

INSTITUTO PRESBITERIANO MACKENZIE - IPM  
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO EVANGÉLICO MACKENZIE - HUEM  
FACULDADE EVANGÉLICA MACKENZIE DO PARANÁ - FEMPAR  
INSTITUTO DE PESQUISAS MÉDICAS – IPEM

RODOLFO CASTRO CESAR DE OLIVEIRA

ADEQUAÇÃO DA PROFILAXIA PARA SANGRAMENTO POR ÚLCERA DE  
ESTRESSE EM PACIENTES INTERNADOS EM UNIDADE DE TERAPIA  
INTENSIVA.

CURITIBA

2020

RODOLFO CASTRO CESAR DE OLIVEIRA

ADEQUAÇÃO DA PROFILAXIA PARA SANGRAMENTO POR ÚLCERA DE  
ESTRESSE EM PACIENTES INTERNADOS EM UNIDADE DE TERAPIA  
INTENSIVA.

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Princípios da Cirurgia, da Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná/Instituto de Pesquisas Médicas, como requisito parcial à obtenção do grau acadêmico de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Osvaldo Malafaia

CURITIBA

2020

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

(Biblioteca da Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná)

O48 Oliveira, Rodolfo Castro Cesar de..

Adequação da profilaxia para sangramento por úlcera de estresse em pacientes internados em unidade de terapia intensiva / Rodolfo Castro Cesar de Oliveira. — Curitiba, 2020.

Orientador : Prof. Dr. Osvaldo Malafaia

Dissertação (mestrado) – Instituto Presbiteriano Mackenzie, Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, Programa de Pós-Graduação em Princípios da Cirurgia, 2020.

1. Estresse fisiológico. 2. Hemorragia. 3. Úlcera péptica. 4. Prevenção de doenças. 5. Cuidados críticos. I. Título.

CDD 616.028

Dedico este trabalho a minha esposa Valéria e a meus pais, Célia e Orlando.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço meu orientador Prof. Dr. Osvaldo Malafaia, pela compreensão, orientação e incentivo, tornando possível o término desta dissertação.

Agradeço a Profa. Dra. Carmen Australia Paredes Marcondes Ribas pelas oportunidades, apoio e incentivo.

Agradeço o Dr. Marcelo Oliveira Santos, por entender a importância deste trabalho e autorizar sua realização.

Agradeço todos os pacientes que já atendi, que me incentivam a ser um médico melhor a cada dia.

Agradeço meus alunos, com quem também aprendo.

“Aplicarei os regimes para o bem do doente segundo o meu poder e entendimento, nunca para causar dano ou mal a alguém.” (Juramento de Hipócrates)

## RESUMO

O estresse fisiológico dos pacientes críticos pode desencadear várias complicações, entre elas o sangramento digestivo por úlcera de estresse (SDUE). O uso de supressores da secreção ácida para reduzir a incidência de SDUE passou a ser amplamente utilizado, mas com o atual entendimento dos riscos destes medicamentos sua utilização como profilaxia em doentes críticos está limitada aos pacientes com fatores de risco definidos. Encontramos na literatura taxas significativas de uso inapropriado de profilaxia de SDUE. **Objetivos:** Determinar a adequação do uso de profilaxia para sangramento por úlcera de estresse em pacientes agudamente enfermos internados em unidades de terapia intensiva de um hospital universitário em relação à diretriz mais recentemente publicada na língua portuguesa. Analisar a associação dos fatores de risco para SDUE com a adesão à diretriz de profilaxia para SDUE. Determinar a incidência de sangramento digestivo por úlcera de estresse confirmada na população estudada. **Material e métodos:** Estudo retrospectivo, analítico, realizado em três unidades de terapia intensiva gerais do Hospital Universitário Evangélico Mackenzie que recebem pacientes adultos. Foram incluídos os pacientes que tiveram saída da UTI no período estudado e excluídos os menores de 18 anos quando do internamento, pacientes com indicação de supressão ácida terapêutica e os internados eletivamente em UTI após procedimentos. Os prontuários eletrônicos foram analisados para dados epidemiológicos, fatores de risco para SDUE, uso de profilaxia para SDUE, ocorrência de qualquer sangramento digestivo e de SDUE confirmado. Da análise diária dos fatores de risco e uso de profilaxia foram levantados dados de adesão e uso apropriado de profilaxia de SDUE de acordo com as Diretrizes da Sociedade Portuguesa de Cuidados Intensivos para profilaxia da úlcera de estresse na unidade de terapia intensiva. **Resultados:** foram incluídos 105 sujeitos no estudo. Dos pacientes-dia com oportunidade de prescrição de profilaxia para SDUE, foi observada adesão em 95,1% (IC95% 93,13-96,53). Dos dias de prescrição de profilaxia para SDUE, foram considerados de uso apropriado 82,35% (IC 95% 79,42-84,95). Sangramento digestivo visível ocorreu em 3,81% dos sujeitos incluídos (IC 95% 1,05-9,47). A ocorrência de SDUE confirmado foi identificada em 0,95% (IC 95% 0,02-5,19). A análise multivariada por regressão logística dos fatores de risco não identificou fatores independentemente associados com a adesão à diretriz, mas identificou fatores de risco com associação negativa, que foram lesão da medula espinhal (OR 0.02  $p < 0,01$ ) e choque (OR 0.36  $p = 0.024$ ). **Conclusão:** O presente estudo evidenciou, em uma população de pacientes adultos agudamente enfermos hospitalizados em UTI, uma alta taxa de adesão à profilaxia para SDUE nos pacientes com indicação desta. Entre os pacientes com prescrição de profilaxia para SDUE, a porcentagem de prescrições consideradas apropriadas foi superior as descritas na literatura pesquisada, mas com uso inapropriado ainda significativo. Nos pacientes com indicação de profilaxia para SDUE, a presença de lesão de medula espinhal e de choque demonstraram uma associação negativa com a adesão à diretriz. A incidência de SDUE confirmado foi baixa, mas há necessidade de estudo prospectivo na população local para definição da real incidência de SDUE.

Descritores: Estresse fisiológico. Hemorragia. Úlcera péptica. Cuidados críticos. Prevenção de doenças.

## ABSTRACT

The physiological stress of critically ill patients can trigger several complications, including digestive bleeding due to stress ulcer (DBSU). The use of acid secretion suppressors to reduce the incidence of DBSU has come to be widely used, but with the current understanding of the risks of these drugs, their use as prophylaxis in critically ill patients is limited to patients with defined risk factors. We found in the literature significant rates of inappropriate use of DBSU prophylaxis. **Objectives:** To determine the adequacy of prophylaxis for stress ulcer bleeding in acutely ill patients admitted to intensive care units of a university hospital in relation to the guideline most recently published in Portuguese. Analyze the association of risk factors for DBSU with adherence to the prophylaxis guideline for DBSU. To determine the incidence of confirmed digestive bleeding from stress ulcer in the studied population. **Material and methods:** Retrospective, analytical study, carried out in three general intensive care units at Hospital Universitário Evangélico Mackenzie that receive adult patients. Patients who left the ICU during the study period were included and those under 18 years of age when hospitalized, patients with indication for therapeutic acid suppression and those electively admitted to the ICU after procedures were excluded. Electronic medical records were analyzed for epidemiological data, risk factors for DBSU, use of prophylaxis for DBSU, occurrence of overt digestive bleeding and confirmed DBSU. From the daily analysis of risk factors and prophylaxis use, data on adherence and appropriate use of prophylaxis of DBSU were collected considering the Guidelines of the Portuguese Society of Intensive Care for prophylaxis of stress ulcers in the intensive care unit as reference. **Results:** 105 subjects were included in the study. Of the patient-days with the opportunity to prescribe prophylaxis for DBSU, compliance was observed in 95.1% (95% CI 93.13-96.53). From the days of prescription of prophylaxis for DBSU, 82.35% (95% CI 79.42-84.95) were considered of appropriate use. Overt digestive bleeding occurred in 3.81% of the subjects included (95% CI 1.05-9.47). The occurrence of confirmed SDUE was identified at 0.95% (95% CI 0.02-5.19). Multivariate analysis by logistic regression of risk factors did not identify factors independently associated with adherence to the guideline, but identified risk factors with a negative association with adherence, which were spinal cord injury (OR 0.02  $p < 0.01$ ) and shock (OR 0.36  $p = 0.024$ ). **Conclusion:** The present study showed, in a population of acutely ill adult patients hospitalized in the ICU, a high rate of adherence to prophylaxis for DBSU in patients with indication for it. Among patients with prescription of prophylaxis for DBSU, the percentage of prescriptions considered appropriate was higher than those described in the researched literature, but inappropriate prescription is still significant. In patients with indication for prophylaxis for DBSU, the presence of spinal cord injury and shock demonstrated a negative association with adherence to the guideline. The incidence of confirmed DBSU was low, but there is a need for a prospective study in the local population to define the real incidence of DBSU.

Keywords: Stress, Physiological. Hemorrhage. Peptic Ulcer. Critical Care. Primary Prevention.



## LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1 - Pacientes excluídos do estudo e critérios para exclusão.....	26
GRÁFICO 2 - Medicamentos prescritos para prevenção de SDUE, em pacientes-dia. .....	28
GRÁFICO 3 - Medicamentos prescritos nos dias com prescrições consideradas inapropriadas, em pacientes-dia.....	29

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - Indicações convincentes para uso de antagonistas H2 ou IBPs dos pacientes excluídos do estudo.....	26
TABELA 2 - Características da população estudada.....	27
TABELA 3 - Doses dos medicamentos prescritos para profilaxia de SDUE.....	28
TABELA 4 - Análise da associação dos fatores de risco para SDUE e adesão a profilaxia.....	29
TABELA 5 - Análise da associação dos fatores de risco para SDUE e adesão a profilaxia.....	29
TABELA 6 - Frequência dos diagnósticos de entrada dos pacientes incluídos no estudo.....	39
TABELA 7 - Comorbidades dos pacientes incluídos no estudo, número de pacientes e percentual em relação ao total de incluídos.....	40

## LISTA DE ABREVIATURAS OU SIGLAS

DRGE	- Doença do refluxo gastroesofágico
H2	- Receptor 2 da histamina
HUEM	- Hospital Universitário Evangélico Mackenzie
IBP	- Inibidor de bomba de prótons
IC 95 %	- Intervalo de confiança de 95%
IV	- Intravenoso
KPTT	- Nome por extenso
NIHSS	- National Institutes of Health Stroke Scale
OR	- Odds Ratio
RNI	- Nome por extenso
SDUE	- Sangramento digestivo por ulcera de estresse
SG	- Via sonda gástrica
SOFA	- Sequential Organ Failure Assessment
TCE	- Trauma cranioencefálico
UTI	- Unidade de Terapia Intensiva
VO	- Via oral

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>13</b>
1.1 JUSTIFICATIVA.....	13
1.2 OBJETIVOS.....	13
1.2.1 Objetivo primário.....	13
1.2.2 Objetivos secundários.....	14
1.3 METODOLOGIA.....	14
<b>2 REVISÃO DE LITERATURA.....</b>	<b>15</b>
2.1 EPIDEMIOLOGIA.....	15
2.2 FATORES DE RISCO.....	16
2.3 FISIOPATOGENIA.....	17
2.4 PROFILAXIA.....	18
2.5 ADEQUAÇÃO DO USO.....	20
<b>3 MATERIAL E MÉTODOS.....</b>	<b>22</b>
3.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	22
3.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	22
3.3 COLETA DE DADOS.....	22
3.4 DEFINIÇÕES.....	23
3.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	25
<b>4 RESULTADOS.....</b>	<b>26</b>
<b>5 DISCUSSÃO.....</b>	<b>31</b>
5.1 RECOMENDAÇÕES PARA TRABALHOS FUTUROS.....	33
<b>6 CONCLUSÕES.....</b>	<b>34</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>35</b>
<b>APÊNDICE 1 – DIAGNÓSTICOS DE ENTRADA DOS PACIENTES INCLUÍDOS NO ESTUDO.....</b>	<b>39</b>
<b>APÊNDICE 2 – COMORBIDADES DOS PACIENTES INCLUÍDOS NO ESTUDO...40</b>	<b>40</b>
<b>ANEXO 1 – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA.....41</b>	<b>41</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Em 1935 Hans Selye, baseado em experimentação em ratos, observou o que chamou na ocasião de “síndrome de adaptação geral”, que ocorria quando o organismo sofre dano agudo e severo por agente não específico e que, em seu primeiro estágio (6-48h), tinha como uma das manifestações formação de erosões agudas do trato digestivo. SELYE (1936) Mais tarde o autor passou a usar o termo estresse, como em sua monografia *The Physiology and Pathology of Exposure to STRESS*, de 1950.

Em pacientes críticos fatores que prejudicam a integridade da mucosa gástrica podem estar presentes. Cook; Guyatt (2018) Com isso pode ocorrer lesão aguda da mucosa gástrica (úlceras de estresse) ou mesmo sangramento digestivo por úlcera de estresse. Com a observação da ocorrência destas, tornou-se disseminada a prática de utilização de agentes farmacológicos na prevenção de SDUE em pacientes críticos, mas tal uso tem riscos e portanto, deve ser indicado em pacientes com perfil de risco-benefício adequado. Atualmente, nos pacientes críticos hospitalizados por doença aguda, apenas os de maior risco para SDUE tem indicação de farmacoprofilaxia. Ye et al. (2020) Mesmo assim, estudos mostram que o uso inapropriado desta ainda ocorre frequentemente. Santos et al. (2020)

### 1.1 JUSTIFICATIVA

Devido aos dados de literatura sobre a adequação de uso da profilaxia de sangramento digestivo por úlcera de estresse e a ausência de dados sobre esta na instituição, justifica-se a realização desta pesquisa.

### 1.2 OBJETIVOS

#### 1.2.1 Objetivo primário

Determinar a adequação do uso de profilaxia para sangramento por úlcera de estresse em pacientes agudamente enfermos internados em unidades de terapia

intensiva de um hospital universitário em relação a diretriz mais recentemente publicada na língua portuguesa.

### 1.2.2 Objetivos secundários

Analisar a associação dos fatores de risco para SDUE com a adesão à diretriz de profilaxia para SDUE.

Determinar a incidência de sangramento digestivo por úlcera de estresse confirmada na população estudada.

### 1.3 METODOLOGIA

Estudo retrospectivo, analítico, realizado em três unidades de terapia intensiva gerais do Hospital Universitário Evangélico Mackenzie que recebem pacientes adultos.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 EPIDEMIOLOGIA

A incidência do sangramento gastrointestinal secundário varia de acordo com a definição diagnóstica, a profilaxia prescrita e a era de publicação. Cook; Guyatt (2018) Estudos mais antigos demonstravam achado endoscópico de ulceração mucosa relacionada ao estresse entre 75 e 100% dos pacientes críticos ou queimados. Lucas CE et al, Czaja et al. apud Cook; Guyatt (2018)

Estudo de Hastings et al mostrou alta incidência de sangramento visível em pacientes críticos sem profilaxia (em torno de 24%). Hastings et al. (1978) Em um estudo de 1994, a ocorrência de sangramento visível foi observada por Cook et al em 4,4% dos pacientes hospitalizados em UTI (IC95% 3,6-5,6). Cook et al. (1994)

Cook et al, por exemplo, observaram sangramento clinicamente significativo em 1,5%, sendo que em pacientes que não apresentavam fatores de risco independentes, a chance de SDUE significativo foi de apenas 0,1% (IC 95% de 0,02 a 0,5%) e nos pacientes com pelo menos um fator de risco houve incidência de 3,7%. Cook et al. (1994)

Outros estudos confirmam a baixa incidência de SDUE significativo em pacientes sem fatores de risco, especialmente em pacientes não-críticos. Hwang et al. (2007)

Um estudo de 2014 avaliando endoscopicamente pacientes queimados hospitalizados, incluindo pacientes em uso de profilaxia farmacológica com antagonista H2 com dieta oral após as primeiras 24h, pacientes em uso de sucralfato e dieta oral desde a admissão ou pacientes apenas em uso de dieta oral desde a admissão, observou lesões gastrointestinais altas em 46% dos pacientes, sangramento visualizado na endoscopia em 7,7%% e sangramento clinicamente evidente em 4,35%. O mesmo estudo relação da superfície queimada com a incidência de úlceras de estresse.. Kumar; Sudhakar (2014)

Estudo mais recente analisando sangramento clinicamente significativo por úlcera de estresse em pacientes críticos hospitalizados em UTI de adultos encontrou tal ocorrência em 2.6% dos pacientes (IC 95% 1,6-3,6%). Krag et al. (2015)

Em pacientes queimados, Kumar e Sudhakar encontraram erosões predominantemente no estômago e úlceras predominantemente no duodeno. Kumar; Sudhakar (2014)

Cook et al identificaram associação de sangramento clinicamente significativo com aumento do tempo de hospitalização em UTI de aproximadamente 4-8 dias, bem como com risco de morte. Cook et al. (2001)

## 2.2 FATORES DE RISCO

Em estudo prospectivo multicêntrico, feito em 1994 por um grupo canadense identificou como fatores de risco independentes para SDUE clinicamente significativo em pacientes críticos: coagulopatia significativa e insuficiência respiratória. Cook et al. (1994)

Posteriormente verificou-se que, em pacientes que necessitavam de ventilação mecânica por mais de 48 horas, a insuficiência renal é fator de risco independente para sangramento e o uso de ranitidina e nutrição enteral reduzem a sua incidência. Cook et al. (1999)

Um estudo de coorte com 44 pacientes observou maior chance de lesão mucosa em pacientes com infecção por H. Pylori Van der Voort et al. (2001), mas estudos com amostras maiores não observaram associação entre infecção por H. Pylori e SDUE clinicamente significativo. Schilling et al. (2000) Halm et al. (2000)

