



Profilaxia de úlceras de estresse em pacientes internados e complicações associadas ao uso de Inibidores da Bomba de Prótons

Prophylaxis of stress ulcers in hospitalized patients and complications associated with the use of Proton Pump Inhibitors

Profilaxis de úlceras por estrés en pacientes hospitalizados y complicaciones asociadas con el uso de Inhibidores de la Bomba de Protones

Laura Lindalva Cruz Lima¹, Maria Anthonia Dobri Teixeira², Rodrigo Henrique Lino dos Santos³, Luísa Barbiero Dutra⁴, Yandra luiza Souza Silva⁵, Bruna Dinea Ferreira de Oliveira Santos⁶, Larissa Rubim Santiago⁷, Rodrigo Barbosa Guerra⁸, Isabelle Maria Veloso Braz⁹, Amanda Carolina Zicatti da Silveira¹⁰.

RESUMO

Objetivo: Avaliar a eficácia da profilaxia de úlceras de estresse com inibidores da bomba de prótons (PPIs) em pacientes internados em unidades de terapia intensiva (UTIs) e investigar as complicações associadas ao seu uso. **Métodos:** Foi realizada uma revisão integrativa seguindo a estratégia PVO, analisando artigos publicados entre 2014 e 2024 que abordaram a eficácia dos PPIs em pacientes críticos. A pesquisa foi realizada na base de dados PubMed, resultando na seleção de 19 artigos relevantes. **Resultados:** Os achados indicam que, embora os PPIs reduzam a ocorrência de hemorragias gastrointestinais em pacientes de alto risco, não demonstram impacto significativo na mortalidade. Além disso, o uso prolongado de PPIs está associado a complicações, incluindo infecções hospitalares e aumento do risco de mortalidade. A literatura revela controvérsias sobre a necessidade de profilaxia universal com PPIs e sugere a importância de estratégias de tratamento individualizadas baseadas em risco. **Considerações finais:** O uso indiscriminado de PPIs para profilaxia em UTIs deve ser reconsiderado, levando em conta os potenciais riscos e complicações envolvidas. Estudos futuros são necessários para estabelecer diretrizes mais direcionadas para a utilização desses medicamentos em populações críticas.

Palavras-chave: Úlceras de estresse, Inibidores da bomba de prótons (PPIs), Profilaxia em UTI, Hemorragia gastrointestinal.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the efficacy of proton pump inhibitor (PPI) prophylaxis for stress ulcers in patients admitted to intensive care units (ICUs) and to investigate the complications associated with their use.

¹ Universidade Potiguar (UNP), Natal - RN.

² Centro Universitário de Várzea Grande (UNIVAG), Cuiabá – MT.

³ Centro Universitário Maurício de Nassau (UNINASSAU), Recife – PE.

⁴ Universidade Franciscana (UFN), Santa Maria – RS.

⁵ Universidad Nacional de Rosario (UNR), Rosario - Santa Fé.

⁶ Faculdade de Excelência Unex de Itabuna (UNEX de Itabuna), Itabuna - BA.

⁷ Universidade Ceuma (CEUMA), Imperatriz – MA.

⁸ Universidade Cidade de São Paulo (UNICID), São Paulo – SP.

⁹ Faculdade de Ciências e Saúde Edufor, São Luís - MA.

¹⁰ Pontifícia Universidad Católica de São Paulo (PUC-SP), São Paulo – SP.

Methods: An integrative review was conducted following the PVO strategy, analyzing articles published between 2014 and 2024 that addressed the efficacy of PPIs in critically ill patients. The search was performed in the PubMed database, resulting in the selection of 19 relevant articles. **Results:** The findings indicate that, although PPIs reduce the occurrence of gastrointestinal bleeding in high-risk patients, they do not demonstrate a significant impact on mortality. Furthermore, prolonged use of PPIs is associated with complications, including hospital-acquired infections and an increased risk of mortality. The literature reveals controversy about the need for universal prophylaxis with PPIs and suggests the importance of individualized risk-based treatment strategies. **Final consideration:** The indiscriminate use of PPIs for prophylaxis in ICUs should be reconsidered, taking into account the potential risks and complications involved. Future studies are needed to establish more targeted guidelines for the use of these drugs in critical populations.

Keywords: Stress ulcers, Proton pump inhibitors (PPIs), ICU prophylaxis, Gastrointestinal bleeding.

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la eficacia de la profilaxis de las úlceras por estrés con inhibidores de la bomba de protones (IBP) en pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos (UCI) e investigar las complicaciones asociadas con su uso. **Métodos:** Se realizó una revisión integradora siguiendo la estrategia PVO, analizando artículos publicados entre 2014 y 2024 que abordaron la eficacia de los IBP en pacientes críticos. La búsqueda se realizó en la base de datos PubMed, resultando en la selección de 19 artículos relevantes. **Resultados:** Los hallazgos indican que, aunque los IBP reducen la aparición de hemorragia gastrointestinal en pacientes de alto riesgo, no demuestran un impacto significativo en la mortalidad. Además, el uso prolongado de IBP se asocia con complicaciones, incluidas infecciones adquiridas en el hospital y un mayor riesgo de mortalidad. La literatura revela controversias sobre la necesidad de una profilaxis universal con IBP y sugiere la importancia de estrategias de tratamiento individualizadas basadas en el riesgo. **Consideraciones finales:** Se debe reconsiderar el uso indiscriminado de IBP para profilaxis en las UCI, teniendo en cuenta los riesgos y complicaciones potenciales que implica. Se necesitan estudios futuros para establecer pautas más específicas para el uso de estos medicamentos en poblaciones críticas.

