predominava o género masculino (80,5%). A causa mais comum de ascite foi a cirrose devido a alcoolismo crónico (54,5%), associado em alguns casos ao Vírus da Hepatite C (VHC) (15,58%). A infeção a VHC, isolada, também é uma causa importante de cirrose na população em estudo (15,58%). A média do MELD foi de 18,66 (9-35) e a grande maioria dos doentes encontrava-se na classe C (64,7%) de CHILD-PUGH. Para cerca de 79% dos doentes incluídos, este foi o primeiro episódio de PBE, e a maioria também não realizava profilaxia para PBE (84,41%).

5,19% dos doentes já tinham tido pelo menos um episódio anterior de PBE, mas não realizavam profilaxia secundária, por outro lado 12,98% dos doentes já tinham tido um episódio e encontravam-se a fazer profilaxia secundária. Nenhum dos doentes no primeiro episódio de PBE realizava

profilaxia primária (tabela 2, página 12).

Verificou-se ainda, que do total de 10 doentes que realizavam profilaxia secundária, 4 (5,19% do total e 40% dos que realizavam profilaxia) não tiveram uma resposta citológica favorável na paracentese às 48h. No grupo de doentes que não realizavam profilaxia, a tendência foi a mesma, com 46,2% destes (38,06 do total) a não ter uma boa resposta citológica (gráfico 1, página 13).

Das características do LA na paracentese de diagnóstico (tabela 3, página 12), destaca-se uma média de leucócitos de $3124,92/\text{mm}^3$, ($28005/\text{mm}^3$ - $380/\text{mm}^3$) e a média de polimorfonucleares (PMN) foi de $2847,147/\text{mm}^3$ ($37865/\text{mm}^3$ - $251,24/\text{mm}^3$). Na paracentese de seguimento às 48 horas, a média de leucócitos foi $1491,34/\text{mm}^3$ ($13940/\text{mm}^3$ - $14/\text{mm}^3$); sendo a média de PMN de $1023,274/\text{mm}^3$ ($13940/\text{mm}^3$ - 0 [valor assumido nas paracentese com valores tão baixos de leucócitos totais que a contagem de PMN não foi efetuada]).

Foram isolados agentes etiológicos, na paracentese diagnóstica, em cerca de 27,3% dos casos. A prevalência de *E. coli* foi 42,86%, seguida da *Klebsiella pneumoniae*

resistente à cefuroxima (14,29%), tendo sido ainda isolados outros agentes como *Enterococcus* e *Pseudomonas aeruginosas*.

Na paracentese de seguimento, 41 doentes (53,25%) teve uma resposta positiva à antibioterapia empírica de primeira linha, tendo-se verificado uma diminuição superior a 25% nos PMN do LA. Destes, 24,4% alteraram o antibiótico. Ou seja, obteve-se boa resposta em 12,99% do total dos doentes, que mesmo assim alteraram a antibioterapia; enquanto que 40,26% tiveram boa resposta e não alteraram a antibioterapia (gráfico 2, página 13).

Pelo contrário, 36 (46,75%) dos doentes não tiveram melhoria na reavaliação pela paracentese de seguimento às 48 horas, sendo que destes 63,89% mudaram de antibiótico. Ou seja, no total da amostra, 29,87% dos doentes não tiveram boa resposta e mudaram de antibiótico; enquanto 16,88% não teve boa resposta, mas mesmo assim não mudou a antibioterapia empírica (gráfico 2, página 13).

Discussão

Nesta população verificou-se uma taxa menor de isolamentos do que em outros estudos^[1,3,5,6], com identificação do agente etiológico da PBE em apenas 27,3% dos doentes. O

isolamento de agente em 18 doentes associou-se a alteração da antibioterapia, dos quais 5 foram alterados apesar da melhoria laboratorial. Três desses casos correspondiam ao isolamento de *Klebsiella pneumoniae* resistente à cefotaxima. Estes resultados realçam a importância de otimizar as culturas do LA da paracentese diagnóstica, o que permitiria um ajuste da antibioterapia em casos específicos.

Grande parte dos doentes incluídos estavam a experimentar o primeiro episódio de PBE (79%), e nenhum destes realizava profilaxia primária. Enquanto os restantes doentes já tinham tido pelo menos um episódio de PBE, e destes 71,42% efetuava profilaxia secundária. Em 5 dos 10 doentes que realizavam profilaxia, foi possível isolar agente etiológico - 1 *Klebsiella pneumoniae* resistente à cefotaxima, 2 *Enterococcus* e 2 *E. coli*.

