

Profilaxia para Úlcera de Estresse nas Unidades de Terapia Intensiva: Estudo Observacional Multicêntrico*

Stress Ulcer Prophylaxis in Intensive Care Units: An observational Multicenter Study

André Sant'Ana Machado¹, Cassiano Teixeira^{2,3}, Luciano Furlanetto^{2,4}, Túlio Tonietto¹,
Patrícia de Campos Balzano^{2,5}, Sílvia Regina Rios Vieira⁶, Cristiane Moraes^{2,7},
João Wilney Filho⁷, Marcelo Garcia da Rocha⁸, Roger Weingartner⁹, Nilton Brandão da Silva¹⁰

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: O sangramento digestivo por úlcera de estresse (SDUE) é uma complicação grave dos pacientes criticamente doentes e com necessidade de profilaxia baseada em critérios literários definidos. O objetivo deste estudo foi revisar o uso de profilaxia para SDUE em UTI do Estado do Rio Grande

1. Médico-Residente de Terapia Intensiva do Hospital Moinhos de Vento de Porto Alegre
2. Médico Intensivista do CTI de Adultos do Hospital Moinhos de Vento de Porto Alegre.
3. Médico Intensivista da UTI Central do Complexo Hospitalar da Santa Casa de Porto Alegre
4. Médico Intensivista da UTI do Hospital Regina de Novo Hamburgo.
5. Médico Intensivista do CTI do Hospital de Neurologia e Neurocirurgia São José do Complexo Hospitalar da Santa Casa de Porto Alegre.
6. Médico Intensivista da UTI do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.
7. Médico Intensivista da UTI do Hospital Nossa Senhora da Conceição de Porto Alegre.
8. Médico Supervisor do CTI do Pavilhão Pereira Filho do Complexo Hospitalar da Santa Casa de Porto Alegre.
9. Médico Intensivista da UTI-2 do Hospital Nossa Senhora Pompéia de Caxias do Sul
10. Médico Supervisor do CTI de Adultos do Hospital Moinhos de Vento de Porto Alegre.

*Recebido das UTI do Hospital Moinhos de Vento de Porto Alegre, Complexo Hospitalar da Santa Casa de Porto Alegre, Hospital Regina de Novo Hamburgo, Hospital de Neurologia e Neurocirurgia São José do Complexo Hospitalar da Santa Casa de Porto Alegre, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Hospital Nossa Senhora da Conceição de Porto Alegre, Hospital Nossa Senhora Pompéia de Caxias do Sul

Apresentado em 20 de maio de 2006
Aceito para publicação em 31 de agosto de 2006

Endereço para correspondência:
Dr. André Sant'Ana Machado
Rua: Domingos Crescêncio, 250/204
90650-090 Porto Alegre, RS
Fone: (51) 8111-8102
E-mail: andremostardas@bol.com.br

©Associação de Medicina Intensiva Brasileira, 2006

do Sul, comparando os resultados com as evidências atuais da literatura.

MÉTODO: Estudo transversal realizado em um único dia, com coleta de dados de todos os pacientes internados em 21 unidades de terapia intensiva (UTI). Para análise dos dados, os pacientes foram distribuídos em três subgrupos (alto, médio e baixo risco de SDUE).

RESULTADOS: Foram analisados 235 pacientes internados, com média de idade de $57,7 \pm 19,5$ anos e tempo médio de internação em UTI de $13 \pm 19,7$ dias. Os motivos de internação mais frequentes foram sepse (26%) e pós-operatório de grandes cirurgias (16,2%). Da totalidade, 73% eram de alto risco para SDUE, 21,5% de risco intermediário e 5,5% de baixo risco. Dos 187 pacientes de alto risco, 139 estavam usando bloqueadores para SDUE (60% com bloqueadores histaminérgicos (BH₂) e 39% com inibidor de bomba de prótons (IBP) para profilaxia (60%). Não recebiam profilaxia, apesar de indicada, 25,7% destes pacientes de alto risco. Dos 55 pacientes de risco intermediário para SDUE, 70,9% recebiam profilaxia (22 com BH₂ e 17 com IBP) e dos 14 pacientes de baixo risco, 71% recebiam profilaxia (6 com BH₂ e 4 com IBP).