Palabras clave: Úlceras por estrés, Inhibidores de la bomba de protones (IBP), Profilaxis en UCI, Hemorragia gastrointestinal.

INTRODUÇÃO

As úlceras de estresse representam uma complicação prevalente e significativa frequentemente encontrada entre indivíduos que foram admitidos em Unidades de Terapia Intensiva (UTI), e essas úlceras geralmente culminam em casos graves de hemorragias gastrointestinais, o que pode representar riscos substanciais à saúde e à recuperação do paciente. Para tratar e aliviar com eficácia os riscos acima mencionados que estão associados ao início e desenvolvimento de úlceras por estresse, os inibidores da bomba de prótons (PPIs) têm sido amplamente utilizados como uma estratégia preventiva proativa, principalmente devido à sua excepcional eficácia na supressão da secreção de ácido gástrico, diminuindo assim a probabilidade de formação de úlceras no trato gastrointestinal.

A administração clínica de inibidores da bomba de prótons tem sido particularmente recomendada para pacientes que estão passando por longos períodos de ventilação mecânica ou que apresentam coagulopatias, pois esses grupos distintos de pacientes são reconhecidos como tendo um risco elevado de desenvolvimento de úlceras de estresse (WANG Y, et al., 2024).

Embora a utilização de inibidores da bomba de prótons (PPIs) tenha sido demonstrada empiricamente como extremamente eficaz na redução significativa da incidência e gravidade do sangramento gastrointestinal, é imperativo enfatizar que essa prática rotineira de administrar tais agentes farmacológicos não produziu evidências convincentes ou persuasivas para substanciar um declínio notável nas taxas gerais de mortalidade entre pacientes que são admitidos nas unidades de terapia intensiva (UTIs), que são projetadas para fornecer atendimento especializado para doentes graves indivíduos.

Além disso, o uso prolongado e ininterrupto desses agentes terapêuticos foi correlacionado a uma infinidade de complicações graves, que abrangem, embora não estejam limitadas a o surgimento de pneumonia adquirida em hospitais, bem como infecções atribuíveis ao *Clostridium difficile*, uma bactéria

patogênica que apresenta riscos significativos à saúde (BUENDGENS L, et al., 2016). Esse cenário específico gera uma série de perguntas críticas sobre a necessidade de instituir estratégias profiláticas universais que envolvam o uso de PPIs e ressalta a necessidade urgente de formular e implementar protocolos de tratamento meticulosamente adaptados com base em uma avaliação abrangente dos fatores de risco individuais dos pacientes (MARKER S, et al. (2017).

Investigações recentes elucidaram as restrições substanciais associadas à utilização de inibidores da bomba de prótons (PPIs), ressaltando a necessidade de um exame mais meticuloso de sua aplicação. Rauch J, et al. (2021) afirmam que, embora esses agentes farmacológicos sejam eficazes na mitigação da ocorrência de hemorragia gastrointestinal, os dados existentes sobre possíveis complicações relacionadas ao uso prolongado permanecem inadequados e justificam uma investigação mais aprofundada.

Além disso, Glaser N e Sartipy U (2022) ressaltam que, em ambientes cirúrgicos de unidades de terapia intensiva (UTIs), a implementação de PPIs não demonstra vantagens inequívocas ou fundamentadas em relação à diminuição da mortalidade ou morbidade, o que leva a uma reavaliação de sua aplicação rotineira em tais contextos. Da mesma forma, Chinnappan J, et al. (2024) abordam a preocupação com a utilização excessiva de PPI, mesmo após a alta de instalações médicas, enfatizando que essa tendência pode aumentar o risco de efeitos adversos injustificados.

Esses estudiosos defendem o estabelecimento de diretrizes clínicas mais rigorosas e precisas para reduzir o emprego inadequado desses medicamentos, promovendo assim uma abordagem mais racional e segura para o manejo clínico. Diante desse contexto, o presente estudo teve como objetivo principal avaliar a eficácia da profilaxia de úlceras de estresse com o uso de inibidores da bomba de prótons (PPIs) em pacientes internados em unidades de terapia intensiva (UTIs).

Além disso, este estudo teve como objetivo investigar e elucidar meticulosamente as várias complicações que podem surgir como resultado da utilização desses agentes farmacológicos, levando em consideração as implicações e consequências de curto e longo prazo de tais modalidades de tratamento. Ao abordar essas questões pertinentes, a pesquisa aspira a contribuir significativamente para uma compreensão ampla e diferenciada das vantagens e limitações associadas ao uso de PPIs neste contexto clínico específico, fornecendo assim suporte substancial para a formulação e implementação de práticas mais seguras e eficazes no manejo e tratamento de pacientes gravemente doentes.

