

Profilaxia medicamentosa de lesão aguda da mucosa gástrica: revisão sistemática

Medicinal prophylaxis of acute injury of the gastric mucosa: systematic review

Profilaxis farmacológica de la lesión aguda de la mucosa gástrica: revisión sistemática

Recebido: 17/03/2023 | Revisado: 24/03/2023 | Aceitado: 30/03/2023 | Publicado: 05/04/2023

Tamiles Daiane Borges Santana

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4466-5031>
Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia, Brasil
E-mail: tamilesbds@hotmail.com

Ana Mercia Silva Mascarenhas

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6116-5691>
Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia, Brasil
E-mail: anamercia.sm@gmail.com

Diana Silva Lopes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8135-6652>
Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia, Brasil
E-mail: dianasilvalopes@hotmail.com

Nara Jacqueline Sousa dos Santos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0874-5771>
Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia, Brasil
E-mail: nara.jacqueline@hotmail.com

Gisele da Silveira Lemos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8987-0245>
Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia, Brasil
E-mail: gisele.lemos@uesb.edu.br

Resumo

Para pacientes criticamente enfermos, a profilaxia medicamentosa de lesão aguda da mucosa gástrica pode ser definida como a prevenção ou redução nas taxas de sangramento gastrointestinal pelo uso de fármacos. O objetivo deste estudo foi reunir evidências científicas sobre a profilaxia medicamentosa de lesão aguda de mucosa gástrica para desenvolvimento de um protocolo institucional para pacientes críticos. Trata-se de uma revisão de literatura a partir da elaboração de uma pergunta orientadora para a pesquisa, utilizando o acrônimo PICO. As bases de dados utilizadas para busca de artigos foram o PubMed, Lilacs e Cochrane, além da literatura cinzenta. Foram encontrados 98 artigos, sendo 78 na PubMed, 19 na Lilacs e 01 na Cochrane. Após estratégias de seleção 13 estudos foram incluídos, aos quais foram lidos na íntegra para construção do protocolo. O viés dos estudos foi avaliado de acordo com a escala de JADAD. É possível concluir que existem evidências que sustentam o uso da profilaxia medicamentosa de lesão aguda de mucosa gástrica em pacientes críticos, com fatores de risco conhecidos. Outras medidas também podem auxiliar na prevenção da úlcera de estresse, e a sua indicação deve ser reavaliada periodicamente.

Palavras-chave: Úlcera gástrica; Tratamento farmacológico; Cuidados críticos; Antiulcerosos.

Abstract

For critically ill patients, drug prophylaxis of acute gastric mucosal injury can be defined as the prevention or reduction in gastrointestinal bleeding rates by the use of drugs. The aim of this study was to gather scientific evidence on drug prophylaxis of acute gastric mucosal injury for the development of an institutional protocol for critically ill patients. This is a literature review based on the elaboration of a guiding question for the research, using the acronym PICO. The databases used to search for articles were PubMed, Lilacs and Cochrane, in addition to the gray literature. 98 articles were found, 78 in PubMed, 19 in Lilacs and 01 in Cochrane. After selection strategies, 13 studies were included, which were read in full for the construction of the protocol. Study bias was assessed according to the JADAD scale. It is possible to conclude that there is evidence supporting the use of drug prophylaxis for acute gastric mucosal injury in critically ill patients with known risk factors. Other measures can also help prevent stress ulcers, and their indication should be periodically reassessed.

Keywords: Stomach ulcer; Drug therapy; Critical care; Anti-ulcer agents.

Resumen

Para los pacientes en estado crítico, la profilaxis farmacológica de la lesión aguda de la mucosa gástrica puede definirse como la prevención o reducción de las tasas de hemorragia gastrointestinal mediante el uso de fármacos. El objetivo de este estudio fue recopilar evidencia científica sobre la profilaxis farmacológica de la lesión aguda de la mucosa gástrica para la elaboración de un protocolo hospitalario para pacientes críticos. Esta es una revisión de literatura basada en la elaboración de una pregunta guía para la investigación, utilizando la sigla PICO. Las bases de

datos utilizadas para la búsqueda de artículos fueron PubMed, Lilacs y Cochrane, además de la literatura gris. Se encontraron 98 artículos, 78 en PubMed, 19 en Lilacs y 01 en Cochrane. Después de las estrategias de selección, se incluyeron 13 estudios, que fueron leídos en su totalidad para la construcción del protocolo. El sesgo del estudio se evaluó según la escala JADAD. Es posible concluir que existe evidencia que apoya el uso de profilaxis farmacológica para la lesión aguda de la mucosa gástrica en pacientes críticos con factores de riesgo conocidos. Otras medidas también pueden ayudar a prevenir las úlceras por estrés, y su indicación debe ser reevaluada periódicamente.

Palabras clave: Úlcera gástrica; Quimioterapia; Cuidados críticos; Antiulcerosos.

1. Introdução

O sangramento gastrointestinal superior, denominado de úlcera de estresse, refere-se a Lesão Aguda da Mucosa Gastrointestinal (LAMG), relacionada ao estresse de enfermidades em pacientes críticos, especialmente nos casos com doença subjacente grave. É mais comum na parte superior do trato gastrointestinal do que na parte inferior e ocorre devido a exposição dos pacientes ao estresse fisiológico, a ventilação mecânica (VM), a sedação, a traumas, a coagulopatias, tornando as intervenções de profilaxia necessárias (Krag et al., 2013; Krag et al., 2016; Mahmoudi et al., 2019).

A fisiopatologia do sangramento gastrintestinal relacionado a úlceras de estresse é multifatorial e complexa. Os estudos apontam que a hipoperfusão esplâncica, o comprometimento da microcirculação e o estado pró-inflamatório são os fatores que predis põem os pacientes à ruptura da barreira da mucosa gástrica acometendo a formação de lesões. O comprometimento da barreira da mucosa resulta na retrodifusão dos íons hidrogênio e da pepsina. Além disso, o fluxo sanguíneo reduzido dificulta a cicatrização da mucosa gástrica, a redução da motilidade gástrica aumenta o tempo de contato entre a mucosa e o ácido gástrico, e consequentemente aumenta o risco de ulceração (Saxena & Singh, 2017).

