

O uso de inibidor de bomba de prótons em pacientes internados em unidades de terapia intensiva: uma revisão integrativa

The use of proton pump inhibitors in patients admitted to intensive care units: an integrative review

El uso del inhibidor de la bomba de protones en pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos: una revisión integradora

Recebido: 20/10/2022 | Revisado: 27/10/2022 | Aceitado: 28/10/2022 | Publicado: 02/11/2022

Gledson Lima Alves Junior

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3031-2286>
Universidade Tiradentes, Brasil
E-mail: gledson.alves@souunit.com.br

Genivaldo Galindo Neto

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5486-4782>
Universidade Tiradentes, Brasil
E-mail: genivaldo.galindo@souunit.com.br

Rodrigo Cardoso de Oliveira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5785-2261>
Universidade Tiradentes, Brasil
E-mail: rcardoso170199@gmail.com

Julianne Pitanga Teixeira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2304-3700>
Universidade Federal de Pernambuco, Brasil
E-mail: juliannepitanga@gmail.com

Marina Maria Santos Alves

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9884-9608>
Universidade Tiradentes, Brasil
E-mail: marinaalves.msa@gmail.com

Vitor Moura Pereira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0295-1195>
Universidade Tiradentes, Brasil
E-mail: vitor1995pereira@gmail.com

Matheus Alves Nunes Carvalho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4229-5252>
Universidade Tiradentes, Brasil
E-mail: matheusmanc1@gmail.com

Victor Lucas De Santana Cardoso

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7476-4351>
Universidade Tiradentes, Brasil
E-mail: victor.lucas97@souunit.com.br

André Luiz Baião Campos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5794-7196>
Universidade Tiradentes, Brasil
E-mail: andrebaiao@outlook.com

Resumo

Pacientes críticos internados em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) apresentam alto risco para desenvolverem úlceras de estresse ou sangramento gastrointestinal, desse modo, existem recomendações sobre a utilização de medicamentos profiláticos a esse evento, como os inibidores da bomba de prótons nesses pacientes. Portanto, este estudo objetiva analisar a literatura sobre os efeitos do uso de inibidor da bomba de prótons em pacientes internados em unidades de terapia intensiva. Nesse sentido, foram coletados artigos nas bases de dados MEDLINE, mediante o mecanismo de busca *Public/ Publisher MEDLINE* (PubMed) e BVS - Biblioteca Virtual em Saúde-. Os descritores de interesse, encontrados, por meio da ferramenta Medical Subject Headings (MeSH), foram, “Proton Pump Inhibitors” AND “Intensive Care Unit”, os quais foram selecionados com base em publicações prévias sobre o objeto de estudo e combinados na estratégia de busca elucidada. Foram incluídos nesta revisão 16 artigos dos 553 encontrados com a busca. Outrossim, houve análise do nível de evidência e o grau de recomendação dos artigos conforme o sistema Oxford Centre Evidence-Based Medicine. Conclui-se, conforme os estudos analisados, que há divergência na literatura quanto à definição dos efeitos dessa classe medicamentosa em pacientes internados em UTI, em que

desfechos como infecção de corrente sanguínea, pneumonia, mortalidade e superioridade em prevenção de sangramentos proporcionados pelo uso de inibidores de bomba de próton não é totalmente concordante dentre os artigos estudados. Destarte, mais estudos são necessários a fim de compreender os efeitos dos inibidores de bomba de prótons em pacientes internados em UTI.

Palavras-chave: Unidade de Terapia Intensiva; Inibidores da bomba de prótons; Tratamento farmacológico.

Abstract

Critical patients admitted to Intensive Care Units (ICU) are at high risk for developing stress ulcers or gastrointestinal bleeding, so there are recommendations on the use of prophylactic drugs for this event, such as proton pump inhibitors in these patients. Therefore, this study aims to analyze the literature on the effects of proton pump inhibitors use in patients admitted to intensive care units. In this sense, articles were collected in the MEDLINE databases, through the search engine Public/Publisher MEDLINE (PubMed) and BVS - Virtual Health Library -. The descriptors of interest found through the Medical Subject Headings (MeSH) tool were “Proton Pump Inhibitors” AND “Intensive Care Unit”, which were selected based on previous publications on the object of study and combined in the strategy of elucidated search. 16 of the 553 articles found with the search were included in this review. Furthermore, there was an analysis of the level of evidence and the degree of recommendation of the articles according to the Oxford Center Evidence-Based Medicine system. It is concluded, according to the studies analyzed, that there is divergence in the literature regarding the definition of the effects of this drug class in ICU patients, in which outcomes such as bloodstream infection, pneumonia, mortality, and superiority in preventing bleeding provided by the use of proton pump inhibitors is not fully in agreement among the articles studied. Thus, further studies are needed to understand the effects of proton pump inhibitors in ICU patients.

Keywords: Intensive Care Unit; Proton pump inhibitors; Drug therapy.

Resumen

Los pacientes críticos ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) tienen un alto riesgo de desarrollar úlceras por estrés o hemorragia digestiva, por lo que existen recomendaciones sobre el uso de fármacos profilácticos para este evento, como los inhibidores de la bomba de prótones (IBP) en estos pacientes. Este estudio objetiva analizar la literatura sobre los efectos del uso de los IBP en pacientes ingresados en UCI. Los artículos fueron recolectados en las bases de datos MEDLINE, a través del motor de búsqueda Public/Publisher MEDLINE (PubMed) y BVS - Biblioteca Virtual en Salud -. Los descriptores de interés encontrados a través de la herramienta Medical Subject Headings (MeSH) fueron “Proton Pump Inhibitors” Y “Intensive Care Unit”, los cuales fueron seleccionados con base en publicaciones previas sobre el objeto de estudio y combinados en la estrategia de búsqueda elucidada. En esta revisión, se incluyeron 16 de los 553 artículos. Además, hubo análisis del nivel de evidencia y el grado de recomendación de los artículos según el sistema Oxford Center Evidence-Based Medicine. Se concluye, de acuerdo con los estudios analizados, que existe divergencia en la literatura en cuanto a la definición de los efectos de esta clase de fármacos en pacientes de UCI, en la que se destacan resultados como infección del torrente sanguíneo, neumonía, mortalidad y superioridad en la prevención de hemorragias proporcionada por tales drogas no está totalmente de acuerdo entre los artículos estudiados. Se necesitan más estudios para comprender los efectos de los IBP en pacientes de la UCI.

Palabras clave: Unidad de Cuidados Intensivos; Inhibidores de la bomba de prótones; Quimioterapia.

1. Introdução

Pacientes críticos internados em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) apresentam alto risco para desenvolverem úlceras de estresse ou sangramento gastrointestinal, em virtude disso, existem recomendações de utilizar medicamentos profiláticos a esse evento, como os inibidores da bomba de prótons (IBP) nesses pacientes. (Catano et al., 2021; Marker et al., 2017)

Dessa forma, desde o ano de 1989, período de lançamento do omeprazol, os inibidores da bomba de prótons foram tidos como a melhor classe de medicamentos com efeito de supressão ácida gástrica, posto que estas drogas atuam inibindo o H⁺, K⁺-ATPase das células gástricas parietais, o que proporciona aumento do PH estomacal. (Bischoff et al., 2021)

As principais indicações clínicas para o uso de IBP aprovada pela FDA (Food and Drug Administration), nos Estados Unidos, foram para tratamento de esofagite erosiva, refluxo gastroesofágico, redução de risco associado ao uso de anti-inflamatórios não esteroidais, condições de hipersecreção de ácido gástrico, como a síndrome de Zollinger-Ellison e tratamento

de úlcera duodenal. Ademais, para paciente internados em UTI, há indicação do uso dessa classe de medicamentos, em administração intravenosa, uma vez que há risco do desenvolvimento de úlcera péptica por estresse. (Bischoff et al., 2021)

De maneira geral, pacientes criticamente enfermos têm risco de evoluir com erosões em mucosas relacionadas ao estresse do internamento. Inicialmente, essas erosões são superficiais e assintomáticas, porém podem progredir para ulceração e, além disso, um sangramento gastrointestinal (GI) clinicamente importante. Este, por sua vez, é uma condição grave, muitas vezes vinculada ao aumento das taxas de morbidade e mortalidade. Epidemiologicamente, estudos indicam a incidência do evento de sangramento gastrointestinal entre 2 e 5%. Nesse contexto, mediante internação em unidades de terapia intensiva, é importante mencionar que existem inúmeros fatores de risco para sangramentos relacionados à úlcera de estresse, como, ventilação mecânica, coagulopatia, lesão renal aguda, insuficiência hepática e gravidade da doença. (Marker et al., 2017)

