

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

Suelen Aparecida da Silva Miozzo

**Inibidores de bomba de prótons e
peritonite bacteriana espontânea: uma
indesejável associação?**

UFCSPA
Universidade Federal de Ciências da Saúde
de Porto Alegre

Porto Alegre
2015

Suelen Aparecida da Silva Miozzo

Inibidores de bomba de prótons e peritonite bacteriana espontânea: uma indesejável associação?

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

Orientador: Dr. Angelo Alves de Mattos

Porto Alegre
2015

Ao Criador

O mais absoluto louvor, pela divina maestria que rege a efemeridade do ser humano
e concede à Medicina a ventura de abrandar o sofrimento.

AGRADECIMENTOS

À minha mãe, Antônia de Fátima, força da nossa família. Guerreira diante da vida. Mulher cuja dedicação e fé consolidaram minha formação como médica, meu caráter como ser humano. Obrigada, mãe! Espero poder oferecer aos meus filhos, ao menos parte desse amor que a senhora me fez conhecer.

Ao meu pai, Alcemir, exemplo cotidiano dos valores que dignificam o ser humano. Obrigada, pai! A responsabilidade e honestidade que o senhor me ensinou estarão sempre presentes na minha vida.

Aos meus irmãos, Luciano e Iلسis, que tornam minha alma mais leve. Obrigada Lu, obrigada Tine! A presença de vocês me faz ter ainda mais orgulho da nossa história.

Ao meu orientador, Dr Angelo Alves de Mattos, por toda a atenção e pelos ensinamentos que plenamente refletem sua brilhante atuação junto a esta desafiadora ciência médica, a Hepatologia. Em sua figura, estendo o agradecimento aos demais professores do Serviço de Gastroenterologia e Hepatologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre e Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre.

Ao colega de trabalho, bom amigo que a vida me apresentou, Jorge Alberto John, de caráter ímpar e transparente, por compartilhar comigo desafios e vitórias.

Aos colegas Marcelo Campos Appel da Silva e Isabella de Azevedo Dossin, pela desafiadora revisão de prontuários e por darem seguimento à organização do banco de dados.

E por fim, ao amor da minha vida, Tiago. Companheiro fiel, fundamental na concretização dessa conquista. Venceu ao meu lado cada etapa, cada dia, desde a construção do banco de dados até o silencioso apoio para a escrita da dissertação. Alento nos dias de cansaço, alegria ao sonhar com o futuro. Obrigada, Tiago! Quero seguir ao teu lado, acreditando verdadeiramente no amor sincero, pois sinto que o teu amor é o mais nobre resgate para meu espírito...

RESUMO

Introdução: As infecções bacterianas representam frequente causa de óbito em pacientes com cirrose. A peritonite bacteriana espontânea (PBE) representa a infecção mais característica nesse grupo de pacientes e portanto, é fundamental identificar possíveis fatores de risco para esta complicação. **Objetivos:** Tendo em vista haver discussões sobre a relação da PBE com o uso dos inibidores de bomba de prótons (IBPs), o objetivo do presente artigo é comparar a incidência de PBE nos pacientes em uso ou não dos IBPs. **Métodos:** Foi realizado um estudo do tipo coorte histórica, com delineamento prospectivo, sendo incluídos pacientes com cirrose em acompanhamento em um ambulatório de um hospital terciário do sul do Brasil. **Resultados:** Da casuística total de 738 pacientes com cirrose, 156 preencheram critérios de exclusão e dos 582 seguidos, a média de idade foi de $53,6 \pm 12$ anos, 58,2% eram do sexo masculino, sendo o vírus da hepatite C (36,2%) e o uso abusivo de álcool (25,6%) as principais etiologias da cirrose. O tempo mediano de seguimento ambulatorial foi de 5 anos. Dentre os 258 pacientes seguidos com ascite, 151 usavam terapia antissecretora ácida, dos quais 34 apresentaram PBE (22,5%) e houve 23 casos em 107 não usuários de IBPs (21,5%) (HR 1,44; IC95% 0,85-2,47; $p=0,176$). **Conclusão:** Na presente coorte, não se observou diferença estatisticamente significativa na incidência cumulativa de PBE entre usuários e não usuários de IBPs.

Palavras-chave: inibidor de bomba de prótons, cirrose, peritonite bacteriana espontânea.

ABSTRACT

Introduction: Bacterial infections represent common cause of death in patients with cirrhosis. Spontaneous bacterial peritonitis (SBP) is the most characteristic infection in this group of patients and therefore it is essential to identify possible risk factors for

this complication. **Objectives:** Considering the discussions about the relationship of SBP with the use of proton pump inhibitors (PPIs), the purpose of this article is to compare the incidence of SBP in patients using or not of PPIs. **Methods:** We conducted a historical cohort study, with prospective design and included follow-up in patients with cirrhosis at an outpatient clinic of a tertiary hospital in southern Brazil. **Results:** Of the total sample of 738 patients with cirrhosis, 156 met exclusion criteria and 582 were followed. The average age was 53.6 ± 12 years, 58.2% were male, and the hepatitis C virus (36.2%) and alcohol abuse (25.6%) the main causes of cirrhosis. Outpatient median follow-up time was 5 years. Among the 258 patients followed with ascites, 151 used antisecretory acid therapy, of which 34 had SBP (22.5%) and there were 23 cases in 107 non-users (21.5%) (HR 1.44; 95% CI 0.85 to 2.47; $p = 0.176$). **Conclusion:** In this cohort, there was no statistically significant difference in the cumulative incidence of SBP between users and nonusers of PPIs.

Key words: Proton pump inhibitors, cirrhosis, spontaneous bacterial peritonitis.

LISTA DE TABELAS E FIGURAS

Tabela 1: Características básicas dos pacientes estudados classificados segundo o uso de inibidor de bomba de prótons46

Figura 1: Curvas de Kaplan-Meier representando a incidência cumulativa de eventos de peritonite bacteriana espontânea em pacientes com ascite que fazem ou não uso de inibidor de bomba de prótons.....47

Tabela 2: Fatores selecionados e sua relação com a ocorrência de peritonite bacteriana espontânea.....48

LISTA DE ABREVIATURAS

AASLD – *American Association for the Study of Liver Diseases*

ACLF – *Acute on chronic liver failure*

ARH2 – Antagonistas dos receptores de histamina 2

BBNS – Beta-bloqueadores não seletivos

BNG – Bactérias gram negativo

CHC – Carcinoma hepatocelular

CGP – Cocos gram positivo

CTP– *Child-Pugh-Turcotte*

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

EH – Encefalopatia hepática

ESBL – *Enterobacteriaceae* produtora de beta-lactamase com espectro estendido

FXR – Agonista do receptor ativado farnesóide X

HDA – Hemorragia digestiva alta

HR – *Hazard ratio*

HVPG – Gradiente de pressão venosa hepática

IBP – inibidor da bomba de prótons

IC – Intervalo de confiança

INR – Índice internacional normalizado

ISCOMPA – Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre

ITU – Infecção do trato urinário

KM – Kaplan – Meier

MELD – *Model for End-Stage Liver Disease*

NNT – Número necessário tratar

NRL – Receptores de membrana *Nod-like*

OR – *Odds ratio*

PBE – Peritonite bacteriana espontânea

SHR – Síndrome hepatorrenal

TRL – Receptores de membrana *Toll-like*

VHC – Vírus da hepatite C

VIH – Vírus da imunodeficiência humana

SUMÁRIO

1. REVISÃO DA LITERATURA	10
1.1 A infecção bacteriana no paciente com cirrose	10
1.2 Peritonite bacteriana espontânea	Erro! Indicador não definido.
1.3 O papel do inibidor da bomba de prótons	Erro! Indicador não definido.
1.4 Outras medidas farmacológicas sem a utilização de antibióticos, frente à PBE	Erro! Indicador não definido.
2. JUSTIFICATIVA.....	23
3. OBJETIVOS	24
3.1. Objetivo geral	24
3.2 Objetivo específico.....	Erro! Indicador não definido.
4. REFERÊNCIAS.....	25
5. ARTIGO	32
6. CONCLUSÃO	49

1. REVISÃO DA LITERATURA

1.1 A infecção bacteriana no paciente com cirrose

A perda progressiva da arquitetura celular e do funcionamento do fígado, desencadeada por diferentes insultos, pode resultar do máximo grau de fibrose, e em consequência disso, na expressão clínica das manifestações da hipertensão portal, tais como hemorragia digestiva alta variceal (HDA), ascite, peritonite bacteriana espontânea (PBE), encefalopatia hepática (EH) e síndrome hepatorrenal (SHR). Dados brasileiros apontam as doenças hepáticas ocupando a oitava posição no *ranking* de mortalidade, descrição feita em recente estudo que avaliando o período entre 2001 e 2009 apontou uma prevalência de internação hospitalar por hepatopatias de 0,72% e uma taxa de mortalidade de 3,34%. Ainda neste estudo, a cirrose foi evidenciada como a principal causa de hospitalização e de mortalidade por doenças hepáticas, ocorrendo o maior número de hospitalizações na região sul e as mais elevadas taxas de mortalidade na região sudeste (1).

Quando são analisadas as causas de óbito nos doentes com hepatopatia crônica, observa-se que as infecções bacterianas representam frequente causa de óbito (2). Além disso, as infecções podem funcionar como um gatilho para outras complicações que também resultam em elevação da morbimortalidade e são típicas dos pacientes com cirrose descompensada, como hemorragia gastrointestinal, encefalopatia hepática e insuficiência renal. Ressalta-se o papel da infecção como desencadeante da “*acute-on-chronic-liver-failure*” (ACLF), descrito em recente revisão como a deterioração aguda da função hepática em pacientes com cirrose, secundária a uma injúria hepática superposta ou devido a fatores precipitantes extra-hepáticos, culminando em falência de múltiplos órgãos e sistemas, associada a um aumento da mortalidade a curto e médio prazo (3). No estudo CANONIC, a infecção bacteriana foi o mais frequente fator desencadeante do quadro de ACLF (33%), sendo este diagnóstico mais observado em pacientes com PBE e pneumonia, em relação a outras infecções (4).

Dados evidenciam as infecções bacterianas em cirróticos como causa de óbito em até 25% dos casos (5). Metanálise descrita por Arvaniti *et al* (6) avaliou as características de 11.987 pacientes com cirrose e infecções, incluídos em 178

estudos e evidenciou que a infecção leva a um aumento de cerca de 4 vezes na mortalidade, sendo descritas taxas de mortalidade em 1, 3 e 12 meses iguais a 30,3%, 44% e 63% respectivamente; ou seja, quase metade dos pacientes que sobreviveram ao quadro infeccioso em 1 mês morreram dentro de um ano.

Em estudo realizado em nosso meio, ao se avaliar 541 internações hospitalares consecutivas, em 426 pacientes com cirrose, observou-se infecção em 25% dos casos, sendo as mais frequentes: infecção do trato urinário, peritonite bacteriana espontânea, infecção respiratória e infecções de pele. A mortalidade nos pacientes infectados foi quatro vezes maior do que naqueles sem infecção (7). Outros estudos também apontam a peritonite bacteriana espontânea e a infecção de trato urinário como as infecções mais comuns nos pacientes com cirrose (2,5).