Para pacientes criticamente enfermos, a profilaxia medicamentosa pode ser definida como a prevenção ou redução nas taxas de sangramento gastrointestinal pelo uso de fármacos (Krag et al., 2013; Krag et al., 2016). Estudos apontam que a profilaxia medicamentosa de LAMG em pacientes internados em UTI pode reduzir a frequência dos sangramentos gastrointestinais quando comparados com o uso de placebo ou sem profilaxia, mas ainda não há um consenso de qual medicamento mais eficaz (Krag et al. 2016; Alhazzan et al., 2016; Barbateskovic et al., 2019).

Dentre os medicamentos usados para profilaxia, de LAMG podemos citar os antagonistas dos receptores H₂ da histamina (ARH₂), inibidores da bomba de prótons (IBPs), análogos da prostaglandina, anticolinérgicos, antiácidos e protetores contra úlceras. Intervenções não farmacológicas, como nutrição enteral e remoção precoce de tubos também podem ser usadas (Wolfe, 2021; Toews et al., 2018).

Esses medicamentos para profilaxia de LAMG são amplamente prescritos em todo o mundo, no entanto alguns estudos revelam que a maioria dos pacientes fora das unidades de terapia intensiva (UTI) não precisariam receber esses medicamentos (Mahmoudi, Mahommadi & Niknam, 2019). E alguns estudos destacam a falta de evidências para a utilização de profilaxia com fármacos, ressaltando ainda os possíveis danos como o aumento do risco de infecções nosocomiais, infecções por *Clostridium difficile* e eventos cardiovasculares (Wolfe, 2021; Barbateskovic et al., 2019; Marker et al., 2017; Krag et al. 2016). Embora o sangramento relacionado à Lesão Aguda da Mucosa Gástrica e Duodenal possa ter impacto, os medicamentos supressores de ácido diminuem efetivamente taxas de sangramento como demonstrado por múltiplas meta-análises sobre este assunto, dessa forma se faz necessário uma busca na literatura para avaliar critérios que estabeleçam a profilaxia com fármacos para LAMG. O objetivo deste estudo foi reunir evidências científicas sobre a profilaxia medicamentosa de lesão aguda de mucosa gástrica para desenvolvimento de um protocolo institucional para pacientes críticos.

2. Metodologia

Tipo de estudo

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura (RSL) pautada na: 1) elaboração de uma questão de pesquisa orientadora da estratégia de busca; 2) variedade de fontes para a localização dos estudos; 3) definição de critérios de inclusão e exclusão; e 4) avaliação da qualidade metodológica das produções recuperadas. A RSL detalha de forma compreensível como foi desenvolvido o trabalho, possibilitando a reprodução por outros autores (Salim et al., 2019).

Bases de dados consultadas e estratégias de busca

Para elaboração da pergunta orientadora da pesquisa foi utilizado o acrônimo PICO: P – Pacientes em cuidados de terapia intensiva, I – Profilaxia medicamentosa de úlcera por estresse, C – Nenhum comparativo, O – Hemorragia gastrointestinal, pneumonia, infecção por *Clostridium difficile* e outros eventos adversos, mortalidade, aumento dos custos e de tempo de tratamento. A pergunta da pesquisa foi: Há evidências que embasem a profilaxia medicamentosa de úlcera por estresse em pacientes de terapia intensiva com benefícios superiores aos eventos adversos hemorragia gastrointestinal, pneumonia e infecção por *Clostridium difficile*, como também mortalidade, aumentos dos custos e do tempo de tratamento?

A estratégia de busca foi baseada em descritores, do *Medical Subject Heading* (MeSH): prevention & control, critical care, peptic ulcer, anti-ulcer agentes, peptic ulcer hemorrhage e os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): prevenção e controle, cuidados intensivos, úlcera péptica, antiulcerosos e hemorragia gastrointestinal, combinados com o operador booleano “AND”. As bases de dados utilizadas para busca de artigos foram o PubMed, Lilacs e Cochrane, além da literatura cinzenta.

As estratégias de busca foram assim definidas: Pubmed: (((Peptic Ulcer) AND Anti-Ulcer Agents) AND Peptic Ulcer Hemorrhage) AND Critical Care) AND Prevention & control. Lilacs: (tw:(Peptic Ulcer)) AND (tw: (Anti-Ulcer Agents)) AND (tw:(Peptic Ulcer Hemorrhage)). Cochrane: 'peptic ulcer AND Anti-Ulcer agents AND critical care AND Prevention & control AND Peptic Ulcer Hemorrhage'. A avaliação dos artigos foi realizada em pares (TBS e AMM) por revisores independentes, e qualquer conflito foi resolvido por consenso com o terceiro autor (NSS), na seguinte ordem: A. títulos dos estudos identificados e seus respectivos resumos recuperados pela estratégia de busca B. leitura completa dos artigos após primeira fase. Casos de discordância entre os revisores quanto à inclusão do estudo na revisão, foram avaliadas por um terceiro revisor. Para a seleção dos artigos foram aplicados os critérios de elegibilidade predefinidos para a inclusão e a exclusão dos estudos. A extração dos dados foi realizada com apoio de uma planilha padronizada.

Critérios de inclusão e exclusão

Os critérios de inclusão foram: estudos realizados em humanos e publicações dos últimos 5 anos (2015 a 2020), nos idiomas inglês, português e espanhol. E os critérios de exclusão: estudos realizados em animais e estudos de opinião. A última busca foi realizada doze de julho de 2020.