CONCLUSÕES: Este artigo traduziu a ausência de estratificação de risco para SDUE nas UTI do Estado, além da indicação de fármacos gastro-protetores sem critérios precisos para o seu emprego.

Unitermos: Profilaxia, Úlcera de estresse, Unidade de Terapia Intensiva.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Gastrointestinal bleeding due to stress ulcer (GB) complicates critical disease, and must be received prophylaxis based on defined criteria. To evaluate the GB prophylaxis in Intensive Care Units (ICU), and to compare with the guidelines.

METHODS: We carried out a cross-sectional multicenter study in 21 medical-surgical ICU in Brazil to investigate this issue. For data analysis, these were distributed in 3 sub-groups (high, moderate and low risk for GB).

RESULTS: 235 patients were evaluated, with mean age of 57.7 ± 19.5 years and days on ICU 13 ± 19.7 . The more common admission ICU diagnoses were sepsis (26%) and postoperative (16.2%) patients. Seventy-three (73%) of the patients were GB high risk, 21.5% moderate and 5.5% low risk. Of the 187 high risk patients, 139 were receiving GB prophylaxis (60% with histamine blockers (HB₂) and 39% with proton pump inhibitors (PPI)). Of these patients, 25.7% did not receive GU prophylaxis, although indicated it. Of the 55 moderate risk patients, 70.9% were receiving GU prophylaxis (22 with HB₂ and 17 with PPI). Of the 14 low risk patients, 71% were using GU prophylaxis (6 with HB₂ and 4 with PPI).

CONCLUSIONS: Almost 80% of the patients made use of GB prophylactic drugs, with no agreement GU risk stratification. This study demonstrated the no adequate GU prophylaxis in the Brazilian ICU.

Key Words: Gastrointestinal bleeding, Intensive Care Unit, Prophylaxis

INTRODUÇÃO

A úlcera de estresse define as lesões erosivas ou ulceradas da mucosa gástrica, associadas a estresse fisiológico extremo (sepse, politraumatismo ou queimadura grave). Nas Unidades de Terapia Intensiva (UTI), atualmente estima-se uma incidência de 1,5% de sangramento digestivo clinicamente importante secundário a úlcera de estresse (SDUE)^{1,2}.

O típico estado de hipersecreção ácida, fator comum na formação das úlceras duodenais de diagnóstico ambulatorial, não representa o principal mecanismo patogênico nas lesões dos pacientes criticamente enfermos^{1,3}. Num contexto de disfunção múltipla orgânica, há redução da capacidade protetora da mucosa gástrica, com redução da secreção de muco gástrico e bicarbonato na luz intestinal, além da inibição da reciclagem das células do estômago. Na sepse, a liberação de mediadores inflamatórios e a redução da perfusão esplâncnica, predispõem ao surgimento de erosões da mucosa, aumentando o risco de sangramento local³.

Os antiácidos, bloqueadores histaminérgicos (BH₂), inibidor de bomba de prótons (IBP), prostaglandinas e protetores da mucosa já demonstraram efetividade no tratamento da úlcera péptica, porém na profilaxia da formação

da úlcera, ainda tem seus benefícios questionáveis. Darlong e col.⁴, avaliando 52 pacientes, demonstraram menor incidência de SDUE (13% versus 57%) nos pacientes recebendo profilaxia. Cook e col.², em estudo prospectivo de 2252 pacientes críticos, encontraram incidência de SDUE clinicamente importante de 1,5%. Neste estudo, foram caracterizados como subgrupos de alto risco para SDUE, a necessidade de ventilação mecânica (VM) por mais de 48 horas (OD 15,6) e a presença de coagulopatia (OD 4,3). A partir de então, foi estabelecida a indicação de profilaxia medicamentosa para estes subgrupos. Nos demais casos, pelo mínimo risco de SDUE, o uso de profilaxia não seria, portanto, recomendado.

Em casos de indicação de profilaxia para SDUE, não existem dados na literatura que permitam estabelecer uma comparação entre as diversas medicações quanto a vantagens, eficácia e efeitos adversos. Alguns autores⁵⁻⁷, compararam sucralfato, antiácidos, BH₂ e IBP na profilaxia do SDUE, sem conclusões definitivas.