MÉTODOS

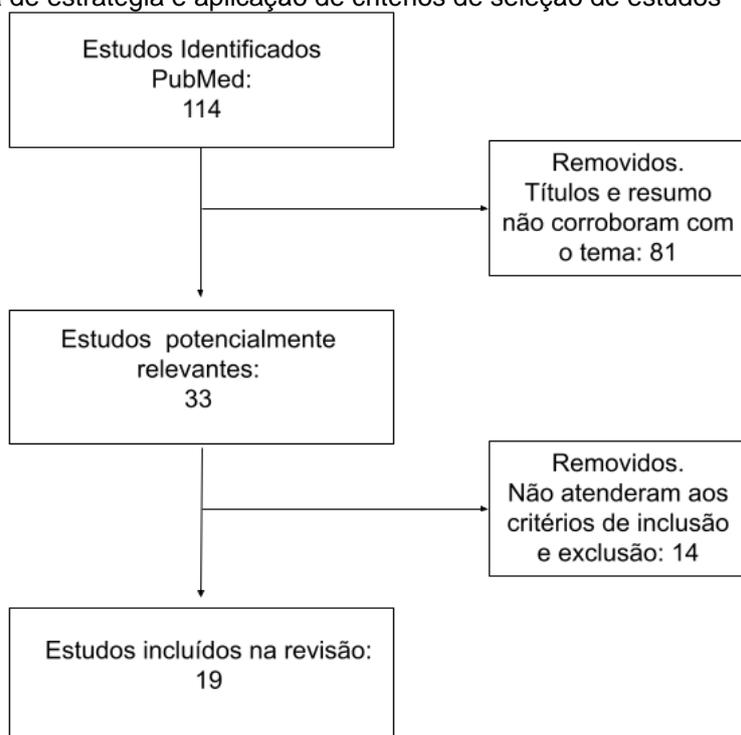
Esta revisão integrativa foi desenvolvida seguindo os critérios da estratégia PVO, que representa: População ou Problema, Variáveis e Desfecho. Analisou-se os pacientes internados na terapia intensiva, exposta ao uso de inibidores da bomba de prótons, em busca de constatar a eficácia da profilaxia de úlceras de estresse e identificar as complicações associados ao seu uso, através da pergunta norteadora da pesquisa “Qual é a eficácia da profilaxia de úlceras de estresse com inibidores da bomba de prótons em pacientes internados na terapia intensiva e quais são as complicações associadas a curto e longo prazo ao uso dessa classe de medicamentos?”.

As buscas foram realizadas na base de dados PubMed Central (PMC). Foram utilizados os seguintes termos de pesquisa em combinação com os operadores booleano (AND), através da seguinte estratégia de pesquisa: (Proton Pump Inhibitors) AND (Stress Ulcer) AND (Prophylaxis) AND (Intensive Care Unit). A busca inicial resultou em 114 artigos, que foram posteriormente submetidos aos critérios de seleção. Os critérios de inclusão foram: artigos no idioma em inglês; publicados no período de 2014 a 2024; que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa; estudos do tipo revisão e meta-análise; e que estavam disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão incluíram: artigos duplicados, artigos disponibilizados apenas na forma de resumo, estudos que não abordavam diretamente a proposta estudada e aqueles que não atendiam aos demais critérios de inclusão. Após a aplicação dos critérios de seleção, foram selecionados 19 artigos para compor o presente estudo.

RESULTADOS

Após a aplicação da estratégia de pesquisa foram encontrados um total de 114 artigos. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foram selecionados 33, sendo removidos 14 artigos devido a duplicação na seleção dos artigos, totalizando para análise completa 19 artigos, conforme apresentado na (Figura 1). Os resultados foram apresentados no (Quadro 1) e de forma descritiva.

Figura 1 - Fluxograma de estratégia e aplicação de critérios de seleção de estudos



Fonte: Lima LLC, et al., 2024.

Quadro 1 - Síntese dos principais achados sobre determinado tema, Belém - PA, 2020.

N	Local de Publicação	Autores (Ano)	Principais achados
1	Clinical Therapeutics	Pu L, et al., (2024)	Estudo de coorte retrospectivo que analisou um grupo de pacientes hospitalizados por MACCEs, foi comparado a mortalidade após 90 dias de uso do PPIs e H2RBs desses pacientes; Os riscos de mortalidades por usuários do PPIs foram maiores que os de uso H2RBs.
2	BMC Gastroenterol	Xing XX, et al., (2021)	Estudo multicêntrico sobre o conhecimento, terapia empírica e atitude de SUP. O estudo demonstrou que a alta prescrição de inibidores da bomba de prótons se devem a causas multifatoriais como o desconhecimento das diretrizes, tipo de hospital e programas de educação continuada; O desconhecimento das diretrizes geram supermedicação, assim como o tipo de hospital e programas de educação podem afetar a alta prescrição.
3	Scientific reports	Song MJ, et al., (2021)	Estudo de coorte que comparou a eficácia entre os medicamentos de IBPs e ARH2s na profilaxia de úlcera de estresse em enfermos graves. Foi observado o índice de mortalidade após 90 dias de internamento e possíveis reações como infecções e sangramentos GI; Conclui-se que ainda não existe um embasamento suficiente para a preferência por IBPs na profilaxia.