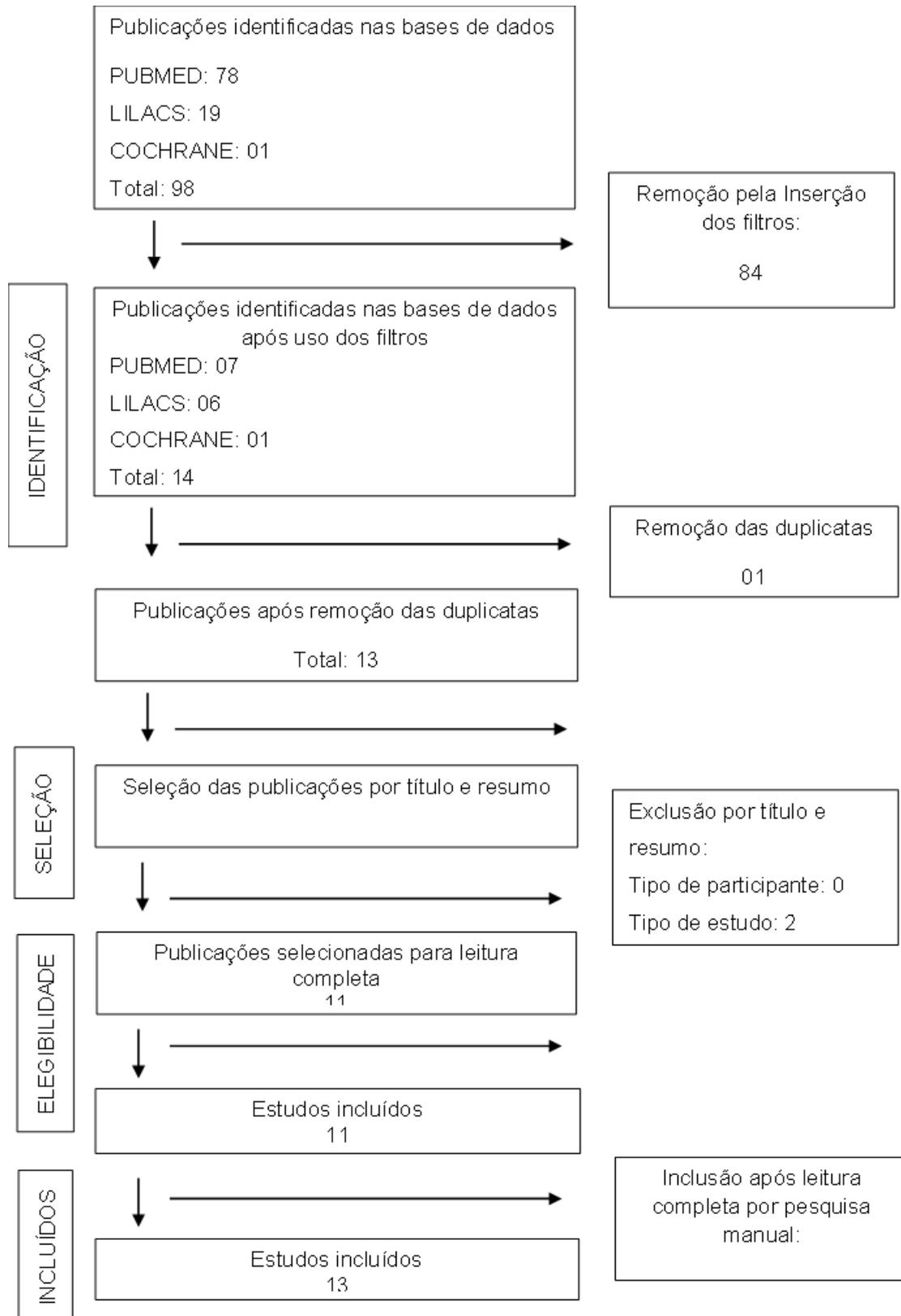
Para a avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos foi utilizada a escala de JADAD modificada que é composta por avaliações da randomização, cegamento e descrição das perdas no seguimento (Jadad et al., 1996). A coleta dos resultados foi realizada através de formulários padronizados, sem meta-análise dos dados.

3. Resultados e Discussão

Com o término das buscas nas bases de dados por meio dos descritores anteriormente mencionados, foram recuperados 98 artigos, sendo 78 na PubMed, 19 na Lilacs e 01 na Cochrane. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foram identificados 07 artigos na Pubmed, 06 na Lilacs e 01 na Cochrane. após a avaliação do design de estudo, ano de publicação e duplicata 3 artigos foram excluídos, sendo selecionados 11 estudos para a leitura na íntegra. No entanto, foi

realizada uma busca manual de outras publicações relevantes, que resultou na inclusão de 2 artigos. Ao final das etapas foram incluídos 13 artigos nesta revisão (Figura 1) os quais estão descritos na tabela 1.

Figura 1 - Fluxograma da identificação, seleção e inclusão de estudos científicos. Bahia, Brasil. 2021.



Fonte: Elaboração dos autores.

Tabela 1 - Estudos selecionados de acordo com autores, ano, tipo de estudo e resultados encontrados. Bahia, Brasil. 2021.