Ji et al (2014) analisaram especificamente pacientes após acidente vascular encefálico isquêmico e identificaram idade, gênero masculino, hipertensão, cirrose, úlcera péptica ou sangramento gastrointestinal prévio, grau de dependência antes do acidente vascular encefálico, escore NIHSS na admissão, escala de coma de glasgow e subtipo pela Oxfordshire Community Stroke Project como preditores de sangramento gastrointestinal intra-hospitalar nesta população. R. et al. (2014)

As diretrizes da Sociedade Portuguesa de Cuidados Intensivos para profilaxia da úlcera de estresse na unidade de terapia intensiva definem como fator de risco *major*: coagulopatia significativa, definida por plaquetas abaixo de  $50.000/\text{mm}^3$ , RNI acima de 1,5, KPTT com ratio acima de 2, insuficiência respiratória com necessidade de ventilação mecânica e por 48h ou mais, lesão cerebral traumática com escore de coma de glasgow menor ou igual a 8, trauma



raquimedular ou queimadura acometendo mais que 35% de superfície corpórea, sepse, e fatores de risco *minor* insuficiência renal aguda ou crônica com necessidade de terapia de substituição renal, choque, insuficiência hepática crônica, terapia com glicocorticoides equivalente a 250mg de hidrocortisona ou mais ao dia, trauma múltiplo com escore de severidade de lesão de 16 pontos ou mais. Mendes et al. (2019)

A diretriz publicada em 2020 no British Medical Journal classifica os fatores em mais alto risco (8-10% de risco): ventilação mecânica na ausência de nutrição enteral, doença hepática crônica, alto risco (4-8%): coagulopatia significativa e 2 ou mais fatores da categoria 2-4%. Os fatores de moderado risco (2-4%) são ventilação mecânica com nutrição enteral, insuficiência renal aguda, sepse, choque. Fatores de baixo risco (1-2%): pacientes críticos sem fatores de risco, insuficiência hepática aguda, uso de corticosteroides ou imunossupressão, uso de anticoagulantes, câncer e sexo masculino. Ye et al. (2020)

### 2.3 FISIOPATOGENIA

Na revisão de Laine et al sobre os mecanismos de defesa gástrica e citoproteção, estes descreveram que os mecanismos de defesa permitem que mucosa gástrica tolere a exposição a fatores nocivos, como o baixo PH. Tais mecanismos incluem a barreira muco-bicarbonato-fosfolipide (que é a primeira linha de defesa mucosa e mantém um microambiente neutro com PH aproximadamente 7 na superfície celular epitelial e previne a penetração da pepsina), a barreira contínua das células da superfície epitelial, a renovação celular contínua por células progenitoras da mucosa, a maré alcalina, a microcirculação da mucosa, inervação sensitiva da mucosa gástrica e a geração contínua de prostaglandinas. Laine et al. (2008)

Em pacientes críticos o estado pró-inflamatório, hipoperfusão esplâncnica e microcirculação prejudicada podem induzir a isquemia, lesão de reperfusão e baixo PH intramucoso, fatores que convergem para prejudicar a integridade da mucosa. Cook; Guyatt (2018)

## 2.4 PROFILAXIA

Revisão sistemática da Cochrane demonstrou que antiácidos, sucralfato e antagonistas H<sub>2</sub> podem ser mais efetivos do que placebo ou nenhuma profilaxia na redução do sangramento gastrointestinal em UTI, e que evidência de baixa certeza sugeria que os IBPs fossem mais efetivos que os antagonistas H<sub>2</sub>. Toews et al. (2018)

Alhazzani et al fizeram uma metanálise de ensaios randomizados, e concluiu que os IBPs são os agentes mais efetivos da prevenção de sangramento digestivo clinicamente importante em pacientes críticos, mas podem aumentar o risco de pneumonia. Alhazzani et al. (2018)

Estudo de Krag et al. comparou, em estudo multicêntrico, o uso de pantoprazol e placebo em pacientes admitidos em UTI por condição aguda, para análise de mortalidade em 90 dias e o desfecho composto: sangramento gastrointestinal clinicamente significativo, pneumonia, infecção por *clostridium difficile* e isquemia miocárdica. O estudo incluiu 3298 sujeitos em randomização 1:1. Este estudo não evidenciou diferença na mortalidade (RR 1,02 IC95% 0.91-1.13) ou no desfecho composto (RR=0,96 IC95%0.83-1.11), mas evidenciou redução na ocorrência de sangramento gastrointestinal clinicamente significativo (RR0.58, IC95% 0.4-0.86). Krag et al. (2018)

Em revisão sistemática publicada em 2020, que incluiu o estudo mencionado acima, concluiu-se que o uso de inibidores de bomba de prótons e antagonistas H<sub>2</sub>, em pacientes críticos de mais alto risco de sangramento digestivo por úlcera de estresse, provavelmente resulta em redução importante do sangramento gastrointestinal clinicamente significativo, quando comparados com nenhuma profilaxia. Tal revisão demonstrou tendência a benefício maior do uso de IBPs, mas sem significância estatística (OR=0,58 IC95% 0.29-1.17) Wang et al. (2020)

Huang et al. analisaram a profilaxia de sangramento digestivo por úlcera de estresse em pacientes recebendo dieta enteral e hospitalizados em UTI, e não observaram diferença em sangramento gastrointestinal, mortalidade, infecção por *clostridium difficile* ou duração de ventilação mecânica, bem como evidenciaram aumento de pneumonia hospitalar (RR=1,53 IC95% 1,04-2,27). Huang et al. (2018) Este estudo corrobora com o achado da revisão sistemática com metanálise

de Marik et al. em 2010, que também não observou benefício da profilaxia para SDUE em pacientes críticos em uso de dieta enteral. Marik et al. (2010)

Publicado no mesmo ano, um estudo exploratório duplo cego, randomizado comparou o uso de placebo ou pantoprazol em pacientes em ventilação mecânica que receberam nutrição enteral precoce. Foram incluídos 102 sujeitos, e não foi observada diferença entre o sangramento gastrointestinal significativo entre os grupos. El-Kersh et al. (2018)

A farmacoprofilaxia com ranitidina aumenta a colonização traqueal. Muzlovič; Štubljar (2019) Estudo de Bateman et al em pacientes pós revascularização do miocárdio observou aumento da incidência de pneumonia nos que utilizaram IBPs em relação aos que utilizaram antagonistas H2 (RR1,19 IC95% 1,03-1,38). Bateman et al. (2013) A revisão da Cochrane de 2018 não observou aumento da chance de pneumonia com antagonistas H2, mas a revisão sistemática de Wang et al. concluiu que o uso de antagonistas H2 e inibidores de bomba de prótons podem resultar em aumento significativo da ocorrência de pneumonia, e não alteram a mortalidade. Toews et al. (2018) e Wang et al. (2020)

Ro et al fizeram análise retrospectiva comparando a incidência de infecção por *clostridium difficile* em pacientes críticos utilizando IBPs ou antagonistas H2 e identificaram associação da terapia com IBPs com esta (OR 3,3 IC 1,5-7,1). Ro et al. (2016)

As diretrizes da Sociedade Portuguesa de Cuidados Intensivos para profilaxia da úlcera de estresse na unidade de terapia intensiva recomenda, para pacientes com um fator de risco *major* ou dois fatores de risco *minor* a farmacoprofilaxia com inibidor de bomba de prótons ou antagonista H2. Mendes et al. (2019)

Tal diretriz não define um esquema terapêutico único para a prevenção de SDUE.

Há evidencia de que a mudança precoce para o omeprazol administrado via sonda nasoenteral é alternativa segura, efetiva e mais barata que o uso da medicação intravenosa. Shahbazi et al. (2019)

A diretriz publicada no BMJ em 2020 indica a farmacoprofilaxia para SDUE para pacientes com fatores de mais alto risco ou alto risco, segundo os critérios estabelecidos nesta. Ye et al. (2020)

Kamisah et al analisaram em sua revisão o papel da vitamina E nas lesões da mucosa gástrica e concluíram que o tocoferol e tocotrienol conferem proteção contra fatores ulcerogênicos, que poderiam ser recomendados como componente da terapia em pacientes críticos, mas também apontam que não há estudos clínicos portanto estes são necessários em humanos. Kamisah et al. (2014)

## 2.5 ADEQUAÇÃO DO USO

Um estudo recente realizado nas UTIs do Hospital de Clinicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo observou baixa adesão (73%) ao protocolo institucional de profilaxia de sangramento por úlcera de estresse. O mesmo estudo também observou uso inapropriado frequente (56%) na população estudada. Santos et al. (2020)

A literatura mundial traz dados de adequação semelhantes. Shahbazi et al. observaram o uso apropriado em 76,6% dos 150 pacientes hospitalizados em UTI analisados em seu estudo. Shahbazi et al. (2019) Rafinazari N et al. observaram prescrição inapropriada de profilaxia para SDUE em 44% e não adesão a protocolo de profilaxia em 6,3%. Rafinazari et al. (2016) Neste estudo a continuidade da prescrição inapropriada em unidade de internação foi de 81,2%. Tan et al. observaram uso de inapropriado da profilaxia de SDUE em 25,9% dos pacientes hospitalizados em UTI e, dos que receberam alta, 48,9% continuavam usando quando da alta hospitalar sendo que 90% destes não tinham indicação documentada para continuidade do uso. Tan et al. (2016)