Dessa forma, para pacientes criticamente enfermos, a profilaxia para úlcera de estresse (SUP) é sugerida. Nesse sentido, no âmbito das unidades de terapia intensiva o SUP é amplamente utilizado. Atualmente, os fármacos mais frequentemente prescritos no SUP são os inibidores da bomba de prótons (IBPs) e os antagonistas dos receptores de histamina-2 (H2RAs). Entretanto, estudos demonstram que há sugestão de uso dos IBPs frente aos H2RAs, para prevenção de eventos hemorrágicos gastrointestinais. Contudo, é possível observar que há divergências na literatura quanto à evidência da eficácia do IBP e seus efeitos nos pacientes internados em UTI. (Marker, et al., 2017)

Existem estudos que trazem benefícios da terapia com IBP na prevenção de sangramento por úlcera péptica, porém, deve existir a ponderação dos seus efeitos em relação aos possíveis danos desse medicamento. Desse modo, há estudos que apontam que os IBPs têm sido vinculados a ocorrência de pneumonia, infecções entéricas, demência, fratura óssea, eventos cardiovasculares, câncer gástrico, doença renal crônica e, também, alguns estudos apontam uma possível associação ao aumento de taxas de mortalidade. À medida que novos estudos são realizados a cada ano, novas preocupações são adquiridas, como, por exemplo, danos em aumento de risco de litíases renais e risco de COVID-19. Entretanto, todas essas associações são baseadas em evidência de baixo grau de recomendação como, dados observacionais, e geralmente são relacionados a bancos de dados administrativos. (Kanno & Moayyedi, 2020)

Destarte, pode-se inferir que há a necessidade de ampliar conhecimentos sobre a compreensão dos IBPs, assim como, seus efeitos em indivíduos, uma vez que, ainda existem questionamentos, na comunidade científica, acerca dos benefícios ou danos que a profilaxia da úlcera de estresse pode acarretar em adultos hospitalizados com doença aguda. Portanto, esta revisão integrativa propõe analisar a literatura sobre os efeitos do uso de inibidor da bomba de prótons em pacientes internados em unidades de terapia intensiva. (Marker et al., 2017)

2. Metodologia

O presente artigo é uma revisão integrativa da literatura atual, com análise e síntese dos resultados observados. Dessa maneira, houve a sua elaboração a partir de seis fases: elaboração da pergunta norteadora, seguida pela busca na literatura, coleta de dados, análise crítica dos estudos incluídos, discussão dos resultados e apresentação da revisão. Dessa forma, o questionamento norteador da presente revisão foi “Quais efeitos do uso de Inibidor da Bomba de Próton em pacientes internados em Unidades de Terapia Intensiva?” (Souza et al., 2010; Souza et al., 2021)

Foi realizada uma pesquisa através da base de dados *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE), mediante o mecanismo de busca *Public/ Publisher MEDLINE* (PubMed) e BVS - Biblioteca Virtual em Saúde-. Os descritores de interesse, encontrados por meio da ferramenta Medical Subject Headings (MeSH), foram, “Proton Pump Inhibitors” AND “Intensive Care Unit”, os quais foram selecionados com base em publicações prévias sobre o objeto de estudo e combinados na seguinte estratégia de busca. A interação desses descritores foi realizada pelo operador booleano “AND”.

Ademais, os filtros aplicados foram: na Pubmed - *Free full text, in the last 5 years, English, Portuguese, Spanish*; na BVS - Texto completo, idioma Português, Inglês e Espanhol, últimos 5 anos.

Os critérios de inclusão utilizados na presente pesquisa foram: artigos de texto completo, artigos gratuitos, artigos na base de dados selecionada em português, inglês e/ou espanhol, artigos com período de publicação nos últimos 05 anos. Os critérios de exclusão foram: artigos indexados repetidamente em bases de dados utilizadas, artigos que não atendem ao objetivo desta pesquisa, tese de doutorados, dissertação de mestrado e opinião de especialista, estudos realizados com animais, revisões de literatura, excetuando-se metanálises. Houve o aceite de metanálises devido à análise quantitativa proposta nesse tipo de revisão. Por fim, foram excluídos artigos que têm como foco principal apenas a prescrição médica.

Com estratégia de busca, foram encontrados 553 artigos no primeiro momento de busca nas plataformas supramencionadas, em que na plataforma Pubmed foram encontrados 276, e, na BVS, por sua vez, 277 artigos. Além disso, foram excluídos os artigos duplicados e, portanto, foram computados apenas uma vez. Nesse sentido, após aplicação de filtros com base nos critérios de inclusão, para esta revisão, foram pré-selecionados 24 artigos, com base na análise do título e resumo. Em seguida, os artigos que apresentavam conformidade com os critérios de inclusão dessa revisão foram avaliados na íntegra. Resultando em uma amostra de estudos de 16 artigos.

A busca foi estabelecida através de acesso online dos artigos relevantes durante o mês de junho de 2022. Posteriormente, foi realizada análise criteriosa do material selecionado a fim de reunir as informações mais relevantes concernentes ao tema proposto. Nesse contexto, esta pesquisa utilizou a ferramenta Rayyan com a finalidade de auxílio a aplicar a seleção dos artigos utilizado. Em seguimento, houve a definição do instrumento de extração de dados desta pesquisa evidenciando título, autor, ano da pesquisa, objetivo principal, resultados principais, nível de evidência e graus de recomendação do artigo. A avaliação dos estudos quanto ao nível de evidência (NE) e grau de recomendação atenderam às definições do sistema da Oxford Centre Evidence-Based Medicine (Quadro 1). Outrossim, a apresentação dos resultados desta revisão seguiu as recomendações do Preferred Reporting Items For Systematic Reviews and Meta-Analyses (Prisma) (Figura 1). (Page et al., 2020; Oxford Centre for Evidence-Based Medicine: Levels of Evidence (March 2009) — Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM), University of Oxford, s.d.).

Quadro 1 - Níveis de evidência e recomendação conforme Oxford Centre for Evidence-Based Medicine.

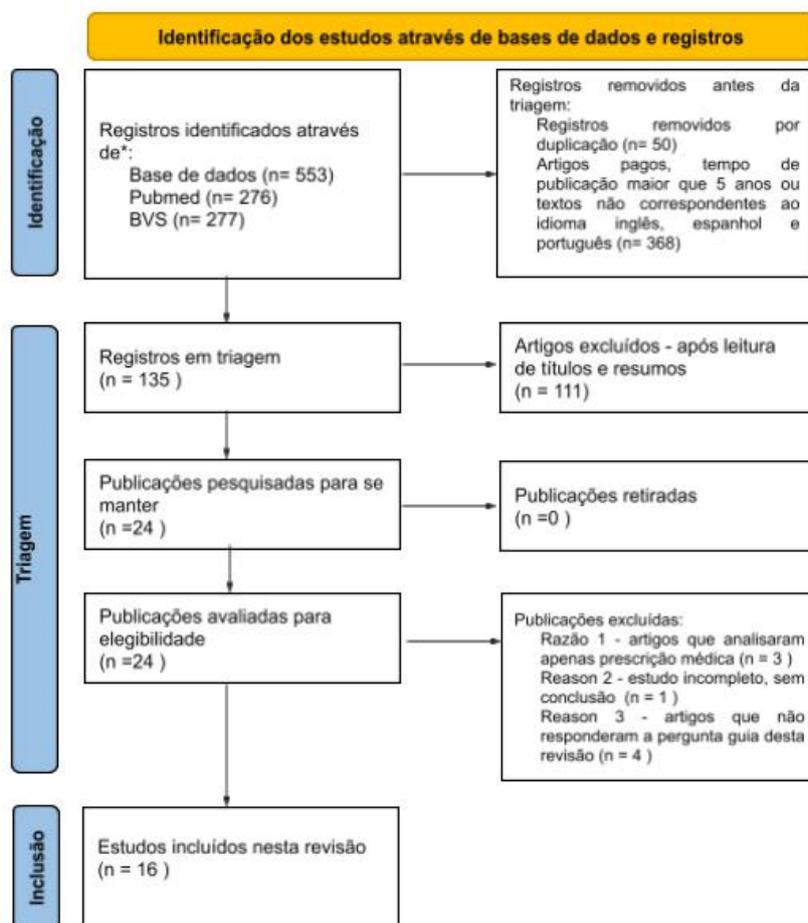
Nível de Evidência Científica por Tipo de Estudo - “Oxford Centre for Evidence-Based Medicine”					
Grau de recomendação	Nível de evidência	Tratamento – Prevenção – Etiologia	Prognóstico	Diagnóstico	Diagnóstico Diferencial/ Prevalência de Sintomas
A	1A	Revisão sistemática de ensaios clínicos controlados randomizados	Revisão Sistemática de Coortes desde o início da doença. Critério Prognóstico validado em diversas populações.	Revisão Sistemática de estudos diagnósticos nível 1. Critério Diagnóstico de estudos nível 1B, em diferentes centros clínicos.	Revisão sistemática de estudos de coorte (contemporânea ou prospectiva)
	1B	Ensaio clínico controlado randomizado com intervalo de confiança estreito	Coorte desde o início da doença, com perda < 20%. Critério prognóstico validado em uma única população.	Coorte validada, com bom padrão de referência. Critério Diagnóstico testado em um único centro clínico.	Estudo de coorte com poucas perdas
	1C	Resultados terapêuticos do tipo “tudo ou nada”	Série de casos do tipo “tudo ou nada”	Sensibilidade e especificidade próximas de 100%	Série de casos do tipo “tudo ou nada”