	Título	Autores	Ano	Tipo de estudo		Conclusão
E1	Pantoprazole in Patients at Risk for Gastrointestinal Bleeding in the ICU	Mette Krag, Søren Marker, Anders Perner, Jørn Wetterslev, Matt P. Wise, Joerg C. Schefold, Frederik Keus, Anne B. Guttormsen, Stepani Bendel, Mark Borthwick, Theis Lange, Bodil S. Rasmussen, et al.	2018	Ensaio randomizado	clínico	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 designados para pantoprazol e naqueles designados para placebo.
E2	Comparing efficacy of enteral nutrition plus ranitidine and enteral nutrition alone as stress ulcer prophylaxis	Nourian A, Mohammadi M, Mohammad-Taghi B, Mohammad T, Dadvar Z, Malekolkottab M, Ramezani M, Khalili H.	2018	Ensaio randomizado	Clínico	Apenas um paciente em cada grupo de profilaxia para úlcera de estresse e nutrição enteral não experimentou sangramento gastrointestinal. No momento do recrutamento, erosão gástrica e eritema foram os achados mais endoscópicos nos dois grupos.
E3	Enteral nutrition as stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: A randomized controlled exploratory study	Karim El-Kersh, Bilal Jalil, Stephen A McClave, Rodrigo Cavallazzi, Juan Guardiola, Karen Guilkey, Annuradha K Persaud, Stephen P Furmanek, Brian E Guinn, Timothy L Wiemken, Bashar Chihada Alhariri, Scott P Kellie, Mohamed Saad.	2018	Ensaio randomizado	Clínico	Não encontrou benefício quando o pantoprazol é adicionado à nutrição enteral precoce em pacientes críticos sob ventilação mecânica. A prescrição rotineira da terapia supressora de ácido em pacientes críticos que toleram a nutrição enteral precoce merece uma avaliação mais aprofundada.
E4	Re-evaluating the Inhibition of Stress Erosions (REVISE): a protocol for pilot randomized controlled trial	Waleed Alhazzani, Gordon Guyatt, John C Marshall, Richard Hall, John Muscedere, Francois Lauzier, Lehana Thabane, Mohammed Alshahrani, Shane W English, Yaseen M Arabi, Adam M Deane, Tim Karachi, Bram Rochweg, Simon Finfer, Nick Daneman, Nicole Zytaruk, Diane Heel-Ansdell, Deborah Cook.	2016	Protocolo para estudo piloto de ensaio clínico randomizado		As evidências sugerem fortemente que as taxas atuais de sangramento gastrointestinal superior em pacientes criticamente enfermos são menores atualmente, portanto, o número de pacientes para os quais a profilaxia é prescrita é maior para prevenir um sangramento, e correspondentemente, o custo por sangramento evitado é maior do que anteriormente. Além disso, os possíveis efeitos adversos da profilaxia estão se tornando mais preocupantes e podem ser mais frequentes, além de mais prejudiciais, do que o sangramento que a profilaxia visa prevenir. À medida que os cuidados intensivos evoluem, a epidemiologia muda e os padrões para nossa pesquisa melhoram, a comunidade da UTI precisa reexaminar as práticas nesse contexto.
E5	Stress ulcer prophylaxis with a proton pump inhibitor versus placebo in critically ill patients (SUP-ICU trial): study protocol for a randomised controlled trial	Mette Krag, Anders Perner, Jørn Wetterslev, Matt P Wise, Mark Borthwick, Stepani Bendel, Paolo Pelosi, Frederik Keus, Anne Berit Guttormsen, Joerg C Schefold, Morten Hylander Møller.	2016	Ensaio randomizado	clínico	O estudo SUP-UTI fornecerá dados importantes de alta qualidade e os resultados informarão os clínicos, membros do comitê de diretrizes e formuladores de políticas sobre o uso de SUP em pacientes de UTI. Juntamente com os dados existentes, o estudo estabelecerá uma base de evidências mais sólida para o uso de um IBP profilático em pacientes críticos na UTI.
E6	Los inhibidores de la bomba de protones no disminuirían el sangrado por anticoagulantes o aspirina	Franco, Juan Víctor Ariel.	2019	Ensaio Clínico		O uso rotineiro de IBPs em pacientes com baixas doses de anticoagulantes e / ou aspirina para doença cardiovascular estável, não reduz os eventos gastrointestinais superiores, mas pode reduzir o sangramento de lesões gastroduodenais.
E7	Manejo del paciente portador de sangrado digestivo alto en el servicio de urgencias	Esguel Vilaseca Sanabia, Henry Rodríguez Reyes, Miguel Ángel Díaz Núñez, Martha Arañó Furet, Ángel Rodríguez Villar.	2018	Estudo descritivo	transversal	A predominância de sangramento digestivo superior foi evidente no sexo masculino e naqueles com mais de 40 anos de idade. O tratamento endoscópico e as intervenções cirúrgicas representaram um baixo percentual. A permanência hospitalar foi maior em pacientes com complicações. Os achados nos quais outras investigações diferem mais estão no aumento do uso da endoscopia oral, em combinação com o uso de antissecretores e nas variantes das técnicas cirúrgicas utilizadas.
E8	Endoclips vs adrenalina en pequeños o grandes volúmenes en sangrado recurrente por úlcera	Felipe Recabarren H., Alex Vásquez A., Bernardita Elicer R., Fernanda Loyola L., Nicolás Quinteros M., Luis Antonio Díaz P. y Ricardo Cruz U.	2016	Ensaio randomizado	clínico	O uso de endoclips reduz as recorrências de sangramento em pacientes com sangramento gastrointestinal alta devido à úlcera péptica Forrest IIa, em comparação com terapia com injeção de

	péptica				adrenalina (grandes volumes e os pequenos).	
E9	Doble dosis oral de esomeprazol disminuye el riesgo de recurrencia de sangrado por úlcera péptica en pacientes de alto riesgo: Un estudio clínico randomizado	Moya C., Felipe; Rivera M., Mauricio; Madison R., Annette; Muñoz A., Gonzalo; Ruz L., Cristián; Ivanovic-Zuvic S., Danisa; Candia B., Roberto.	2016	Ensaio Randomizado	Clínico	O uso de doses duplas de esomeprazol reduz o risco de ressangramento tardio da úlcera péptica comparado à dose padrão, em pacientes com alto risco de ressangramento. No entanto, não mostrou diminuição significativa na mortalidade, dias de hospitalização ou uso de produtos derivados de sangue.
E10	Efectos del esomeprazol oral e intravenoso en la prevención de la recurrencia de sangrado de úlcera péptica posterior a terapia endoscópica	Constanza González G., Catalina Hasbún Z., María Ignacia Morales V., Javier Uribe M., Camila Robles G., Luis Antonio Díaz P. y Francisco Barrera M.		Gastro enterol. latina	Ensaio Clínico	Em pacientes com úlcera péptica tratados com terapia esomeprazol oral e em altas doses pode ter uma eficácia comparável ao esomeprazol IV em altas doses na prevenção de sangramentos recorrentes. No entanto, são necessários estudos de melhor qualidade com amostra maior.
E11	Interventions for preventing upper gastrointestinal bleeding in people admitted to intensive care units	Ingrid Toews, Aneesh Thomas George, John V Peter, Richard Kirubakaran, Luís Eduardo S Fontes, Jabez Paul Barnabas Ezekiel, Joerg J Meerpohl	2018	Revisão com Metanálise	Sistemática	A pneumonia hospitalar foi um pouco mais frequente entre os pacientes que receberam profilaxia, mas esse evento adverso pode ser superado pelos benefícios das intervenções. As decisões na prática devem basear-se em avaliações individuais das necessidades do paciente e das condições subjacentes. Evidências recentes indicam que a prevenção de sangramento GI superior com antagonistas dos receptores H2 resulta em custo reduzido e maior sobrevida em comparação com o uso de inibidores da bomba de prótons. Ainda assim, o contexto local deve ser considerado na seleção do tratamento.
E12	Economic impact of pharmacist interventions on correction of stress-related mucosal damage prophylaxis practice	Laleh Mahmoudi, Rahim Mohammadi, and Ramin Niknam.	2019	Estudo de Intervenção Prospectivo		O não cumprimento da diretriz de prevenção de úlcera de estresse pode aumentar o custo do tratamento e os efeitos adversos. A intervenção dos farmacêuticos clínicos, a fim de implementar protocolos padrão, tem um impacto significativo na redução de erros não intencionais na prescrição de profilaxia, além de uma economia significativa de custos.
E13	Gastrointestinal bleeding prophylaxis for critically ill patients: a clinical practice guideline	Zhikang Ye, Annika Reintam Blaser Chair, Lyubov Lytvyn, Ying Wang, Gordon H Guyatt, J Stephen Mikita, Jamie Roberts, Thomas Agoritsas, Sonja Bertschy, Filippo Boroli, Julie Camsooksai, Bin Du, Anja Fog Heen, Jianyou Lu, José M Mella, Per Olav Vandvik, Robert Wise, Yue Zheng, Lihong Liu, Reed A C.	2020	Revisão vinculada a uma metanálise da rede	Sistemática	Na maioria dos pacientes gravemente enfermos, a redução do sangramento gastrointestinal clinicamente importante dos supressores de ácido gástrico está intimamente equilibrada com a possibilidade de pneumonia. Os médicos devem considerar os valores individuais dos pacientes, o risco de sangramento e outros fatores, como a disponibilidade de medicamentos, ao decidir usar profilaxia para sangramento gastrointestinal.