Wohltz et al também demonstraram em seu estudo uma alta frequência de uso inapropriado de profilaxia de SDUE na enfermaria após alta de unidades de terapia intensiva (60% dos que receberam alta da unidade critica em uso de supressores da secreção acida). Neste 24.4% dos pacientes críticos hospitalizados receberam alta hospitalar utilizando inapropriadamente estes medicamentos. Wohlt et al. (2007)

Estudos também demonstram altas taxas de uso inadequado de profilaxia para SDUE em unidades de internação não críticas, variando entre 32.1% e 88,5% na literatura estudada. Farsaei et al. (2017 e Malhis et al. (2019 e Singh et al. (2016) e Hwang et al. (2007) Hong et al. (2015) Na população de pacientes não críticos, Issa

et al identificaram idade, sexo masculino, duração da hospitalização, comorbidades e presença de fatores de risco menores como fatores associados a uso inadequado de profilaxia para SDUE. Issa et al. (2012) O uso inadequado nestas áreas foram observados tanto na admissão hospitalar quanto durante o internamento e na alta hospitalar. Farsaei et al. (2017)

Em um levantamento feito no Canada em 2016 entre médicos que tratavam de pacientes críticos adultos evidenciou que entre para estes a indicação principal utilizada para prevenção de SDUE era a ventilação mecânica e a maioria dos centros utilizavam prescrições padronizadas. O uso foi relatado primariamente até os pacientes não necessitarem mais ventilação mecânica, não mais requererem jejum ou recebam alta da UTI. Shears et al. (2016)

Intervenções direcionadas a redução do uso inadequado de profilaxia de SDUE demonstram sucesso.

Masood et al. fizeram uma intervenção baseada na revisão da indicação de profilaxia para SDUE por um farmacêutico durante rounds multidisciplinares e reconciliação medicamentosa diária (com modificação da prescrição se necessário), bem como os residentes em estagio na UTI recebiam treinamento duas vezes ao mês. Tal intervenção reduziu o uso inapropriado de 26,75/100 pacientes-dia para 7,14/100 pacientes-dia (redução de 73,31%  $p < 0,001$ ). Masood et al. (2018)

Agee C et al. utilizaram, em ambiente não crítico, um seminário educativo descrevendo indicações apropriadas para profilaxia de SDUE, riscos e custo associado a prescrição de supressão ácida. Os participantes deste seminário receberam material laminado de bolso com as indicações de profilaxia de SDUE em pacientes críticos. Neste estudo foi observada redução de prescrição inapropriada de profilaxia para SDUE de 55,5% para 30,5% ( $p < 0,0001$ ). Agee et al. (2015)

### 3 MATERIAL E MÉTODOS

A amostra é composta por todos os pacientes que saíram, por transferência ou óbito, das três unidades de terapia intensiva gerais para adultos do HUEM no período de 01/02/2020 a 29/03/2020.

Foram incluídos no estudo os pacientes que se encaixem nos critérios de inclusão e não apresentem critérios de exclusão.

#### 3.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Internamento em UTI com alta dentro do período estabelecido.

#### 3.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Idade inferior a 18 anos no dia do internamento em UTI.
- Pacientes com indicação convincente de supressão ácida não profilática quando da internação em UTI.
- Pacientes internados eletivamente em UTI após procedimentos.

#### 3.3 COLETA DE DADOS

Os prontuários eletrônicos foram analisados para obtenção dos seguintes dados:

Sexo

Idade

Dados da entrada do paciente na UTI: setor de internamento, diagnóstico do internamento (que foram classificados como clínico ou cirúrgico), comorbidades, grau de dependência (conforme definido pela escala de Fungulin), índice de comorbidade de Charlson.

Presença de fatores de risco para SDUE.

Prescrição de medicação profilática para SDUE.

Medicação utilizada para profilaxia de SDUE (fármaco, dose, via e frequência).

História de qualquer sangramento digestivo e SDUE endoscopicamente confirmado durante o internamento em UTI.

Tempo de internamento em UTI (data de entrada e data de saída).

Tipo de saída da UTI (óbito ou transferência).

Os dados de fatores de risco e uso de profilaxia para SDUE foram registrados individualmente para cada dia de internamento. Os pacientes-dia deixaram de ser registrados nos casos em que os pacientes evoluíram para indicação de supressão ácida ou para palição (em que a profilaxia para SDUE pode ser considerada futilidade terapêutica).

### 3.4 DEFINIÇÕES

Prescrição de profilaxia farmacológica para SDUE: definida como prescrição de inibidor de bomba de prótons por via enteral ou parenteral, antagonistas H2 por via enteral ou parenteral, na ausência de indicação terapêutica.

Sangramento digestivo: definido por evolução com de hematêmese, sangramento vivo ou borra de café via sonda nasogástrica, hematoquezia ou melena. Será considerado confirmado por úlcera de estresse aquele que teve detecção endoscópica. Será considerado clinicamente significativo se houve queda de mais de dois pontos na hemoglobina sérica ou transfusão de 2 ou mais unidades de concentrado de hemácias em 24 horas do início do sangramento, necessidade de vasopressores, queda ortostática da pressão sistólica maior que 10 mmHg ou aumento do pulso em mais de 20 bpm nesta, queda da pressão arterial sistólica maior ou igual a 20mmHg em 24h antes ou depois do sangramento, intervenção invasiva (ex: endoscopia).

Indicação de uso de profilaxia farmacológica para SDUE (conforme diretrizes da Sociedade Portuguesa de Cuidados Intensivos para profilaxia da úlcera de estresse na unidade de terapia intensiva): são pacientes sem indicação de supressão ácida por outros motivos, que tenham um fator de risco *major* (coagulopatia significativa, definida por plaquetas abaixo de  $50.000/\text{mm}^3$ , RNI acima de 1,5, KPTT com ratio acima de 2, insuficiência respiratória com necessidade de ventilação mecânica, lesão cerebral traumática com escore de coma de glasgow menor ou igual a 8, trauma da medula espinhal ou queimadura acometendo mais

que 35% de superfície corpórea, sepse), ou dois ou mais fatores de risco *minor* (insuficiência renal aguda ou crônica com necessidade de terapia de substituição renal, choque, insuficiência hepática crônica, terapia com glicocorticóides equivalente a 250mg de hidrocortisona ou mais ao dia, trauma múltiplo com escore de severidade de lesão de 16 pontos ou mais).

Para definição de sepse utiliza-se os critérios do SEPSIS-3: modificação aguda do escore Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) de 2 pontos ou mais, em decorrência de infecção.

Insuficiência renal aguda, definida por acréscimo de mais de 0,3 mg/dl na creatinina sérica, aumento de mais de 50% na creatinina sérica ou desenvolvimento de oligúria.

Choque e definido como infusão contínua de vasopressores ou inotrópicos, pressão arterial média inferior a 70mmHg ou nível plasmático de lactato igual ou maior a 4mmol/L.

Insuficiência hepática é definida por cirrose comprovada por biópsia, histórico de sangramento por varizes esofágicas ou encefalopatia hepática.

Oportunidade de uso de prevenção de SDUE: dias em que os pacientes apresentam indicação de uso de prevenção de SDUE conforme o acima definido, será relatada como número de pacientes-dia. Os pacientes com oportunidade de uso da prevenção de SDUE deixam de ter indicação quando não estiverem mais presentes os fatores de risco para SDUE e o paciente estiver recebendo dieta enteral.

Prescrição apropriada de prevenção para SDUE: dias de prescrição de inibidor de bomba de prótons ou antagonista H2 em paciente com oportunidade de uso de prevenção de SDUE, será relatada como número de pacientes-dia.

Prescrição inapropriada de prevenção para SDUE: dias de prescrição de inibidor de bomba de prótons ou antagonista H2 em paciente sem oportunidade de uso de prevenção de SDUE, será relatada como número de pacientes-dia.

Não adesão a diretriz de prevenção de SDUE: pacientes com oportunidade de uso de prevenção de SDUE, sem prescrição de inibidores de bomba de prótons ou antagonistas H2.

Uso de prevenção para SDUE: soma da densidade da prescrição adequada e inadequada da prevenção para SDUE.



### 3.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística foi realizada através do teste chi-quadrado e teste de Fisher para comparação de variáveis categóricas e teste  $t$  de Student para as contínuas. Análise multivariada com regressão logística dos fatores de risco identificados em  $p$  menor ou igual a 0,1. Foram adotados intervalos de confiança de 95%.