Dado a amostra de doentes sob profilaxia para PBE dentro da população estudada ser muito pequena, é difícil tirar conclusões concretas. Porém, é interessante constatar que mesmo assim, e apesar da baixa taxa de isolamentos na população geral, neste conjunto específico de doentes, houve 50% de isolamentos, sendo mais de metade agentes resistentes. Assim, é

importante distinguir os doentes que realizam profilaxia, uma vez que esta pode alterar o padrão habitual de agente etiológicos, o que por sua vez pode influenciar a resposta aos antibióticos normalmente utilizados empiricamente.

Nas novas normas de 2012, a AASLD recomenda que a paracentese de seguimento às 48 h é desnecessária em muitas das PBE^[7]. Assim sendo foi estudado se estas indicações podem ser aplicadas à população internada no serviço de Gastroenterologia do HSM.

Constatou-se que uma proporção significativa, cerca de 53,25%, tem realmente uma resposta positiva à antibioterapia empírica, avaliada pelo decréscimo dos PMN no LA, na paracentese das 48h. Contudo, e apesar dessa melhoria analítica, em 24,4% destes doentes o antibiótico inicial foi alterado.

Por outro lado, 36,11% dos doentes sem redução significativa dos PMN em 25% na paracentese às 48h, não alterou a antibioterapia inicial.

Assim, em 23 (29,87%) doentes a atuação terapêutica não foi dirigida pelos resultados das paracenteses de seguimento às 48h. Ou seja, não foi este o fator preponderante na condução terapêutica destes doentes, mas sim outros como a clínica ou isolamentos específicos. Assim, as indicações da

AASLD^[7] de apenas realizar paracentese de seguimento às 48h em doentes selecionados, que não respondam de forma clinicamente adequada à antibioterapia empírica, são aplicáveis na população em estudo, pois em muitos dos casos não é o resultado que decide o curso da terapêutica.

Em conclusão, com base nos resultados, é aceitável seguir, no HSM, as mais recentes recomendações da AASLD^[7], que sugerem que a paracentese de seguimento às 48h de antibioterapia seja feita apenas em doentes que, por critérios clínicos e de parâmetros inflamatórios, não estejam a melhorar. Assim, prevê-se uma abordagem mais baseada na clínica, e que na nossa opinião já era aplicada, como foi constatado pelos resultados, poupando recursos financeiros e o doente a procedimentos desnecessários.

É ainda importante ter uma especial atenção aos doentes que desenvolvem PBE a realizar profilaxia pois têm uma maior probabilidade de contrair agentes etiológicos fora do padrão habitual e resistentes aos antibióticos mais utilizados. Nestes casos em específico, talvez seja benéfico manter uma paracentese de seguimento, por precaução, principalmente naqueles em que não se obtém qualquer isolamento.

Reconhecemos neste estudo limitações. A principal foi desconhecer em cada caso específico a razão que motivou a decisão de alterar a antibioterapia, principalmente nos casos em que esta não foi concordante com o resultado da paracentese de seguimento. Contudo, como apenas foram consultadas as notas de alta, que na grande maioria não tinham estes dados, não foi possível apurar esta informação.

Outra limitação foi o facto de alguns dos doentes incluídos no estudo estarem na Unidade de Cuidados Intensivos de Gastroenterologia Hepatologia (UCIGH) na altura em que desenvolveram PBE, sendo uma população com comorbilidades e intervenções inerentes ao tipo de internamento a decorrer que podem ter influenciado a decisão de alterar a antibioterapia.

É de apontar ainda a dificuldade em encontrar os casos de PBE no HSM por falhas no sistema de catalogação, pelo que a população estudada é, provavelmente, mais pequena do que a real amostra de doentes com PBE do HSM. Além disso teria sido benéfico ter feito também um estudo da mortalidade destes doentes, de forma a um melhor entendimento do impacto da abordagem terapêutica estabelecida.

Agradecimentos

Para finalizar gostava de dirigir o meu agradecimento à minha orientadora do trabalho final de mestrado, a Dr^a Cilénia Baldaia, que me propôs este tema e acompanhou em todas as etapas. Também ao Dr. Miguel Moura, interno da especialidade de gastroenterologia, pela sua disponibilidade e colaboração.

Ao meu namorado, Joel Faria, pelo incentivo, compreensão e encorajamento, durante todo este período.

Aos meus pais, irmãos e de mais família que sempre me apoiaram em todas as escolhas e tornaram possível a realização deste sonho.