Fonte: Elaboração dos autores.

Para avaliação do risco de viés, os ensaios clínicos foram avaliados de acordo com a escala de JADAD (Tabela 2), o qual pôde-se verificar que apenas um ensaio clínico que tinha pobre qualidade metodológica, e os demais alta qualidade metodológica.

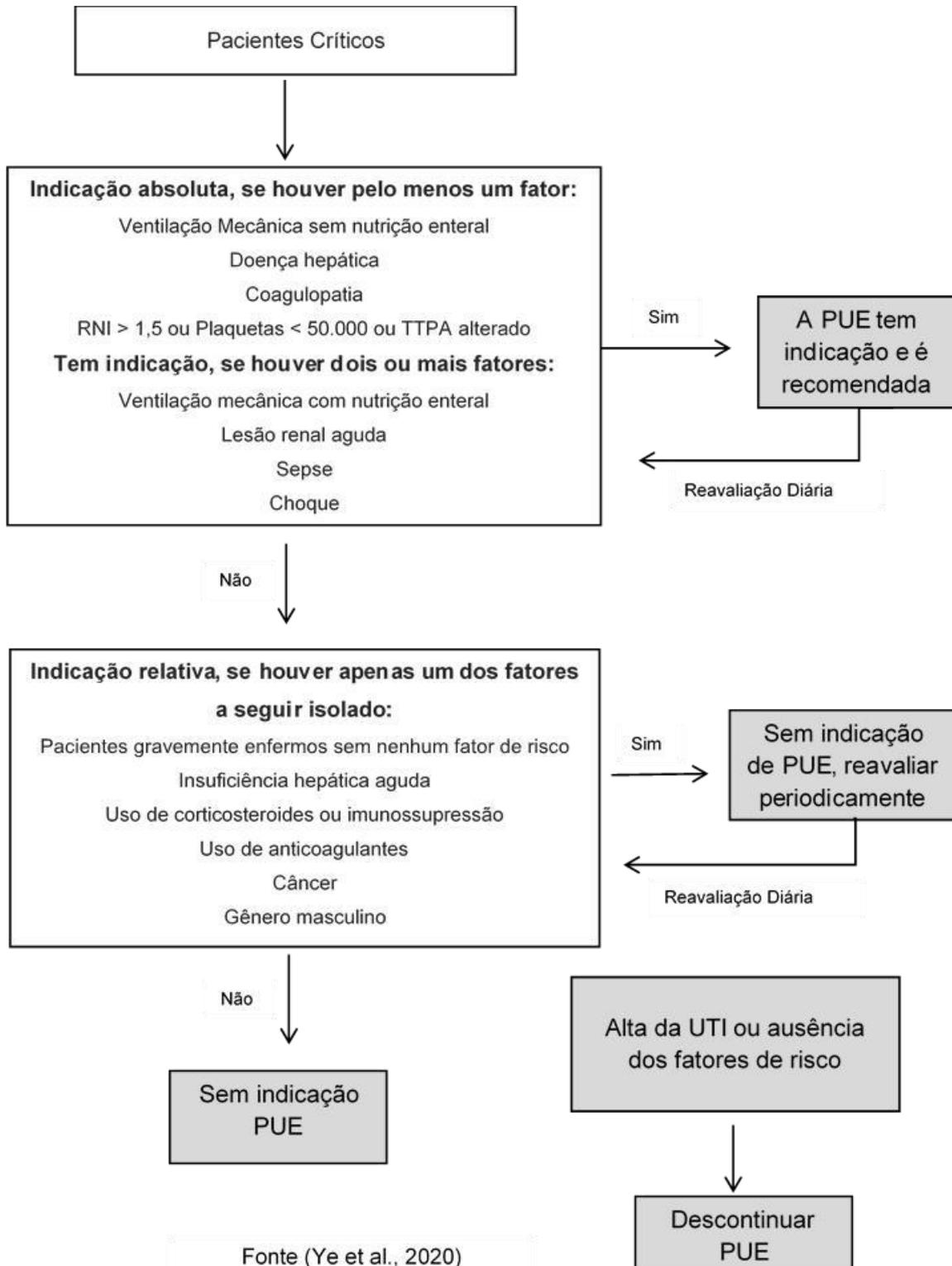
Tabela 2 - Avaliação do risco de viés de acordo com a escala de JADAD, para ensaios clínicos randomizados. Bahia, Brasil. 2021.