4	The Journal of General Internal Medicine (JGIM)	Orelia C, et al., (2021)	Revisão Sistemática que observou estudos que apresentassem estratégias, eficácia e efeitos adversos sobre o uso de IBPs e sua desimplementação, porém devido a heterogeneidade das pesquisas não houve uma estatística esclarecida.
5	Journal of International Medical Research	Huang M, et al., (2021)	Um estudo de coorte retrospectivo onde os pacientes foram incluídos em grupos na utilização de PPI ou H2B para analisar os riscos de mortalidades em fatores de risco; Os IBPs obteve maior índice de mortalidade hospitalar para enfermos com sepse e fatores de risco para sangramento gastrointestinal
6	Trials	Krag M, et al., (2016)	Ensaio controlado randomizado onde foi investigado a profilaxia de úlcera de estresse com um inibidor da bomba de prótons versus placebo (solução salina), identificando desfechos seja ele a mortalidade ou complicações como sangramento gastrointestinal, isquemia miocárdica e infecções por <i>Clostridium difficile</i> ; Fornece dados sobre a qualidade de Inibidor da bomba de prótons demonstrando os danos e benefícios desta profilaxia.
7	Critical Care	Liu B, et al., (2015)	Revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados (ECRs) de 8 ECRs com cuidados neurocríticos. O SUP foi mais eficaz comparado ao placebo ou nenhuma profilaxia na redução do sangramento UGI. Devido a heterogeneidade e assimetria dos gráficos levou a preocupação do ensaio; Apesar da conclusão que a SUP é mais eficaz que o placebo ou nenhuma profilaxia, esse resultado é afetado pelo baixo risco do ensaio.
8	Clinical Gastroenterology and Hepatology	Cohen ME, et al., (2017)	Estudo de coorte retrospectivo. Analisaram dados de pacientes na UTI, para observar se desenvolveram BSIs enquanto estavam na UTI e se o uso de IBP aumentariam o risco de desenvolver BSIs; A utilização e IBPs para prevenir sangramento não foi associada ao aumento do risco de BSI.
9	Intensive Care Med	Alhazzani W, et al., (2018)	Uma meta-análise de rede de ensaios clínicos randomizados analisando a eficácia do IBPS ser maior que as H2RAs, sucralfato e placebo para evitar os sangramentos gastrointestinais assim como o maior risco de desenvolver pneumonia; Conclui-se que o IBPs apresenta um equilíbrio entre o benefício em evitar os sangramentos e os possíveis danos causados pelo medicamento deixa em aberto a SUP.
10	Chest	Lilly CM, et al., (2018)	Estudo de coorte retrospectivo comparando a eficácia dos inibidores da bomba de prótons (IBPs) e dos bloqueadores dos receptores de histamina tipo 2 (H2Bs) na prevenção de hemorragias gastrointestinais clinicamente importantes em pacientes adultos criticamente enfermos; Os H2Bs foram consistentemente associados a um menor risco de hemorragias gastrointestinais clinicamente significativas em comparação com os IBPs.
11	Gut and Liver	Ro Y, et al., (2016)	Estudo retrospectivo que analisou a incidência de infecção por <i>Clostridium difficile</i> associada ao uso de inibidores da bomba de prótons (PPIs) versus antagonistas dos receptores H2 (H2RAs) em pacientes gravemente enfermos. Incluiu 1.005 pacientes admitidos em UTI que permaneceram por mais de 3 dias e foram tratados com PPI ou H2RA para profilaxia de úlcera de

			estresse. A incidência de infecção relacionada ao uso de PPIs foi significativamente maior (6,7%) em comparação aos H2RAs (1,8%); O uso de PPIs em pacientes gravemente enfermos está associado a um maior risco de infecção por <i>Clostridium difficile</i> em comparação aos H2RAs.
12	The American Journal of Medicine	Lee TC, et al., (2020)	Meta-análise atualizada de ensaios clínicos randomizados onde foi feita a comparação do uso de inibidores da bomba de prótons (PPIs) e bloqueadores dos receptores H2 (H2RAs) na profilaxia de úlcera de estresse em pacientes críticos. A análise mostrou que o uso de PPIs estava associado a um pequeno aumento no risco de mortalidade em comparação com os H2RAs, com uma diferença de 9 mortes a mais por 1.000 pacientes tratados com PPI; Os PPIs podem aumentar a mortalidade em comparação com os H2RAs para profilaxia de úlceras de estresse, sugerindo que o benefício dessa profilaxia em pacientes críticos ainda requer mais estudos
13	Nature Reviews-Gastroenterology & Hepatology	Bardou M, et al., (2015)	Ensaio clínico randomizado investigando uso de pantoprazol como profilaxia para úlceras de estresse em pacientes críticos, comparando com placebo, avaliando sangramento gastrointestinal e eventos adversos, como infecções e risco cardiovascular; Pantoprazol reduziu o risco de sangramento, mas aumentou o risco de infecções nosocomiais e complicações em pacientes graves.
14	Intensive Care Med	GRANHOLM A, et al., (2020)	Análise pós-hoc de ensaio clínico randomizado com foco na estratificação de pacientes pela gravidade da doença (SAPS II) e fatores de risco para sangramento, usando modelos bayesianos para avaliar os efeitos do pantoprazol; O pantoprazol reduziu sangramento, mas aumentou mortalidade e eventos adversos em pacientes com maior gravidade.
15	Bio Med Central	Schefold JC, et al., (2018)	Meta-análise e revisão sistemática de ECRs de 62 ensaios clínicos randomizados envolvendo 9713 participantes, comparando a eficácia de inibidores da bomba de prótons (IBPs) versus antagonistas dos receptores H2 (H2RAs) ou placebo na profilaxia de úlceras de estresse. Concluiu-se que os inibidores da bomba de prótons (IBPs) reduzem significativamente o risco de sangramento gastrointestinal importante em pacientes gravemente doentes, sem aumentar o risco de infecções nosocomiais ou mortalidade .
16	Acta Anaesthesia Scandinavica	Marker S, et al., (2020)	Revisão sistemática e meta-análise de ECRs comparando os inibidores da bomba de prótons (IBPs) e antagonistas dos receptores H2 (H2RAs) na prevenção de sangramento gastrointestinal superior em pacientes críticos em UTIs, envolvendo 9.713 pacientes. O estudo revelou que os IBPs foram mais eficazes na redução do sangramento gastrointestinal clinicamente significativo, sem aumentar a mortalidade ou a incidência de pneumonia associada à ventilação. Portanto, os IBPs são recomendados como a intervenção profilática preferida.
17	Current Medical Research and Opinion	Lou W, et al., (2018)	Ensaio clínico randomizado e duplo-cego onde comparou-se a eficácia do esomeprazol com a cimetidina na prevenção de sangramentos gastrointestinais em pacientes críticos. Os participantes foram divididos em dois grupos: um recebendo esomeprazol e o outro,

