

## ARTIGO DE REVISÃO

# Profilaxia de Úlceras de Stresse numa Unidade de Cuidados Intensivos - Estado da Arte

**Autores:** R. Pinho, J. M. Romãozinho

Unidade de Cuidados Intensivos de Gastroenterologia - Serviço de Gastroenterologia  
Hospitais da Universidade de Coimbra

**RESUMO** | As lesões da mucosa gastro-duodenal relacionadas com o stresse fisiológico são frequentes nos doentes internados em unidades de cuidados intensivos. Podem condicionar hemorragia digestiva com repercussão hemodinâmica, estando associadas a aumento da mortalidade. A hipoperfusão esplâncnica tem um papel central na sua fisiopatologia. Foram identificados vários factores de risco para a sua ocorrência, sendo os mais importantes a necessidade de ventilação mecânica e a presença de coagulopatia. A ressuscitação hemodinâmica atempada e a manutenção da nutrição entérica são medidas importantes para prevenir estas lesões. Em doentes com factores de risco deverá ser realizada profilaxia farmacológica. Os medicamentos mais estudados são os anti-ácidos, o sucralfato e os antagonistas H<sub>2</sub>. Têm surgido recentemente estudos sobre o papel dos inibidores da bomba de prótons. A escolha da terapêutica farmacológica deverá ter em conta a via de administração, as vantagens e desvantagens de cada fármaco, incluindo o seu custo comparado e a evidência sobre a sua eficácia.

**SUMMARY** | *Stress related mucosal lesions of the gastro-duodenal mucosa are common in the intensive care setting. They may result in clinically significant gastrointestinal bleeding with increased mortality. Splanchnic hypoperfusion has a central role in their pathophysiology. Several risk factors were identified, the most important being respiratory failure requiring mechanical ventilation and coagulopathy. Fluid resuscitation and enteral nutrition are important measures to prevent these lesions. Pharmacologic prophylaxis is indicated in patients with known risk factors. Anti-acids, sucralfate and H<sub>2</sub>-receptor antagonists are the most extensively studied drugs. Recent studies evaluating the role of proton pump inhibitors were published. The choice of the prophylactic regimen should be based on the route of administration, possible advantages and disadvantages of the drugs, including their comparative cost and available evidence of their efficacy.*