ESCALA DE JADAD													
Perguntas / Autores	Pontuação												
	E1	E2	E3	E4	E5	E6	E7	E8	E9	E10	E11	E12	E13
O estudo foi descrito como randomizado?	1	1	1	1	1	0	NA	0	0	0	NA	NA	NA
A randomização foi descrita e adequada?	1	1	1	1	1	0	NA	0	0	0	NA	NA	NA
Houve comparações e resultados?	1	1	1	1	1	1	NA	0	0	0	NA	NA	NA
As comparações e resultados foram descritos e são adequados?	1	1	1	1	1	0	NA	0	0	0	NA	NA	NA
Foram descritas as perdas e exclusões?	1	1	1	1	1	0	NA	0	0	0	NA	NA	NA
Total	5	5	5	5	5	1	NA	0	0	0	NA	NA	NA

NA – não se aplica. Fonte: Elaboração dos autores.

Com a leitura dos artigos selecionados foi proposto um Fluxograma para profilaxia de LAMG na UTI, para uso institucional adaptado de Ye et al. (2020), Figura 2.

Figura 2 - Algoritmo proposto, para protocolo, de profilaxia medicamentosa de lesão aguda de mucosa gástrica. Bahia, Brasil. 2021.



Para as diferentes indicações para SUP, o nível de evidência é fornecido: A: Múltiplos ensaios randomizados ou meta-análise; B: único ensaio randomizado ou grande não randomizado; C: opinião de especialistas ou estudos retrospectivos.

UTI: unidade de terapia intensiva;

RNI: Razão normalizada internacional;

TTPA: tempo de tromboplastina parcial;

PUE: profilaxia úlcera de estresse.

4. Discussão

Com essa revisão foi possível reunir fatores de risco para desenvolvimento de sangramento gastrointestinal como: a ventilação mecânica (sem ou com nutrição enteral), coagulopatias, doença hepática crônica, lesão renal aguda, sepse, choque, uso de corticosteroides ou imunossupressão, a presença de três ou mais comorbidades e escore SOFA superior; assim como estabelecer critérios para a prescrição de profilaxia medicamentosa de LAMG (Mahmoudi et al., 2019; Ye et al., 2020; Toews et al., 2018; Krag et al., 2018; Buendgens et al., 2016). A literatura categoriza esses fatores de risco em: baixo, moderado, alto e mais elevado e fazem uma recomendação forte para prescrição de profilaxia para úlcera de estresse de pacientes críticos que estejam apresentando risco alto ou mais elevado. Assim como, aponta que as evidências disponíveis podem subestimar o risco de sangramento por vários fatores de riscos possíveis dentre as categorias de baixo e moderado (Ye et al., 2020; Buendgens et al., 2016).

Risco mais elevado: ventilação mecânica sem nutrição enteral e a doença hepática crônica; Alto risco: coagulopatias [um ou mais: plaquetas abaixo de 50.000, RNI > 1,5 e tempo de protrombina acima de 20 segundos] e dois ou mais fatores da categoria de risco moderada; Risco moderado: ventilação mecânica com nutrição enteral, lesão renal aguda, sepse e choque; Baixo risco: pacientes criticamente doentes sem qualquer fator de risco, insuficiência hepática aguda, uso de corticosteroide e imunossupressão, uso de anticoagulantes, câncer e gênero masculino (Ye et al., 2020; Buendgens et al., 2016).

De acordo com os fatores de risco, algoritmos foram propostos, por Ye e colaboradores (2020) e Toews e colaboradores (2018) no entanto, é imprescindível reavaliar com frequência a indicação individual durante e após a permanência na UTI. Embora a profilaxia diminua efetivamente o risco de sangramento relacionado à úlcera por estresse, é importante considerar que nenhum ensaio clínico e/ou meta-análise foi capaz de demonstrar convincentemente um benefício em relação a sobrevivência.

Com relação ao tratamento medicamentoso tanto os Inibidores da Bomba de Prótons (IBP) quanto os Antagonistas dos Receptores de H₂ (ARH₂) reduzem o risco de sangramento clinicamente importante e seus efeitos são maiores em pacientes que apresentam maior risco de sangramento, no entanto podem aumentar o risco de pneumonia. Portanto, os benefícios da profilaxia para úlcera de estresse precisam ser equilibrados contra esse risco. Provavelmente, eles não afetam a mortalidade, o tempo de internamento ou outros resultados importantes (Ye et al., 2020).

Embora existam benefícios da profilaxia da úlcera de estresse, os riscos dessa terapia não estão ausentes, podendo resultar em: infecção por *Clostridium difficile*, Pneumonia Associada a Ventilação Mecânica (PAVM), aumento do risco de fraturas ósseas, deficiência mineral e de vitaminas, distúrbios cardíacos, entre outros. Neste sentido, os medicamentos para LAMG precisam ser interrompidos quando o paciente não estiver mais gravemente doente ou o fator de risco que desencadeia a profilaxia não estiver mais presente. O uso prolongado de supressores de ácido gástrico confere riscos aos pacientes, custos e encargos adicionais para a instituição (Toews et al., 2018).

O uso excessivo e inadequado de medicamentos para a profilaxia de LAMG é um problema sério em ambientes hospitalares e ambulatoriais (Cardoso et al., 2022). Com o objetivo de incentivar a utilização adequada desses medicamentos, a literatura apresenta vários Ensaio Clínicos Randomizados (ECR), revisões sistemáticas e *guidelines* com resultados de testes e avaliações com as opções farmacológicas para a indicação supracitada (Krag et al., 2016; Mahmoudi et al., 2019; Ye et al., 2020; Krag et al., 2018; El-Kersh, 2018).

Buckley e colaboradores (2015) apontaram em sua pesquisa que a implementação de um programa de profilaxia de LAMG administrado por farmacêuticos foi associado com a redução nas taxas inadequadas de supressão de ácido durante a hospitalização e após a alta, além de uma economia de custos. Passados cinco anos, Santos e colaboradores (2020) ainda identificaram baixa adesão ao protocolo e o uso impróprio da profilaxia de LAMG.

Os fármacos comumente prescritos para profilaxia de LAMG em cuidados intensivos são os IBPs e ARH2 (Marker et al., 2017; Santos et al., 2020; Zhou et al., 2019), que atuam reduzindo a secreção de ácido gástrico e aumentando o pH intragástrico, ambos podem ser administrados por via oral ou endovenosa (Madsen et al., 2014).

