

Profilaxia para Úlcera de Stress em Unidade de Terapia Intensiva

Alessandra Batista Marquito¹, Lúcia Noblat²

RESUMO

Objetivo: O presente estudo teve por objetivo verificar o protocolo de profilaxia de úlcera de stress numa unidade de terapia intensiva (UTI) de Juiz de Fora, Minas Gerais, a fim de investigar se o mesmo atende a critérios estabelecidos na literatura e se sua aplicação é adequada.

Método: Foi realizado um estudo, observacional prospectivo. As prescrições de todos os pacientes internados na UTI que atenderam aos critérios de inclusão foram analisadas diariamente, no período de julho a dezembro de 2009, sendo coletados os dados de prescrição do medicamento profilático segundo indicação e classe terapêutica do medicamento prescrito.

Resultados: O percentual de profilaxia prescrita sem indicação foi de 11% no mês de agosto. A profilaxia não foi prescrita, apesar de indicada, nos meses de julho (5%) e dezembro (0,5%).

Conclusão: Os dados obtidos demonstraram um uso sem critérios da profilaxia medicamentosa. O medicamento de escolha foi o pantoprazol. O protocolo, apesar de atender aos critérios estabelecidos pela literatura, não estratifica detalhadamente os riscos que conduzem ao sangramento gastrointestinal.

PALAVRAS-CHAVE: MUCOSA GÁSTRICA; STRESS FISIOLÓGICO; ANTIULCEROSOS

STRESS ULCERS PROPHYLAXIS IN AN INTENSIVE CARE UNIT

ABSTRACT

Objective: The aim of this paper was to verify the protocol for stress ulcer prophylaxis in an intensive care unit (ICU) from Juiz de Fora, Minas Gerais, Brazil, in order to investigate whether it meets the criteria currently established in the literature, and to verify its proper application.

Method: A prospective, cross-sectional, observational study was conducted. Medical prescriptions of all ICU patients who met the inclusion criteria were analyzed daily during the period ranging from July to December 2009. Data regarding the use of stress ulcer prophylaxis, including drug classes and clinical indication, were collected.

Results: The percentage of prophylaxis prescribed with no indication was 11% in August. Prophylaxis was not prescribed, although indicated, in July (5%) and December (0,5%).

Conclusion: Our results show a rather wide use of stress ulcer prophylaxis without criteria. The medication of choice was pantoprazole. The studied protocol, despite meeting the criteria established in the literature, does not thoroughly stratify the risk factors that lead to gastrointestinal bleeding.

KEY-WORDS: GASTRIC MUCOSA; PHYSIOLOGICAL STRESS; ANTI-ULCER AGENTS

INTRODUÇÃO

O sangramento gastrointestinal por úlcera de stress é uma importante complicação observada em pacientes que necessitam de cuidados intensivos, e que se encontram em condições de grave estresse fisiológico, tanto inflamatório como hemodinâmico¹, acarretando uma estadia mais prolongada na Unidade de Terapia Intensiva (UTI), custos mais elevados, maior morbidade e mortalidade². Devido à natureza difusa das lesões, úlceras de stress geralmente não são passíveis de terapia endoscópica³. Assim, torna-se de extrema importância a prevenção desta condição, que pode ser alcançada por terapias que reduzem a secreção ácida ou reforçam os mecanismos de proteção da mucosa. Neste contexto, é importante o conceito de que a sua fisiopatologia é um fenómeno multifatorial, em que se destacam a vasoconstrição esplâncnica e hipoperfusão orgânica, com importante alteração da circulação sanguínea da mucosa, associada à redução da secreção de bicarbonato e à difusão retrógrada de ácido, além de mudanças na motilidade gastrointestinal²⁻³. A hipoperfusão gástrica leva a um desequilíbrio entre oferta e necessidade de oxigênio, e a isquemia da mucosa acarreta uma acumulação suprafisiológica de óxido nítrico.