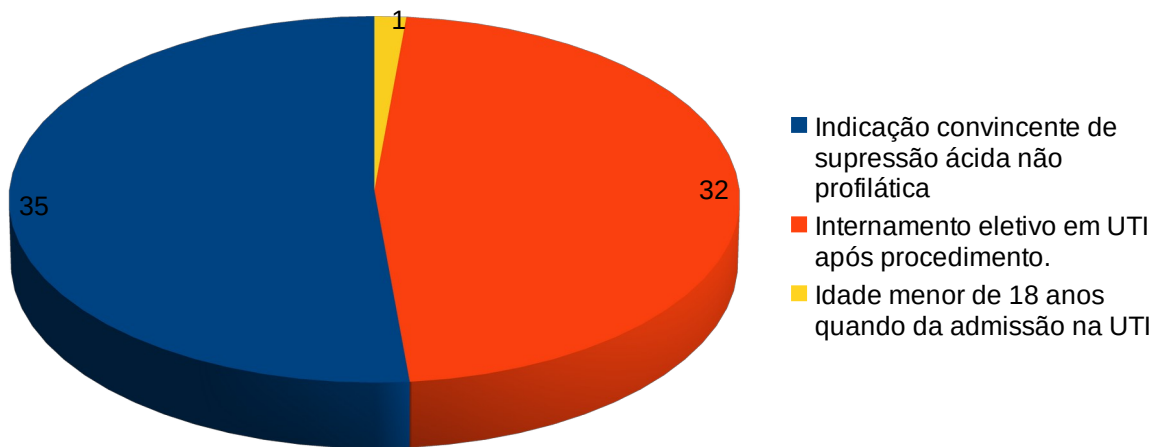
Para a análise foi utilizado o software Epi Info (<https://www.cdc.gov/epiinfo/index.html>).

## 4 RESULTADOS

No período do estudo, houve saída de 173 pacientes das UTIs estudadas.

Destes, 68 foram excluídos do estudo, de acordo com os critérios elencados na tabela 1.

GRÁFICO 1 - Pacientes excluídos do estudo e critérios para exclusão.



FONTE: O autor (2020).

35 pacientes foram excluídos do estudo por indicação convincente para uso de antagonistas H2 ou IBPs, sendo que as indicações estão listadas na tabela 1.

TABELA 1 - Indicações convincentes para uso de antagonistas H2 ou IBPs dos pacientes excluídos do estudo.

Indicação	N	% do total de excluídos por este critério
Hemorragia digestiva alta suspeita ou confirmada	13	37,14%
Terapia antiplaquetária dupla ou anticoagulante concomitante	11	31,43%
Uso crônico de IBP ou antagonista H2	5	14,29%
Doença péptica conhecida em fase de cicatrização e manutenção	3	8,57%
DRGE e complicações associadas a acidez	3	8,57%

Apos as exclusões, 105 sujeitos foram incluídos no estudo. Os sujeitos incluídos tiveram suas saídas das diferentes UTIs nas seguintes porcentagens 38,1%, 33,33% e 28,57%.

Algumas características da população estudada estão descritas na tabela 3.

TABELA 2 - Características da população estudada.

<b>Característica</b>	<b>% ou média (min-max, mediana)</b>	<b>Desvio padrão</b>
Idade (anos)	50,38 (18-87, 51)	18,74
Sexo masculino	77,14%	
Permanência na UTI (dias)	8,71 (0-62, 5)	10,05
Óbito na UTI	46,67%	
Internamento cirúrgico	67,62%	
Escore de Fungulin na entrada	32,51 (11-42, 34)	5,76
Índice de comorbidade de Charlson	2,27 (0-9, 2)	2,51

Os diagnósticos de entrada mais comuns foram: politrauma (n=17, 16,19%), queimadura (n=13, 12,38%), sepse (n=13, 12,38%), trauma cranioencefálico (n=9, 8,57%) e acidente vascular encefálico hemorrágico (n=7, 6,67%). A lista completa de diagnósticos de entrada dos pacientes nas UTIs encontra-se no apêndice 1.

As comorbidades mais frequentes foram hipertensão arterial sistêmica (24,76%), diabetes mellitus (13,33%), alcoolismo (10,48%) e doença pulmonar obstrutiva crônica (7,62%). A lista completa de comorbidades encontra-se no apêndice 2.

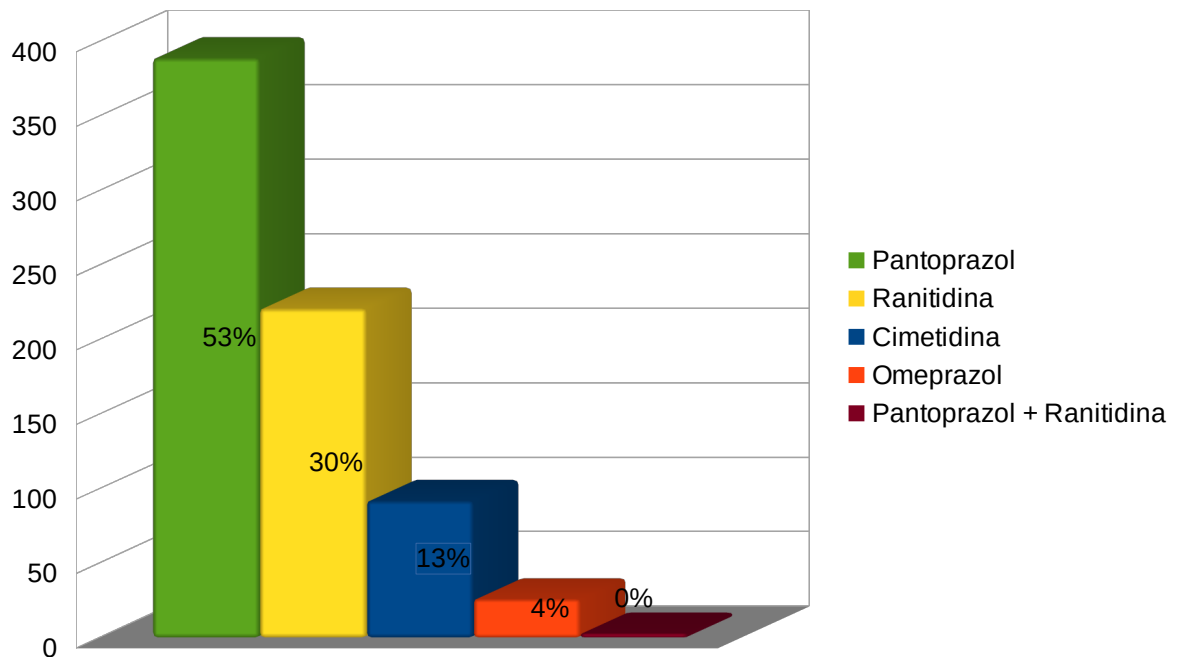
Na população estudada, foram identificadas 4 ocorrências sangramento digestivo visível, o que representa uma incidência de 3,81% (IC 95% 1,05-9,47). Dois destes pacientes realizaram endoscopia digestiva alta sendo que um deles apresentou diagnóstico de isquemia esofago-gastro-duodenal e outro de úlcera de estresse, o que representa uma incidência de sangramento confirmado por úlcera de estresse de 0,95% (IC 95% 0,02-5,19).

Foram analisados 803 pacientes-dia. Destes houveram 633 pacientes-dia com oportunidade de prescrição de profilaxia para SDUE.

Dos pacientes-dia com oportunidade de prescrição de profilaxia para SDUE, foi observada adesão em 95,1% (IC95% 93,13-96,53).

Houve 731 pacientes-dia com prescrição de profilaxia para SDUE. Destes, em 56,77% foram prescritos IBPs, em 42,82% antagonistas H2 e em 0,41% associação de IBP e antagonista H2. Os medicamentos prescritos estão no gráfico 2 e as doses, vias e aprazamentos de cada medicação na tabela 3.

GRÁFICO 2 - Medicamentos prescritos para prevenção de SDUE, em pacientes-dia.



FONTE: O autor (2020).

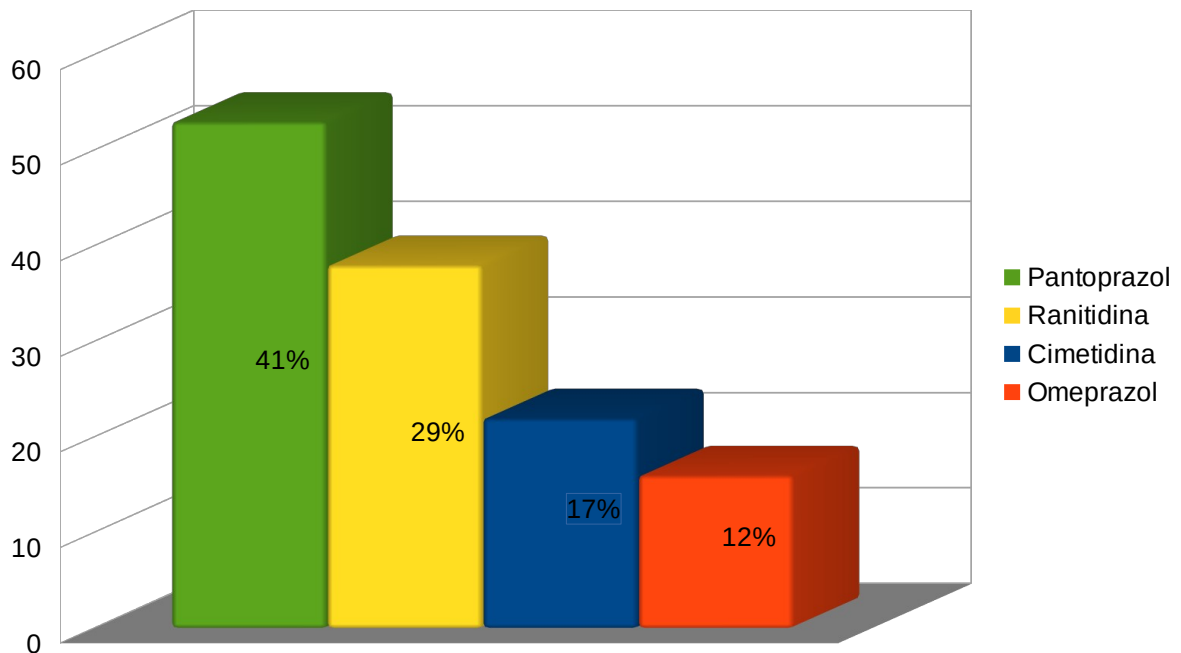
TABELA 3 - Doses dos medicamentos prescritos para profilaxia de SDUE