Frente a estes dados, este estudo teve como objetivo revisar o uso da profilaxia do SDUE em diversas UTI gerais do Estado do Rio Grande do Sul, comparando estes achados com as recomendações atuais da literatura.

MÉTODO

Este estudo transversal foi realizado em um único dia, cujos dados foram obtidos através da avaliação do prontuário médico e da entrevista com o corpo médico das UTI. O questionário padrão foi preenchido pelos autores em 21 UTI de três cidades do Estado do Rio Grande do Sul (Porto Alegre, Caxias do Sul e Novo Hamburgo), onde foram revisados os dados de todos os pacientes internados no dia do estudo: variáveis demográficas (idade, sexo, tempo de internação, tempo de VM, suporte nutricional, co-morbidades e história prévia de sangramento por úlcera péptica), dados hemodinâmicos, uso de fármacos selecionados (anti-inflamatórios, anti-plaquetários, anticoagulantes, profiláticos de úlcera de estresse e vasopressores), além do cálculo do escore de disfunção de múltiplos órgãos (escore de Marshall)⁸. Para análise dos dados, os pacientes foram distribuídos em 3 subgrupos, baseado no nível de risco de SDUE, estabelecidos como alto, intermediário e baixo risco² (Tabela 1).

Os dados são apresentados em média \pm DP, frequências ou percentagens. Os dados do questionário foram armazenados em tabela de Excel e avaliados estatisticamente no programa SPSS (SPSS Inc., Chicago, EUA), versão 11.0 para Windows.

PROFILAXIA PARA ÚLCERA DE ESTRESSE NAS UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA:
ESTUDO OBSERVACIONAL MULTICÊNTRICO

Tabela 1 – Subgrupos de Risco para Sangramento Digestivo por Úlcera de Estresse^{1,2}

Risco de SDUE *	População	Taxa de Sangramento
Alto Risco **	VM por mais de 48 horas Coagulopatia ou anticoagulação terapêutica (contagem de plaquetas < 50.000/μL, tempo de tromboplastina parcial > 1,5 vezes o tempo de controle e tempo de protrombina > 1,5 vezes o tempo de controle) Dois ou mais fatores de risco intermediário Sepses Politraumatismo Insuficiência hepática Insuficiência renal aguda	3,7%
Risco Intermediário	Grandes queimados Comatosos por lesão cerebral Pós-operatório de cirurgias de grande porte (neurocirurgia, cirurgias pulmonar, cardíaca, do trato gastrointestinal, vascular e transplante) Pacientes sem nutrição oral ou enteral Doença pulmonar obstrutiva crônica Cardiopatias isquêmicas	0,1% a 3,7%
Baixo Risco	Neoplasia Uso de nutrição enteral	0,1%

* SDUE - sangramento digestivo por úlcera de estresse

** Independente do motivo de internação na Unidade de Terapia Intensiva

RESULTADOS

Foram avaliados 235 pacientes, com média de idade de 57,7 ± 19,5 anos, sendo 53,2% do sexo masculino e tempo médio de internação na UTI de 13,1 ± 19,7 dias. Destes, dois foram excluídos da análise por estarem recebendo inibidor de bomba de prótons de forma contínua, para tratamento de sangramento digestivo por úlcera péptica. Preponderaram como motivos de internação, a sepse (26%) e o pós-operatório de cirurgias de grande porte (16,2%). Os dados demográficos e a média do escore Marshall (3,77 ± 2,69) que prediz uma mortalidade hospitalar inferior a 25%, estão apresentados na tabela 2. Dos 11 pacientes com história prévia de sangramento digestivo alto, nove preencheram os critérios para alto risco de SDUE e dois, para risco intermediário.

A distribuição da amostra em subgrupos de risco para SDUE está demonstrada na tabela 3, bem como o emprego da profilaxia medicamentosa nestes pacientes. O total de 256 pacientes demonstrados na tabela 3, ao invés dos 233 inicialmente citados, deve-se à inclusão dupla de 23 pacientes no subgrupo de alto risco que apresentavam concomitantemente coagulopatia (ou anticoagulação medicamentosa) e também ventilação mecânica prolongada (pacientes com risco muito elevado para SDUE).