			cimetidina; Não houve diferenças estatisticamente relevantes entre os dois grupos em relação à segurança, com eventos adversos observados em 81% dos pacientes tratados com esomeprazol e 82,4% com cimetidina.
18	Pharmacology research & perspectives	Al Sulaiman K, et al., (2020)	Estudo de coorte retrospectivo que comparou a eficácia e segurança de esomeprazol 20 mg versus 40 mg na profilaxia de úlcera de estresse em pacientes críticos. Analisou 387 pacientes, divididos em dois grupos de tratamento. Foram considerados fatores de risco, como ventilação mecânica prolongada e coagulopatia e infecções por Enterobacteriaceae e Clostridium difficile, pneumonia e necessidade de transfusões; Esomeprazol 40 mg não foi significativamente mais eficaz que a dose de 20 mg para prevenir sangramento gastrointestinal. No entanto, a dose mais alta foi associada a maiores taxas de complicações.
19	Journal of Pharmacy Practice	Saad M, et al., (2019)	Relato de Caso que descreve um paciente crítico que desenvolveu trombocitopenia após a administração de lansoprazol para profilaxia de úlcera por estresse. Após a retirada do medicamento, a contagem de plaquetas do paciente se recuperou, e a reexposição ao lansoprazol provocou nova queda significativa no número de plaquetas; O paciente apresentou uma queda de mais de 50% na contagem de plaquetas após a reexposição ao lansoprazol. Com a suspensão do medicamento, as plaquetas se recuperaram. O estudo concluiu que o lansoprazol foi provavelmente a causa da trombocitopenia.

Fonte: Lima LLC, et al., 2024.

DISCUSSÃO

Os inibidores da bomba de prótons, comumente chamados de PPIs, exibiram um nível extraordinário de eficácia no tratamento preventivo de úlceras induzidas por estresse em pacientes gravemente enfermos, particularmente no que diz respeito à sua capacidade de diminuir significativamente a incidência de hemorragia gastrointestinal clinicamente relevante, conforme evidenciado por PU L, et al. (2024).

Uma gama abrangente de investigações científicas corrobora consistentemente a afirmação de que a administração de PPIs está intimamente ligada a uma redução considerável na frequência de episódios de sangramento entre pacientes classificados como de alto risco, incluindo aqueles que estão recebendo ventilação mecânica ou que apresentam coagulopatias, particularmente quando essa abordagem terapêutica é justaposta ao emprego de antagonistas do receptor H2 (XING XX, et al., 2021). No entanto, a utilização estendida de PPIs leva a investigações significativas sobre o perfil de segurança associado a essa classe específica de agentes farmacológicos.

Um crescente corpo de evidências indica que as possíveis consequências adversas associadas à terapia PPI de longo prazo abrangem um risco elevado de complicações graves, incluindo um aumento da taxa de mortalidade junto com uma maior incidência de infecções adquiridas no ambiente hospitalar, o que exige uma avaliação cuidadosa e criteriosa da relação custo-benefício associada à sua administração prolongada (SONG MJ, et al., 2021; ORELIO CC, et al., 2021).

Pesquisas têm demonstrado que os inibidores da bomba de prótons (PPIs) são amplamente utilizados na profilaxia de úlceras de estresse em pacientes internados em unidades de terapia intensiva (UTIs) devido à sua eficácia superior na inibição da secreção de ácido gástrico (COHEN ME, et al., 2017). A preferência pelos PPIs se deve, em grande parte, à sua capacidade de proporcionar uma supressão ácida mais potente e prolongada quando comparados a outros agentes farmacológicos disponíveis.

Diversas revisões sistemáticas e metanálises corroboram a eficácia dos PPIs na redução da incidência de hemorragia gastrointestinal induzida por estresse, apresentando taxas de sangramento significativamente mais baixas em comparação aos antagonistas do receptor de histamina 2 (H2RAs) (ALHAZZANI W, et al., 2018; LILLY CM, et al., 2018). Esses dados reforçam o papel dos PPIs como a principal escolha no manejo preventivo dessas complicações gastrointestinais em pacientes críticos, particularmente em situações de alto risco.

Da mesma forma, o esforço abrangente de pesquisa realizado por Liu B, et al. (2015) reforça significativamente a afirmação sobre a superioridade dos inibidores da bomba de prótons (IBPs) em sua capacidade de evitar episódios de sangramento gastrointestinal superior (UGI) entre pacientes residentes em unidades de terapia intensiva (UTIs), com ênfase particular nos indivíduos que recebem cuidados neurocríticos, que correm um risco aumentado de tais complicações. A pesquisa fornece evidências robustas de que os PPIs superam os H2RAs em eficácia nessa população de alto risco, contribuindo para a minimização de complicações gastrointestinais que podem comprometer significativamente o prognóstico.