Avaliar o perfil das infecções bacterianas em cirróticos remete à combinação de dois fatores principais envolvidos na patogênese desta complicação: a síndrome da disfunção imune associada à cirrose, descrita como um desequilíbrio imunológico multifatorial com consequente diminuição da capacidade de eliminação de citocinas, bactérias e endotoxinas da circulação e a translocação bacteriana patológica, definida pela migração de bactérias ou de produtos bacterianos do lúmen intestinal para os linfonodos mesentéricos e que resulta da interação entre supercrescimento bacteriano, aumento da permeabilidade e redução da motilidade intestinal (8). Considera-se que a translocação bacteriana desempenha um importante papel no surgimento de outras complicações da cirrose, além das infecções, uma vez que ocasiona um intenso estado inflamatório e exacerba o desarranjo hemodinâmico, também agravando a hipertensão portal, associada ao desenvolvimento da síndrome hepatorenal e ao sangramento de varizes (9).

A translocação bacteriana explica de maneira mais direta o desenvolvimento da PBE e da bacteremia, havendo fatores complementares que resultam em outros frequentes sítios de infecção em cirróticos. Estudos de revisão (8,10) descrevem que a infecção de trato urinário (ITU) ocorre em aproximadamente 15 a 20% dos cirróticos hospitalizados e não parece guardar relação direta com o grau de disfunção hepática, sendo associada ao gênero feminino, ao diabetes como comorbidade e à presença de sondagem vesical. A pneumonia, terceira causa mais frequente de infecção em cirróticos, é descrita como associada à encefalopatia hepática, à endoscopia durante a hemorragia digestiva alta, à entubação orotraqueal

e ao tamponamento esofágico. As infecções cutâneas correspondem a aproximadamente 11% dos focos, secundárias principalmente ao edema crônico de extremidades, sendo 20% a taxa de recorrência de celulite e em cirróticos com fascíte necrosante não há uma porta de entrada bacteriana óbvia. Bruns *et al* ressaltam um aumento de mortalidade descrita para cada um desses diferentes sítios de infecção em cirróticos (11).

Arvaniti *et al* (6) debatem ainda sobre por que o prognóstico dos pacientes cirróticos infectados é afetado mesmo após a resolução da infecção e ressaltam que alterações sistêmicas, renais, hepáticas e hemodinâmicas que se agravam em decorrência do quadro de sepse, podem não retornar ao estado basal após o controle da infecção, seguindo níveis elevados de endotoxinas, óxido nítrico, fator de necrose tumoral e interleucina-6, bem como perpetuando disfunção cardíaca com resultante comprometimento renal, disfunção adrenal e aumento sustentado da pressão portal.

Publicações atuais corroboram essa hipótese, como estudo prospectivo que seguiu por 6 meses após a alta hospitalar, 337 cirróticos internados por infecção bacteriana e conclui que esses pacientes tem um risco de 41% de morte ou de necessitar de transplante hepático em 6 meses. Em sobreviventes livres de transplante, o risco de infecções subsequentes é de 45%, sobretudo em pacientes mais idosos com internação inicial por outra infecção que não PBE, especialmente se estão em uso de inibidores da bomba de prótons (IBP) ou de profilaxia para PBE (12). Além disso, o editorial que comenta essa publicação resalta que nos pacientes que internaram inicialmente sob o diagnóstico de PBE, as infecções subsequentes mais comumente ocorrem por germes resistentes, ressaltando-se a importância da prescrição criteriosa de antibióticos para esse grupo de pacientes (13).

1.2 Peritonite bacteriana espontânea

Constatando-se um grau maior de susceptibilidade a infecções bacterianas em pacientes com cirrose (2,14), a PBE representa a infecção mais característica dos pacientes cirróticos e necessita de reconhecimento e tratamento imediatos, com

o intuito de reduzir a morbimortalidade.

Entende-se por PBE a infecção do fluido de ascite, sem haver um foco intra-abdominal aparente causador da infecção. Seu diagnóstico é realizado quando observada uma contagem igual ou acima de 250 polimorfonucleares/mm³ no líquido de ascite, sem evidência de uma fonte de infecção intra-abdominal cirurgicamente tratável. Diante de uma contagem de polimorfonucleares igual ou superior a 250 células/mm³ e a cultura do líquido ascítico negativa considera-se o diagnóstico de peritonite bacteriana espontânea cultura-negativa ou ascite neutrocítica, cultura-negativa. Outra variante a ser considerada é a ocorrência de crescimento bacteriano no líquido de ascite, mantendo a contagem de polimorfonucleares inferior a 250 células/mm³, quadro denominado bacterascite, que geralmente representa uma colonização espontânea transitória do líquido ascítico, mas pode corresponder ao estágio inicial da PBE (15).

A mortalidade citada para o primeiro episódio de PBE chega a 40%, e muitas vezes está relacionada ao desenvolvimento de complicações secundárias como hemorragia variceal, síndrome hepatorenal, encefalopatia hepática e falência cardiocirculatória (16,17).

Em nosso meio, quando avaliado 1.030 internações hospitalares de cirróticos com ascite, foi evidenciado uma prevalência de 11,1% de PBE (114 episódios em 94 pacientes) e uma mortalidade associada de 21,9% (18).

A mortalidade descrita após o primeiro episódio de PBE, em 1 mês, 6 meses e 1 ano chega a atingir preocupantes taxas de 33%, 50% e 58% respectivamente (19). Novamente mencionando a expressiva taxa de mortalidade dessa infecção, cuja sobrevida no primeiro ano após um episódio é estimada em 30-50%, caindo para 25-30% em dois anos, o diagnóstico desta complicação deve traduzir a adoção de medidas específicas para seu tratamento e profilaxia, ressaltando-se que tais pacientes devem ser referenciados para avaliação quanto ao transplante hepático (15).

Assim como na fisiopatologia das infecções bacterianas, em pacientes com cirrose, a translocação bacteriana participa da gênese da PBE e tem sido descrita como o principal mecanismo para seu desenvolvimento. Em modelos experimentais, a translocação das bactérias para os linfonodos mesentéricos ocorre principalmente em ratos que desenvolveram ascite, quando comparados aos ratos sem ascite (20,21); outro estudo sobre o cultivo direto de linfonodos mesentéricos evidenciou

taxas significativamente mais elevadas de translocação bacteriana em cirróticos *Child-Pugh-Turcotte* C (30%), em comparação com *Child* B ou A (8% e 3%, respectivamente) (22), demonstrando que a presença de translocação bacteriana aumenta com a gravidade da doença hepática (23).

Os três principais mecanismos para explicar a translocação bacteriana, presentes nos pacientes com cirrose, são: alteração da flora intestinal, alteração da permeabilidade da mucosa intestinal e a diminuição das defesas do hospedeiro (7,9). Favorecendo a translocação bacteriana na cirrose, o supercrescimento bacteriano intestinal está relacionado com a lentificação do trânsito intestinal, com a baixa acidez gástrica, com fatores imunológicos locais e com as secreções pancreáticas e biliares (9). Há estudo prévio que mostrou prevalência de supercrescimento bacteriano intestinal significativamente maior nos pacientes cirróticos com ascite (37,1%) do que naqueles sem evidência de ascite (5,3%) e entre os pacientes com *Child* C (48,3%) do que *Child* B (27 %) ou A (13,1%) (24).

O aumento da permeabilidade intestinal tem sido demonstrado em estágios mais avançados da cirrose, como consequência de alterações nas *tight junction* que permitem a passagem de produtos bacterianos; da redução de mediadores como IgA e lipídeos biliares cuja função é limitar o contato direto de bactérias intestinais com a superfície celular, além de alterações de receptores de membrana *Toll-like* (TRL) e receptores intracelulares como *Nod-like* (NLR), os quais reconhecem bactérias extracelulares, resultando esse conjunto no comprometimento da função de barreira da mucosa e em translocação bacteriana (25).

Uma vez nos gânglios linfáticos, as bactérias atingem a circulação sanguínea, podendo sobrevir um quadro de infecção devido à incapacidade do fígado em remover as bactérias da corrente sanguínea, pois anastomoses portossistêmicas, tanto intra quanto extra-hepáticas, permitem que as bactérias realizem um “curto-circuito”, fugindo à captação do sistema retículo-endotelial que, por sua vez apresenta um déficit funcional. Assim, há tendência à perpetuação da bacteremia, oferecendo oportunidade aos microorganismos de causarem infecção metastática em sítios suscetíveis (7,26). A infecção no líquido de ascite é possibilitada pela diminuição de sua capacidade em destruir as bactérias em decorrência do comprometimento da atividade bactericida e opsonica do mesmo (26).

Além do aqui referido, o estado de ativação persistente das células do sistema imune, a diminuição da síntese hepática de fatores tróficos e o

hiperesplenismo resultam no espectro denominado disfunção imune associada à cirrose que também explica parte da susceptibilidade às infecções bacterianas deste grupo de pacientes (8).

O diagnóstico de PBE exige início imediato de terapia antimicrobiana, e diante do perfil bacteriano identificado, no qual bactérias aeróbias gram negativo (BGN) são os agentes mais frequentes, principalmente *Escherichia coli*, as diretrizes da *American Association for the Study of Liver Diseases* (27), e da *European Association for the Study of the Liver* (2) recomendam antibioticoterapia de largo espectro, descrevendo-se resolução da infecção em 77-98% dos pacientes. Autores relatam que em 40% dos casos com cultura positiva, além das bactérias gram-negativo, os cocos gram-positivo (CGP) (estreptococos e enterococos) estão entre os agentes mais frequentes, demonstrando-se também que cerca de 30% dos BGN isolados são resistentes a quinolonas, e 30% ao sulfametoxazol-trimetoprim. Esse estudo ressalta ainda a diferença entre a epidemiologia das infecções bacterianas adquiridas na comunidade (em que predominam as infecções por BGN) e hospitalares (em que infecções por germes gram-positivo predominam) (28).

Estudo prospectivo de Fernández *et al* (29) demonstrou o desenvolvimento de bactérias resistentes a quinolonas na flora fecal de pacientes cirróticos sob profilaxia com norfloxacin oral a longo prazo, não alterando, contudo, a indicação de manejo inicial com cefalosporinas de terceira geração para pacientes com PBE e origem de infecção comunitária. Além disso, também descreve maior prevalência das infecções causadas pelas bactérias multirresistentes, associada ao surgimento de infecções causadas por *Enterobacteriaceae* produtora de beta-lactamase com espectro estendido (ESBL) e *Enterococcus faecium*, sendo identificados como fatores de risco a infecção ter origem nosocomial e o tratamento prévio com beta-lactâmicos ou quinolonas. Baseado na elevada prevalência de bactérias multirresistentes em cenário nosocomial (até 50% em infecções com cultura-positiva), os autores recomendam que a PBE nosocomial seja empiricamente tratada com carbapenêmicos e tigeciclina, com o intuito de um controle mais eficaz da infecção causada por bactérias multirresistentes que estão associadas a maior incidência de falha do tratamento, choque séptico, e mortalidade.