Dos 233 pacientes do estudo, 73% tinham alto risco para SDUE, 21,5% risco intermediário e 5,5% baixo risco. Quanto à profilaxia para SDUE, 73,5% estavam

Tabela 2 – Dados Demográficos

Variáveis	Número de Pacientes / ± DP (%)
Idade (anos)	57,7 ± 19,5
Sexo (M/F)	53,2 / 46,8
Tempo de Internação na UTI (dias)	13,1 ± 19,6
Motivo da Internação na UTI	
Sepses	63 (26,8)
Pós-operatório de cirurgia de grande porte*	38 (16,3)
Doença pulmonar obstrutiva crônica exacerbada	27 (11,5)
Politraumatismo	25 (10,6)
Acidente vascular encefálico (hemorrágico/isquêmico)	
Cardiopatias isquêmicas**	20 (8,5) / 8 (3,4)
Encefalopatia hipóxica	16 (6,8)
Grande queimado	8 (3,4)
Choque hemorrágico	6 (2,6)
Pós-transplante	5 (2,1)
Outros#	4 (1,7) / 15 (6,3)
VM > 48h	122 (51,9)
Coagulopatia## ou anticoagulação efetiva	35 (14,8)
Uso de anticoagulantes, anti-plaquetários ou antiinflamatórios	56 (23,8)
Uso de fármacos vasoativos###	40 (17)
Uso de fármacos antiúlcera péptica	173 (73,6)
Insuficiência renal aguda	70 (29,8)
Terapia dialítica	23 (9,8)
Suporte nutricional oral ou enteral	208 (88,5)
História prévia de sangramento digestivo	11 (4,7)
Escala de Coma de Glasgow ≤ 9	43 (18,3)
Escore de Marshall (disfunção de múltiplos órgãos)	3,77 ± 2,69

* Torácica, Cardíaca, Abdominal, Neurológica e Vascular

** Infarto agudo do miocárdio e Síndrome coronariana aguda

#Encefalopatia metabólica, tromboembolismo pulmonar, estado epiléptico e hemoptise

##Plaquetas < 50.000mm³, RNI (Relação Normalizada Internacional) >1,5 ou TTP (Tempo de Tromboplastina Parcial) > 1,5 valor referência

###Dopamina, noradrenalina, nitroglicerina ou dobutamina

Tabela 3 – Risco Populacional e Uso de Profilaxia para SDUE

Risco de Sangramento Digestivo	Sem Profilaxia	IBP	BH ₂	Sucralfato	Total
Alto Risco					
VM > 48h	32	30	59	1	122
Coagulopatia	10	11	14	0	35
Dois ou mais riscos intermediários *	6	15	9	0	30
Risco intermediário	16	17	22	0	55
Baixo risco	4	4	6	0	14
Total	58	77	110	1	256*

IBP – Inibidor de bomba de prótons, BH₂ – Bloqueadores histaminérgicos

* Resultante dos 23 pacientes de alto risco para SDUE computados duplamente pela presença de coagulopatia e necessidade de VM > 48h

recebendo fármacos, 58,5% com BH₂, 41% com IBP e 0,5% com sucralfato. Em 26,5% dos pacientes não estava prescrito nenhum fármaco profilático para SDUE.

Dos 187 pacientes de alto risco para SDUE, 122 estavam em VM > 48 h, 35 por apresentarem coagulopatia ou anticoagulação terapêutica e 30 por apresentarem dois ou mais critérios associados de risco intermediário. Destes últimos, apareceu com maior frequência o uso de fármacos facilitadores de sangramento (anti-inflamatórios, anti-plaquetários ou anticoagulantes) utilizados em pós-operatório de cirurgias de grande porte, encontrado em oito casos. Na avaliação dos 139 pacientes com profilaxia para SDUE, 60% recebiam BH₂ e 39% IBP. O único paciente do estudo que usava sucralfato estava neste subgrupo. Chama à atenção, a não utilização de profilaxia em 25,7% destes pacientes sabidamente de alto risco para SDUE (Tabela 4).