B	2A	Revisão Sistemática de Estudos de Coorte	Revisão Sistemática de coortes históricas (retrospectivas) ou de seguimento de casos não tratados de grupo controle de ensaio clínico randomizado	Revisão Sistemática de estudos diagnósticos de nível >2	Revisão Sistemática de estudos sobre diagnóstico diferencial de nível >2
	2B	Estudo de Coorte (incluindo Ensaio Clínico Randomizado de menor qualidade)	Estudo de coorte histórica, seguimento de pacientes não-tratados de grupo de controle de ensaio clínico randomizado. Critério Prognóstico derivado ou validado somente de amostras fragmentadas.	Coorte exploratória com bom padrão de referência. Critério Diagnóstico derivado ou validado em amostras fragmentadas ou banco de dados	Estudo de coorte histórica ou com seguimento de casos comprometido (número grande de perdas)
	2C	Observação de resultados terapêuticos (<i>outcomes research</i>). Estudo Ecológico.	Observação de Evoluções Clínicas (<i>outcomes research</i>)	-----	Estudo Ecológico
	3A	Revisão Sistemática de Estudos Caso-Controlle	-----	Revisão Sistemática de estudos diagnósticos de nível >3B	Revisão Sistemática de estudos de nível >3B
	3B	Estudo Caso-Controlle	-----	Seleção não consecutiva de casos, ou padrão de referência aplicado de forma pouco consistente	Coorte com seleção não consecutiva de casos, ou população de estudo muito limitada
C	4	Relato de Casos (incluindo coorte ou caso-controlle de menor qualidade)	Série de casos (e coorte prognostica de menor qualidade)	Estudo de caso-controlle ou padrão de referência pobre ou não independente	Série de casos, ou padrão de referência superado
D	5	Opinião de especialistas desprovida de avaliação crítica ou baseada em matérias básicas (estudo fisiológico ou estudo com animais)			

Fonte: Oxford Centre for Evidence-Based Medicine: Levels of Evidence (March 2009) — Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM), University of Oxford, s.d.

Diante disso, conforme postulado no Quadro 1, os critérios definitivos dos estudos analisados nesta pesquisa para a definição de suas avaliações segundo nível de evidência e grau de recomendação foram respeitados e julgados consoante itens contidos no quadro supracitado.

Figura 1 - Fluxograma de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão de estudos na revisão integrativa.



Fonte: Alves Junior, G.L (2022).

3. Resultados

Nesta revisão de literatura foram incluídos 16 artigos, dentre os 135 encontrados no momento da busca, após aplicação de filtros, critérios de inclusão, exclusão e duplicados. Diante disso, foram descartados aqueles resultados que não abrangiam os critérios desejados. Nesse sentido, todos os artigos foram codificados com a finalidade de melhor identificação e relação dos achados.

Desse modo, o Quadro 2 dispõe das características dos estudos selecionados segundo código do artigo, autores, ano de publicação e tipo de estudo. O Quadro 3, por sua vez, caracteriza os artigos conforme os objetivos utilizados, principais resultados e/ou conclusões e seu nível de evidência. Dessa forma, os quadros mencionados expõem o instrumento de extração de dados utilizados para construção desta pesquisa.

Quadro 2 - Instrumento de extração de dados nos artigos selecionados. Caracterização dos estudos segundo código A1 a A16, autores, ano de publicação, tipo de estudo, e nível de evidência.

Código	Autor	Ano	Tipo de Estudo	Nível de Evidência
A1	Young, P.J., et.al	2020	Ensaio Clínico Randomizado	1B
A2	Song, M.J., et.al	2021	Estudo de Coorte Retrospectivo, Observacional e comparativo	2B
A3	Tian H., et.al	2018	Estudo Observacional Clínico	2C
A4	Sulaiman K.A., et.al	2020	Estudo de coorte retrospectivo	2B
A5	Hailstone E., et.al	2021	Estudo observacional de resultados terapêuticos	2C
A6	Saad M., et.al	2020	Relato de Caso	4
A7	Krag M., et.al	2018	Ensaio clínico randomizado, multicêntrico	1B
A8	Xu Y., et.al	2022	Ensaio clínico não cego	2C
A9	Craig M., et.al	2018	Estudo de coorte retrospectivo	2B
A10	Li F., et.al	2022	Estudo de Coorte	2B
A11	Gündoğan K., et.al	2020	Ensaio clínico randomizado, multicêntrico	1B
A12	Cohen M.E., et.al	2017	Estudo de coorte retrospectivo	2B
A13	Huang M., et.al	2021	Estudo de coorte retrospectivo	2B
A14	Toews I, et.al	2018	Revisão sistemática de ensaios meta-análise	1A
A15	Alhazzani W., et.al	2018	Revisão sistemática de ensaios meta-análise	1A
A16	Krzych L.J., et al	2017	Estudo Observacional	2C

Fonte: Alves Junior, G.L (2022).

De acordo com os resultados dos artigos selecionados no Quadro 2, conforme o tipo de estudo, mediante o total da amostra desta revisão, que corresponde a 16 artigos (100%), 2 artigos (12,5%) são revisões sistemáticas com metodologia de meta-análise, 4 artigos (25%) são ensaios clínicos randomizados. Ademais, seis (37,5%) dos artigos analisados correspondem a estudos de coorte. Os demais são estudos observacionais, correspondendo a 3 artigos (18,75%) e apenas um relato de caso (6,25%).

Quadro 3 - Instrumento de extração de dados nos artigos selecionados. Caracterização dos estudos segundo código A1 a A16, obedecendo a ordem do quadro supramencionado, além de objetivo, resultados e grau de recomendação.

Código	Objetivo	Resultados	Grau de recomendação
A1	Comparar as taxas de mortalidade hospitalar usando IBPs versus H2RBs para profilaxia de úlcera de estresse.	Embora as taxas de hemorragia digestiva alta tenham aumentado à medida que a gravidade da doença aumentava, não havia heterogeneidade estatisticamente significativa de resposta ao tratamento com IBPs em relação a risco de hemorragia digestiva alta de acordo com a doença gravidade.	A
A2	Comparar o uso de IBPs e H2RAs para profilaxia de úlcera de estresse em pacientes críticos com a utilização de um modelo de dados comum.	Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos no risco de desenvolver sangramento gastrointestinal clinicamente importante. Assim como, não houve diferenças entre os grupos quanto ao risco de pneumonia ou infecção por Clostridioides difficile, uma vez que são conhecidos como potenciais eventos adversos relacionados ao uso desses medicamentos.	B
A3	Avaliar os efeitos da albumina plasmática na farmacocinética do esomeprazol em pacientes internados em Unidades de Terapia Intensiva.	É possível verificar que alguns parâmetros farmacocinéticos do esomeprazol foram diferentes entre os pacientes internados em UTI com diferentes níveis de albumina plasmática	B
A4	Averiguar a eficácia e a segurança de dois regimes diferentes de esomeprazol (20 e 40mg) como profilaxia de úlcera de estresse em paciente criticamente enfermos com principais fatores de risco de úlceração por estresse gastrointestinal.	Comparado com o Esomeprazol 20 mg, o esomeprazol de 40 mg não foi superior na prevenção de sangramento gastrointestinal.	B
A5	Avaliar o impacto da terapia de supressão ácida (uso de ranitidina ou inibidores da bomba de prótons) na suplementação de ferro e sua capacidade de manter ou alterar os valores laboratoriais comumente associados à anemia em pacientes pediátricos internados em unidades de terapia intensiva.	O uso de antiácidos, juntamente com a suplementação oral de sulfato ferroso não afetou a absorção de ferro. Ferro sérico, Hb e Hct todos mostraram aumentos estatisticamente significativos. Diante disso, o uso combinado mostrou aumento na absorção de ferro	B
A6	Relato de caso em que paciente do sexo masculino, sul-asiático, de 50 anos, admitido na unidade de terapia intensiva (UTI) após parada cardíaca durante anestesia geral para ureteroscopia apresentou quedas significativas de plaquetas após uso de lansoprazol. Este estudo analisa a queda das plaquetas vinculadas ao uso de IBP.	Após exclusão de outras causas de trombocitopenia; o lansoprazol foi interrompido e suas plaquetas se recuperaram nos dias seguintes. Ademais, outra exposição ao lansoprazol, sem intenção de reexposição, reproduziu a mesma reação adversa medicamentosa (RAM). Apesar da provável trombocitopenia induzida pelo lansoprazol, o paciente vinha tolerando o pantoprazol. Este achado destaca os diferentes efeitos de IBPs individuais na contagem de plaquetas no mesmo paciente.	C
A7	Analisar desfecho após a randomização cega de pacientes admitidos em UTI por condição aguda e que estavam em risco de sangramento gastrointestinal para receber 40 mg de pantoprazol intravenoso ou placebo diariamente durante a permanência na UTI.	Entre os pacientes adultos na UTI que estavam em risco de sangramento gastrointestinal, a mortalidade em 90 dias e o número de eventos clinicamente importantes foram semelhantes naqueles atribuídos ao pantoprazol e àqueles atribuídos ao placebo.	A