Medicamento	Dose, via e aprazamento	Dias de prescrição
Pantoprazol	40mg IV 24/24h	382
Pantoprazol	40mg IV 12/12h	7
Ranitidina	50mg IV 8/8h	156
Ranitidina	150mg SG 12/12h	29
Ranitidina	50mg IV 12/12h	24
Ranitidina	150mg VO 12/12h	10
Ranitidina	50mg IV 24/24h	2
Cimetidina	300mg IV 8/8h	73
Cimetidina	300mg IV 12/12h	13
Cimetidina	300mg IV 6/6h	6
Omeprazol	20mg VO 24/24h	24
Omeprazol	20mg SG 24/24h	1
Omeprazol	40mg VO 24/24h	1
Pantoprazol + Ranitidina	40mg IV 24/24h + 50mg IV 8/8h	3

Dos dias de prescrição de profilaxia para SDUE, foram considerados de uso apropriado 82,35% (IC 95% 79,42-84,95).

Dos dias de prescrição consideradas inapropriadas, os medicamentos utilizados encontram-se no gráfico 3.

GRÁFICO 3 - Medicamentos prescritos nos dias com prescrições consideradas inapropriadas, em pacientes-dia.



FONTE: O autor (2020).

A análise de associação fatores de risco para SDUE com a adesão da profilaxia em pacientes com indicação encontra-se na tabela 4.

TABELA 4 - Análise da associação dos fatores de risco para SDUE e adesão a profilaxia.

Fator de risco	OR	p
Ventilação mecânica	1,48	0,392
Coagulopatia significativa	0,36	0,056
Sepse	1,36	0,437
Queimadura > 35%	3,95	0,042
Lesão da medula espinhal	0,06	0,003
Trauma cranioencefálico com escala de coma de glasgow menor que 9	0,39	0,026
Insuficiência renal aguda ou crônica em terapia de substituição renal	0,52	0,203
Uso de corticosteroide > hidrocortisona 250mg ao dia ou equivalente	0,71	0,571
Politrauma com índice de severidade do trauma 16 pontos ou mais	0,47	0,053
Choque	0,51	0,079

A análise multivariada por regressão logística da associação dos fatores com  $p < 0,1$  encontra-se na tabela 5.

TABELA 5 - Análise da associação dos fatores de risco para SDUE e adesão a profilaxia.

Fator de risco	OR	p
Coagulopatia significativa	0,41	0,117
Queimadura > 35%	3,03	0,144
Lesão da medula espinhal	0,02	<0,001

<b>Fator de risco</b>	<b>OR</b>	<b>p</b>
Trauma cranioencefálico com escala de coma de glasgow menor que 9	0,18	0,060
Politrauma com índice de severidade do trauma 16 pontos ou mais	1,94	0,449
Choque	0,36	0,024

## 5 DISCUSSÃO

A população analisada neste estudo foi de pacientes adultos, agudamente enfermos hospitalizados em UTI.

Da análise dos dados epidemiológicos observa-se que os pacientes internados nestas UTIs são predominantemente cirúrgicos e do sexo masculino, com idade média de 50 anos.

Considerando-se que a mediana do escore de Fungulin foi 34, entende-se que a maioria dos pacientes apresenta alto grau de dependência (escores acima de 31 pontos são considerados cuidados intensivos). Fugulin et al. (2005)

Em relação a ocorrência de sangramento digestivo, observou-se registro de 4 sangramentos sendo que em apenas dois casos houve realização de endoscopia digestiva alta, com um caso confirmado de sangramento digestivo por úlcera de estresse (0,95%). Considerando-se a metodologia retrospectiva da pesquisa e baseada apenas no prontuário eletrônico, não se pode afirmar se trataram estes todos os casos de sangramento digestivo na população estudada, pois podem ter ocorrido sangramentos que não foram devidamente registrados. A confirmação diagnóstica da etiologia dos sangramentos pode apresentar dificuldades na população de pacientes criticamente enfermos, tendo em vista o risco do deslocamento de pacientes instáveis e complicações durante a transferência entre a unidade de terapia intensiva e o setor de diagnóstico, já que no HUEM as endoscopias digestivas são realizadas em setor específico para tal.

No presente estudo, dos pacientes com indicação para uso de profilaxia para SDUE, observou-se alta adesão (95,1%), com uso apropriado da profilaxia farmacológica para SDUE de 82,5%, que são números de uso apropriado acima do observado na literatura estudada. Mesmo com estes números, observa-se oportunidade de melhoria em relação a adequação de uso (dos 803 pacientes-dia analisados, 129 apresentavam prescrição inapropriada).

Como toda medicação, a profilaxia medicamentosa para SDUE deve ser indicada considerando-se o perfil de risco-benefício. A prescrição inapropriada de profilaxia farmacológica para SDUE tem vários problemas potenciais, como o risco de eventos adversos relacionados aos fármacos utilizados (e com estes o dano aos pacientes, custo de tratamento dos eventos adversos e ocupação de leito para este

tratamento) bem como o custo destas medicações que, apesar de individualmente não ser elevado, tendo em vista a frequência de uso, tal custo pode somar um montante significativo à instituição e ao sistema de saúde.

Considerando-se que as medicações de escolha para a profilaxia de SDUE nas diretrizes mais recentes são os IBPs, a predominância do uso destes, especialmente o pantoprazol, observada no presente estudo é esperada. Ye et al. (2020) Mendes et al. (2019) Observou-se que a predominância do uso de IBPs manteve-se também no subgrupo das prescrições consideradas inapropriadas o que, considerando o maior custo atual do pantoprazol em relação ao omeprazol ou antagonistas H2 aumenta ainda mais o custo direto.

Observa-se várias posologias diferentes por fármaco.

Algumas posologias podem ser explicadas tendo em vista condições próprias dos pacientes, como ajustes de dose de antagonistas H2 em caso de insuficiência renal. Outras variações, como se observa com o uso de omeprazol, não vão de encontro a tal justificativa sendo que, para esta variação, há possibilidade que a não definição institucional de um protocolo ou padrão de prescrição sejam um fator significativo para a variabilidade observada.

A análise da associação dos fatores de risco para SDUE com a adesão à profilaxia identificou queimaduras > 35% da superfície corporal como fator associado a adesão, mas tal associação não manteve-se após a análise multivariada. Existem fatores de risco mais amplamente conhecidos. Pacientes queimados foram, desde o início dos estudos com SDUE identificados como pacientes em risco, tanto que em seu estudo publicado em 1994, em que Cook et al buscaram identificar fatores de risco para SDUE, os autores excluíram a orientação de não utilizar profilaxia para SDUE em pacientes com queimaduras >30%. Cook et al. (1994)

Com a análise multivariada dos fatores de risco, a presença de lesão de medula e espinhal e choque demonstraram uma associação independente e negativa com a adesão a prescrição de profilaxia de SDUE nos pacientes com oportunidade para esta, tal achado pode ser indício de menor conhecimento destes como fatores de risco para SDUE.

Tal achado também pode estar relacionado a ausência de definição de protocolo local pois com o devido processo de implantação e divulgação, os fatores



de risco para SDUE passam a ser amplamente divulgados e conhecidos entre os prescritores.

## 5.1 RECOMENDAÇÕES PARA TRABALHOS FUTUROS

Para o melhor entendimento da epidemiologia para SDUE na instituição, recomenda-se avaliação prospectiva, com objetivo de definir de forma precisa a incidência de SDUE.

Baseando-se nos dados levantados neste estudo, recomenda-se a análise e desenvolvimento de estratégias de melhoria, com estudo pré implantação e pós implantação de protocolo gerenciado de prevenção de SDUE.