Referências

- [1] Acharya S. Difficult to treat spontaneous bacterial peritonitis. *TG* 2013;34(1):7-13.
- [2] Stojan J, Lukela M. Spontaneous Bacterial Peritonitis. *Hospital Medicine Clinics* 2014;3(3).
- [3] Dever J, Sheikh M. Review article: spontaneous bacterial peritonitis - bacteriology, diagnosis, treatment, risk factors and prevention. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2015;41(11):1116-1131.
- [4] Jalan R, Fernandez J, Wiest R et al. Bacterial infections in cirrhosis: A position statement based on the EASL Special Conference 2013. *Journal of Hepatology* 2014;60(6):1310-1324.

[5] Cuthbert J. Spontaneous bacterial peritonitis. *Journal of gastroenterology and hepatology* 1990;5(4):438-48.

[6] Gines P, Angeli P, Lenz k et al. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites , spontaneous bacterial peritonitis , and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Journal of Hepatology* 2010;53(May):397-417.

[7] Runyon B. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Practice Guideline management of adult patients with ascites due to cirrhosis 2012. *Hepatology* 2013;57(4):1651-1653.

[8] Acevedo J, Prado V, Fernández J. Changing Options for Prevention and Treatment of Infections in Cirrhosis. *Curr Treat Options Gastro* 2014;12(2):256-267.

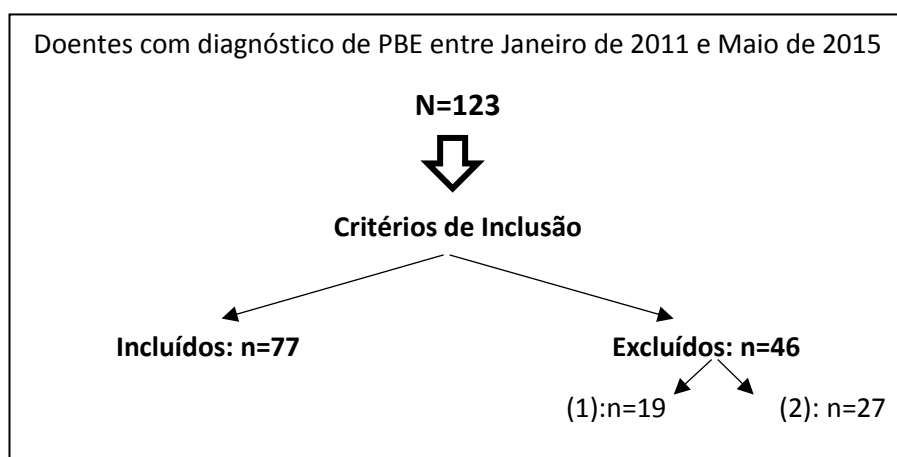
[9] Desai A, Reau N, Reddy K et al. Persistent spontaneous bacterial peritonitis: a common complication in patients with spontaneous bacterial peritonitis and a high score in the model for end-stage liver disease. *Therapeutic Advances in Gastroenterology* 2011;5(5):275-283.

[10] Fong T, Akriviadis E, Runyon B, Reynolds T. Polymorphonuclear cell count response and duration of antibiotic therapy in spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 1989;9(3):423-426.

[11] Al-Osaimi A, Manne V, Sundaram V. Ascites and spontaneous bacterial peritonitis: Recommendations from two United States centers. *Saudi Journal of Gastroenterology* 2014;20(5):279.

Quadros e Figuras

Figura 1 – Fluxograma do estudo



Legenda: (1) PMN>250/mm³ ou presença de piócitos na paracentese diagnóstica; (2) Realização de paracentese de seguimento 48h após o início da antibioterapia

Tabela 1 – Sumário das características basais dos doentes incluídos no estudo

<i>Característica</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
Doentes Incluídos	77	(100)
Sexo		
✓ Masculino	62	(80,5)
✓ Feminino	15	(19,5)
Etiologia		
✓ Cirroze		
✓ Alcool	42	54,54
✓ Alcool + VHC	12	15,58
✓ Alcool + Défice de $\alpha 1$ antitripsina	1	1,29
✓ Alcool + SROW	1	1,29
✓ VHC	12	15,58
✓ Criptogénica	2	2,59
✓ Cavernoma da V. Porta	1	1,29
✓ Pancreatite aguda	1	1,29
✓ Cardiogénica	2	2,59
CHILD-PUGH[#]		
✓ A	2	2,94
✓ B	24	35,29
✓ C	44	64,70
Primeiro episódio	61	79,22
Profilaxia	10	12,98
<i>Característica</i>	Min/Max	Média
Idade	29 / 91	62,29
MELD*	9 / 35	18,66

Abreviações: n valor absoluto; SROW síndrome de Rendu-Osler-Weber; VHC vírus da hepatite C; VHB da hepatite B.