Disto resulta a formação de espécies reativas de oxigênio, conformando um cenário de lesão por isquemia-reperfusão, com infiltrado inflamatório e diminuição na síntese de prostaglandinas e muco, tornando a parede gástrica vulnerável à ação do suco gástrico⁴⁻⁵. Nas últimas décadas, no entanto, observa-se que a taxa de hemorragia clinicamente importante vem diminuindo de forma independente do uso de profilaxia medicamentosa⁶. Desta forma, o reconhecimento dos fatores de risco implicados na gênese da úlcera de stress é fundamental para definir de forma precisa a indicação de medicamento profilático em cada caso, uma vez que efeitos colaterais importantes podem advir desta conduta¹. É importante assinalar que a profilaxia dessa condição, tanto com antagonistas dos receptores H₂ como com inibidores de bomba de prótons, aumenta o risco de pneumonia associada à ventilação mecânica⁷⁻⁸. Além disso, a alcalinização gástrica pelo uso desses medicamentos pode contribuir para a variação de absorção entérica de medicamentos⁹. O esquema profilático escolhido deve levar em conta, portanto, os fatores de risco e estado de doença subjacente dos pacientes para proporcionar a melhor terapia com maior probabilidade de benefício³. Há considerável desacordo sobre este assunto, mas o consenso é que os pacientes que apresentam risco

1. Universidade Estadual de Montes Claros / Associação Mineira de Farmacêuticos, Minas Gerais, Brasil.

2. Universidade Federal da Bahia, Departamento do Medicamento, Salvador, Brasil.

muito alto de sangramento relacionado com o stress devam receber a profilaxia. A aplicação de *check list*, em ronda diária à beira do leito do paciente, por toda a equipa multiprofissional de cuidados intensivos, configura-se como uma alternativa para identificar e conferir alguns pontos-chave nos cuidados gerais dos pacientes criticamente doentes, entre os quais, destaca-se a profilaxia de úlcera de stress¹⁰.

Observa-se uma rotina do uso de medicamentos profiláticos para úlcera de stress, considerando apenas o fato do paciente estar internado em uma UTI, mas nem sempre constituindo indicação precisa para a aplicação da profilaxia. Dessa forma, o presente artigo propõe-se a descrever a utilização de medicamentos profiláticos para úlcera relacionada ao estresse nos pacientes internados numa UTI, analisando sua prescrição e indicação clínica, conforme protocolo estabelecido na mesma, revisto e modificado de acordo com diretrizes internacionais.

MÉTODOS

Realizou-se um estudo observacional prospectivo, numa UTI com dez leitos para pacientes adultos, de um hospital geral de médio porte, onde atua uma equipe multiprofissional, incluindo médicos de diversas especialidades, enfermeiros, fisioterapeutas, nutricionistas, psicólogos e farmacêuticos. O levantamento bibliográfico, para a revisão do protocolo da UTI em estudo, foi realizado pela busca por trabalhos científicos na base de dados *Medline*, pesquisada através da *Pubmed*, usando os seguintes termos: *stress ulcer prophylaxis*, *stress ulcer syndrome*, *gastrointestinal prophylaxis*, *gastrointestinal hemorrhage*, *intensive care unit*, *proton pump inhibitors*, *histamine2-receptor antagonist*, publicados em um período inferior a dez anos.

A coleta de dados foi realizada posteriormente à revisão do protocolo e sua publicação ao corpo clínico atuante na UTI. Foram analisados os prontuários e prescrições médicas de todos os pacientes maiores de 18 anos, com internação em UTI superior a 24 horas, entre julho e dezembro de 2009. Foram excluídos os pacientes com evidência de sangramento gastrointestinal prévio à internação na UTI, que apresentaram hematemesa, sangue no aspirado nasogástrico ou melena, pacientes submetidos a gastrectomia total e pacientes internados mais de 6 meses antes do início da coleta de dados.

As seguintes variáveis categóricas foram investigadas, utilizando as respectivas legendas: medicamento para profilaxia de úlcera de stress prescrito e indicado (A); prescrito e não indicado (B); não prescrito e indicado (C); não prescrito e não indicado (D). A indicação clínica da prescrição foi analisada a partir do prontuário

dos pacientes e segundo o protocolo da instituição de estudo modificado após revisão. A coleta de dados foi feita por busca ativa no prontuário em planilha própria, elaborada após estudo piloto realizado em um período de um mês, para testar o instrumento de coleta quanto a clareza, estrutura e organização. Cada paciente foi identificado pelo número do leito de internação.