Tanto os IBPs quanto os H2RAs reduzem o risco de sangramento clinicamente importante quando comparados a nenhuma profilaxia, mas a magnitude do benefício depende do risco inicial de sangramento sem profilaxia. Em pacientes com maior risco (> 8%), os IBPs e os H2RAs reduzem o sangramento clinicamente importante em 3-5%. Em pacientes gravemente enfermos com baixo risco (<2%), os IBPs e os H2RAs reduzem o sangramento clinicamente importante em menos de 1% (Ye et al., 2020).

O omeprazol foi o primeiro IBP a ser descoberto e até hoje permanece sendo o representante da classe a ser mais estudado. Consiste em uma mistura racêmica dos isômeros 'R' e 'S', a qual possui duas apresentações: cápsula contendo pellets gastrorresistentes com dosagem de 20 e 40 mg e a forma de pó para solução extemporânea injetável com dosagem de 40 mg. Clinicamente, possui benefícios comprovados para casos de úlcera péptica, doença de refluxo gastroesofágico, prevenções de lesões gastroduodenais, sangramento digestivo alto em uso de antiinflamatórios não esteroidais (AINEs), erradicação de *H. pylori* em esquemas de terapia múltipla, síndrome de Zollinger-Ellison (Cotta et al., 2011; Abjoude, 2015).

Apesar de ser considerado como um medicamento seguro, o omeprazol está relacionado com o risco de eventos adversos. A redução da secreção gástrica reduz a efetividade da barreira que se constitui na defesa natural do estômago, de forma que em alguns pacientes que fizeram uso terapêutico da supressão ácida foi detectada a presença de vírus nas biópsias da mucosa gástrica, bem como de bactérias que colonizam normalmente a boca e faringe encontradas no estômago e duodeno (Munari, et al., 2004).

Dentre os possíveis eventos adversos provocados pela utilização do omeprazol estão: alterações proliferativas gástricas, elevação de enzimas hepáticas, aumento do risco de asma concomitante com refluxo gastroesofágico, aumento do risco de infecção por *Clostridium difficile*, redução da absorção de ferro e de vitamina B12, esteatorreia de fibrose cística, fratura com a redução da absorção de cálcio, ginecomastia, hipercalemia, hipomagnesemia, hiponatremia, nefrite intersticial aguda, peritonite bacteriana espontânea, pneumonia, reações anafiláticas e risco de doença celíaca (Abjaude, 2015).

Ye e colaboradores (2020) apontam que os resultados de ensaios clínicos sugerem que os IBPs possivelmente reduzam mais o risco de sangramento clinicamente importante do que os H2RAs, mas o intervalo de confiança não inclui nenhuma diferença (odds ratio 0,58, intervalo de confiança de 95% 0,29 a 1,17), e que os IBPs reduzem o risco de hemorragia ativa mais do que os H2RAs. No entanto o melhor medicamento dentro da classe dos IBPs ainda é incerto, sendo os mais usados o pantoprazol, omeprazol, lansoprazol, esomeprazol e rabeprazol. Normalmente a dose de IBPs prescrito é uma vez ao dia, podendo ser administrado por via intravenosa ou oral em jejum, sendo que a via de administração não altera sua eficácia.

A ranitidina atua como ARH2, sendo indicada para o tratamento de úlceras, refluxo gastroesofágico e esofagite erosiva. Possui uma rápida absorção por via oral e sofre metabolização hepática antes de alcançar a circulação sistêmica (metabolismo de primeira passagem), sua biodisponibilidade, isto é, fração de fármaco que atinge a circulação sistêmica, é de aproximadamente 50%, sendo excretado pela urina e bile. Os ARH2 inibem a secreção de ácido gástrico bloqueando os receptores de histamina. Além disso, diminuem a secreção deste ácido estimulada por alimentos, e agem na cicatrização das úlceras (Espindola et al., 2015).

Os ARH2 não têm efeitos citoprotetores adicionais e podem causar trombocitopenia, nefrite intersticial e confusão (principalmente em idosos). Infusões intravenosas rápidas podem causar bradicardia e hipotensão, e muitas interações e efeitos mediados pelo citocromo P - 450 podem ocorrer (particularmente com cimetidina) (Toews et al., 2018).

Ranitidina e famotidina foram os medicamentos da classe dos ARH2 comumente usados nos ECRs avaliados na diretriz de 2020 com dose e duração que variaram de duas a três vezes por dia e sendo administrados via intravenosa (a cada 8 horas) ou oral (a cada 12 horas) sem alteração de eficácia pela via de administração (Ye et al., 2020; Brasil, 2021).

O estudo realizado apresentou como limitação, a estratégia de busca, considerando-se que a base de dados da Embase (importante plataforma para, principalmente, publicações de origem europeia) não foi utilizada. Além disso, não foram determinadas ferramentas para desprescrição.

O estudo gerou, como uma importante ferramenta clínica, um protocolo institucional hospitalar, como ferramenta para condutas de profissionais frente a profilaxia medicamentosa de lesão aguda de mucosa gástrica e seu acompanhamento.

5. Conclusão

Na presente pesquisa foi possível identificar os fatores de risco que predis põem a úlcera de estresse em pacientes críticos, e para os quais há indicação de realizar a profilaxia medicamentosa. Os pacientes são avaliados com base no risco de desenvolver lesão gástrica e categorizados como baixo, moderado, alto e mais elevado. Devem ser reavaliados periodicamente para revisão da terapia e indicação do uso dos medicamentos, sendo que pacientes de baixo risco não tem evidência forte da necessidade de profilaxia, porém nenhum fator de risco deve ser avaliado isoladamente.

Os medicamentos mais comumente prescritos e com melhores evidências para a prevenção da úlcera de estresse foram os inibidores da bomba de prótons e os antagonistas dos receptores H2 da histamina. Ambos possuem redução do risco de sangramento clinicamente importante quando comparados a nenhuma profilaxia, diferindo apenas nas apresentações farmacêuticas e suas respectivas posologias.

Portanto, é possível concluir que existem evidências que sustentam a o uso da profilaxia de lesão aguda de mucosa gástrica em pacientes críticos, com fatores de risco conhecidos. Para trabalhos futuros recomenda-se a atualização da revisão, assim como o protocolo gerado, uma vez que são importantes ferramentas de condutas clínicas em ambiente hospitalar, assim como inclusão de pacientes não críticos.