No entanto, até que ponto os PPIs podem exercer uma influência sobre um espectro de outros resultados clínicos, incluindo, mas não se limitando às taxas de mortalidade e à duração das internações hospitalares, continua sendo uma área de investigação controversa e amplamente debatida na comunidade médica. Além disso, estudos complementares, como a notável investigação da SUP-ICU, ressaltam a descoberta de que, embora os PPIs sejam de fato eficazes em diminuir significativamente a ocorrência de sangramento gastrointestinal, eles não demonstraram produzir um efeito estatisticamente significativo nas taxas de mortalidade em 90 dias, conforme articulado por GRANHOLM A, et al. (2020).

Essa falta de efeitos consistentes em resultados clínicos adicionais leva a um exame crítico da relação custo-benefício associada à administração rotineira de PPIs em populações de pacientes gravemente enfermos, promovendo assim um discurso contínuo sobre o imperativo de uma abordagem terapêutica mais personalizada e individualizada na prática clínica.

A administração de PPIs tem sido consistentemente associada a um risco significativamente maior de complicações, tanto a curto quanto a longo prazo, o que destaca a necessidade de um uso criterioso no ambiente de terapia intensiva. Foi demonstrado que as complicações que surgem em curto prazo abrangem um risco marcadamente elevado de infecções graves.

Entre essas, destacam-se a pneumonia associada à ventilação mecânica e a infecção por *Clostridium difficile*, ambas condições que podem agravar o quadro clínico dos pacientes, aumentando a morbidade e complicando o manejo terapêutico global. Essas complicações, que são amplamente documentadas, possuem o potencial de deteriorar significativamente o prognóstico geral de pacientes em terapia intensiva, particularmente devido ao comprometimento adicional do estado clínico já fragilizado pela doença de base (HUANG M, et al., 2021; RO Y, et al., 2016).

Além disso, diversos estudos têm documentado de forma rigorosa um aumento observável nas taxas de mortalidade em pacientes que estão recebendo PPIs, quando comparados aos tratados com antagonistas do receptor de histamina 2 (H2RAs). Essa observação sugere que a escolha do agente farmacológico profilático pode exercer uma influência significativa nos desfechos clínicos, especialmente em pacientes críticos que já apresentam elevado risco de complicações.

Pesquisas, como as realizadas por LEE TC, et al. (2020), indicam que os PPIs, embora eficazes na redução de hemorragias gastrointestinais, podem não oferecer o mesmo perfil de segurança dos H2RAs, contribuindo para taxas mais altas de mortalidade em determinados subgrupos de pacientes. Esse achado reforça a importância de uma análise cuidadosa na seleção do tratamento, considerando as características individuais do paciente e o equilíbrio entre os benefícios e os riscos associados ao uso de PPIs nesses cenários complexos.

Em relação às possíveis complicações que podem se manifestar por longos períodos de tempo, foi amplamente documentado na literatura científica que a administração crônica e sustentada de inibidores da

bomba de prótons (IBPs) está significativamente associada ao início e progressão da doença renal crônica, absorção inadequada de nutrientes essenciais, bem como a uma elevada incidência de fraturas ósseas (AL SULAIMAN K, et al., 2020; SAAD M, et al., 2019).

No entanto, apesar da presença dessas correlações, a literatura existente permanece deficiente em estudos abrangentes que avaliem rigorosamente as ramificações de longo prazo, especificamente em populações localizadas em unidades de terapia intensiva (UTIs). Essa ausência de pesquisa significa um vazio crítico em nossa compreensão científica, especialmente porque os dados atualmente disponíveis são predominantemente originários de populações gerais mais amplas e, conseqüentemente, extrapolados para serem aplicados no contexto de ambientes de cuidados intensivos.

Essa limitação específica é ressaltada em trabalhos acadêmicos, como o de autoria de Lou W, et al. (2018), que acentuam a necessidade premente de futuras pesquisas com o objetivo de elucidar essas associações e investigar a maneira pela qual vários fatores presentes em pacientes de UTI, como a gravidade de suas condições médicas subjacentes e a administração simultânea de agentes farmacológicos adicionais, podem influenciar e potencialmente modificar os riscos que estão associados ao uso prolongado de inibidores da bomba de prótons.

Embora um conjunto considerável de pesquisas sugira consistentemente que os inibidores da bomba de prótons (PPIs) são eficazes na redução da incidência e gravidade do sangramento gastrointestinal, existe uma notável divergência de perspectivas entre os especialistas em relação às possíveis ramificações desses medicamentos nas taxas gerais de mortalidade, bem como no desenvolvimento de complicações infecciosas subsequentes. Esse debate reflete a complexidade dos efeitos dos PPIs em populações críticas, em que os benefícios na prevenção de hemorragias devem ser cuidadosamente ponderados frente aos riscos potenciais de infecções graves e outros eventos adversos.

Pesquisas conduzidas por Krag M, et al. (2016) levantam dúvidas e ceticismo em relação aos benefícios gerais associados à administração rotineira e indiscriminada de PPIs a pacientes situados em unidades de terapia intensiva (UTIs). Tais preocupações são especialmente relevantes considerando a maior vulnerabilidade desses indivíduos a várias formas de infecções oportunistas que podem comprometer significativamente os desfechos clínicos. Outro ponto crucial abordado por Krag M, et al. (2016) é a presença de deficiências metodológicas significativas em uma proporção substancial dos estudos existentes.