A8	Este estudo tem como objetivo investigar a farmacocinética (PK) do esomeprazol em pacientes críticos.	30 pacientes foram avaliados, em que pôde-se observar que este estudo elucidou diferentes parâmetros farmacocinéticos do esomeprazol em pacientes internados em UTI em comparação com voluntários saudáveis. Outrossim, o esomeprazol tem parâmetros farmacocinéticos únicos em pacientes criticamente enfermos.	B
A9	Este estudo objetiva determinar se os IBPs profiláticos estavam associados a menor risco de CIGIB (sangramento gastrointestinal clinicamente importante) do que H2Bs entre adultos criticamente doentes	As análises de sensibilidade não detectaram nenhum cenário plausível em que os IBPs fossem superiores aos H2Bs para a prevenção de sangramento gastrointestinal clinicamente importante.	B
A10	Este estudo analisou a associação de inibidores da secreção de ácido gástrico, incluindo inibidores da bomba de prótons (IBPs) e antagonistas do receptor de histamina 2 (H2RAs) com a ocorrência de pneumonia associada à ventilação mecânica e mortalidade hospitalar em pacientes que receberam ventilação mecânica invasiva.	Comparados aos H2RAs, os IBPs não apresentaram associação significativa com PAV ou mortalidade hospitalar; a combinação de H2RAs e IBPs foi fator de risco para PAV, mas não teve associação significativa com mortalidade intra-hospitalar.	B
A11	Este estudo teve como objetivo determinar o efeito da nutrição oral/enteral com ou sem pantoprazol concomitante no sangramento Gastrointestinal superior em pacientes críticos de baixo risco.	De acordo com o estudo, pode-se verificar que em pacientes com baixo risco de sangramento gastrointestinal e sob suporte nutricional oral/enteral, o uso de IBPs pode não reduzir o risco de sangramento.	A
A12	Este estudo objetivou investigar a relação entre o uso dos inibidores da bomba de próton e infecções de corrente sanguínea dentre pacientes internados em unidades de terapia intensiva.	A administração de IBPs para prevenir sangramento não foi associada ao aumento do risco de infecções de corrente sanguínea.	B
A13	Comparar a eficácia e os riscos do uso de inibidor da bomba de prótons versus bloqueador do receptor de histamina-2 para profilaxia de úlcera de estresse em pacientes críticos com seps e fatores de risco para sangramento gastrointestinal.	Entre os pacientes adultos criticamente enfermos com seps e com risco para sangramento gastrointestinal, a profilaxia de úlcera gástrica com IBPs foi associada a maior mortalidade hospitalar e maior risco de sangramento gastrointestinal e pneumonia do que H2Bs.	B
A14	Avaliar o efeito e o perfil de risco-benefício de intervenções para prevenção de sangramento do trato gastrointestinal superior em pessoas internadas em UTIs.	Esta revisão mostra que antiácidos, sucralfato e antagonistas do receptor H2 podem ser mais eficazes na prevenção de sangramento do trato GI superior em pacientes internados em UTI quando comparados com placebo ou àqueles pacientes sem profilaxia. As estimativas de efeito de qualquer tratamento versus nenhuma profilaxia na pneumonia nosocomial foram consistentes com benefícios e danos. Evidências de baixa certeza sugerem que os inibidores da bomba de prótons podem ser mais eficazes que o H2 antagonistas do receptor.	A
A15	Examinar a segurança e eficácia de medicamentos disponíveis para profilaxia de úlcera por estresse em pacientes críticos	Este estudo destacou que os IBPs são os agentes mais eficazes na prevenção do sangramento gastrointestinal, mas podem aumentar o risco de pneumonia.	A

A16	Comparar o uso de IBP com a hipomagnesemia em paciente com internamento de curto prazo em UTI.	Segundo os estudos, pacientes com internamento de curto prazo em UTI podem apresentar hipomagnesemia desde que estejam condicionados a altas doses de IBP.	B
------------	--	--	----------

Fonte: Alves Junior, G.L (2022).

Ademais, segundo o nível de evidência com a finalidade de análise e grau de recomendação, 5 artigos compreendem o grau de recomendação A, enquanto que 10 artigos são estudos com grau de recomendação B e, apenas 1 estudo, obteve a classificação C do grau de recomendação. Já em relação ao nível de evidência, 2 artigos são classificados como categoria 1A, 3 artigos foram classificados como nível 1B, 6 artigos 2B, 4 estudos como 2C e apenas 1 artigo como nível de evidência 4. Vale ressaltar que, para estas análises, foi utilizado a ferramenta da Oxford Centre Evidence-Based Medicine. (Oxford Centre for Evidence-Based Medicine: Levels of Evidence (March 2009) — Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM), University of Oxford, s.d.)

Outrossim, dentre os artigos selecionados, quanto ao recorte temporal de publicação, observou-se que os estudos são recentes na literatura com o intervalo entre 2017 e 2022, uma vez que datam dos últimos 05 anos, com uma maior concentração nos últimos dois anos. Com apenas um artigo na língua portuguesa, os demais em inglês.

4. Discussão

Inicialmente, a fim de análise dos efeitos do inibidor da bomba de próton (IBP), esta revisão integrativa elencou estudos que visam os efeitos desse medicamento em pacientes internados em Unidades de Terapia Intensiva (UTI). Diante disso, consoante estudo de coorte prospectivo de pacientes adultos internados em unidades de terapia intensiva (UTI) realizado por al Sulaiman et al. (2020), houve o interesse em determinar a eficácia e segurança de diferentes regimes de esomeprazol, 20 mg vs 40 mg, como tratamento para profilaxia de úlcera de estresse em pacientes criticamente enfermos. Nesse sentido, de acordo com critérios de inclusão e exclusão, foram elegíveis para a pesquisa indivíduos com idade igual ou superior a 16 anos com pelo menos um dos principais fatores de risco de úlcera de estresse, como, ventilação mecânica > 24 horas e/ou coagulopatia (INR > 1,5 ou plaquetas < 50.000/microlitro). Diante disso, foi administrado esomeprazol, de modo enteral e parenteral, por 48 horas como profilaxia de úlcera de estresse. Dessa maneira, foram reunidos 387 pacientes, e, após isso, os pacientes foram divididos em dois grupos, estes com base na dosagem de esomeprazol, um grupo que recebeu a dosagem de esomeprazol 20 mg e outro grupo com o mesmo medicamento em dosagem de 40 mg. (al Sulaiman et al., 2020)

Nesse contexto, como resultado, esse estudo demonstrou que, comparado ao grupo do esomeprazol 20mg, o grupo que recebeu 40mg de esomeprazol não teve divergências quanto a inúmeros fatores como prevenção de sangramento gastrointestinal, infecção por clostridioides difficile, mortalidade, ou mesmo à transfusão de plaquetas durante a internação em unidades de terapia intensiva. No entanto, pôde-se verificar que o o grupo que recebeu o esomeprazol de 40 mg foi estatisticamente associado com infecção por enterobacteriaceae (aOR 2,011, 95% CI 1,005-4,022, P = 0,048), pneumonia (aOR 2,563, IC 95% 1,192-5,510, P = 0,0159) e mais tempo de duração na ventilação mecânica (estimativas (STD) 3,297 (1,411), 95% CI 0,532 -6,061, P = 0,0194). Vale ressaltar que este estudo foi o primeiro a comparar dois regimes de administração de dosagem de esomeprazol como tratamento de profilaxia às úlceras por estresse. (al Sulaiman et al., 2020)