De maneira complementar ao manejo, a utilização de albumina humana endovenosa está associada à redução de mortalidade em pacientes com PBE, com descrição inicial em estudo randomizado, controlado, no qual pacientes com PBE

tratados com cefotaxima associado a albumina (1,5 g/kg de peso corporal no momento do diagnóstico, seguido de 1 g/kg no dia 3) tiveram redução significativa da incidência de SHR tipo 1 (30% versus 10%) além de redução de mortalidade de 29% para 10% em comparação à utilização apenas de cefotaxima; sendo o tratamento combinado particularmente eficaz em doentes com valores iniciais de bilirrubina sérica ≥ 4 mg/dL ou de creatinina sérica ≥ 1 mg/dL (30).

Mesmo com adequado esquema antibiótico e controle da infecção, 20-40% dos pacientes com PBE desenvolvem síndrome hepatorrenal tipo I, cuja etiologia é multifatorial, estando relacionada à vasodilatação arterial, à disfunção cardíaca aguda e à ativação compensatória do sistema renina-angiotensina e do sistema nervoso simpático (31). O emprego de albumina reduz a chance de ocorrer disfunção cardiovascular e recente metanálise com 288 pacientes confirma uma redução da prevalência da SHR tipo I, bem como importante redução da mortalidade hospitalar, evidenciando mortalidade entre os controles de 35,4% em comparação com 16% entre os pacientes que receberam albumina (32).

Recomendações atuais do *International Club of Ascites* destacam que como pacientes com infecções bacterianas e consequente injúria renal aguda, mesmo em estágio inicial, apresentam mortalidade maior que pacientes sem disfunção renal, o aumento de 0,3mg/dL na creatinina sérica deve significar a adoção precoce de medidas, como a expansão volêmica, a restrição de diuréticos e a suspensão de drogas nefrotóxicas, e caso persista a piora da função renal, orienta a utilização de albumina e vasoconstritores como terlipressina, com o objetivo de reduzir a mortalidade associada ao dano renal (33).

Após o primeiro episódio de PBE, a taxa de recorrência cumulativa em um ano de seguimento é de cerca de 70% (17), havendo a recomendação de profilaxia antibacteriana nos pacientes com história prévia de PBE (chamada profilaxia secundária). Nos pacientes com ascite com baixo nível de proteínas totais, mesmo sem antecedentes de PBE (profilaxia primária) e naqueles com hemorragia gastrointestinal aguda também está indicada a profilaxia (15). Para os pacientes cirróticos com baixa concentração de proteínas no líquido de ascite e para os pacientes com diagnóstico prévio de PBE, está recomendada a utilização de norfloxacina 400mg/dia, com consequente redução na recorrência do evento, bem como redução de mortalidade (16).

A indicação de profilaxia primária em pacientes com baixo nível de proteínas no líquido de ascite é discutível, sendo que os autores que sugerem que essa medida seja adotada, recomendam sua utilização em pacientes com proteínas totais <1,5g/dL diante da presença de doença hepática grave ou disfunção renal associadas (34).

No contexto da profilaxia para PBE diante de sangramento digestivo, a ocorrência da hemorragia em animais saudáveis elevou as taxas de translocação bacteriana (35) e em ratos com hipertensão portal detectou-se susceptibilidade aumentada a choque induzido por translocação bacteriana para linfonodos mesentéricos e corrente sanguínea (36). Estudo randomizado evidenciou que a utilização de ceftriaxone é mais efetiva que norfloxacin na profilaxia de infecções bacterianas em pacientes com disfunção hepática grave e hemorragia digestiva (37), recomendando-se portanto, que a prevenção da infecção deve ser realizada com cefalosporina de terceira geração, ceftriaxone endovenoso, reservando norfloxacin 400mg 2 vezes ao dia por 7 dias pra casos menos graves (16). Ressaltando-se que através dessa medida tem sido observada também uma redução na incidência de ressangramento.

Neste processo de descontaminação seletiva intestinal, alguns autores têm apresentado bons resultados quando do uso da rifaximina, um antibiótico não absorvível com ação contra organismos gram positivos e gram negativos, tanto aeróbios quanto anaeróbios, e que pode desempenhar um papel importante frente à resistência da flora bacteriana advinda da utilização de norfloxacin ou sulfametoxazol com trimetoprim. Estudo com 404 cirróticos, dos quais 12% estavam recebendo rifaximina mostrou que durante o tempo de observação, 89% dos pacientes com rifaximina permaneceram sem PBE, versus 68% daqueles que utilizavam outro antibiótico ($p=0,002$), e além disso, evidenciou-se benefício de sobrevida livre de transplante maior no grupo rifaximina (72% vs. 57%, $p=0,045$) (38). Tais resultados também foram confirmados em um grupo de pacientes com cirrose por etiologia alcoólica, no qual análise multivariada mostrou que a administração de rifaximina foi independentemente associada com menor risco de sangramento variceal, encefalopatia hepática, PBE, síndrome hepatorenal e com maior sobrevida (39). Entretanto, recente estudo prospectivo avaliou 152 pacientes internados com doença hepática avançada e observou que nenhum dos 17 pacientes em profilaxia com antibióticos sistêmicos desenvolveram PBE, enquanto

8/27 pacientes utilizando rifaximina e 24/108 sem profilaxia tiveram PBE ($p=0,02$ e $p=0,04$ contra antibióticos sistêmicos, respectivamente) (40). Dessa forma, aguardam-se estudos prospectivos, controlados e randomizados para a definição de uma estratégia mais definitiva.

Ao avaliar os fatores envolvidos na patogênese da PBE, estudos trouxeram a hipótese de relação da PBE com o uso de algumas medicações utilizadas em larga demanda nos pacientes cirróticos, com descrição dos inibidores de bomba de prótons como fator de risco para maior incidência de PBE.

1.3 O papel do inibidor de bomba de prótons

Analisar o total de vendas dos IBPs, que atingiu aproximadamente 13,6 bilhões de dólares em todo o mundo em 2009, ressalta a frequência com que estas drogas são utilizadas. Embora tanto a eficácia desta medicação no manejo das doenças ácido-pépticas quanto seu perfil de segurança sejam adequados, relatos mais recentes sobre os efeitos colaterais tem sido descritos. Assim, a alteração da absorção de vitaminas e minerais, os efeitos metabólicos na densidade mineral óssea, as interações medicamentosas relacionadas e o risco de infecção, trouxeram a necessidade de avaliação mais adequada em relação ao seu uso (41).

De maneira complementar à avaliação do uso desse grupo de fármacos, há relatos de uso inapropriado de IBPs, tanto na população geral, quanto em pacientes cirróticos, sendo descrito neste grupo cifras de até 63% de uso crônico (42,43,44). Os IBPs têm sido utilizados na prevenção do refluxo gastroesofágico que poderia piorar a inflamação e ulceração em pacientes cirróticos submetidos a procedimentos endoscópicos como ligadura elástica e escleroterapia, no entanto tal prática carece de maiores evidências científicas (45).

Uma vez documentada a influência da translocação bacteriana na etiologia da PBE, a supressão ácida crônica, com consequente hipocloridria seguida do aumento da colonização bacteriana gástrica e duodenal, parece induzir o supercrescimento bacteriano no intestino delgado e com isso, justificar uma maior incidência de PBE associada ao uso de IBPs. Há relato de que um período tão curto quanto quinze dias sob terapia com omeprazol pode alterar tanto a composição quanto a função da microbiota em pacientes com cirrose, com consequente supercrescimento

bacteriano (46). Metanálise que inclui 11 estudos com 3.134 pacientes, concluiu que a utilização dessa classe de medicamentos apresentou correlação significativa com o supercrescimento bacteriano (47).

Alguns estudos tem sugerido que estas drogas podem estar associadas a uma maior incidência de PBE. No entanto, em sua maioria, são estudos retrospectivos, do tipo caso-controle (48-54). Metanálises (17,55) realizadas até o presente momento sugerem que há potencial associação entre terapia supressiva ácida e a ocorrência de PBE. A primeira metanálise publicada, proveniente de estudos caso-controle retrospectivos, descreveu 772 cirróticos em regime hospitalar, em uso de IBP, denotando associação entre uso de IBP e PBE (OR 2,77; IC95% 1,82-4,23) (17). A segunda metanálise incluiu 3.815 cirróticos, e também mostrou risco significativamente maior de PBE em usuários de IBP em relação aos não usuários (OR 3,15; IC95% 2,09-4,74; $p < 0,00001$) (55). Apesar de estudos apontarem para uma associação dos IBPs causando maior frequência de PBE, detalhe-se que alguns não obtiveram significância estatística para tal relação (48,56), ou não comprovaram a associação após análise multivariada (52).

Outro estudo avaliou a ocorrência de infecção em pacientes que iniciaram IBP ou antagonistas dos receptores H2 (ARH2) após a descompensação da cirrose, comparando-os com pacientes não expostos a essa classe de medicação. Foram incluídos 4.181 pacientes, avaliando-se a ocorrência de infecção grave, definida como a que precisava de internação, e a ocorrência de infecções relacionadas à supressão ácida: pneumonia, PBE, bacteremia e infecção por *Clostridium difficile*. Os resultados mostraram que os usuários de IBPs tiveram maior incidência de infecções graves (*hazard ratio* ajustado, 1,66; IC95% 1,31-2,12), bem como de infecções relacionadas à supressão ácida (*hazard ratio* ajustado, 1,75; IC95% 1,32-2,34), não se obtendo significância estatística, no entanto, para a relação entre a utilização de ARH2 e as infecções relacionadas à supressão ácida (57).

Em um estudo prospectivo multicêntrico, 188 pacientes cirróticos hospitalizados com infecções foram acompanhados durante 6 meses após a alta hospitalar. Em comparação com pacientes que não se reinfectaram, constatou-se frequência de utilização de IBP maior em doentes com infecções de repetição ($p = 0,006$), confirmando-se na análise multivariada tal fator como preditor independente de infecções subsequentes (12).

Em virtude de tais evidências, a última diretriz sobre o manejo da ascite secundária à cirrose, em pacientes adultos, publicada pela *American Association for the Study of Liver Diseases*, recomenda que o uso desta classe de medicamento seja feito com cautela, avaliando-se criteriosamente a indicação para tal prescrição, com o intuito de prevenir a PBE (27).