A análise descritiva dos dados foi feita utilizando-se as frequências. A proporção de profilaxia correta prescrita foi obtida pela fórmula $(A+D)/(A+B+C+D)$; de profilaxia indevidamente prescrita, $(B+C)/(A+B+C+D)$ e profilaxia não prescrita, $C/(A+C)$.

A digitação e análise do banco de dados foram efetuadas no programa Microsoft Office Excel 12.0. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Juiz de Fora CEP/UFJF sob nº 002/2010, com consentimento formal da chefia da unidade pesquisada.

RESULTADOS

A UTI apresentou, no segundo semestre do ano de 2009, uma ocupação média de 91,0%, com um número total de 151 pacientes internados, sendo 28,5% pacientes cirúrgicos. O tempo de permanência média foi de 10,6 dias, a média da idade dos pacientes foi de 68 anos, e a mortalidade foi de 24,5% no período. Nenhum paciente atendeu aos critérios de exclusão do estudo, sendo todos prontuários e prescrições analisados nesse período.

Segundo a literatura consultada, o protocolo da UTI avaliado atende aos critérios estabelecidos para a indicação de profilaxia, porém não contempla a correta estratificação do risco de sangramento gastrointestinal por úlcera de stress.

O medicamento utilizado para a profilaxia em todas as prescrições avaliadas foi o pantoprazol, sendo administrado por via endovenosa, na dosagem de 40 mg, a cada 24 horas.

Os dados expressos na tabela 1 demonstram uma grande frequência da prescrição de medicamento para a profilaxia de úlcera de estresse sem indicação clínica precisa, em todos os meses avaliados segundo o protocolo do hospital modificado após revisão.

DISCUSSÃO

O protocolo ideal para indicação de profilaxia para úlcera de stress deve definir claramente os pacientes que apresentam alto risco de desenvolvê-la, a fim de orientar corretamente a prescrição médica¹¹. Em face dos

TABELA 1 - Prescrição de medicamento para profilaxia de úlcera de stress segundo indicação na UTI durante seis meses, Juiz de Fora, 2009.

	Prescrito e Indicado (A)		Prescrito e Não Indicado (B)		Não Prescrito e Indicado (C)		Não Prescrito e Não Indicado (D)	
	nº	%	nº	%	nº	%	nº	%
julho	168	86	11	6	10	5	6	3
agosto	152	89	19	11	-	-	-	-
setembro	180	99	2	1	-	-	-	-
outubro	186	92	13	6	-	-	4	2
novembro	177	94	12	6	-	-	-	-
dezembro	194	99	1	0,5	1	0,5	-	-
TOTAL	1057	93	58	5	11	1	10	1

resultados obtidos, observa-se a necessidade de revisão do protocolo aplicado na UTI do hospital analisado neste trabalho (Tabela 2), que apresentou falta de critérios para estratificação das condições de risco que podem conduzir o paciente a um sangramento gastrointestinal. A modificação do protocolo (Tabela 3) seguiu conduta recomendada pela *American Society of Health-Service Pharmacists* (ASHP), que define os critérios de alto risco para pacientes internados em UTI¹², assim como também preconizado por outros autores¹³⁻¹⁴.

A diretriz da ASHP, publicada em 1999, preconiza a profilaxia para úlcera de stress em pacientes que apresentem um dos dois fatores independentes estabelecidos por Cook *et al.*¹⁵ mais fortemente relacionados ao sangramento, por isso de maior risco, que são falência respiratória com necessidade de ventilação mecânica por mais de 48 horas^{OR 15,6}, e coagulopatia^{OR 4,3}. E também naqueles pacientes em que ao menos duas das seguintes condições sejam detectadas: história de hemorragia gastroduodenal, úlcera péptica ou gastrite menos de um ano antes da internação; lesões térmicas superiores a 35% da superfície corporal; hipoperfusão orgânica ou hipotensão arterial (sepsis, choque ou disfunção orgânica); permanência em terapia intensiva acima de uma semana; transplante de órgãos; traumatismo craniano; politraumatismo; índice de coma de Glasgow inferior a 10; hepatectomia parcial; insuficiência hepática; lesão de medula espinal; e uso concomitante ou recente de corticosteróides em dose elevada (hidrocortisona de 250 mg/dia ou equivalente)¹². Os dados da UTI em análise concordam com os de diversos estudos nacionais e internacionais¹⁶⁻¹⁹. No