Ademais, outro estudo reforça esse seguimento de análise, em que os inibidores da bomba de prótons têm sido, usualmente associados ao aumento do risco de infecção. Contudo, segundo estudo de coorte realizado por Cohen et al. (2017), em que se analisou 24776 pacientes internados em unidade de terapia intensiva que foram submetidos profilaxia de úlcera de estresse com uso de IBP e, em seguida, avaliados por 30 dias, com a finalidade de identificar infecção de corrente sanguínea

(ICS) associado ao uso do IBP. Os resultados deste estudo demonstraram que o uso de IBPs para profilaxia de úlcera de estresse na UTI não foi associado ao aumento do risco de ICS, e, mediante múltiplas análises de sensibilidade deste estudo, o resultado nulo foi de bastante expressão estatística. Ademais, também foi demonstrado que não houve associação entre IBPs e risco de infecção em corrente sanguínea com organismos predominantemente entéricos. No entanto, foi elucidado que comorbidades, uso indiscriminado de antibióticos e ventilação mecânica foram os principais fatores que influenciaram o risco de ICS de início na UTI. Além disso, os IBPs não foram associados à PAV ou à mortalidade geral na UTI. (Cohen et al., 2017)

No que tange ao seguimento de análise dos efeitos da classe dos IBPs, conforme estudo de Krag et al. (2018), de caráter multicêntrico, de grupos paralelos e cego, objetivou-se a seleção aleatória de adultos, com idade igual ou superior a 18 anos, admitidos na UTI por uma patologia ou condição aguda e que estavam em risco de sangramento gastrointestinal para receber 40 mg de pantoprazol intravenoso (um medicamento correspondente à classe do inibidor de bomba de prótons) ou placebo, diariamente, durante a permanência na UTI. Os pacientes foram selecionados em 33 Unidades de Terapia Intensiva, englobando 3298 pacientes analisados. Nesse sentido, os resultados obtidos, após o período de análise de 90 dias, permitiram observar que, entre ambos os grupos, os desfechos foram estatisticamente similares no que se refere à mortalidade ou tempo em ventilação mecânica, dentre outros efeitos clinicamente importantes durante o período de análise deste estudo. (Krag et al., 2018)

Outrossim, de acordo com a necessidade do entendimento da farmacocinética do inibidor da bomba de prótons no indivíduo, conforme estudo realizado por Xu et al. (2022), em que foi analisado 30 pacientes adultos, com idades entre 18 e 89 anos, internados em UTI, pôde-se verificar que todos os pacientes participantes do estudo foram elegíveis e, dessa forma, receberam esomeprazol intravenoso 40 mg (inibidor da bomba de próton), uma vez ao dia em acesso venoso central, com a finalidade de compreender a farmacocinética do medicamento utilizado para os pacientes selecionados. É importante mencionar que cada dose foi injetada de modo lento durante 5 min. Em seguida, após a administração do medicamento elucidado, amostras de sangue correspondentes ao volume de 1 mL foram coletadas da veia basílica dos pacientes, em diferentes momentos, em 3, 5, 15, 30 minutos e em 1, 2, 4, 6, 8 e 10 horas. Ademais, os resultados obtidos do estudo foram comparados dados farmacocinéticos com indivíduos participantes voluntários saudáveis. (Xu et al., 2022)

Como resultado do estudo elucidado, houve indicação que os parâmetros farmacocinéticos do esomeprazol em pacientes críticos eram diferentes daqueles observados em voluntários saudáveis. Dessa maneira, é possível analisar que o volume de distribuição do esomeprazol em pacientes críticos foi quase o dobro do volume de distribuição encontrados em voluntários saudáveis. Isso, por sua vez, sugere que o medicamento foi distribuído mais extensivamente em pacientes críticos. É relevante mencionar que o esomeprazol é um medicamento de alta ligação às proteínas, contendo taxa de ligação às proteínas de 97%. Portanto, a concentração plasmática de esomeprazol não ligado está aumentada em pacientes com hipoproteinemia, condição comumente encontrada em indivíduos enfermos em unidades de terapia intensiva. (Xu et al., 2022)

Com o objetivo de avaliar os efeitos que a concentração da albumina desempenha na farmacocinética do inibidor da bomba de prótons, Tian et al. (2018) realizou um estudo de coorte prospectivo durante o ano de 2017, em que foram avaliados 32 pacientes internados em unidades de terapia intensiva, ambos os sexos, idades correspondentes dos 18 aos 89 anos. Diante disso, foi utilizado o esomeprazol de 40 mg, uma vez ao dia, administrado via endovenosa por 5 minutos. Além disso, os grupos foram separados de acordo com o nível de albumina sérica, em que se pôde destacar o grupo de baixos níveis de albumina plasmática (<30 g/L; masculino/feminino, 12/7), correspondente a 19 pacientes e, o grupo de altos níveis de albumina plasmática (> 30 g/L; masculino/feminino, 9/4), correspondente a 13 pacientes. (Tian et al., 2018)

É necessário mencionar que ambos os pacientes correspondentes aos grupos de baixo e altos níveis plasmáticos de albumina foram homogêneos no que se refere a peso, idade e sexo. Os resultados desse estudo indicaram que alguns parâmetros farmacocinéticos como, por exemplo, a distribuição de volume e tempo de meia-vida de esomeprazol aumentaram

significativamente nos pacientes com albumina plasmática baixa enquanto sua concentração máxima estava diminuída. Porém, os outros parâmetros, como a concentração livre do esomeprazol, por exemplo, não diferiram significativamente entre os dois grupos analisados. (Tian et al., 2018)

Outrossim, é possível mencionar que esse estudo levou em consideração conceitos sobre a interação entre o fármaco e a albumina sérica. Esta, por sua vez, desempenha um papel essencial na farmacodinâmica e farmacocinética de inúmeras drogas. Sabe-se que diversos itens farmacocinéticos como concentração, distribuição e metabolismo livre de vários fármacos são fortemente afetados pela combinação de fármaco e albumina na corrente sanguínea. Destarte, a hipoalbuminemia com baixos níveis de albumina plasmática é um achado comumente encontrada em pacientes criticamente enfermos devido à diminuição da síntese pelo fígado, aumento na degradação da albumina e/ou perda devido ao extravasamento capilar durante um período de inflamação e infecção. Portanto, como análise do resultado do estudo feito por Tian et al. (2018), elenca-se que alguns parâmetros farmacocinéticos do esomeprazol podem ser alterados em pacientes de UTI com albumina plasmática baixa. (Tian et al., 2018)

Nesse contexto, consoante pesquisa realizada por Krzych et al. (2017) e colaboradores, foram estudados e comparados 90 pacientes internados em UTI os quais receberam Inibidores de Bomba de Prótons a fim de avaliarem perfis de níveis séricos de magnésio, em especial, a hipomagnesemia, como repercussão frente ao uso do IBP. Vale ressaltar que esta avaliação decorreu pela análise comparativa por duas vias de administração dos inibidores de Bomba de Prótons: a endovenosa e a enteral. Diante disso, os pacientes administrados por IBP pela via enteral tiveram como desfecho a hipomagnesemia, enquanto os pacientes pertencentes aos IBPs por via endovenosa não demonstraram tal alteração. (Krzych et al., 2017)

Como proposto por diversas literaturas, pacientes criticamente enfermos correm o risco de desenvolver sangramento gastrointestinal (GI) devido ao estresse que causa danos à mucosa. Desse modo, estudo realizado por Gündoğan et al. (2020), realizado de caráter prospectivo, randomizado, aberto, multicêntrico, com pacientes de unidade de terapia intensiva, teve como objetivo a determinação do efeito da nutrição oral/enteral com ou sem a administração do inibidor da bomba de próton, o pantoprazol, concomitante no sangramento GI superior em pacientes críticos de baixo risco. Dessa maneira, pôde-se verificar que 300 pacientes preencheram os critérios de inclusão, randomizados para os grupos intervenção (n = 152) e controle (n = 148). É relevante ressaltar que o grupo intervenção corresponde a pacientes que receberam nutrição oral/enteral mais pantoprazol (40 mg IV ou oral, diariamente) e, já o grupo controle, refere-se a pacientes que recebem nutrição oral/enteral de forma isolada. Essa pesquisa, por sua vez, apontou não haver diferença estatística para sangramento GI superior por úlceras de estresse entre pacientes criticamente enfermos recebendo alimentação oral/enteral isoladamente ou em conjunto com pantoprazol para profilaxia de sangramento de úlcera de estresse. (Gündoğan et al., 2020)