Referências

- Abjaude, S. A. R. (2015). *Avaliação do uso profilático de omeprazol em pacientes internados no hospital estadual Américo Brasileiro* [Dissertação]. Universidade Estadual Paulista – Julio de Mesquita Filho. Araraquara.
- Alhazzani, W., Guyatt, G., Marshall, J. C., Hall, R., Muscedere, J., Lauzier, F., & Cook, D. (2016). Re-evaluating the Inhibition of Stress Erosions (REVISE): a protocol for pilot randomized controlled trial. *Annals of Saudi Medicine*, 36(6), 427-433.
- Barbateskovic, M., Marker, S., Granholm, A., Anthon, C. T., Krag, M., Jakobsen, J. C., & Møller, M. H. (2019). Stress ulcer prophylaxis with proton pump inhibitors or histamin-2 receptor antagonists in adult intensive care patients: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive care medicine*, 45(2), 143-158.
- Brasil. (2021). Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Bulário Eletrônico. [bula/index.asp. https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/](https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/)
- Buckley, M. S., Park, A. S., Anderson, C. S., Barletta, J. F., Bikin, D. S., Gerkin, R. D., & Kane-Gill, S. L. (2015). Impact of a clinical pharmacist stress ulcer prophylaxis management program on inappropriate use in hospitalized patients. *The American journal of medicine*, 128(8), 905-913.
- Buendgens, L., Koch, A., & Tacke, F. (2016). Prevention of stress-related ulcer bleeding at the intensive care unit: risks and benefits of stress ulcer prophylaxis. *World J Crit Care Med.*, 5(1):57-64.
- Cardoso, D. S., Matos, L. E. O., Barros, I. M. da C., Lisboa, J. S., Fernandes, S. S. S., & Lima, T. C. (2022). Development of a proton pump inhibitor protocol in the prophylaxis of acute gastric mucosal injury: experience report. *Research, Society and Development*, 11(8):e25211830865.
- Cotta, L. S. F., Predebon, S. S., Didonet, J., Mascarenhas, M., & Jacobus, A. P. Uso racional de omeprazol. *Infarma*. 2011; 23 (9-12): 32.
- El-Kersh, K., Jalil, B., McClave, S. A., Cavallazzi, R., Guardiola, J., Guilkey, K., & Saad, M. (2018). Enteral nutrition as stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a randomized controlled exploratory study. *Journal of Critical Care*, 43, 108-113.
- Espindola, V. B., Cardoso, T. F. M., Sversut, R. A., Carollo, A. R. H., do Amaral, M. S., & Kassab, N. M. (2015). Avaliação e comparação da qualidade de medicamentos contendo cloridrato ranitidina. *Rev. Bras. Farm.*, 96(2), 1248-1265.

- Jadad, A. R., Moore, R. A., Carroll, D., Jenkinson, C., Reynolds, D. J. M., Gavaghan, D. J., & McQuay, H. J. (1996). Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Controlled clinical trials*, 17(1), 1-12.
- Krag, M., Marker, S., Perner, A., Wetterslev, J., Wise, M. P., Schefold, J. C., & Møller, M. H. (2018). Pantoprazole in patients at risk for gastrointestinal bleeding in the ICU. *New England Journal of Medicine*, 379(23), 2199-2208.
- Krag, M., Perner, A., Wetterslev, J., & Møller, M. H. (2013). Stress ulcer prophylaxis in the intensive care unit: is it indicated? A topical systematic review. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 57(7), 835-847.
- Krag, M., Perner, A., Wetterslev, J., Wise, M. P., Borthwick, M., Bendel, S., & Møller, M. H. (2016). Stress ulcer prophylaxis with a proton pump inhibitor versus placebo in critically ill patients (SUP-ICU trial): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*, 17(1), 1-18.
- Madsen, K. R., Lorentzen, K., Clausen, N., Oberg, E., Kirkegaard, P. R., Maymann-Holler, N., & Moller, M. H. (2014). Guideline for stress ulcer prophylaxis in the intensive care unit. *Dan Med J*, 61(3), C4811.
- Mahmoudi, L., Mohammadi, R., & Niknam, R. (2019). Economic impact of pharmacist interventions on correction of stress-related mucosal damage prophylaxis practice. *Clinicoecon Outcomes Res.*, 11:111-116.
- Marker, S., Krag, M., & Møller, M. H. (2017). What's new with stress ulcer prophylaxis in the ICU? *Intensive Care Med.*, (43):1132-1134.
- Munari, L., Hart, D., & Morrone, F. B. (2004). Uso de omeprazol en el hospital universitario de Porto Alegre-RS (Brasil). *Seguim Farmacoter*, 2(4):235-243.
- Salim, N., Rahman, M. N. A., & Wahab, D. A. (2019). A systematic literature review of internal capabilities for enhancing ecoinnovation performance of manufacturing firms. *Journal of Cleaner Production*, 209:1445-1460. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2018.11.105>
- Santos, Y. D. A. P. D., Younes-Ibrahim, M. S., Crozatti, L. L., Raglione, D., Cardozo Junior, L. C. M., Besen, B. A. M. P., & Mendes, P. V. (2020). Adherence to a stress ulcer prophylaxis protocol by critically ill patients: a prospective cohort study. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, 32, 37-42.
- Saxena, B., & Singh, S. (2017). Comparison of three acute stress models for simulating the pathophysiology of stress-related mucosal disease. *Drug Discov Ther.*, 11(2):98-103.
- 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. *Cochrane Database Syst Rev*. 6(6). 10.1002/14651858.CD008687.pub2
- Ye, Z., Blaser, A. R., Lytvyn, L., Wang, Y., Guyatt, G. H., Mikita, J. S., & Siemieniuk, R. A. (2020). Gastrointestinal bleeding prophylaxis for critically ill patients: a clinical practice guideline. *Bmj*, 368.
- Wolfe, M. (2021). Proton pump inhibitors: Overview of use and adverse effects in the treatment of acid related disorders. *UpToDate*.
- Zhou, X., Fang, H., Xu, J., Chen, P., Hu, X., Chen, B., & Xu, Z. (2019). Stress ulcer prophylaxis with proton pump inhibitors or histamine 2 receptor antagonists in critically ill adults-a meta-analysis of randomized controlled trials with trial sequential analysis. *BMC gastroenterology*, 19(1), 1-14.