No entanto, sustenta-se a necessidade de estudos complementares relacionados ao tema, uma vez que publicações recentes não demonstraram associação entre a utilização dos IBPs e maior incidência de PBE (58, 59). Mandofer *et al* (58) não apontam o IBP como fator de risco para a ocorrência de PBE; em análise de coorte retrospectiva que incluiu 607 pacientes submetidos a paracentese em centro terciário, concluíram que a utilização de IBP não esteve associada nem a maior prevalência de PBE à primeira paracentese (*odds ratio* 1.11; IC 95% 0,6-2,06; $p = 0,731$), nem a maior incidência cumulativa de PBE ou outras infecções durante o seguimento (*subdistribution hazard ratio* 1,71; IC95% 0,85-3,44; $p = 0,13$). Corroborando tais achados, Terg *et al* (59), em estudo multicêntrico com 521 cirróticos, dos quais 384 apresentaram ascite, documentaram taxas similares de PBE no grupo de pacientes com maior risco de desenvolver o primeiro episódio de PBE (*Child-Pugh* C, baixa proteína na ascite, plaquetas menor que 98mil/mm³ e / ou bilirrubinas >3,2mg/dL), sendo essa taxa de 79,5 % entre usuários e 78,7% entre não usuários de IBP ($p=0,85$); também não foi encontrada diferença estatisticamente significativa na frequência de PBE de acordo com os diferentes períodos de utilização deste fármaco (26,6% em usuários de IBP por menos de 2 semanas vs 22,8% entre 2 e 4 semanas vs 23,1% mais de 4 semanas); na análise do perfil bacteriano dos pacientes com diagnóstico de PBE e cultura positiva, houve maior frequência de infecção por bactérias gram positivo naqueles sob terapia supressiva ácida (71% vs 58%).

1.4 Outras medidas farmacológicas sem a utilização de antibióticos, frente à PBE

Outra importante classe de medicação que vem sendo objeto de estudo e de diferentes percepções no contexto de alteração de curva de sobrevida nos pacientes com cirrose, é a dos beta-bloqueadores não seletivos (BBNS). Demonstrou-se que

esse fármaco, ao promover a inibição da ligação de catecolaminas aos receptores adrenérgicos β_1 e β_2 , reduz o débito cardíaco e o fluxo sanguíneo portal através da vasoconstrição esplâncnica (60).

Primeiramente utilizados na profilaxia do sangramento de varizes esofágicas (45), outros importantes efeitos benéficos foram observados, como redução no risco de desenvolvimento de ascite e ascite refratária, bem como de síndrome hepatorenal, além de parecer diminuir a incidência da PBE por meio da redução da permeabilidade intestinal (61). Reiberger *et al* descreveram que pacientes com hipertensão portal grave apresentaram aumento de marcadores de permeabilidade gastroduodenal / intestinal e translocação bacteriana quando comparados aos pacientes com gradiente de pressão venosa hepática (HVPG) < 20 mmHg e a utilização de BBNS reduziu a permeabilidade e diminuiu a translocação bacteriana com desempenho final parcialmente independente dos efeitos hemodinâmicos na pressão portal (62).

Metanálise de Senzolo *et al* (63) avaliou três ensaios clínicos randomizados e três estudos retrospectivos em que o papel dos BBNS foi analisado em relação a nenhuma terapia para a prevenção de PBE em cirróticos com ascite, observando-se diferença estatisticamente significativa de 12,1% a favor do propranolol na prevenção da PBE, com número de pacientes necessário tratar (NNT) igual a 8.

Entretanto, observações mais recentes tem questionado o limiar de eficácia e segurança destes fármacos quando empregados em pacientes com cirrose descompensada (64,65). Parece haver um período na história natural da cirrose na qual os beta-bloqueadores atuam sem oferecer riscos; no entanto, com o agravamento da doença, pode advir a instalação de uma disfunção orgânica induzida pelo bloqueio beta-adrenérgico; conforme descrito em análise sistemática na qual se constatou uma redução de risco de ressangramento significativamente menor no grupo de pacientes com ascite (66). Ressalta-se análise retrospectiva com 607 cirróticos submetidos a sua primeira paracentese, em que foram demonstrados alarmantes dados ao evidenciar que os pacientes com diagnóstico de PBE que estavam em uso de beta-bloqueadores apresentaram maior proporção de comprometimento hemodinâmico, maior tempo de hospitalização, maior risco para síndrome hepatorenal e injúria renal aguda, bem como menor sobrevida livre de transplante, concluindo os autores que o desenvolvimento de PBE fecha a janela de oportunidade de tratamento com essa classe de medicamentos (61).

Além dos medicamentos já comentados, estudos ainda em número limitado tem buscado identificar os benefícios da utilização de prebióticos, probióticos e simbióticos, utilizando como embasamento a relação entre a translocação bacteriana e complicações apresentadas pelos cirróticos, como encefalopatia, PBE e HDA por varizes. Entretanto, estudo duplo cego randomizado com 36 pacientes cirróticos que receberam probióticos por um período de 6 meses não mostrou diferença significativa nos parâmetros laboratoriais (67); outro estudo com o mesmo delineamento, que incluiu 110 pacientes com indicação de profilaxia primária ou secundária para PBE, também não mostrou diferença em eficácia ou redução de mortalidade em 6 meses quanto ao acréscimo de cápsulas de probióticos à terapia convencional com norfloxacin (68).

Outra medicação que foi avaliada em coorte com expressivo número de cirróticos são as estatinas; os autores citam como embasamento para sua análise a descrição prévia de que os inibidores da enzima HMGCoA-redutase podem ter ação protetora contra infecções por suas propriedades anti-inflamatórias e imunomoduladoras, e no seguimento de 19.379 cirróticos por um tempo mediano de 1.194 dias, dos quais 12,4% (n= 2.393) dos pacientes desenvolveram infecção grave, sendo 91 casos de PBE, observou-se como resultado final, que usuários de estatinas apresentaram uma taxa 0,67 vezes menor de hospitalizações por infecção em relação aos não-usuários de estatinas (IC 95% 0,47-0,95) (69).

Verbeke *et al* (70) avaliaram o efeito do ácido obeticolico - um agonista do receptor ativado farnesol X (FXR), que atua como regulador da transcrição do metabolismo biliar hepático e intestinal - em um modelo experimental de injúria hepática colestática em ratos, e observaram que após o tratamento com ácido obeticolico, houve normalização da permeabilidade seletiva em íleo e redução significativa na translocação bacteriana, concluindo que em colestase experimental, o agonismo ao FXR melhorou a função da barreira ileal por atenuar a inflamação intestinal, levando à redução da translocação bacteriana e demonstrando, assim, um papel protetor importante do FXR no eixo hepato-intestinal.

Tendo em vista o potencial benefício das medidas profiláticas sem a utilização de antibióticos, e as controvérsias ainda existentes frente ao papel dos IBPs, entendemos oportuna a realização de um estudo para verificar seu real papel na incidência de PBE.

2. JUSTIFICATIVA

Conforme já citado, as importantes taxas de morbimortalidade associadas à PBE, bem como os elevados custos para seu tratamento e os custos secundários às prolongadas internações hospitalares, instigam a necessidade de investigação de fatores predisponentes e fatores que possam reduzir a incidência desta complicação em cirróticos.

Uma vez que o reconhecimento dos fatores de risco associados à PBE pode alterar o prognóstico do paciente com cirrose é fundamental que seja esclarecido o real papel dos IBPs no desenvolvimento da PBE.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo geral

Avaliar a incidência de PBE nos pacientes em acompanhamento ambulatorial em uso de IBP e comparar a incidência deste evento aos pacientes não expostos a tal terapia.

3.2. Objetivo específico

Avaliar as taxas de uso do IBP em pacientes com cirrose e identificar o percentual de uso crônico desta medicação sem justificativa terapêutica definida.

4. REFERÊNCIAS

1. Nader LA, de Mattos AA, Bastos GA. Burden of liver disease in Brazil. *Liver Int* 2014; 34: 844-9.
2. Jalan R, Fernandez J, Wiest R, Schnabl B, Moreau R, Angeli P et al. Bacterial infections in cirrhosis: A position statement based on the EASL Special Conference 2013. *J Hepatol* 2014; 60:1310-1324.
3. Jalan R, Gines P, Olson JC, Mookerjee RP, Moreau R, Garcia-Tsao G, et al. Acute-on-chronic-liver-failure. *J Hepatol* 2012; 57:1336-1348.
4. Moreua R, Jalan R, Gines P, Pavesi M, Durand F, Angeli P et al. Diagnosis, prevalence, and prognosis of acute-on-chronic liver failure (ACLF): results of the EASL-Chronic Liver Failure (CLIF) consortium: CANONIC study. *J Hepatol* 2012; 56: S552-S556.
5. Deschènes M, Villeneuve J. Risk factors for the development of bacterial infections in hospitalized patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2193-2197.
6. Arvaniti V, D'Amico G, Fede G, Manousou P, Tsochatzis E, Pleguezuelo M et al. Infections in patients with cirrhosis increase mortality four-fold and should be used in determining prognosis. *Gastroenterology* 2010; 139: 1246-1256.
7. Mattos AA, Coral GP, Menti E, Valiatti F, Kraemer C. Infecção bacteriana no paciente cirrótico. *Arq Gastroenterol* 2003; 40: 11-15.
8. Bonnel AR, Bunchorntavakul C, Reddy KR. Immune dysfunction and infections in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 727-38.
9. Bellot P, Francés R, Such J. Pathological bacterial translocation in cirrhosis: pathophysiology, diagnosis and clinical implications. *Liver Int* 2013; 33: 31-9.
10. Bellot P, Jara Pérez López N, Martínez Moreno B, Such J. Current problems in the prevention and treatment of infections in patients with cirrhosis. *Gastroenterol Hepatol* 2010; 33: 729-40.
11. Bruns T, Zimmermann HW, Stallmach A. Risk factors and outcome of bacterial infections in cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 2542-54.
12. O'Leary JG, Reddy KR, Wong F, Kamath PS, Patton HM, Biggins SW et al. Long-term use of antibiotics and proton pump inhibitors predict development of infections in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:753-9.

13. Ge PS, Runyon BA. Preventing future infections in cirrhosis: a battle cry for stewardship. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 760-2.
14. Worliceck M, Knebel K, Linde HJ, Moleda L, Schölmerich J, Straub RH *et al.* Splanchnic sympathectomy prevents translocation and spreading of E coli but not S aureus in liver cirrhosis. *Gut* 2010; 59: 1127-34.
15. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol* 2010; 53: 397-417.
16. Wiest R, Krag A, Gerbes A. Spontaneous bacterial peritonitis: recent guidelines and beyond. *Gut* 2012; 61: 297-310.
17. Trikudanathan G, Israel J, Cappa J, O'Sullivan DM . Association between proton pump inhibitors and spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients - a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract* 2011, 65: 674-8.
18. Coral G, Mattos AA, Damo DF, Viégas AC. Prevalência e prognóstico da peritonite bacteriana espontânea. Experiência em pacientes internados em um hospital geral de Porto Alegre, RS, Brasil, (1991-2000). *Arq Gastroenterol* 2002; 39: 158-162.
19. Khan J, Pikkarainen P, Karvonen AL, Makela T, Peraaho H, Pehkonen E, *et al.* Ascites: aetiology, mortality and the prevalence of spontaneous bacterial peritonitis. *Scand J Gastroenterol* 2009; 44:970-974.
20. Garcia-Tsao G, Lee FY, Barden GE, Cartun R, West AB. Bacterial translocation to mesenteric lymph nodes is increased in cirrhotic rats with ascites. *Gastroenterology* 1995;108:1835–1841.
21. Wiest R, Das S, Cadelina G, Garcia-Tsao G, Milstien S, Groszmann RJ. Bacterial translocation in cirrhotic rats stimulates eNOS-derived NO production and impairs mesenteric vascular contractility. *J Clin Invest* 1999; 104: 1223–1233.
22. Cirera I, Bauer TM, Navasa M, Vila J, Grande L, Taura P, *et al.* Bacterial translocation of enteric organisms in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2001; 34: 32–37.
23. Wiest R, Lawson M, Geuking M. Pathological bacterial translocation in liver cirrhosis. *J Hepatol* 2014; 60: 197-209.