Além disso, outro efeito de alguns tipos de IBPs, embora raro, foi descrito por Saad & Mitwally (2020), em que elencou que o uso de um tipo em especial de inibidor de bombas de prótons pode trazer alguns efeitos adversos ao seu uso. Diante disso, em seu relato de caso, houve a análise de paciente masculino, 50 anos, sul-asiático, admitido na unidade de terapia intensiva após parada cardíaca durante anestesia geral para ureteroscopia. Durante sua internação na UTI, o paciente fez uso, dentre diversas medicações, de lansoprazol 30 mg uma vez ao dia por via nasogástrica. No seu quinto dia de internação, houve o desenvolvimento de trombocitopenia, condição que foi estabelecida por exames laboratoriais, com queda das plaquetas de 315000/mL para 57000 /mL após 5 dias do início do lansoprazol para profilaxia de úlcera de estresse. (Saad & Mitwally, 2020)

Todavia, o diagnóstico de trombocitopenia induzida por IBP é um diagnóstico de exclusão e, no presente relato de caso mencionado, as demais causas foram todas excluídas, com pontuação de 8 na escala de Narranjo, o que indica uma provável causa pelo de reação adversa ao medicamento lansoprazol. Apesar disso, o paciente tolerou o pantoprazol sem apresentar a condição da trombocitopenia. Destarte, este achado destaca os diferentes efeitos individuais de IBPs na contagem

de plaquetas no mesmo paciente e que diferentes medicamentos desta classe podem ter reações particulares sem significar a reação semelhante aos demais medicamentos da classe. (Saad & Mitwally, 2020)

Ademais, mediante a comparação dos efeitos dos inibidores de bomba de prótons a outros medicamentos, esta revisão integrativa analisou estudos que se propuseram a comparar os efeitos dos IBPs e demais medicamentos. Nesse sentido, segundo estudo realizado por Young et al. (2020), objetivou-se comparar os impactos na mortalidade de pacientes internados em unidades de terapia intensiva em tratamento profilático para úlcera de estresse usando inibidores de bombas de prótons em comparação àqueles que utilizaram os bloqueadores de receptores de histamina-2 (H2RA). Esse artigo, por sua vez, avaliou 50 UTIs de maneira randomizada, provenientes de 5 países diferentes, em que os participantes foram pacientes com idade superior ou igual a 18 anos com necessidade de ventilação mecânica invasiva dentro das 24 horas da sua admissão na unidade de terapia intensiva. Além disso, é válido mencionar que os pacientes foram avaliados por 90 dias no âmbito intra-hospitalar e foram excluídos do estudo os pacientes com diagnóstico prévio de sangramento gastrointestinal superior. (Young et al., 2020)

Nesse sentido, é possível constar que nesse ensaio clínico randomizado internacional, aberto, cruzado de clusters e registrado, não foi demonstrada diferença, estatisticamente significativa, na análise de mortalidade durante o período de 90 dias de internação em UTIs para pacientes que necessitaram de ventilação mecânica dentro de 24 horas da admissão na UTI mediante o uso dos inibidores da bomba de prótons como padrão para a profilaxia da úlcera de estresse em comparação com o grupo que utilizou os H2RA. Assim como, também não foi observada diferença entre os grupos quanto à infecção por *Clostridioides difficile*. Porém, os pacientes tratados com inibidor de bomba de prótons obtiveram menos eventos de sangramentos gastrointestinais, quando comparados com o grupo dos bloqueadores dos receptores de histamina-2. No entanto, tal achado foi de baixa expressão estatística e, portanto, a diferença estabelecida não atingiu o limiar de significância (Young et al., 2020)

Nesse contexto, segundo estudo realizado por Toews et al. (2018), foi realizado um estudo de revisão sistemática com metanálise a partir de 107 ensaios clínicos randomizados, o qual rendeu a randomização de 15.057 participantes admitidos em unidades de terapia intensiva que receberam intervenções para prevenção de sangramento gastrointestinal importante. A finalidade dessa revisão foi avaliar se as intervenções mais comumente aplicadas aos pacientes em UTI são eficazes na prevenção do sangramento gastrointestinal superior quando usados sozinho ou em combinação. As intervenções mais comumente utilizadas foram H2RA, IBP, anticolinérgicos, antiácidos, análogo de prostaglandinas e sucralfato. (Toews et al., 2018)

Inicialmente, houve a comparação entre o efeito de quaisquer intervenções e o efeito placebo. Dessa maneira, é possível observar que os achados da pesquisa elucidada sugerem efeito benéfico de evidência moderada de quaisquer intervenções mediante a prevenção do sangramento gastrointestinal superior. Entretanto, no que tange à comparação dos IBPs e H2RA, de acordo com o levantamento dos estudos, embora evidência de grau baixo, houve desfecho primário de prevenção de sangramento GI superior clinicamente importante em pacientes de UTI, bem como para os resultados de pneumonia nosocomial, todas as causas mortalidade na UTI e tempo de permanência na UTI. (Toews et al., 2018)

Contudo, de acordo com estudo de Alhazzani et al. (2018), com a finalidade de abranger a eficácia do IBP mediante sangramento gastrointestinal. Dessa maneira, sua pesquisa foi realizada através do método meta-analítico sobre uma rede de ensaios clínicos randomizados. Nessa pesquisa, por sua vez, 57 artigos foram incluídos, abrangendo um total de 7.293 pacientes, o grupo correspondente consta com ambos os sexos dentro dos centros de unidade de terapia intensiva. Assim, a meta-análise reforçou a eficácia do uso de IBPs para prevenir o sangramento gastrointestinal em relação aos H2RAs, sucralfatos e placebos. A análise estimou uma redução absoluta em 1,6% de IBPs no sangramento clinicamente importante (CIB) em relação aos placebos, com um IC de 0,8-1,9%, aos H2RAs (OR 0,34; IC 95% 0,19, 0,60, qualidade moderada) e ao sucralfato (OR 0,35; IC 95% 0,18, 0,71, qualidade moderada). (Alhazzani et al., 2018)

Apesar da redução absoluta dos sangramentos gastrointestinais pelo uso do IBPs, o artigo adverte sobre possíveis aumentos na incidência de pneumonia através deste medicamento. Segundo a pesquisa, os IBPs, em relação a nenhuma profilaxia de úlcera de estresse (SUP), resulta ainda no aumento substancial da pneumonia, sugerindo um aumento absoluto de 3,1% com um IC 95% variando de 0,3-8,5%. (Alhazzani et al., 2018)

Outrossim, com a finalidade de analisar a comparação de efeitos medicamentos para prevenção de sangramento gastrointestinal importante, Song et al. (2021) realizou estudo de coorte retrospectivo a partir de um total de 3300 pacientes incluídos na análise, em que 1.338 foram correspondentes ao grupo que recebeu tratamento com IBP e 1.992, no grupo H2RA. Diante disso, após a correspondência do escore de propensão, houve a seleção de 935 pacientes de cada grupo, de modo que os dois grupos estavam bem equilibrados. Após o pareamento elucidado, a idade média dos pacientes foi de 67 anos em ambos os grupos, e as mulheres representaram 37,1% e 35,8% dos grupos IBP e H2RA, respectivamente. O período médio de tratamento com a profilaxia para úlcera de estresse durante a internação de 90 dias em unidade de terapia intensiva foi divergente entre os grupos analisados, correspondendo 19,35 dias no grupo IBP e 17,00 dias no grupo H2RA. (Song et al., 2021).

Desse modo, mediante os 935 pacientes analisados de cada grupo, 25,9% houve desfecho de morte no grupo de IBP, enquanto 21,8% do grupo H2RA evoluíram para desfecho mortalidade no dia 90 de internação. Todavia, não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos analisados quanto ao risco de sangramento gastrointestinal clinicamente importante, o que correspondeu a 1,6% do grupo IBP e 1,7% do grupo H2RA (RR 1,01; IC 95% 0,50-2,06; P = 0,97). Além disso, não houve diferenças significativas entre os grupos IBP e H2RA em relação ao risco de pneumonia (RR 1,08; IC 95% 0,81–1,45; P=0,59) e infecção por *C. difficile* (RR 1,47; IC 95% 0,32–7,44; P= 0,63). (Song et al., 2021).