Dos 55 pacientes de risco intermediário para SDUE, 70,9% recebiam profilaxia (22 com BH₂ e 17 com IBP). Na análise dos 14 pacientes de baixo risco, 71% recebiam profilaxia (6 com BH₂ e 4 com IBP). Quando somados os pacientes de baixo e intermediário risco (n = 69), prescrição de fármacos profiláticos para SDUE foi encontrada em 49 pacientes (71%) (Tabela 4).

Tabela 4 – Uso e Não Uso de Profilaxia para Sangramento por Úlcera de Estresse e sua Relação com o Risco Teórico de Sangramento Digestivo

Risco de SDUE	Com profilaxia (%)	Sem profilaxia (%)
Alto risco (n = 187)	139 (74,3)	48 (25,7)
Risco intermediário (n = 55)	39 (71)	16 (29)
Baixo risco (n = 14)	10 (71,4)	4 (28,6)

DISCUSSÃO

Esse estudo traduz a ausência de estratificação de risco de SDUE, para uso dos fármacos profiláticos nas UTI do Rio Grande do Sul. Os dados demonstraram evidências sobre o uso indevido, e sem critérios preci-

sos, da profilaxia do SDUE.

Esse estudo abrangeu 21 UTI do Estado do Rio Grande do Sul. Um total de 235 pacientes, com tempo de permanência elevada na UTI (13 dias), traduziu uma amostra representativa de doenças características de UTI clínicas e cirúrgicas do Estado. Informações sobre o uso de corticosteróides não foram valorizadas como indicadores de aumento do risco de SDUE, devido aos pacientes portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica, usuários frequentes destas medicações, serem classificados como de baixo risco para SDUE.

Os pacientes de alto risco para SDUE e indicação de profilaxia medicamentosa, são os com coagulopatia e os dependentes de suporte ventilatório invasivo por mais de 48 h². Também foram incluídos neste grupo, aqueles com dois ou mais fatores intermediários de risco¹. Nessa amostra, dos 73% agrupados como de alto risco para SDUE, 25,7% não receberam profilaxia para SDUE e, portanto, não foram seguidas as orientações da literatura⁹. Esta prática tende a aumentar o tempo de internação hospitalar^{10,11}, a necessidade de transfusão de hemoderivados¹⁰ e a mortalidade intra-hospitalar¹¹.

Os pacientes com risco intermediário ou baixo risco para SDUE, segundo os dados da literatura, não se beneficiam de profilaxia medicamentosa². Porém, essa amostra demonstrou que em 71% destes pacientes, havia prescrição de profilaxia. Esta prática talvez implique em aumento de riscos para efeitos colaterais por interação medicamentosa e, provavelmente, aumento nos custos da hospitalização¹⁰.

Conrad e col.⁷, em 359 pacientes sob VM > 48h, demonstraram a mesma efetividade entre os IBP e os BH₂, na profilaxia do SDUE. Os IBP são fármacos efetivos, porém de alto custo.

Alguns autores^{5,10} preferem o sucralfato, devido ao menor risco de desenvolvimento de pneumonia associada à VM e ao menor custo, quando comparado aos BH₂. Faisy e col.¹², em 1473 pacientes, não demonstraram

redução de eventos hemorrágicos quando a profilaxia para SDUE foi realizada com sucralfato ou ranitidina e resultados semelhantes foram encontrados por Messori e col.³. O sucralfato foi prescrito em apenas 0,4% dos pacientes da amostra. Talvez, esta reduzida utilização do fármaco tenha sido decorrente da necessidade de múltiplas doses por dia, de inúmeras interações com outras medicações e de sua não disponibilidade por via venosa¹³. Além disso, seu uso pode levar a obstrução da sonda enteral. Ressalta-se, porém o baixo custo do seu emprego - R\$ 2,00/dia.

Desta forma a literatura médica não permite estabelecer critérios definidos de preferência com respeito às medicações usadas na profilaxia do SDUE^{9,14}. Cook e col.^{5,15}, em 1.077 pacientes sob VM > 48h, demonstraram superioridade da ranitidina sobre o sucralfato (OD 0,39), porém sem redução de tempo de internação na UTI ou de mortalidade (OD 1,03). Conrad e col.⁷, em pacientes com índice APACHE > 11, sob suporte ventilatório > 48h, demonstraram efetividade similar quando utilizado omeprazol enteral e cimetidina por via venosa (4,5% *versus* 6,8%). Já Azevedo e col.¹⁶ encontraram menores taxas de SDUE quando a profilaxia foi realizada com omeprazol (0%), em relação a ranitidina (10,5%) e sucralfato (9,3%).