24. Casafont Morencos F, de las Heras Castaño G, Martín Ramos L, López Arias MJ, Ledesma F, Pons Romero F. Small bowel bacterial overgrowth in patients with alcoholic cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1996; 4: 552-6.
25. Assimakopoulos SF, Tsamandas AC, Tsiaoussis GI, Karatza E, Triantos C, Vagianos CE et al. Altered intestinal 'tight junctions' expression in patients with liver cirrhosis: a pathogenetic mechanism of intestinal hyperpermeability. *Eur J Clin Invest* 2012; 42: 439–446.
26. Crossley IR, Williams R. Spontaneous bacterial peritonitis. *Gut* 1985; 26:325-31.
27. Runyon BA, American Association for Study of Liver Diseases Practice Guidelines Committee. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Practice Guidelines management of adult patients with ascites due to cirrhosis 2012. *Hepatology* 2013; 57: 1651-3.
28. Fernandez J, Navasa M, Gomez J, Colmenero J, Vila J, Arroyo V et al. Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology* 2002; 35:140-148.
29. Fernández J, Acevedo J, Castro M, Garcia O, de Lope CR, Roca D, et al. Prevalence and risk factors of infections by multiresistant bacteria in cirrhosis: a prospective study. *Hepatology* 2012; 55:1551-61.
30. Sort P, Navasa M, Arroyo V, Aldeguer X, Planas R, Ruizdel-Arbol L, et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 1999; 341: 403-409.
31. Arroyo V, García-Martínez R, Salatella X. Human serum albumin, systemic inflammation, and cirrhosis. *J Hepatol* 2014, 61: 396-407.
32. Salerno F, Navickis RJ, Wilkes MM. Albumin infusion improves outcomes of patients with spontaneous bacterial peritonitis: a meta-analysis of randomized trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11:123–130.
33. Angeli P, Gines P, Wong F, Bernardi M, Boyer TD, Gerbes A, et al. International Club of Ascites. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. *Gut* 2015; 64: 531-7.
34. Fernández J, Navasa M, Planas R, Montoliu S, Monfort D, Soriano G et al. Primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis delays hepatorenal syndrome and improves survival in cirrhosis. *Gastroenterology* 2007; 133:818-24.

35. Baker JW, Deitch EA, Li M, Berg RD, Specian RD. Hemorrhagic shock induces bacterial translocation from the gut. *J Trauma* 1988; 28: 896–906.
36. Sorell WT, Quigley EM, Jin G, Johnson TJ, Rikkers LF. Bacterial translocation in the portal-hypertensive rat: studies in basal conditions and on exposure to hemorrhagic shock. *Gastroenterology* 1993; 104: 1722–1726.
37. Fernandez J, Ruiz d A, Gomez C, Durandez R, Serradilla R, Guarner C et al. Norfloxacin vs ceftriaxone in the prophylaxis of infections in patients with advanced cirrhosis and hemorrhage. *Gastroenterology* 2006;131:1049-56.
38. Hanouneh MA, Hanouneh IA, Hashash JG, Law R, Esfeh JM, Lopez R et al. The role of rifaximin in the primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis in patients with liver cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 2012; 46: 709-715.
39. Vlachogiannakos J, Viazis N, Vasianopoulou P, Vafiadis I, Karamanolis DG, Ladas SD. Long-term administration of rifaximin improves the prognosis of patients with decompensated alcoholic cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 450-5.
40. Lutz P, Parcina M, Bekeredjian-Ding I, Nischalke HD, Nattermann J, Sauerbruch T, et al. Impact of rifaximin on the frequency and characteristics of spontaneous bacterial peritonitis in patients with liver cirrhosis and ascites. *PLoS One* 2014; 9(4):e93909.
41. Johnson DA, Oldfield EC. Reported side effects and complications of long-term proton pump inhibitor use: dissecting the evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 458-64.
42. Rothe J, Fought AJ, Fareeduddin A, Toto E, Boris L, Kahrilas PJ, Pandolfino JE. Many patients continue using proton pump inhibitors after negative results from tests for reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 620-5.
43. Chavez-Tapia NC, Tellez-Avila FI, Garcia-Leiva J, Valdovinos MA. Use and overuse of proton pump inhibitors in cirrhotic patients. *Med Sci Monit* 2008; 14: CR 468-72.
44. Kalaitzakis E, Björnsson E. Inadequate use of proton-pump inhibitors in patients with liver cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 20: 512-8.
45. Bittencourt PL, Farias AQ, Strauss E, Mattos AA e Membros do Painel do 1º Consenso Brasileiro de Hemorragia Digestiva Alta Varicosa da Sociedade Brasileira de Hepatologia. Hemorragia Digestiva Alta Varicosa: Relatório do 1º Consenso da Sociedade Brasileira de Hepatologia. *Arq Gastroenterol* 2010; 47: 202-16.

46. Bajaj JS, Cox IJ, Betrapally NS, Heuman DM, Schubert ML, Ratneswaran M, *et al.* Systems biology analysis of omeprazole therapy in cirrhosis demonstrates significant shifts in gut microbiota composition and function. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2014; 307: G951-7.
47. Lo WK, Chan WW. Proton pump inhibitor use and the risk of small intestinal bacterial overgrowth: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11:483-90.
48. Campbell MS, Obstein K, Reddy KR, Yang YX. Association between Proton Pump Inhibitor Use and Spontaneous Bacterial Peritonitis. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 394-398.
49. Bajaj JS, Zadvornova Y, Heuman DM, Hafeezullah M, Hoffmann RG, Sanyal AJ, *et al.* Association of proton pump inhibitor therapy with spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients with ascites. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 1130-1134.
50. Choi EJ, Lee HJ, Kim KO, Lee SH, Eun JR, Jang BI, *et al.* Association between acid suppressive therapy and spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients with ascites. *Scand J Gastroenterol* 2011; 46: 616-620.
51. Goel G, Deshpande A, Lopez R, Hall GS, van Duin D, Carey WD. Increased rate of spontaneous bacterial peritonitis among cirrhotic patients receiving pharmacologic acid suppression. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 422-427.
52. de Vos M, De Vroey B, Garcia BG, Roy C, Kidd F, Henrion J, *et al.* Role of proton pump inhibitors in the occurrence and the prognosis of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients with ascites. *Liver Int* 2013; 33: 1316-23.
53. Ratelle M, Beaudoin A, Perreault S, Villeneuve J, Tremblay L. Association between proton pump inhibitor use and spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients with ascites. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2014; 28: 330-334.
54. Kwon JH, Koh SJ, Kim W, Jung YJ, Kim JW, Kim BG *et al.* Mortality associated with proton pump inhibitors in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29: 775–781.
55. Deshpande A, Pasupuleti V, Thota P, Pant C, Mapara S, Hassan S, *et al.* Acid-suppressive therapy is associated with spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients: A meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 235-42.
56. Bauer TM, Steinbrückener B, Brinkmann FE, Ditzen AK, Schwacha H, Aponte JJ *et al.* Small intestinal bacterial overgrowth in patients with cirrhosis: prevalence and

relation with spontaneous bacterial peritonitis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2962-2967.

57. Bajaj JS, Ratliff SM, Heuman DM, Lapane KL. Proton pump inhibitors are associated with a high rate of serious infections in veterans with decompensated cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36: 866–874.

58. Mandorfer M, Bota S, Schwabl P, Bucsics T, Pfisterer N, Summereder C, *et al.* Proton pump inhibitor intake neither predisposes to spontaneous bacterial peritonitis or other infections nor increases mortality in patients with cirrhosis and ascites. *PLoS One* 2014; 9: e110503.

59. Terg R, Casciato P, Garbe C, Cartier M, Stieben T, Mendizabal M, *et al.* Proton pump inhibitor therapy does not increase the incidence of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: a multicenter prospective study. *J Hepatol* 2015; 62: 1056-60.

60. Ge PS, Runyon BA. The changing role of beta-blocker therapy in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2014; 60: 643–653.

61. Mandorfer M, Bota S, Schwabl P, Bucsics T, Pfisterer N, Kruzik M, *et al.* Nonselective β blockers increase risk for hepatorenal syndrome and death in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 2014; 146: 1680-90.

62. Reiberger T, Ferlitsch A, Payer BA, Mandorfer M, Heinisch BB, Hayden H, *et al.* Nonselective betablocker therapy decreases intestinal permeability and serum levels of LBP and IL-6 in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2013; 58: 911-21.

63. Senzolo M, Cholongitas E, Burra P, Leandro G, Thalheimer U, Patch D, *et al.* Beta-blockers protect against spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients: a meta-analysis. *Liver Int* 2009; 29:1189-93.

64. Serste T, Melot C, Francoz C, Durand F, Rautou PE, Valla D, *et al.* Deleterious effects of beta-blockers on survival in patients with cirrhosis and refractory ascites. *Hepatology* 2010; 52:1017–1022.

65. Krag A, Wiest R, Albillos A, Gluud LL. The window hypothesis: haemodynamic and non-haemodynamic effects of betablockers improve survival of patients with cirrhosis during a window in the disease. *Gut* 2012; 61: 967–969.

66. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol* 2006; 44: 217–231.

67. Pereg D, Kotliroff A, Gadoth N, Hadary R, Lishner M, Kitay-Cohen Y. Probiotics for patients with compensated liver cirrhosis: a double-blind placebo-controlled study. *Nutrition* 2011; 27: 177-81.
68. Pande C, Kumar A, Sarin SK. Addition of probiotics to norfloxacin does not improve efficacy in the prevention of spontaneous bacterial peritonitis: a double-blind placebo-controlled randomized-controlled trial. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012; 24: 831-9.
69. Motzkus-Feagans C, Pakyz AL, Ratliff SM, Bajaj JS, Lapane KL. Statin use and infections in veterans with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 611-8.
70. Verbeke L, Farre R, Verbinnen B, Covens K, Vanuytsel T, Verhaegen J. The FXR agonist obeticholic acid prevents gut barrier dysfunction and bacterial translocation in cholestatic rats. *Am J Pathol* 2015, 185: 409-19.

5. ARTIGO

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

Inibidores de bomba de prótons e peritonite bacteriana espontânea: uma indesejável associação?