Nesse sentido, é válido mencionar que o estudo realizado por Song et al. (2021) demonstrou que o uso de IBPs para SUP aumenta o risco de mortalidade em comparação com H2RAs nas unidades de terapia intensiva, apesar de o mecanismo de ação para tal finalidade não ter sido claro. Além disso, não foram observadas diferenças significativas em sangramento gastrointestinal clinicamente importante, pneumonia e infecção por *C. difficile* entre os grupos analisados. (Song et al., 2021)

Ainda levando em consideração estudos que realizaram a comparação entre os IBPs e os H2RAs, houve o estudo desenvolvido por Lilly et al. (2018), em que foi realizado um estudo de coorte retrospectivo com pacientes adultos, internados em UTIs dos Estados Unidos, com a finalidade de comparar os efeitos dos Inibidores de Bomba de Próton em relação aos antagonistas dos receptores H2 durante o internamento nos anos de 2008 a 2012. Ademais, os pacientes selecionados foram observados durante 3 dias de uso de tais medicamentos. (Lilly et al., 2018)

Como resultado desse estudo de coorte, a amostra foi de 70.093 pacientes, os quais, ao todo, contribuíram com um total de 356.147 pacientes-dia de observação ao final dos 3 dias de análise. A exposição a 3 dias de um IBP (70,7%) foi mais comum do que a exposição a um H2RA (29,3%). Quase 76% da amostra era branca e 54% do sexo masculino. O fator de risco de úlcera de estresse mais comum observado foi a ventilação mecânica (60%). Portanto, a profilaxia com IBP por pelo menos 3 dias foi associada a maior risco de sangramento gastrointestinal clinicamente importante (HR, 1,97 [IC 95%, 1,48-2,63]) do que a profilaxia com H2RA. Este estudo, por sua vez, foi maior e também apoia a veracidade da associação de maior eficácia de H2RAs do que IBPs para a prevenção de sangramento gastrointestinal clinicamente importante. (Lilly et al., 2018)

Além disso, conforme estudo realizado por Li et al. (2022), analisou-se a associação de inibidores da secreção ácida gástrica (GASIs), incluindo inibidores da bomba de prótons (IBPs) e antagonistas do receptor de histamina 2 (H2RAs), com a ocorrência de pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV) e mortalidade hospitalar em pacientes que receberam ventilação mecânica invasiva (VMI). Como resultado deste estudo, o qual agregou 18.669 pacientes de UTI com VMI e GASIs, o grupo de pacientes que recebeu de modo combinado os IBPs e H2RAs apresentou, dentre vários eventos clínicos importantes, o maior tempo de permanência nas UTIs e maior tempo de Ventilação mecânica. No entanto, no grupo que utilizou somente o IBP, os resultados mostraram que em comparação com H2RA, não apresentou contribuição significativa ao

evento da pneumonia associada à ventilação ou mortalidade hospitalar. (Li et al., 2022)

Entretanto, de acordo com Huang et al. (2021), mediante a realização de estudo de coorte retrospectivo. Foi objetivado a comparação sobre a eficácia e os riscos do uso de inibidor da bomba de prótons (IBPs) versus bloqueador do receptor de histamina-2 (H2RA) para profilaxia de úlcera de estresse (SUP) em pacientes críticos com sepse e fatores de risco para sangramento gastrointestinal. Dessa maneira, os achados deste estudo retrospectivo verificaram que, em comparação aos H2RA, os IBPs apresentaram, em pacientes adultos criticamente enfermos com sepse associado a fator de risco para sangramento gastrointestinal, maiores taxas de risco de mortalidade intra-hospitalar, pneumonia, sangramento gastrointestinal. É necessário ressaltar que este estudo foi voltado especificadamente para pacientes sépticos com alto risco de sangramento gastrointestinal. Outrossim, o estudo e seu resultado suporta o uso de um H2RA sobre um IBP para profilaxia de úlcera por estresse em pacientes adultos criticamente doentes com sepse e risco de sangramento gastrointestinal (Huang et al., 2021)

Já no âmbito da pediatria, Hailstone et al. (2021), em seu estudo prospectivo e observacional, com o objetivo de avaliar o impacto da terapia de supressão ácida, com o uso de ranitidina e inibidores da bomba de prótons, na suplementação de ferro e sua capacidade de manter ou alterar os valores laboratoriais comumente associados à anemia. O resultado deste estudo foi a partir da inclusão de 32 pacientes, com idade média de 2 anos. Vale ressaltar que os critérios para elegibilidade desta pesquisa era idade < 18 anos admitidos na Unidade de terapia intensiva pediátrica (UTIP), com participação de 1 ou ambos os responsáveis legais e consentimento verbal do paciente para pacientes com idade > 6 anos. Estes pacientes, por sua vez, realizaram suplemento de ferro (via oral ou nasogástrica), combinado com terapia de supressão ácida (H2RA ou IBP) e realizaram uma coleta de sangue por dia. (Hailstone et al., 2021)

Como resultado da pesquisa mencionada, foi possível inferir que o nível de hemoglobina e hematócrito foram capazes de aumentar quando introduzida a terapia concomitante com antiácidos em crianças hospitalizadas na UTIP, assim como houve aumento da absorção do ferro nos pacientes analisados. Destarte, a partir do uso combinado de supressor ácido com reposição de ferro, algumas mudanças puderam ser constatadas, em que o pH gástrico diminuiu para $4,68 \pm 1,49$, a média da hemoglobina (Hgb) aumentou para $10 \pm 1,06$ g/dL, a diferença média de Hgb do pré-tratamento foi de $1,15$ g/dL (IC 95%, 0,51-0,1,78, $p = 0,0009$), a média de hematócrito (Hct) aumentou para $29,6\% \pm 3,27\%$, e a diferença média de Hct foi de $3,04\%$ (IC 95%, 1,11–4,97, $p = 0,0032$). Todos os resultados, exceto o pH gástrico, foram estatisticamente significativos com valores de $p < 0,05$. O estudo ainda aponta a alteração no ferro sérico e Hgb a partir do dia 3, já o Hct e pH gástrico, desde o dia 1 até o dia 5 em todos os grupos de tratamento. (Hailstone et al., 2021)

5. Conclusão

O uso dos inibidores de bomba de prótons em pacientes internados em unidades de terapia intensiva tem estado em pauta desde o lançamento dos primeiros medicamentos dessa classe no mercado. Seus efeitos em pacientes internados no âmbito da UTI ainda não são totalmente claros. Destarte, diante da análise diversa da literatura desta pesquisa, pôde-se observar que desfechos intermediários como infecção de corrente sanguínea, pneumonia, mortalidade e superioridade de contenção ou prevenção de sangramentos proporcionados pelo uso de inibidores de bomba de próton não é totalmente concordante dentre os artigos estudados.

Essa discordância é presente em estudos de diversos graus de recomendação. Diante disso, percebe-se divergência na literatura quanto à real definição dos efeitos dessa classe medicamentosa em pacientes internados em UTI, em que muitos estudos de grau de recomendação A demonstram que o IBP pode não trazer alterações clínicas importantes para os pacientes internados em UTI e demonstraram boa atuação frente à prevenção do sangramento gastrointestinal. No entanto, no mesmo grupo de recomendação do grau A, percebe-se que alguns estudos sinalizam alterações clínicas importantes nos pacientes

internados em UTI.

Já no grupo de artigos que pertencem ao grau de recomendação B, relatam que o IBP, comparado a outros fármacos supressores de ácido gástrico, não revelou alterações significativas para o paciente. Outrossim, ainda no grupo de recomendação B, houve a presença do desfecho primário de morte em pacientes que utilizaram IBP em comparação com o grupo do H2RA. Por fim, é necessário ressaltar que muitas dúvidas acerca da classe medicamentosa do IBP merecem ser estudadas, posto que outros mecanismos ainda são conhecidos, como o referido no grupo C de recomendação, em que refere o IBP acarretando em alguns efeitos indesejáveis para o paciente, como a trombocitopenia, por exemplo.

Portanto, é possível verificar que há fundamental relevância em elucidar que futuros estudos são necessários a fim de desenvolver a compreensão de maneira mais objetiva e clara a cerca dos reais efeitos dos inibidores de bomba de prótons em pacientes internados em unidades de terapia intensiva.

Agradecimentos

Agradeço a todos que contribuíram de maneira direta e indiretamente para a construção e desenvolvimento deste trabalho. Nesse sentido, à toda equipe, meus mais profundos agradecimentos. Por fim, foi utilizado financiamento próprio para o desenvolvimento deste estudo.