## **6 CONCLUSÕES**

O presente estudo evidenciou, em uma população de pacientes adultos agudamente enfermos hospitalizados em UTI, uma alta taxa de adesão à profilaxia para SDUE nos pacientes com indicação desta, em relação às diretrizes da Sociedade Portuguesa de Cuidados Intensivos para profilaxia da úlcera de estresse na unidade de terapia intensiva. Entre os pacientes com prescrição de profilaxia para SDUE, a porcentagem de prescrições consideradas apropriadas foi superior as descritas na literatura pesquisada, mas ainda significativa.

Nos pacientes com indicação de profilaxia para SDUE, não encontramos fatores independentemente associados com adesão à diretriz. A presença de lesão de medula espinhal e de choque demonstraram uma associação negativa com a adesão à diretriz.

A incidência de SDUE confirmado foi baixa, mas considerando a metodologia desta pesquisa e os pacientes com sangramento digestivo visível sem confirmação diagnóstica, há necessidade de estudo prospectivo nesta população para definição da real incidência de SDUE.

## REFERÊNCIAS

AGEE, C.; COULTER, L.; HUDSON, J. Effects of pharmacy resident led education on resident physician prescribing habits associated with stress ulcer prophylaxis in non-intensive care unit patients. **American journal of health-system pharmacy: AJHP: official journal of the American Society of Health-System Pharmacists**, v. 72, n. 11, p. S48–S52, 2015.

ALHAZZANI, W.; ALSHAMSI, F.; BELLEY-COTE, E.; et al. Efficacy and safety of stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a network meta-analysis of randomized trials. **Intensive Care Medicine**, v. 44, n. 1, 2018. Springer Berlin Heidelberg. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s00134-017-5005-8>>. .

BATEMAN, B. T.; BYKOV, K.; CHOUDHRY, N. K.; et al. Type of stress ulcer prophylaxis and risk of nosocomial pneumonia in cardiac surgical patients: Cohort study. **BMJ (Online)**, v. 347, n. 7927, p. 1–14, 2013.

COOK, D.; GUYATT, G. Prophylaxis against upper gastrointestinal bleeding in hospitalized patients. **New England Journal of Medicine**, v. 378, n. 26, p. 2506–2516, 2018.

COOK, D.; HEYLAND, D.; GRIFFITH, L.; et al. Risk factors for clinically important upper gastrointestinal bleeding in patients requiring mechanical ventilation. **Critical Care Medicine**, v. 27, n. 12, p. 2812–2817, 1999.

COOK, D. J.; FULLER, H. D.; GUYATT, G. H.; et al. Risk Factors for Gastrointestinal Bleeding in Critically Ill Patients. **New England Journal of Medicine**, v. 330, n. 6, p. 377–381, 1994. Disponível em: <<http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199402103300601>>. .

COOK, D. J.; GRIFFITH, L. E.; WALTER, S. D.; et al. The attribute mortality and length of intensive care unit stay of clinically important gastrointestinal bleeding in critically ill patients. **Critical Care**, v. 5, n. 6, p. 368–375, 2001.

EL-KERSH, K.; JALIL, B.; MCCLAVE, S. A.; et al. Enteral nutrition as stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: A randomized controlled exploratory study. **Journal of Critical Care**, v. 43, p. 108–113, 2018. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0883944117305294>>. .

FARSAEI, S.; GHORBANI, S.; ADIBI, P. Variables associated with adherence to stress ulcer prophylaxis in patients admitted to the general hospital wards: A prospective study. **Advanced Pharmaceutical Bulletin**, v. 7, n. 1, p. 73–80, 2017.

FUGULIN, F. M. T.; GAIDZINSKI, R. R.; KURCGANT, P. Sistema de classificação de pacientes: identificação do perfil assistencial dos pacientes das

unidades de internação do HU-USP. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 13, n. 1, p. 72–78, 2005.

HALM, U.; HALM, F.; THEIN, D.; MOHR, F. W.; MÖSSNER, J. Helicobacter pylori infection: A risk factor for upper gastrointestinal bleeding after cardiac surgery? **Critical Care Medicine**, v. 28, n. 1, p. 110–113, 2000.

HASTINGS, P. R.; SKILLMAN, J. J.; BUSHNELL, L. S.; SILEN, W. Antacid Titration in the Prevention of Acute Gastrointestinal Bleeding. **New England Journal of Medicine**, v. 298, n. 19, p. 1041–1045, 1978.

HONG, M. T.; MONYE, L. C.; SEIFERT, C. F. Acid Suppressive Therapy for Stress Ulcer Prophylaxis in Noncritically Ill Patients. **Annals of Pharmacotherapy**, v. 49, n. 9, p. 1004–1008, 2015.

HUANG, H. BIN; JIANG, W.; WANG, C. Y.; QIN, H. Y.; DU, B. Stress ulcer prophylaxis in intensive care unit patients receiving enteral nutrition: A systematic review and meta-analysis. **Critical Care**, v. 22, n. 1, p. 1–9, 2018. Critical Care.

HWANG, K. O.; KOLAROV, S.; CHENG, L.; GRIFFITH, R. A. Stress ulcer prophylaxis for non-critically ill patients on a teaching service. **Journal of Evaluation in Clinical Practice**, v. 13, n. 5, p. 716–721, 2007.

ISSA, I. A.; SOUBRA, O.; NAKKASH, H.; SOUBRA, L. Variables associated with stress ulcer prophylaxis misuse: A retrospective analysis. **Digestive Diseases and Sciences**, v. 57, n. 10, p. 2633–2641, 2012.

KAMISAH, Y.; QODRIYAH, H. M. S.; CHUA, K. H.; NUR AZLINA, M. F. Vitamin E: A potential therapy for gastric mucosal injury. **Pharmaceutical Biology**, v. 52, n. 12, p. 1591–1597, 2014.

KRAG, M.; MARKER, S.; PERNER, A.; et al. Pantoprazole in patients at risk for gastrointestinal bleeding in the ICU. **New England Journal of Medicine**, v. 379, n. 23, p. 2199–2208, 2018.

KRAG, M.; PERNER, A.; WETTERSLEV, J.; et al. Prevalence and outcome of gastrointestinal bleeding and use of acid suppressants in acutely ill adult intensive care patients. **Intensive Care Medicine**, v. 41, n. 5, p. 833–845, 2015.

KUMAR, A.; SUDHAKAR, G. Upper gastrointestinal lesions and bleed in burn injuries: An endoscopic evaluation. **Indian Journal of Burns**, v. 22, n. 1, p. 72, 2014.

LAINE, L.; TAKEUCHI, K.; TARNAWSKI, A. Gastric Mucosal Defense and Cytoprotection: Bench to Bedside. **Gastroenterology**, v. 135, n. 1, p. 41–60, 2008.

MALHIS, A.; ALGHAMDI, T.; ALFANDI, R.; et al. Appropriateness of acid-suppressing agents for stress ulcer prophylaxis in non-intensive care unit setting in Saudi Arabia. **Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences**, v. 11, n. 1, 2019.

MARIK, P. E.; VASU, T.; HIRANI, A.; PACHINBURAVAN, M. Stress ulcer prophylaxis in the new millennium: A systematic review and meta-analysis. **Critical Care Medicine**, v. 38, n. 11, p. 2222–2228, 2010.

MASOOD, U.; SHARMA, A.; BHATTI, Z.; et al. A Successful Pharmacist-Based Quality Initiative to Reduce Inappropriate Stress Ulcer Prophylaxis Use in an Academic Medical Intensive Care Unit. **Inquiry: a journal of medical care organization, provision and financing**, v. 55, 2018.

MENDES, J. J.; SILVA, M. J.; MIGUEL, L. S.; et al. Sociedade Portuguesa de Cuidados Intensivos guidelines for stress ulcer prophylaxis in the intensive care unit. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 31, n. 1, p. 5–14, 2019.

MUZLOVIČ, I.; ŠTUBLJAR, D. Stress ulcer prophylaxis as a risk factor for tracheal colonization and hospital-acquired pneumonia in intensive care patients: Impact on latency time for pneumonia. **Acta Clinica Croatica**, v. 58, n. 1, p. 72–86, 2019.

R., J.; H., S.; Y., P.; et al. Risk score to predict gastrointestinal bleeding after acute ischemic stroke. **BMC Gastroenterology**, v. 14, n. 1, p. 1–9, 2014. Disponível em: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L53259545%5Cnhttp://dx.doi.org/10.1186/1471-230X-14-130%5Cnhttp://sfxhosted.exlibrisgroup.com/medtronic?sid=EMBASE&issn=1471230X&id=doi:10.1186%2F1471-230X-14-130&atitle=Risk+score+t>. .

RAFINAZARI, N.; ABBASI, S.; FARSAEI, S.; MANSOURIAN, M.; ADIBI, P. Adherence to stress-related mucosal damage prophylaxis guideline in patients admitted to the Intensive Care Unit. **Journal of Research in Pharmacy Practice**, v. 5, n. 3, p. 186, 2016.

RO, Y.; EUN, C. S.; KIM, H. S.; et al. Risk of clostridium difficile infection with the use of a proton pump inhibitor for stress ulcer prophylaxis in critically ill patients. **Gut and Liver**, v. 10, n. 4, p. 581–586, 2016.