Suelen Aparecida da Silva Miozzo¹, Angelo Alves de Mattos², Jorge Alberto John¹, Marcelo Campos Appel da Silva¹, Isabella de Azevedo Dossin³

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

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

3 Acadêmico de Medicina da UFCSPA.

Dados para correspondência:

Suelen Aparecida da Silva Miozzo

Rua Professor Freitas Cabral, 370/1104. CEP 90690-130. Porto Alegre / RS.

Telefone: (55 51) 9124-4389

Email: suelenzz@yahoo.com.br

RESUMO

Introdução: As infecções bacterianas representam frequente causa de óbito em pacientes com cirrose. A peritonite bacteriana espontânea (PBE) representa a infecção mais característica nesse grupo de pacientes e portanto, é fundamental identificar possíveis fatores de risco para esta complicação. **Objetivos:** Tendo em vista haver discussões sobre a relação da PBE com o uso dos inibidores de bomba de prótons (IBPs), o objetivo presente artigo é comparar a incidência de PBE nos pacientes em uso ou não dos IBPs. **Métodos:** Foi realizado um estudo do tipo coorte histórica, com delineamento prospectivo, sendo incluídos pacientes com cirrose em acompanhamento em um ambulatório de um hospital terciário do sul do Brasil. **Resultados:** Da casuística total de 738 pacientes com cirrose, 156 preencheram critérios de exclusão e dos 582 seguidos, a média de idade foi de $53,6 \pm 12$ anos, 58,2% eram do sexo masculino, sendo o vírus da hepatite C (36,2%) e o uso abusivo de álcool (25,6%) as principais etiologias da cirrose. O tempo mediano de seguimento ambulatorial foi de 5 anos. Dentre os 258 pacientes seguidos com ascite, 151 usavam terapia antissecretora ácida, dos quais 34 apresentaram PBE (22,5%) e houve 23 casos em 107 não usuários de IBPs (21,5%) (HR 1,44; IC95% 0,85-2,47; $p=0,176$). **Conclusão:** Na presente coorte, não se observou diferença estatisticamente significativa na incidência cumulativa de PBE entre usuários e não usuários de IBPs.

Palavras-chave: inibidor de bomba de prótons, cirrose, peritonite bacteriana espontânea.

ABSTRACT

Introduction: Bacterial infections represent common cause of death in patients with cirrhosis. Spontaneous bacterial peritonitis (SBP) is the most characteristic infection in this group of patients and therefore it is essential to identify possible risk factors for this complication. **Objectives:** Considering the discussions about the relationship of SBP with the use of proton pump inhibitors (PPIs), the purpose of this article is to

compare the incidence of SBP in patients using or not of PPIs. **Methods:** We conducted a historical cohort study, with prospective design and included follow-up in patients with cirrhosis at an outpatient clinic of a tertiary hospital in southern Brazil. **Results:** Of the total sample of 738 patients with cirrhosis, 156 met exclusion criteria and 582 followed, the average age was 53.6 ± 12 years, 58.2% were male, and the hepatitis C virus (36.2%) and alcohol abuse (25.6%) the main causes of cirrhosis. Outpatient median follow-up time was 5 years. Among the 258 patients followed with ascites, 151 used antisecretory therapy, of which 34 had SBP (22.5%) and there were 23 cases in 107 non-users (21.5%) (HR 1.44; 95% CI 0.85 to 2.47; $p = 0.176$). **Conclusion:** In this cohort, there was no statistically significant difference in the cumulative incidence of SBP between users and nonusers of PPIs.

Key words: Proton pump inhibitors, cirrhosis, spontaneous bacterial peritonitis.

1. Introdução

Quando analisada a mortalidade nos pacientes com cirrose, observa-se que as infecções bacterianas representam frequente causa de óbito, com relatos de maior incidência e maior gravidade em cirróticos do que na população em geral (1). Dados evidenciam as infecções bacterianas em cirróticos como causa de óbito em até 25% dos casos (2). A infecção leva a um aumento de cerca de 4 vezes na mortalidade, relatando-se cerca de 30% de mortes no primeiro mês após a infecção (3). Em estudo realizado em nosso meio, ao se avaliar 541 internações hospitalares consecutivas em pacientes com cirrose, observou-se infecção em 25% dos casos, sendo as mais frequentes: infecção do trato urinário, peritonite bacteriana espontânea (PBE), infecção respiratória e infecções de pele. A mortalidade nos pacientes infectados foi também quatro vezes maior do que naqueles sem infecção (4). Além disso, as infecções podem funcionar como um gatilho para outras complicações que também resultam em elevação da morbimortalidade e são típicas nos pacientes com cirrose, como hemorragia gastrointestinal, encefalopatia hepática e insuficiência renal, e podem ainda ser fator precipitante da *acute-on-chronic-liver-failure* (5,6).

A PBE representa a infecção mais característica dos pacientes com cirrose e necessita de reconhecimento e tratamento imediatos, com o intuito de reduzir a morbimortalidade associada ao seu diagnóstico.

Na fisiopatologia das infecções bacterianas em pacientes com cirrose, a translocação bacteriana tem sido descrita como o principal mecanismo para o desenvolvimento da PBE. Cabe ressaltar que o supercrescimento bacteriano no intestino possui potencial para favorecer a translocação bacteriana (7,8). Sendo assim, os inibidores de bomba de prótons (IBPs), ao promoverem supressão ácida crônica, favoreceriam a colonização bacteriana gástrica e duodenal, podendo induzir o supercrescimento bacteriano no intestino delgado e com isso, favorecer uma maior incidência de PBE (9).

Ao avaliarem fatores de risco para a PBE, alguns estudos observacionais sugeriram o papel do uso de IBPs (10,11,12). Apesar de estudos retrospectivos (13-19) e metanálises (20,21) apontarem que os IBPs podem aumentar a incidência de PBE, Mandofer *et al* (22) e Terg *et al* (23) em publicações recentes não evidenciaram tal relação, mantendo-se a discussão sobre o real papel da terapia

supressiva ácida no desenvolvimento dessa infecção.

Uma vez que o reconhecimento dos fatores de risco associados à PBE pode alterar o prognóstico do paciente com cirrose é fundamental que seja esclarecido o real papel dos IBPs no desenvolvimento desta infecção. Este estudo tem como objetivo avaliar uma coorte de pacientes com cirrose e avaliar a relação dos IBPs com a incidência da PBE.

2. Pacientes e Métodos

Este estudo é do tipo coorte histórica, com delineamento prospectivo. A população selecionada inclui todos os pacientes com diagnóstico de cirrose, em acompanhamento no ambulatório de Hipertensão Portal do Hospital Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (ISCOMPA), um hospital terciário do sul do Brasil, no período entre março de 2005 e março de 2014.

O diagnóstico de cirrose foi confirmado por dados clínicos, laboratoriais, de imagem, endoscópicos ou através de exame histológico. Todos os pacientes deveriam ter um seguimento ambulatorial mínimo de um ano. Foram revisados os prontuários, determinando-se as características das variáveis estudadas e seus desfechos predeterminados ao longo do período estipulado. As variáveis analisadas foram: idade, sexo, etiologia da doença hepática, classificações de *Child-Pugh-Turcotte* (CTP) (24) e *Model for End-Stage Liver Disease* (MELD) (25), comorbidades, uso de medicações contínuas, internações hospitalares, complicações como ascite, PBE, hemorragia digestiva alta, além dos níveis séricos de albumina, creatinina, bilirrubinas, plaquetas e medida do tempo de protrombina.

Foram excluídos pacientes sem a confirmação do diagnóstico de cirrose, com co-infecção com vírus da imunodeficiência humana (VIH), aqueles com diagnóstico, quando no primeiro atendimento de carcinoma hepatocelular (CHC) avançado, ou seja, que extrapolasse os critérios de Milão (26) e os com seguimento inferior a um ano ou com dados incompletos no prontuário. Além disso, dentre os pacientes com ascite, excluíram-se aqueles que já haviam apresentado diagnóstico de PBE previamente à primeira consulta, por estarem realizando profilaxia secundária.

Considerou-se o IBP como de uso contínuo quando sua utilização era de pelo menos 3 meses. A partir dos dados do prontuário foi avaliada também a indicação do uso deste fármaco.

Foi considerado como desfecho primário a ocorrência de PBE, cujo critério diagnóstico foi o de uma contagem celular igual ou acima de 250 polimorfonucleares/mm³ no líquido de ascite, sem evidência de uma fonte de infecção intra-abdominal cirurgicamente tratável (7).

O estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital ISCMPA, conforme protocolo número 3675/11.

Dados contínuos foram descritos por média e desvio padrão ou por mediana e amplitude interquartil quando os pressupostos da distribuição gaussiana não foram atingidos. Dados categóricos foram apresentados por contagens e percentuais. Para comparações entre médias utilizamos o teste t de Student ou o teste U de Mann-Whitney para medianas. Dados categóricos foram comparados pelo teste do qui-quadrado ou pelo teste exato de Fisher. A incidência de PBE durante o período de seguimento foi estimada pelo método de Kaplan-Meier (KM). A comparação das curvas KM entre usuários de IBP versus não-usuários foi realizada pelo teste de *log-rank*. A magnitude da associação entre o uso do IBP e a ocorrência de PBE foi expressa pelo *hazard ratio* (HR) com seu intervalo de confiança de 95% calculado em um modelo de azares proporcionais de Cox ajustando-se para a classificação de *Child-Pugh-Turcotte*, o escore *MELD* e a ocorrência de hemorragia digestiva alta. Os dados foram processados e analisados com o auxílio do programa SPSS versão 22.0 e o nível de significância adotado no estudo foi de $\alpha=0,05$.

3. Resultados

Da casuística total de 738 pacientes, 156 destes foram excluídos: 14 pacientes com VIH, 88 por não confirmação do diagnóstico de cirrose ou perda de seguimento e 54 por dados incompletos.

A média de idade dos 582 pacientes avaliados foi de $53,6 \pm 12$ anos, 58,2% dos quais eram do sexo masculino, sendo o vírus da hepatite C (36,2%) e o uso abusivo de álcool (25,6%) as principais etiologias da cirrose. O tempo mediano de seguimento ambulatorial foi de 5 anos.

Foi detectada a presença de ascite em 299 pacientes (51,4%). Excluíram-se 19 cirróticos que já tinham apresentado diagnóstico prévio de PBE e estavam realizando profilaxia secundária, e 22 por dados insuficientes sobre o uso de IBP. Desta forma a coorte seguida totalizou 258 pacientes. Destes, 151 pacientes

utilizavam IBP e 107 não faziam uso de tal medicação. O tempo mediano de seguimento dos pacientes submetidos à terapia com IBP foi de 27 meses, e dos pacientes que não usavam IBPs foi 32 de meses.

Os dados demográficos, clínicos e laboratoriais da população estratificada entre usuários e não de IBP são apresentados na tabela 1, não havendo diferença significativa entre os grupos.

Dentre o grupo de 151 pacientes sob terapia antissecretora, 34 apresentaram PBE (22,5%) versus 23 casos em 107 não usuários de IBP (21,5%), não havendo diferença estatística na incidência cumulativa de PBE (HR 1,44; IC95% 0,85-2,47; $p=0,176$) (figura 1).