TABELA 2 - Protocolo de profilaxia para úlcera de estresse adotado na UTI do Hospital em estudo anterior à sua revisão pelo farmacêutico, Juiz de Fora, 2009.

Indicação para profilaxia de úlcera de stress:

Ventilação mecânica prolongada > 48 horas;
Coagulopatia: plaquetas < 50.000; RNI* > 1,5; TTPa† > 2 vezes;
Choque;
Sepse grave;
Cirurgia/ injúria Sistema Nervoso Central;
Queimaduras graves > 30% da superfície corporal;
Falência de múltiplos órgãos;
Insuficiência renal;
Insuficiência hepática;
Politrauma;
Pós transplante de órgãos.

Opções disponíveis na Instituição, que podem ser utilizadas:

Pantoprazol 40 mg, via endovenosa, a cada 24 horas;
Ranitidina 50 mg, via endovenosa, a cada 8 horas.

Relação Normalizada Internacional; †Tempo de Tromboplastina Parcial ativada.

entanto, a média de 10,6 dias de internamento está acima da verificada no segundo Censo Brasileiro de UTIs, realizado pela Associação de Medicina Intensiva Brasileira²⁰, onde o tempo médio de permanência variou de 3 a 6 dias, com média entre 3 e 4 dias.

Não há consenso firmado sobre o medicamento de escolha e a dosagem definida para a profilaxia da úlcera de stress. Os antagonistas dos receptores H₂ de histamina são agentes profiláticos muito utilizados, no

TABELA 3 - Adequação do protocolo de profilaxia para úlcera de estresse da UTI do Hospital em estudo conforme preconizado na literatura, Juiz de Fora, 2009.

Considerar profilaxia de úlcera de stress na presença de um dos critérios abaixo (15,12):

Ventilação mecânica > 48 horas.
Coagulopatia: Plaquetas < 50.000; RNI* > 1,5; TTPa† > 2 vezes o controle.

Ou considerar a Profilaxia na presença de dois ou mais critérios estabelecidos abaixo (12):

Antecedentes HDA‡ há 12 meses;
Queimaduras (> 35% superfície);
Hipoperfusão/ hipotensão (sepse, choque ou disfunção orgânica);
Permanência em terapia intensiva acima de 1 semana;
Transplante de órgãos;
Traumatismo craniano;
Politraumatismo;
Glasgow < 10;
Insuficiência hepática;
Trauma raquimedular;
Uso concomitante ou recente de corticosteróides em doses elevadas (hidrocortisona 250 mg/dia ou equivalente).

Opções disponíveis na Instituição, que podem ser utilizadas:

Pantoprazol 40 mg, via endovenosa, a cada 24 horas;
Ranitidina 50 mg, via endovenosa, a cada 8 horas.

Relação Normalizada Internacional; †Tempo de Tromboplastina Parcial ativada; ‡Hemorragia Digestiva Alta.

entanto, os inibidores de bomba de prótons têm mostrado os melhores resultados em pacientes de alto risco, fazendo com que esta classe terapêutica constitua a opção de primeira escolha para sua profilaxia em diversas instituições¹¹⁻²¹, assim como no Hospital em estudo.

Os inibidores da bomba de prótons vêm ganhando crescente aceitação, provando ser tão ou mais efetivos que aqueles, por fornecerem supressão ácida mais potente, mantendo o pH gástrico superior a 4 por períodos mais prolongados, com um perfil de efeitos adversos mais favorável, várias vias de administração, não estarem relacionados ao desenvolvimento de tolerância, e com menos propensão a causar interações medicamentosas ao nível do citocromo P450²²⁻²³.