Referências

- al Sulaiman, K., al Aamer, K., al Harthi, A., Jaser, S., al Anazi, A., al Subaie, S., & Vishwakarma, R. (2020). Comparison between esomeprazole 20 mg Vs 40 mg as stress ulcer prophylaxis (SUP) in critically ill patients: A retrospective cohort study. *Pharmacology Research and Perspectives*, 8(4). <https://doi.org/10.1002/prp2.624>
- Alhazzani, W., Alshamsi, F., Belley-Cote, E., Heels-Ansdell, D., Brignardello-Petersen, R., Alquraini, M., Perner, A., Møller, M. H., Krag, M., Almenawer, S., Rochweg, B., Dionne, J., Jaeschke, R., Alshahrani, M., Deane, A., Perri, D., Thebane, L., Al-Omari, A., Finfer, S., Cook, D., ... Guyatt, G. (2018). Efficacy and safety of stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a network meta-analysis of randomized trials. *Intensive care medicine*, 44(1), 1–11. <https://doi.org/10.1007/s00134-017-5005-8>
- Bischoff, L. M., Faraco, L. S. M., Machado, L. v., Bialecki, A. V. S., de Almeida, G. M., & Beckers, S. C. C. (2021). Inappropriate usage of intravenous proton pump inhibitors and associated factors in a high complexity hospital in brazil. *Arquivos de Gastroenterologia*, 58(1), 32–38. <https://doi.org/10.1590/s0004-2803.202100000-07>
- Catano, J., Sacleux, S. C., Gornet, J. M., Camus, M., Bigé, N., Saliba, F., Azoulay, E., Dumas, G., & Zafrani, L. (2021). Gastrointestinal bleeding in critically ill immunocompromised patients. *Annals of Intensive Care*, 11(1). <https://doi.org/10.1186/s13613-021-00913-6>
- Cohen, M. E., Hathway, J. M., Salmasian, H., Liu, J., Terry, M., Abrams, J. A., & Freedberg, D. E. (2017). Prophylaxis for Stress Ulcers With Proton Pump Inhibitors Is Not Associated With Increased Risk of Bloodstream Infections in the Intensive Care Unit. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 15(7), 1030–1036.e1. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2016.12.035>
- Gündoğan, K., Karakoç, E., Teke, T., Zerman, A., Esmoğlu, A., Temel, Ş., Güven, M., & Sungur, M. (2020). Effects of oral/enteral nutrition alone versus plus pantoprazole on gastrointestinal bleeding in critically ill patients with low risk factor: A multicenter, randomized controlled trial. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 50(4), 776–783. <https://doi.org/10.3906/sag-1911-42>
- Hailstone, E., Falkos, S., Vidal, R., Jones, K. A., Gaillard, P. R., Fan, S., & Chung, A. M. (2021). Impact of acid suppression therapy on iron supplementation in the pediatric intensive care unit. *Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics*, 26(4), 366–371. <https://doi.org/10.5863/1551-6776-26.4.366>
- Huang, M., Han, M., Han, W., & Kuang, L. (2021). Proton pump inhibitors versus histamine-2 receptor blockers for stress ulcer prophylaxis in patients with sepsis: a retrospective cohort study. *Journal of International Medical Research*, 49(6). <https://doi.org/10.1177/03000605211025130>
- Kanno, T., & Moayyedi, P. (2020). Who Needs Gastroprotection in 2020? *Current Treatment Options in Gastroenterology*, 18(4), 557–573. <https://doi.org/10.1007/s11938-020-00316-9>
- Krag, M., Marker, S., Perner, A., Wetterslev, J., Wise, M. P., Schefold, J. C., Keus, F., Guttormsen, A. B., Bendel, S., Borthwick, M., Lange, T., Rasmussen, B. S., Siegemund, M., Bundgaard, H., Elkmann, T., Jensen, J. v., Nielsen, R. D., Liboriussen, L., Bestle, M. H., ... Møller, M. H. (2018). Pantoprazole in Patients at Risk for Gastrointestinal Bleeding in the ICU. *New England Journal of Medicine*, 379(23), 2199–2208. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1714919>
- Krzych, Ł. J., Łój, P., Nowak, T., Kazura, W., & Knapik, P. (2017). Short-term proton pump inhibitor treatment may cause hypomagnesaemia in critically ill patients - A pilot study. *Acta Biochimica Polonica*, 64(3), 499–501. https://doi.org/10.18388/abp.2017_1505
- Li, F., Liu, H., Zhang, L., Huang, X., Liu, Y., Li, B., Xu, C., Lyu, J., & Yin, H. (2022). Effects of Gastric Acid Secretion Inhibitors for Ventilator-Associated Pneumonia. *Frontiers in Pharmacology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.898422>

Lilly, C. M., Aljawadi, M., Badawi, O., Onukwugha, E., Tom, S. E., Magder, L. S., & Harris, I. (2018). Comparative Effectiveness of Proton Pump Inhibitors vs Histamine Type 2 Receptor Blockers for Preventing Clinically Important Gastrointestinal Bleeding During Intensive Care: A Population-Based Study. *Chest*, 154(3), 557–566. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.05.015>

Marker, S., Krag, M., & Møller, M. H. (2017). What's new with stress ulcer prophylaxis in the ICU? *Intensive Care Medicine*, 43(8), 1132–1134. <https://doi.org/10.1007/s00134-017-4733-0>

Marker, S., Perner, A., Wetterslev, J., Barbateskovic, M., Jakobsen, J. C., Krag, M., Granholm, A., Anthon, C. T., & Møller, M. H. (2017). Stress ulcer prophylaxis versus placebo or no prophylaxis in adult hospitalized acutely ill patients-protocol for a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Systematic Reviews*, 6(1). <https://doi.org/10.1186/s13643-017-0509-4>

Oxford Centre for Evidence-Based Medicine: Levels of Evidence (March 2009) — Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM), University of Oxford. (s.d.). Home — Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM), University of Oxford. <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/oxford-centre-for-evidence-based-medicine-levels-of-evidence-march-2009>

Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71

Saad, M., & Mitwally, H. (2020). Lansoprazole-Induced Thrombocytopenia in a Critically Ill Patient: A Case Report. *Journal of Pharmacy Practice*, 33(5), 700–704. <https://doi.org/10.1177/0897190019838681>

Song, M. J., Kim, S., Boo, D., Park, C., Yoo, S., Yoon, H. il, & Cho, Y. J. (2021). Comparison of proton pump inhibitors and histamine 2 receptor antagonists for stress ulcer prophylaxis in the intensive care unit. *Scientific Reports*, 11(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-98069-7>

Souza, M. T., Silva, M. D., Carvalho, R. Revisão integrativa: o que é e como fazer. Einstein, 2010. 8(1), 102-106. http://www.astresmetodologias.com/material/O_que_e_RIL.pdf

Souza, R. S. M., Junior, G. L. A., Neves, V. H. D., Pereira, V. M., & Burgos, U. M. M. C. (2021). A infecção por coronavírus e a cardiomiopatia de Takotsubo na era da pandemia do SARS-CoV 2. *Revista Eletrônica Acervo Científico*, 25. <https://doi.org/10.25248/reac.e7368.2021>

Tian, H., Xu, Y., Wang, J., Tian, W., Sun, J., Zhang, T., Zhou, Q., & Shao, C. (2018). Effects of Plasma Albumin on the Pharmacokinetics of Esomeprazole in ICU Patients. *BioMed Research International*, 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/6374374>

Toews, I., George, A. T., Peter, J. v., Kirubakaran, R., Fontes, L. E. S., Ezekiel, J. P. B., & Meerpohl, J. J. (2018). Interventions for preventing upper gastrointestinal bleeding in people admitted to intensive care units. In *Cochrane Database of Systematic Reviews* (Vol. 2018, Issue 6). John Wiley and Sons Ltd. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008687.pub2>

Xu, Y., Tian, X., Wang, W., Tian, W., Zhang, T., Sun, J., Zhou, Q., & Shao, C. (2022). Pharmacokinetics of Esomeprazole in Critically Ill Patients. *Frontiers in Medicine*, 8. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.621406>

Young, P. J., Bagshaw, S. M., Forbes, A. B., Nichol, A. D., Wright, S. E., Bailey, M., Bellomo, R., Beasley, R., Brickell, K., Eastwood, G. M., Gattas, D. J., van Haren, F., Litton, E., MacKle, D. M., McArthur, C. J., McGuinness, S. P., Mouncey, P. R., Navarra, L., Opgenorth, D., & Rowan, K. M. (2020). Effect of Stress Ulcer Prophylaxis with Proton Pump Inhibitors vs Histamine-2 Receptor Blockers on In-Hospital Mortality among ICU Patients Receiving Invasive Mechanical Ventilation: The PEPTIC Randomized Clinical Trial. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 323(7), 616–626. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.22190>