Na análise univariável foram avaliados fatores de risco relacionados ao desenvolvimento de PBE, sendo constatada relação com significância estatística entre a gravidade da doença hepática segundo a classificação de *Child* e a ocorrência de PBE. Na análise multivariável, confirmou-se que somente a classificação de *Child* se comportou como uma variável independente influenciando a ocorrência da PBE, sendo encontrado em pacientes Child B e Child C um risco de ocorrência desse evento maior que 2 e 3 vezes, respectivamente, em relação ao Child A (HR 2,16; IC95% 1,14-4,09; $p=0,018$ em cirróticos Child B e HR 3,77; IC95% 1,66-8,59; $p=0,002$ em cirróticos Child C) (tabela 2).

Avaliando-se as taxas de sobrevida aos 60 meses, não houve diferença significativa entre o grupo de usuários de IBP e não usuários, independentemente da ocorrência de PBE (58,4% versus 62,7% respectivamente $p=0,66$). Para pacientes que tiveram PBE, a taxa de sobrevida aos 60 meses foi de 55,1%, e naqueles sem esta complicação, essa taxa foi de 61,7% ($p=0,34$).

Considerando-se os 151 pacientes em uso de IBP, 19 pacientes apresentavam diagnóstico de úlcera péptica (12,7%), 20 apresentavam doença do refluxo gastroesofágico (13,2%) e 17 faziam uso de IBP por dispepsia (11,3%), sendo que 98 pacientes (65%) não tinham registro de indicação formal para uso dessa medicação.

4. Discussão

Tendo em vista a importância da PBE no contexto das hepatopatias é fundamental que sejam identificados possíveis fatores de risco para esta infecção. Dentre esses fatores, mais recentemente tem sido discutido a participação dos IBPs.

A função de defesa do hospedeiro contra patógenos entéricos, atribuída à acidez gástrica, fornece substrato para o questionamento sobre a influência da supressão ácida no desenvolvimento de infecções secundárias ao aumento da população de bactérias no trato gastrointestinal. Assim como na fisiopatologia de outras infecções bacterianas em pacientes com cirrose, a translocação bacteriana participa da gênese da PBE e tem sido descrita como o principal mecanismo para seu desenvolvimento (27-29). A maior prevalência de supercrescimento bacteriano e dismotilidade intestinal em pacientes com PBE quando comparados a cirróticos sem PBE reforça o papel da flora intestinal na patogênese desta infecção (30). Estudo prospectivo com 70 pacientes cirróticos, que utilizou a cultura quantitativa de secreção jejunal, confirmou a associação de supercrescimento bacteriano com a terapia supressiva ácida ($p=0,01$) e com hipocloridria ($p < 0,001$), embora não tenha se observado uma associação significativa entre a ocorrência de PBE e supercrescimento bacteriano ou terapia supressiva ácida (8).

O presente estudo descreve uma coorte, cujo seguimento permitiu estimar a incidência de PBE em pacientes que estavam ou não em uso de terapia com IBP não tendo demonstrado relação entre o uso de IBP e a incidência de PBE. Por outro lado, constatou-se que o grau de disfunção hepática representado pela classificação de *Child*, guardou forte relação com a incidência de PBE, com um aumento do risco em mais de 3 vezes nos pacientes com maior comprometimento hepático tal como descrito por outros estudos (22,31); hipótese reforçada por observações prévias de que o grau de disfunção hepática guarda relação com um aumento da translocação bacteriana (32,33).

Apesar de estudos sugerirem a associação dos IBPs causando maior frequência de PBE, ressalta-se que alguns não alcançaram significância estatística para tal relação (8,13) ou não comprovaram a associação após análise multivariada (17). É importante enfatizar que os estudos que relacionam a utilização de terapia antissecretora com uma maior frequência de PBE são, em sua maioria, retrospectivos do tipo caso-controle (13-19,34).

Bajaj *et al* (34) não encontraram diferença significativa entre o uso de IBPs e a taxa de infecções graves (HR 1,08; IC95% 0,90-1,30) ou infecções relacionadas a

terapia supressiva ácida (HR 1,22; IC95% 0,97-1,52), obtendo significância estatística apenas quando analisa essa relação de acordo com o tempo de uso do IBP. Chama atenção o fato de o estudo não descrever o perfil de gravidade da hepatopatia entre os grupos avaliados.

Recente publicação reafirma a relação entre IBPs e PBE, ao descrever uma coorte de 1.554 cirróticos com ascite, sendo 90 casos de PBE entre 512 usuários de IBP (10,6%) e 146 casos de PBE entre 1.042 não usuários (5,8%), com maior taxa de incidência anual de PBE naqueles em uso da medicação (HR 1,396; IC 95% 1,057-1,843; p 0,019) (35).

No que se relaciona à influência da terapia supressiva ácida no desenvolvimento da PBE, alguns trabalhos descrevem diferentes resultados quando avaliam em separado usuários de IBP e usuários de antagonistas de receptores de histamina 2 (ARH2) (15,21,34), não sendo demonstrada influência desta última classe de medicamentos no surgimento da PBE. Discute-se se essas diferenças são secundárias ao maior efeito de supressão ácida e maior atraso do esvaziamento gástrico dos IBPs (36,37), ou seria essa uma evidência que enfraquece a suposição de que os efeitos da terapia antiácida agem como fator de risco independente para o desenvolvimento de PBE.

Metanálises (20,21) realizadas para avaliar a associação entre terapia supressiva ácida e a ocorrência de PBE confirmam essa relação. A primeira metanálise publicada (20), proveniente de estudos caso-controle, retrospectivos, de pacientes em regime hospitalar, descreveu 772 cirróticos, em uso de IBP, com OR 2,77; IC95% 1,82-4,23. A segunda metanálise (21) incluiu 3.815 pacientes com cirrose e mostrou risco significativamente maior de PBE em usuários de IBP em relação aos não usuários (OR 3,15; IC95% 2,09-4,74; $p < 0,00001$); entretanto essa publicação descreve estudos em sua maioria retrospectivos, do tipo caso-controle, que incluíram pacientes em regime hospitalar, apresentando outras limitações como a falta de informações sobre dose e tempo de uso de IBPs e de ARH2.

À semelhança dos resultados aqui apresentados, van Vlerken *et al* (31), em análise prospectiva de pacientes com cirrose em seguimento ambulatorial não comprovaram influência dos IBPs na ocorrência de infecção bacteriana (HR 1,2; IC95% 0,5-3,0; p 0,72), embora o número de casos de PBE tenha sido pequeno. Mais recentemente, Mandofer *et al* (22) em análise de coorte retrospectiva que incluiu 607 pacientes submetidos a paracentese também não apontaram os IBPs

como fator de risco para a ocorrência de PBE. Corroborando tais achados, Terg *et al* (23), em estudo multicêntrico com 521 cirróticos, documentaram taxas similares de PBE entre pacientes sob maior risco de tal infecção, sendo 79,5% em usuários e 78,7% em não usuários de IBP.

Um aspecto que deve ser ressaltado é a alta prevalência do uso de IBP (58%) em pacientes com cirrose na coorte seguida, sendo que dentre esses pacientes, 65% não tinham indicação formal para seu uso. Dados semelhantes foram descritos em outros estudos, citando-se valores tão altos quanto 86% de usuários de IBP na população estudada (22) e valores de até 63% de uso sem indicação adequada (16,19,23,31,38-40). Os IBPs têm sido utilizados como prevenção do refluxo gastroesofágico que poderia piorar a inflamação e a ulceração esofágica após ligadura elástica e escleroterapia em pacientes cirróticos; no entanto, tal prática é questionada (39-41).

Diante das evidências publicadas, que apontam a utilização dos IBPs no pacientes com cirrose como fator de risco para a ocorrência de PBE, o presente estudo avaliou de maneira prospectiva uma coorte de pacientes em seguimento ambulatorial e não demonstrou aumento da incidência de PBE com o uso de tal terapia. Além disso, constatou, à semelhança do descrito na literatura atual, elevado percentual de uso crônico desta medicação sem justificativa terapêutica definida, ressaltando-se com isso a necessidade de criteriosa avaliação da prescrição dos IBPs.

Referências

1. Jalan R, Fernandez J, Wiest R, Schnabl B, Moreau R, Angeli P *et al.* Bacterial infections in cirrhosis: A position statement based on the EASL Special Conference 2013. *J Hepatol* 2014; 60: 1310-24.
2. Deschênes M, Villeneuve JP. Risk factors for the development of bacterial infections in hospitalized patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2193-7.
3. Arvaniti V, D'Amico G, Fede G, Manousou P, Tsochatzis E, Pleguezuelo M *et al.* Infections in patients with cirrhosis increase mortality four-fold and should be used in determining prognosis. *Gastroenterology* 2010; 139: 1246-56.
4. Mattos AA, Coral GP, Menti E, Valiatti F, Kraemer C. Infecção bacteriana no paciente cirrótico. *Arq Gastroenterol* 2003; 40: 11-15.
5. Olson JC, Kamath PS. Acute-on-chronic-liver-failure: concept, natural history, and prognosis. *Curr Opin Crit Care* 2011; 17: 165-9.
6. Moreau R, Jalan R, Gines P, Pavesi M, Angeli P, Cordoba J *et al.* Acute-on-chronic-liver-failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology* 2013; 144: 1426-37.
7. Wiest R, Lawson M, Geuking M. Pathological bacterial translocation in liver cirrhosis. *J Hepatol* 2014; 60: 197-209.
8. Bauer TM, Steinbrückener B, Brinkmann FE, Ditzgen AK, Schwacha H, Aponte JJ, *et al.* Small intestinal bacterial overgrowth in patients with cirrhosis: prevalence and relation with spontaneous bacterial peritonitis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2962-7.
9. Lo WK, Chan WW. Proton pump inhibitor use and the risk of small intestinal bacterial overgrowth: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 483-90.
10. Compare D, Pica L, Rocco A, De Giorgi F, Cuomo R, Samelli G, *et al.* Effect of long term PPI treatment on producing bowel symptoms and SIBO. *Eur J Clin Invest* 2011; 41: 380-6.
11. Lombardo L, Foti M, Ruggia O, Chiecchio A. Increased incidence of small intestinal bacterial overgrowth during proton pump inhibitor therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 504-8.
12. Fried M, Siegrist H, Frei R, Froehlich F, Duroux P, Thorens J, *et al.* Duodenal bacterial overgrowth during treatment in outpatients with omeprazole. *Gut* 1994; 35: 23-6.