*Não foi possível apurar o valor do MELD de 16 doentes.

[#]Não foi possível apurar o valor do CHILD-PUGH de 17 doentes

Tabela 2 – Relação do tipo de episódio (primeiro ou não) e profilaxia antibiótica

Profilaxia Anterior	Primeiro Episódio	
	<i>Sim</i>	<i>Não</i>
↓		
<i>Sim</i>	0	10 (12,98%)
<i>Não</i>	61 (79,2%)	4 (5,19%)

*Não foi possível apurar o resultado de 2 doentes

Tabela 4 – Características do líquido ascítico

	Min. / Max.	Média
Paracentese Diagnóstica		
• Leucócitos	380 / 28005	3124,92
• Polimorfonucleares	37865/251,24	2847,147
Paracentese de Seguimento (48h)		
• Leucócitos	14 / 13940	1491,34
• Polimorfonucleares	0 / 13940	1023,274
	n	%
Descida das PMN em 25% às 48h	41	53,25
Isolamento		
✓ <u>Sem Isolamento</u>	56	72,7
✓ <u>Com Isolamento</u>	21	27,3
- <i>Cryptococcus neoformans</i>	1	1,3
- <i>E. coli</i>	9	11,7
- <i>Enterobacter cloacae</i>	1	1,3
- <i>Enterococcus</i>	1	1,3
- <i>Klebsiella Oxytoca</i>	1	1,3
- <i>Klebsiella Pneumonia</i>	1	1,3
- <i>klebsiella pneumoniae</i> resistente a cefotaxime	3	3,9
- <i>klebsiella pneumonia</i> + <i>Enterococcus</i> + <i>E.coli</i>	1	1,3
- <i>Klebsiella pneumoniae</i> + <i>Serratia marsencens</i>	1	1,3
- <i>Pseudomonas aeruginosas</i>	1	1,3

Gráfico 1 – Relação entre a profilaxia secundária e a resposta citológica à antibioterapia de 1ª linha

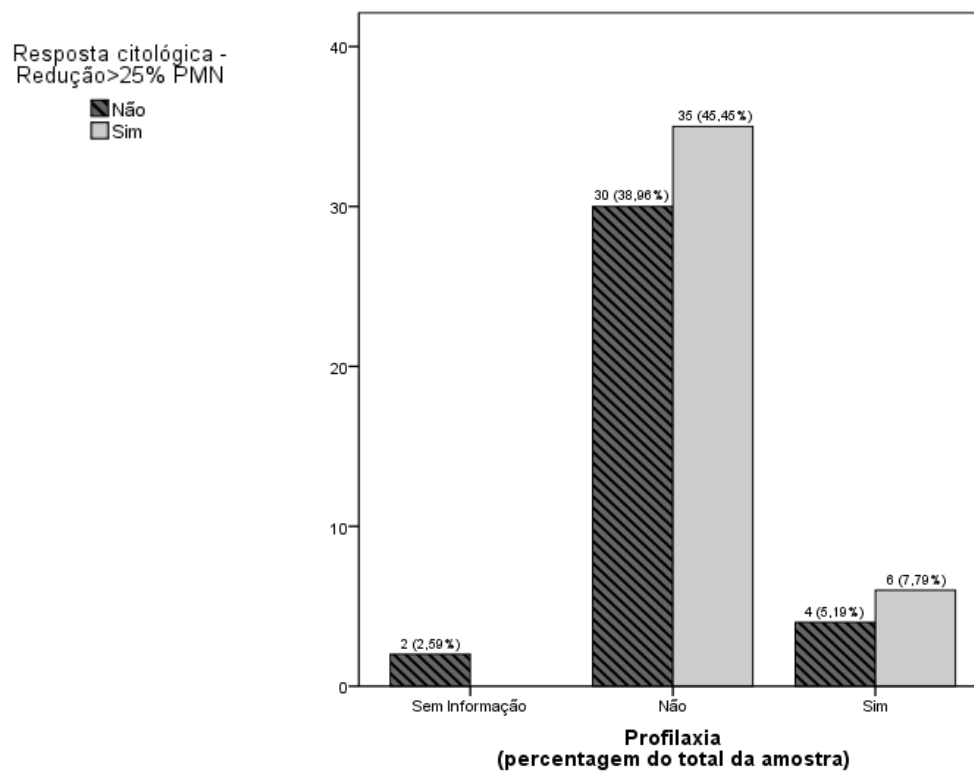


Gráfico 2 – Relação entre a diminuição dos PMN às 48h e a alteração de antibioterapia