Os resultados demonstraram o uso sem critérios clínicos da profilaxia medicamentosa para úlcera de estresse na UTI do hospital avaliado, o que também está de acordo com a literatura.

Um questionário foi aplicado aos membros da Seção de Farmácia e Farmacologia da Sociedade de Medicina Intensiva dos Estados Unidos, onde representantes de 86% das instituições afirmaram que os medicamentos para a profilaxia da úlcera de stress eram usados na maioria (>90%) dos pacientes internados na UTI²³. Outro estudo, transversal e realizado em um único dia, com coleta de dados de todos os pacientes internados em 21 UTIs, analisou um total de 235 pacientes. Dos 55 pacientes considerados de risco intermediário para úlcera de estresse, 70,9% estavam recebendo profilaxia, e dos 14 pacientes de baixo risco, 71,0% recebiam profilaxia¹³. Em outro estudo transversal e randomizado, realizado em um departamento de medicina interna, 73,0% dos pacientes utilizavam inibidores de bomba de prótons de forma inadequada e a maioria deles não tinha essa indicação no momento da alta²⁴.

As ações farmacêuticas no cuidado intensivo tem evoluído mundialmente, com transição da posição tradicional de supervisão da dispensação de medicamentos para a participação da equipe de cuidado à beira do leito²⁵ e garantia da assistência farmacêutica na UTI²⁶. Neste estudo, foi este profissional quem revisou e sugeriu as modificações no protocolo da UTI. Além disso, houve intervenção farmacêutica durante a visita à beira do leito, em momento posterior à coleta de dados, que resultou em alteração da prescrição do dia pelo médico plantonista.

O presente estudo permite descrever algumas das atuais práticas de prescrição dos médicos em relação à profilaxia da úlcera de estresse, porém, sugere-se aqui o desenvolvimento de novos trabalhos que explorem o tema, para que os resultados possam, em conjunto, ganhar consistência na literatura.

Espera-se, portanto, que este estudo venha a contribuir para a utilização racional da profilaxia medicamentosa para úlcera relacionada ao estresse. Além disso, encorajar a participação ativa do profissional farmacêutico na rotina da terapia intensiva, de maneira a ampliar o conhecimento da equipe multiprofissional, e fornecer ao médico a orientação necessária para pausar sua atuação em critérios definidos na literatura.

REFERÊNCIAS

- Fennerty MB. Pathophysiology of the upper gastrointestinal tract in the critically ill patient: Rationale for the therapeutic benefits of acid suppression. *Crit Care Med* 2002; 30(6): 351-5.
- Carlson RW, Baker L, Anandharaj S. Bleeding in the Upper Part of the Gastrointestinal Tract Due to Stress Ulcers. *Am J Crit Care* 2008; 17:148-9.
- Stollman N, Metz DC. Pathophysiology and prophylaxis of stress ulcer in intensive care unit patients. *J Crit Care* 2005; 20:35-45.
- Erstad BL, Barletta JF, Jacobi J, Killian AD, Kramer KM, Martin SJ. Survey of stress ulcer prophylaxis. *Crit Care* 1999; 3(6):145-9.
- Spirit MJ, Stanley S. Update on Stress Ulcer Prophylaxis in Critically Ill Patients. *Crit Care Nurse* 2006; 26(1):18-29.
- Pimentel M, Roberts DE, Bernstein CN, Hoppensack M, Duerksen DR. Clinically significant gastrointestinal bleeding in critically ill patients in an era of prophylaxis. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 2801-6.
- Collard HR, Saint S, Matthay MA. Prevention of Ventilator-Associated Pneumonia: An Evidence-Based Systematic Review. *Ann Intern Med* 2003; 138:494-501.
- Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intensive Care Med* 2008; 34:17-60.