Nos últimos anos a incidência de SDUE tem reduzido de forma importante, porém não está claro se esta redução deveu-se a melhora da assistência médica intensiva e da reanimação dos pacientes ou ao maior emprego de medicações profiláticas específicas para úlceras de estresse⁹. A profilaxia para SDUE é largamente utilizada nas UTI do Estado do Rio Grande do Sul, porém os resultados desse estudo demonstraram a necessidade de estratificação de risco teórico de SDUE, para indicação dos fármacos profiláticos. São necessários, portanto, maiores estudos e com delineamento adequado que permitam definir a real taxa de incidência de SDUE clinicamente significativa, além da

eficácia da profilaxia medicamentosa do sangramento digestivo por úlcera de estresse.

REFERÊNCIAS

01. Prakash C, Zuckerman GR - Stress Ulcer Syndrome, em: Irwin RS, Rippe JM - In Intensive Care Medicine. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2003;1093-1098.
02. Cook DJ, Fuller HD, Guyatt GH et al - Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill patients. *New Engl J Med*, 1994;330:377-381.
03. Messori A, Trippoli S, Vaiani M et al - Bleeding and pneumonia in intensive care patients given ranitidine and sucralfate for prevention of stress ulcer: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*, 2000;321:1103-1106.
04. Darlong V, Jayalakhmi TS, Kaul HL et al - Stress ulcer prophylaxis in patients on ventilator. *Trop Gastroenterol*, 2003;24:124-128.
05. Cook D, Heyland D, Griffith L et al - Risk factors for clinically important upper gastrointestinal bleeding in patients requiring mechanical ventilation. *Crit Care Med*, 1999;27:2812-2817.
06. Cook D, Guyatt G, Marshall J et al - A comparison of sucralfate and ranitidine for the prevention of upper gastrointestinal bleeding in patients requiring mechanical ventilation. *New Engl J Med*, 1998;338:791-797.
07. Conrad S, Gabrielli A, Margolis B et al - Randomized, double-blind comparison of immediate-release omeprazole oral suspension versus intravenous cimetidine for the prevention of upper gastrointestinal bleeding in critically ill patients. *Crit Care Med*, 2005;33:760-765.
08. Marshall JC, Cook DJ, Christou NV et al - Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med*, 1995;23:1638-1652.
09. Anonymous: ASHP Therapeutic Guidelines on Stress Ulcer Prophylaxis. Develop through the ASHP Commission on Therapeutics. *Am J Health-Syst Pharm*, 1999;56:347-379.
10. Erstad BL, Camamo JM, Miller MJ et al - Impacting cost and appropriateness of stress ulcer prophylaxis at a university medical center. *Crit Care Med*, 1997;25:1678-1684.
11. Stollman N, Metz DC - Pathophysiology and prophylaxis of stress ulcer in intensive care unit patients. *J Crit Care*, 2005;20:35-45.
12. Faisy C, Guerot E, Diehl JL et al - Clinically significant gastrointestinal bleeding in critically ill patients with and without stress-ulcer prophylaxis. *Intensive Care Med*, 2003;29:1306-1313.
13. Brunton LL - Agents for Control of Gastric Acidity and Treatment of Peptic Ulcers, em: Hardman JG, Gilman AG, Limbird LE - In The Pharmacological Basis of Therapeutics. New York: McGraw-Hill; 1996;901-915.
14. Kantorova I, Svoboda P, Scheer P et al - Stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a randomized controlled trial. *Hepatogastroenterology*, 2004;51:757-761.
15. Cook DJ, Reeve BK, Guyatt GH et al - Stress ulcer prophylaxis in critically ill patients. Resolving discordant meta-analyses. *JAMA*, 1996;275:308-314.
16. Azevedo J, Soares M, Silva G et al - Prevention of stress ulcer bleeding in high risk patients: comparison of three drugs. *Crit Care Med*, 1999;27:A145.