13. Campbell MS, Obstein K, Reddy KR, Yang YX. Association between proton pump inhibitor use and spontaneous bacterial peritonitis. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 394-8.
14. Bajaj JS, Zadvornova Y, Heuman DM, Hafeezullah M, Hoffmann RG, Sanyal AJ, *et al.* Association of proton pump inhibitor therapy with spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients with ascites. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 1130-4.
15. Choi EJ, Lee HJ, Kim KO, Lee SH, Eun JR, Jang BI, *et al.* Association between acid suppressive therapy and spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients with ascites. *Scand J Gastroenterol* 2011; 46: 616-20.
16. Goel G, Deshpande A, Lopez R, Hall GS, van Duin D, Carey WD. Increased rate of spontaneous bacterial peritonitis among cirrhotic patients receiving pharmacologic acid suppression. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 422-7.
17. de Vos M, De Vroey B, Garcia BG, Roy C, Kidd F, Henrion J, *et al.* Role of proton pump inhibitors in the occurrence and the prognosis of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients with ascites. *Liver Int* 2013; 33: 1316-23.
18. Ratelle M, Perreault S, Villeneuve J, Tremblay L. Association between proton pump inhibitor use and spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients with ascites. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2014; 28: 330-4.
19. Kwon JH, Koh SJ, Kim W, Jung YJ, Kim JW, Kim BG, *et al.* Mortality associated with proton pump inhibitors in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29: 775–81.
20. Trikudanathan G, Israel J, Cappa J, O'Sullivan DM . Association between proton pump inhibitors and spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients - a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract* 2011, 65: 674-8.
21. Deshpande A, Pasupuleti V, Thota P, Pant C, Mapara S, Hassan S, *et al.* Acid-suppressive therapy is associated with spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients: A meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 235-42.
22. Mandorfer M, Bota S, Schwabl P, Bucsics T, Pfisterer N, Summereder C, *et al.* Proton pump inhibitor intake neither predisposes to spontaneous bacterial peritonitis or other infections nor increases mortality in patients with cirrhosis and ascites. *PLoS One*. 2014; 9: e110503.
23. Terg R, Casciato P, Garbe C, Cartier M, Stieben T, Mendizabal M, *et al.* Proton pump inhibitor therapy does not increase the incidence of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: a multicenter prospective study. *J Hepatol* 2015; 62: 1056-60.

24. Child, CG, Turcotte, JG. Surgery and portal hypertension. *Major Probl Clin Surg* 1964; 1: 1-85.
25. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, *et al.* Model for endstage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* 2003; 124: 91-6.
26. Prieto M, Robles R, Navasa M, Xiol X, Sousa JM, González *et al.* A consensus document of the Spanish Society of Liver Transplantation. *Gastroenterol Hepatol* 2008; 31: 82-91.
27. Chesta J, Silva M, Thompson L, del Canto E, Defilippi C. Bacterial overgrowth in small intestine in patients with liver cirrhosis. *Rev Med Chil* 1991; 119: 626–32.
28. Bauer TM, Schwacha H, Steinbrückner B, Brinkmann FE, Ditzen AK, Aponte JJ, *et al.* Small intestinal bacterial overgrowth in human cirrhosis is associated with systemic endotoxemia. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2364–70.
29. Pardo A, Bartoli R, Lorenzo-Zuniga V, Planas R, Vinado B, Riba J, *et al.* Effect of cisapride on intestinal bacterial overgrowth and bacterial translocation in cirrhosis. *Hepatology* 2000; 31: 858–63.
30. Chang CS, Chen GH, Lien HC, Yeh HZ. Small intestine dysmotility and bacterial overgrowth in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 1998; 28: 1187–90.
31. van Vlerken LG, Huisman EJ, van Hoek B, Renooij W, Rooij FWM, Siersema PD, *et al.* Bacterial infections in cirrhosis: role of proton pump inhibitors and intestinal permeability. *Eur J Clin Invest* 2012; 42: 760-7.
32. Cirera I, Bauer TM, Navasa M, Vila J, Grande L, Taura P, *et al.* Bacterial translocation of enteric organisms in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2001; 34: 32–37.
33. Wiest R, Lawson M, Geuking M. Pathological bacterial translocation in liver cirrhosis. *J Hepatol* 2014; 60: 197-209.
34. Bajaj JS, Ratliff SM, Heuman DM, Lapane KL. Proton pump inhibitors are associated with a high rate of serious infections in veterans with decompensated cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36: 866–74.
35. Min YW, Lim KS, Min BH, Gwak GY, Paik YH, Choi MS, *et al.* Proton pump inhibitor use significantly increases the risk of spontaneous bacterial peritonitis in 1965 patients with cirrhosis and ascites: a propensity score matched cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40: 695-704.

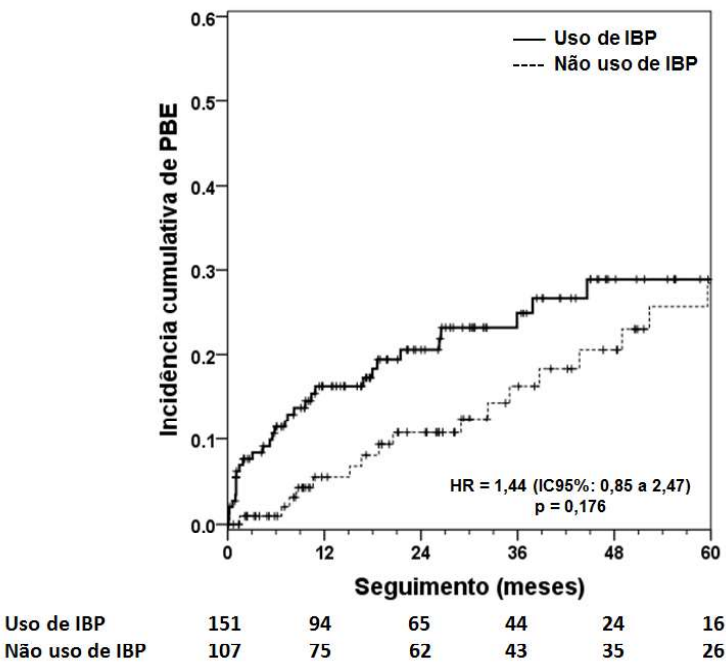
36. Thorens J, Froehlich F, Schwizer W, Saraga E, Bille J, Gyr K, *et al.* Bacterial overgrowth during treatment with omeprazole compared with cimetidine. *Gut* 1996; 39: 54–9.
37. Takahashi Y, Amano Y, Yuki T, Ose T, Miyake T, Kushiyama Y, *et al.* Influence of acid suppressants on gastric emptying: Cross–over analysis in healthy volunteers. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21: 1664–8.
38. Gawron AJ, Rothe J, Fought AJ, Fareeduddin A, Toto E, Boris L, *et al.* Many patients continue using proton pump inhibitors after negative results from tests for reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 620-5.
39. Chavez-Tapia NC, Tellez-Avila FI, Garcia-Leiva J, Valdovinos MA. Use and overuse of proton pump inhibitors in cirrhotic patients. *Med Sci Monit* 2008; 14: 468-72.
40. Kalaitzakis E, Björnsson E. Inadequate use of proton-pump inhibitors in patients with liver cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 20: 512-8.
41. Bittencourt PL, Farias AQ, Strauss E, Mattos AA e Membros do Painel do 1º Consenso Brasileiro de Hemorragia Digestiva Alta Varicosa da Sociedade Brasileira de Hepatologia. Hemorragia Digestiva Alta Varicosa: Relatório do 1º Consenso da Sociedade Brasileira de Hepatologia. *Arq Gastroenterol* 2010; 47: 202-16.

Tabela 1 – Características básicas dos pacientes estudados classificados segundo o uso de inibidor da bomba de prótons.

Característica	Uso de IBP		p
	Sim	Não	
	n = 151	n = 107	
Idade, anos	54,7±11,2	53,1±11,3	0,26 ^a
Sexo masculino (%)	63,3%	62,6%	>0,99 ^b
Etiologia da doença hepática (%)			0,53 ^b
VHC	34,5%	34,0%	
Álcool	27,0%	34,9%	
Álcool + VHC	24,3%	19,8%	
Outra	14,2%	11,3%	
Plaquetas, x10 ³ /mm ³	126±81	112±56	0,13 ^a
Creatinina, mg/dL	1,07±0,69	0,97±0,27	0,15 ^a
Albumina, g/dL	3,4±0,6	3,3±0,6	0,70 ^a
Bilirrubina total, mg/dL	1,30 (0,80 a 2,60)	1,40 (0,90 a 2,60)	0,59 ^c
Protrombina, INR	1,34±0,29	1,41±0,26	0,24 ^a
Classificação Child-Pugh (%)			0,37 ^b
A	42,4%	36,4%	
B	42,4%	51,4%	
C	15,2%	12,1%	
Escore MELD	12,5±3,9	12,7±3,8	0,71 ^a
Hemorragia digestiva alta (%)	21,9%	18,7%	0,64 ^b

Legenda: Os dados são apresentados como média±desvio-padrão, mediana (amplitude interquartil: percentil 25 a percentil 75) ou contagens (%). MELD: *Model for end-stage liver disease*; [a]: teste t de Student, [b]: teste exato de Fisher, [c]: teste U de Mann-Whitney.

Figura 1 – Curvas de Kaplan-Meier representando a incidência cumulativa de eventos de peritonite bacteriana espontânea em pacientes com ascite que fazem ou não uso de inibidor de bomba de prótons.



PBE: peritonite bacteriana espontânea, IBP: inibidor de bomba de prótons.

Tabela 2 - Fatores selecionados e sua relação com a ocorrência de peritonite bacteriana espontânea

Característica	n	Eventos nº (%)	Análise Bivariada		Análise Multivariável	
			HR (IC95%)	p	HR (IC95%)	p
IBP						
uso	151	34 (22,5)	1,44 (0,85 a 2,47)	0,176	1,50 (0,87 a 2,58)	0,142
não uso	107	23 (21,5)	1		1	
Child						
A	103	15 (26,3)	1		1	
B	119	30 (52,6)	2,10 (1,12 a 3,92)	0,020	2,16 (1,14 a 4,09)	0,018
C	36	12 (21,1)	3,62 (1,69 a 7,78)	0,001	3,77 (1,66 a 8,59)	0,002
MELD						
≥ 15	78	19 (33,3)	1,41 (0,81 a 2,45)	0,226	0,95 (0,52 a 1,72)	0,854
< 15	180	38 (66,7)	1		1	
HDA						
Presente	53	11 (19,3)	0,92 (0,48 a 1,79)	0,808	0,99 (0,51 a 1,92)	0,967
Ausente	205	46 (83,7)	1			

IBP: inibidor da bomba de prótons, MELD: *Model for Endstage Liver Disease*. HDA: hemorragia digestiva alta; HR: *hazard ratio*, IC: intervalo de confiança.

6. CONCLUSÃO

Diante das evidências publicadas recentemente, que apontam a utilização dos IBPs no pacientes com cirrose como importante fator de risco para a ocorrência de PBE, o presente estudo acompanhou uma coorte de cirróticos com ascite, em regime ambulatorial e ao avaliar a incidência dessa complicação nos pacientes em uso de IBP, não demonstrou diferença estatística na incidência cumulativa de PBE em pacientes que fizeram (22,5%) ou não (21,5%) uso de IBP. Além disso, constatou-se à semelhança do descrito na literatura atual, elevado percentual de uso crônico desta medicação (58%), sendo que 65% dos usuários não tinham uma justificativa terapêutica definida.