Essas limitações abrangem questões como a variabilidade observada nos resultados, que frequentemente reflete diferenças nos desenhos dos estudos, critérios de inclusão e exclusão, e métodos de análise empregados. Além disso, a heterogeneidade das populações analisadas dificulta a extrapolação dos achados para práticas clínicas mais amplas, uma vez que os resultados podem não ser diretamente aplicáveis a todos os subgrupos de pacientes de UTI. Essa heterogeneidade também contribui para a falta de consenso sobre o impacto dos PPIs em desfechos importantes, como mortalidade e infecções graves.

Destaca-se a necessidade urgente de uma abordagem metodológica mais criteriosa e bem fundamentada para a utilização de inibidores da bomba de prótons (PPIs) em indivíduos gravemente enfermos. Embora esses medicamentos tenham demonstrado eficácia comprovada na prevenção de sangramentos gastrointestinais, o uso indiscriminado de PPIs pode não ser apropriado para todos os pacientes críticos, especialmente quando se consideram as potenciais complicações de segurança a longo prazo (MARKER S, et al., 2020). Nesse contexto, torna-se evidente que metodologias alternativas devem ser exploradas como opções viáveis para minimizar os riscos associados ao uso prolongado de PPIs, sem comprometer a eficácia na prevenção de complicações gastrointestinais.

Entre essas alternativas, a implementação de antagonistas do receptor de histamina 2 (H2RAs) representa uma opção promissora, particularmente devido ao seu perfil de segurança relativamente mais favorável em algumas populações. Estudos anteriores já sugeriram que os H2RAs podem oferecer proteção gástrica eficaz, com uma incidência reduzida de complicações, como infecções secundárias, em comparação com os PPIs. Além disso, o desenvolvimento e a adoção de estratégias não farmacológicas também são apontados como abordagens relevantes e subexploradas.

Essas estratégias incluem intervenções baseadas em modificações dietéticas e protocolos rigorosos de manejo clínico que busquem minimizar os fatores de risco associados ao desenvolvimento de úlceras de estresse (SCHEFOLD JC, et al., 2018). Para alcançar um progresso substancial neste domínio específico da investigação acadêmica, é absolutamente crucial que futuras iniciativas de pesquisa coloquem uma ênfase significativa na priorização da implementação de ensaios clínicos randomizados abrangentes e de longo prazo, que devem ser meticulosamente estruturados para avaliar minuciosamente, com grande precisão, os perfis de segurança e a eficácia terapêutica dos inibidores da bomba de prótons (PPIs) em diversos subgrupos de pacientes situados no ambiente de terapia intensiva.

Investigações desse tipo prometem fornecer uma compreensão mais matizada e ampla dos benefícios e desvantagens associados à utilização de PPIs, auxiliando assim na formulação de diretrizes clínicas firmemente ancoradas em evidências empíricas substanciais para o tratamento proficiente de úlceras de estresse em pacientes graves (BARDOU M, et al., 2015; SCHEFOLD JC, et al., 2018). Além disso, esses ensaios clínicos são de extrema importância, não apenas para determinar a eficácia relativa de várias estratégias terapêuticas alternativas, mas também para fornecer informações críticas que podem capacitar os profissionais de saúde a aprimorar e ajustar os protocolos profiláticos em unidades de terapia intensiva, melhorando os resultados dos pacientes e a qualidade do atendimento.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os inibidores da bomba de prótons (PPIs), que são amplamente reconhecidos na comunidade médica, persistem como a principal intervenção farmacológica para a prevenção de doenças mucosas relacionadas ao estresse em pacientes internados em unidades de terapia intensiva (UTI), principalmente por causa de sua eficácia bem documentada em mitigar a ocorrência de episódios clinicamente significativos de hemorragia gastrointestinal. No entanto, a administração prolongada desses agentes farmacológicos gera uma série de preocupações significativas, que incluem uma maior probabilidade de desenvolver condições infecciosas graves, como pneumonia associada à ventilação mecânica e infecções atribuíveis ao *Clostridium difficile*, em conjunto com possíveis sequelas de longo prazo, incluindo, doença renal crônica, deficiências na assimilação de nutrientes vitais e uma frequência elevada de fraturas osteoporóticas resultantes da diminuição de minerais densidade acima hora. Embora esteja irrefutavelmente estabelecido que os PPIs são eficazes na prevenção do sangramento gastrointestinal, a falta de um efeito consistente e demonstrável desses inibidores na redução das taxas gerais de mortalidade entre pacientes graves destaca o imperativo de uma abordagem criteriosa de sua administração de rotina nesta população vulnerável. Conseqüentemente, é aconselhável que a aplicação de PPIs seja criteriosamente confinada aos pacientes identificados como de alto risco, incluindo indivíduos que necessitam de longos períodos de ventilação mecânica ou aqueles que apresentam coagulopatias, enquanto, simultaneamente, alternativas terapêuticas, como antagonistas do receptor de histamina 2 (H2RAs) ou estratégias de manejo não farmacológico, devem ser investigadas minuciosamente em cenários envolvendo pacientes considerados de menor risco. Além disso, existe uma necessidade urgente e premente de futuros esforços de pesquisa para facilitar a execução de ensaios clínicos robustos e metodologicamente sólidos, projetados especificamente para avaliar a utilização segura e eficaz de PPIs em subpopulações distintas de pacientes graves, contribuindo assim para o avanço de estratégias terapêuticas mais personalizadas e baseadas em evidências no manejo meticuloso de indivíduos nesses ambientes de cuidados intensivos.