SANTOS, Y. DE A. P. DOS; YOUNES-IBRAHIM, M. S.; CROZATTI, L. L.; et al. Adesão a um protocolo de profilaxia de úlcera de estresse em pacientes críticos: estudo de coorte prospectiva. **Revista Brasileira de terapia intensiva**, v. 32, n. 1, p. 37–42, 2020.

SCHILLING, D.; HAISCH, G.; SLOOT, N.; et al. Low seroprevalence of Helicobacter pylori infection in patients with stress ulcer bleeding - A prospective evaluation of patients on a cardiosurgical intensive care unit. **Intensive Care Medicine**, v. 26, n. 12, p. 1832–1836, 2000.

SELYE, H. A Syndrome produced by Diverse Nocuous Agents. **Nature**, v. 138, n. 3479, p. 32–32, 1936. Disponível em: <<http://www.nature.com/articles/138032a0>>. .

SHAHBAZI, F.; KARIMPUR, H.; HOSSEINI, E. Implementation of Stress Ulcer Prophylaxis (SUP) in an Intensive Care Unit (ICU). **Journal of Pharmaceutical Research International**, v. 31, n. 6, p. 1–7, 2019.

SHEARS, M.; ALHAZZANI, W.; MARSHALL, J. C.; et al. Stress ulcer prophylaxis in critical illness: a Canadian survey. **Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie**, v. 63, n. 6, p. 718–724, 2016. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s12630-016-0612-3>>. .

SINGH, A.; BODUKAM, V.; SAIGAL, K.; et al. Identifying Risk Factors Associated with Inappropriate Use of Acid Suppressive Therapy at a Community Hospital. **Gastroenterology Research and Practice**, v. 2016, 2016.

TAN, B.; NORMAN, R.; LITTON, E.; et al. Incidence and cost of stress ulcer prophylaxis after discharge from the intensive care unit: A retrospective study. **Critical Care and Resuscitation**, v. 18, n. 4, p. 270–274, 2016.

TOEWS, I.; GEORGE, A. T.; PETER, J. V.; et al. Interventions for preventing upper gastrointestinal bleeding in people admitted to intensive care units. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 39, n. 2, p. 102–103, 2018. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD008687.pub2>>. .

VAN DER VOORT, P. H. J.; VAN DER HULST, R. W. M.; ZANDSTRA, D. F.; et al. Prevalence of Helicobacter pylori infection in stress-induced gastric mucosal injury. **Intensive Care Medicine**, v. 27, n. 1, p. 68–73, 2001.

WANG, YING; YE, Z.; GE, L.; et al. Efficacy and safety of gastrointestinal bleeding prophylaxis in critically ill patients: Systematic review and network meta-analysis. **The BMJ**, v. 368, p. 5–10, 2020.

WOHLT, P. D.; HANSEN, L. A.; FISH, J. T. Inappropriate continuation of stress ulcer prophylactic therapy after discharge. **Annals of Pharmacotherapy**, v. 41, n. 10, p. 1611–1616, 2007.

YE, Z.; REINTAM BLASER, A.; LYTVYN, L.; et al. Gastrointestinal bleeding prophylaxis for critically ill patients: A clinical practice guideline. **The BMJ**, v. 368, 2020.

## APÊNDICE 1 – DIAGNÓSTICOS DE ENTRADA DOS PACIENTES INCLUÍDOS NO ESTUDO

TABELA 6 - Frequência dos diagnósticos de entrada dos pacientes incluídos no estudo.

Diagnóstico	n	%
Politrauma	17	16,19%
Queimadura	13	12,38%
Sepse	13	12,38%
Trauma cranioencefálico	9	8,57%
Acidente vascular encefálico hemorrágico	7	6,67%
Pneumonia	4	3,81%
Abdome agudo	3	2,86%
Acidente vascular encefálico isquêmico	3	2,86%
Crise convulsiva	3	2,86%
Estado de mal epilético	3	2,86%
Insuficiência respiratória	3	2,86%
Edema agudo do pulmão	2	1,9%
Ferimento por arma branca	2	1,9%
Insuficiência renal aguda	2	1,9%
Neoplasia do sistema nervoso central	2	1,9%
Abcesso retrofaríngeo	1	0,95%
Abcesso do sistema nervoso central	1	0,95%
Choque	1	0,95%
Colangite	1	0,95%
Coma	1	0,95%
Ferimento por arma de fogo	1	0,95%
Síndrome de Fournier	1	0,95%
Hematoma subdural	1	0,95%
Hemoptise	1	0,95%
Hemorragia subaracnóide	1	0,95%
Hidrocefalia normobárica	1	0,95%
Hipertensão arterial	1	0,95%
Nefrolitíase	1	0,95%
Oclusão arterial aguda	1	0,95%
Pancreatite	1	0,95%
Pé diabético	1	0,95%
Pneumotórax	1	0,95%
Sangramento vesical pós cirurgia oncológica	1	0,95%
Trauma de face	1	0,95%
<b>Total</b>	<b>105</b>	<b>100%</b>

## APÊNDICE 2 – COMORBIDADES DOS PACIENTES INCLUÍDOS NO ESTUDO

TABELA 7 - Comorbidades dos pacientes incluídos no estudo, número de pacientes e percentual em relação ao total de incluídos.

<b>Comorbidade</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Hipertensão arterial sistêmica	26	24,76%
Diabetes Mellitus	14	13,33%
Alcoolismo	11	10,48%
Doença pulmonar obstrutiva crônica	8	7,62%
Acidente vascular encefálico	6	5,71%
Dislipidemia	6	5,71%
Epilepsia	6	5,71%
Insuficiência renal crônica	6	5,71%
Hipotireoidismo	5	4,76%
Neoplasia metastática	5	4,76%
Doença arterial coronariana	4	3,81%
Obesidade	4	3,81%
Drogadição	3	2,86%
Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana	3	2,86%
Nefrolitíase	3	2,86%
Tabagismo	3	2,86%
Asma	2	1,90%
Doença de chagas	2	1,90%
Demência	1	0,95%
Depressão	1	0,95%
Doença arterial obstrutiva periférica	1	0,95%
Doença de Parkinson	1	0,95%
Espondilite	1	0,95%
Esquizofrenia	1	0,95%
Fibrilação atrial	1	0,95%
Fratura de coluna	1	0,95%
Hepatite viral crônica	1	0,95%
Infarto agudo do miocárdio prévio	1	0,95%
Insuficiência cardíaca congestiva	1	0,95%
Leucemia	1	0,95%
Linfoma	1	0,95%
Paralisia cerebral	1	0,95%
Síndrome de Klinefelter	1	0,95%
Trombose venosa periférica	1	0,95%
Tuberculose extrapulmonar	1	0,95%



## ANEXO 1 – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Continuação do Parecer: 4.192.531

### Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não foram encontrados óbices éticos, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS n 2012 e suas complementares. Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade Ev Mackenzie do Paraná –CEP/FEMPAR, manifesta-se pela aprovação do projeto conforme propo início da pesquisa.

### Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1593718.pdf	20/07/2020 16:04:11	
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoPesquisaFinalUlceraEstresseRevisado2020ABNTDoc.doc	20/07/2020 16:02:56	Rodolfo Castro Cesar de Oliveira
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoPesquisaFinalUlceraEstresseRevisado2020ABNT.pdf	20/07/2020 16:02:39	Rodolfo Castro Cesar de Oliveira
Outros	Artigo3.pdf	15/07/2020 15:12:42	Rodolfo Castro Cesar de Oliveira
Outros	Artigo2.pdf	15/07/2020 15:12:22	Rodolfo Castro Cesar de Oliveira
Outros	Artigo1.pdf	15/07/2020 15:12:00	Rodolfo Castro Cesar de Oliveira
Outros	Autorizacao_Chefia_de_Servico.pdf	15/07/2020 15:11:42	Rodolfo Castro Cesar de Oliveira
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Dispensa_TCLE.pdf	15/07/2020 15:09:16	Rodolfo Castro Cesar de Oliveira
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	15/07/2020 15:07:56	Rodolfo Castro Cesar de Oliveira

### Situação do Parecer:

Aprovado

### Necessita Apreciação da CONEP:

Não

**Endereço:** Rua Padre Anchieta, 2770

**Bairro:** Bigorrião

**CEP:** 80.730-000

**UF:** PR

**Município:** CURITIBA

**Telefone:** (41)3240-5570

**Fax:** (41)3240-5584

**E-mail:** comite.etica@fepar.edu.br

---

Continuação do Parecer: 4.192.531

CURITIBA, 04 de Agosto de 2020

---

**Assinado por:**  
**ANA CRISTINA LIRA SOBRAL**  
**(Coordenador(a))**

---

**Endereço:** Rua Padre Anchieta, 2770

**Bairro:** Bigorrilho

**CEP:** 80.730-000

**UF:** PR      **Município:** CURITIBA

**Telefone:** (41)3240-5570

**Fax:** (41)3240-5584

**E-mail:** comite.etica@fepar.edu.br

---