9. Boucher BA, Wood GC, Swanson JM. Pharmacokinetic Changes in Critical Illness. *Crit Care Clin* 2006; 22:255-71.
10. Vicent, Jean-Louis. Give your patient a fast hug (at least) once a Day. *Crit Care Med* 2005; 33(6):1225-9.
11. Constantin VD, Paun S, Ciofoaia VV, Budu V, Socca B. Multimodal Management of Upper Gastrointestinal Bleeding Caused by Stress. *Gastropathy J Gastrointestin Liver Dis* 2009; 18 (3):279-84.
12. American Society of Health Systems Pharmacists. ASHP therapeutic guidelines on stress ulcer prophylaxis. *Am J Health Syst Pharm* 1999; 56:347-79.
13. Machado AS, Teixeira C, Furlanetto L, et al. Profilaxia para Úlcera de Estresse nas Unidades de Terapia Intensiva: Estudo Observacional Multicêntrico. *Rev Bras Ter Intensiva* 2006; 18(3):229-33.
14. Guillaumondeguí OD, Gunter OL, Bonadies JA, et al. Practice management guidelines for stress ulcer prophylaxis. Chicago (IL): Eastern Association for the Surgery of Trauma (EAST); 2008. 24 p. Disponível em: URL: http://www.guideline.gov/summary/summary.aspx?doc_id=12635&nbr=6543&css=68&cl=999.
15. Cook DJ, Fuller HD, Guyatt GH, et al. Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill patients. *N Engl J Med* 1994; 330:377-81.
16. Miranda DR, Nap R, De Rijk A, Schaufeli W, Iapichino G. Therapeutic Intervention Scoring. Nursing activities score. *Crit Care Med*. 31(2):374-82, 2003.
17. Garcia PC, Gonçalves LA, Ducci AJ, Toffoletto MC; Ribeiro SC, Padilha JG. Intervenções terapêuticas em Unidade de Terapia Intensiva: análise segundo o Therapeutic Intervention Scoring System-28 (TISS-28). *Rev Bras Enferm* 2005; 58(2):194-9.
18. Ciampone JT, Gonçalves LA, Maia FOM, Padilha KG. Necessidades de cuidados de enfermagem e intervenções terapêuticas em Unidade de Terapia Intensiva: estudo comparativo entre pacientes idosos e não idosos. *Acta Paul Enferm* 2006; 19(1):28-35.
19. Toffoletto MC, Padilha KG. Consequências de medicação em unidades de terapia intensiva e semi-intensiva. *Rev Esc Enferm USP* 2006; 40(2):247-52.
20. Associação de Medicina Intensiva Brasileira – AMIB. 2º Anuário Brasileiro de Terapia Intensiva. São Paulo; 2002-2003.
21. Brett S. Science review: The use of proton pump inhibitors for gastric acid suppression in critical illness. *Crit Care* 2005; 9(1):45-50.
22. Ojako K, Shingala H, Schorr C, Gerber DR. Famotidine Versus Pantoprazole for Preventing Bleeding in the Upper Gastrointestinal Tract of Critically Ill Patients Receiving Mechanical Ventilation. *Am J Crit Care* 2008; 17:142-7.
23. Coelho CBT, Dragosavac D, Coelho Neto JS, Montes CG, Guerrazzi F, Andreollo N. A Ranitidine is unable to maintain gastric pH levels above 4 in septic patients. *Journal of Critical Care* 2009; 24: 7-13.
24. Martín-Echevarría E, Juliá AP, Torralba M, et al. Assessing the use of proton pump inhibitors in an internal medicine department. *Revista Espanhola de Enfermidades Digestivas* 2008; 100(2):76-81.
25. Le Blanc JM, Seoane-Vazquez EC, Arbo TC, Dasta JF. International critical care hospital pharmacist activities. *Intensive Care Med* 2008; 34(3):538-42.
26. Associação de Medicina Intensiva Brasileira – AMIB. Regulamento técnico para funcionamento das unidades de terapia intensiva. São Paulo, abr. 2009. Disponível em: URL: <http://www.amib.org.br/pdf/RecomendacoesAMIB.pdf>.

Correspondência:

Alexandra Marquito
HAS - Setor Farmácia
Rua Edgard Carlos Pereira,
número 600, Bairro Poço Rico
Juiz de Fora – MG / Brasil,
CEP: 36020-200

Email:

alemarkito@yahoo.com.br