REFERÊNCIAS

1. AL SULAIMAN K, et al. Comparison between esomeprazole 20 mg Vs 40 mg as stress ulcer prophylaxis (SUP) in critically ill patients: A retrospective cohort study. *Pharmacology Research & Perspectives*, 2020; 8(4).
2. ALHAZZANI W, et al. Efficacy and safety of stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a network meta-analysis of randomized trials. *Intensive Care Med*, 2018; 44: 1-11.
3. BARDOU M, et al. Stress-related mucosal disease in the critically ill patient. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 2015; 12 (2): 98-107.
4. BUENDGENS L, et al. Prevention of stress-related ulcer bleeding at the intensive care unit: Risks and benefits of stress ulcer prophylaxis. *World Journal of Critical Care Medicine*, 2016; 5(1): 57-64.

5. CHINNAPPAN J, et al. Prevalence and factors associated with inappropriate continuation of stress ulcer prophylaxis at discharge. *BMJ Open Quality*, 2024; 13(3): 2678.
6. COHEN ME, et al. Prophylaxis for Stress Ulcers With Proton Pump Inhibitors Is Not Associated With Increased Risk of Bloodstream Infections in the Intensive Care Unit. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2017; 15: 1030-1036.
7. GLASER N, SARTIPY U. Stress ulcer prophylaxis in the cardiac surgery intensive care unit. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*, 2022; 62(2): 2–3.
8. GRANHOLM A, et al. Heterogeneity of treatment effect of prophylactic pantoprazole in adult ICU patients: a post hoc analysis of the SUP-ICU trial. *Intensive care medicine*, 2020; 4: 717-726.
9. HUANG M, et al. Proton pump inhibitors versus histamine-2 receptor blockers for stress ulcer prophylaxis in patients with sepsis: a retrospective cohort study. *Journal of International Medical Research*, 2021; 49(6): 1–12.
10. KRAG M, et al. Stress ulcer prophylaxis with a proton pump inhibitor versus placebo in critically ill patients (SUP-ICU trial): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*, 2016; 17: 205.
11. LEE TC, et al. Proton pump inhibitors vs. histamine-2 receptor antagonist likely increase mortality in critical care: an update meta-analysis. *The American Journal of Medicine*, 2020; 134: 184-188.
12. LILLY CM, et al. Comparative effectiveness of proton pump inhibitors vs histamine type 2 receptor blockers for preventing clinically important gastrointestinal bleeding during intensive care: a population-based study. *Chest*, 2018; 154(3): 557-566.
13. LIU B, et al. Risks and benefits of stress ulcer prophylaxis in adult neurocritical care patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Critical Care*, 2015; 19: 409.
14. LOU W, et al. Prevention of upper gastrointestinal bleeding in critically ill Chinese patients: a randomized, double-blind study evaluating esomeprazole and cimetidine. *Current Medical Research and Opinion*, 2018; 34(8): 1449-1455.
15. MARKER S, et al. Prophylactic use of acid suppressants in adult acutely ill hospitalised patients: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 2020; 64(6): 714-728.
16. MARKER S, et al. What's new with stress ulcer prophylaxis in the ICU?. *Intensive care medicine*, 2017; 43: 1132-1134.
17. ORELIO CC, et al. Reducing inappropriate proton pump inhibitors use for stress ulcer prophylaxis in hospitalized patients: systematic review of de-implementation studies. *Journal of general internal medicine*, 2021; 36: 2065-2073.
18. PU L, et al. Proton Pump Inhibitors Versus Histamine-2 Receptor Blockers for Stress Ulcer Prophylaxis on In-Hospital Mortality Among Intensive Care Unit Patients Hospitalized for Major Adverse Cardiovascular and Cerebrovascular Events: Retrospective Cohort Study. *Clinical Therapeutics*, 2024; 46(9): 677-682.
19. RAUCH J, et al. Current practice of stress ulcer prophylaxis in a surgical patient cohort in a German university hospital. *Langenbeck's archives of surgery*, 2021: 1-11.
20. RO Y, 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*, 2016; 10(4): 581.
21. SAAD M, MITWALLY H. Lansoprazole-induced thrombocytopenia in a critically ill patient: a case report. *Journal of Pharmacy Practice*, 2020; 33(5).
22. SCHEFOLD JC, et al. Effects of stress ulcer prophylaxis in adult ICU patients receiving renal replacement therapy (Sup-icu RENal, SIREN): Study protocol for a pre-planned observational study. *Trials*, 2018; 19: 1-7.
23. SONG M, et al. Comparison of proton pump inhibitors and histamine 2 receptor antagonists for stress ulcer prophylaxis in the intensive care unit. *Scientific reports*, 2021; 11(1): 18467.
24. WANG Y, et al. Proton pump inhibitors for gastrointestinal bleeding prophylaxis in critically ill patients: A systematic review protocol. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 2024; 3: 983–988.
25. XING XX, et al. Physicians' knowledge, attitude, and prescribing behavior regarding stress ulcer prophylaxis in China: a multi-center study. *BMC Gastroenterol*, 2021; 21(1): 402.