GE - J Port Gastroenterol 2008; 15: 204-212

Recebido para publicação: 25/09/2007

Aceite para publicação: 16/07/2008

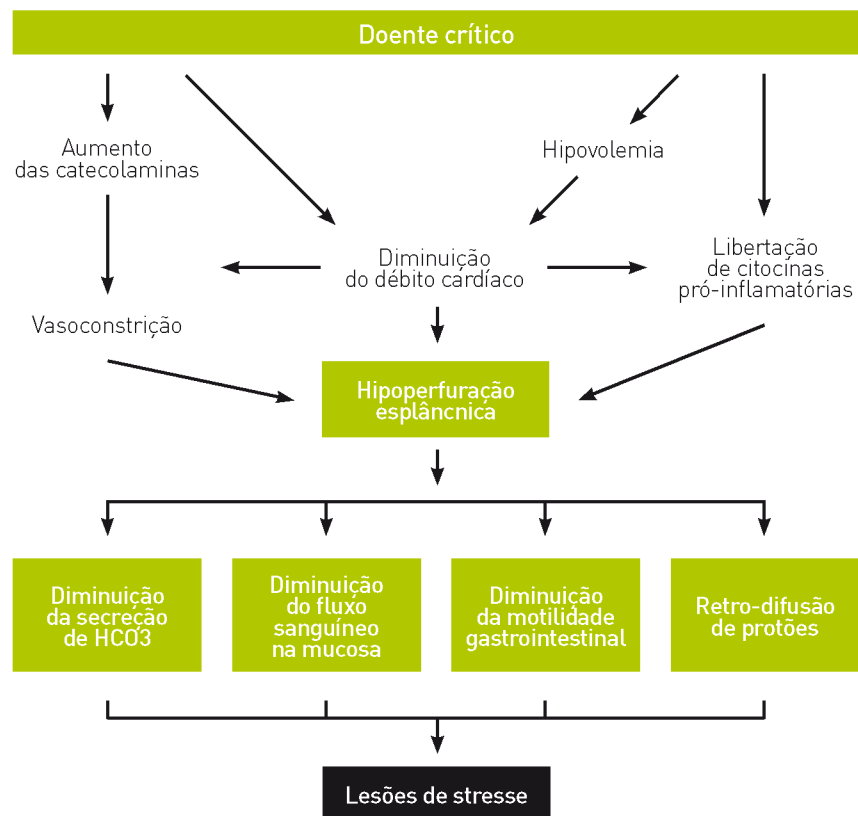
## INTRODUÇÃO

A capacidade do stresse fisiológico intenso causar ulceração da mucosa gastro-duodenal é conhecida desde há algum tempo. Há mais de 150 anos, Curling tinha descrito a ocorrência de hemorragia digestiva por úlcera duodenal em doentes com queimaduras extensas<sup>1</sup>. Esta ulceração da mucosa é mais comumente denominada por úlcera de stresse, apesar de nem sempre se tratarem de verdadeiras úlceras. A designação mais correcta é a de doença da mucosa relacionada com o stresse (do inglês, "stress-related mucosal disease"), dado que compreende um espectro de lesões que incluem a gastrite inespecífica, as erosões e as úlceras.

Localizam-se habitualmente no fôrnix e corpo gástrico, mas podem atingir outras localizações no tubo digestivo, incluindo antro, duodeno e esófago distal. A maioria das lesões são superficiais erosionando apenas capilares superficiais, podendo complicar-se de hemorragia em toalha de baixo débito. Contudo, pode ocorrer ulceração até à camada submucosa, resultando em hemorragia maciça e mesmo perfuração<sup>2</sup>.

Estas lesões são frequentes em doentes internados em Unidades de Cuidados Intensivos (UCI). A maioria destes doentes (74-100%) tem lesões endoscópicas da mucosa após 24H de permanência nestas unidades<sup>3</sup>. Tratam-se, porém, de lesões geralmente com pouca reper-

**FIGURA 1 | FISIOPATOLOGIA DAS ÚLCERAS DE STRESSE** [adaptado das referências 3 e 7]



cussão clínica já que a mucosa cicatriza rapidamente. A hemorragia clinicamente manifesta, ou seja, o surgimento de sangue na drenagem naso-gástrica ou a presença de melenas, hematemeses ou hematoquézias, acontece em 5-25% dos doentes em estado crítico. A hemorragia clinicamente significativa ocorre em 3-6% dos doentes. Ela define-se como uma hemorragia manifesta acompanhada de: 1) queda da pressão sistólica superior a 20 mmHg nas 24 horas seguintes à hemorragia digestiva; 2) aumento da frequência cardíaca superior a 20 batimentos por minuto e diminuição da pressão sistólica superior a 10 mmHg com o ortostatismo; 3) diminuição da hemoglobina superior a 2 g/dl e necessidades transfusionais iguais ou superiores a 2 unidades de glóbulos vermelhos nas primeiras 24 horas; 4) incapacidade da hemoglobina aumentar pelo menos o número de unidades de glóbulos vermelhos transfundidos menos 2<sup>4,5</sup>.

A importância clínica desta entidade reside na elevada mortalidade associada a estas situações. Num estudo prospectivo, envolvendo 2252 doentes em estado crítico<sup>4</sup>, Cook demonstrou uma mortalidade de 48,5% nos doentes com hemorragia clinicamente significativa em comparação com uma mortalidade de 9,1% nos restantes doentes; ou seja, um aumento de 5 vezes na mortalidade.

### FISIOPATOLOGIA

Vários factores estão envolvidos na

fisiopatologia das lesões da mucosa gástrica relacionada com o stress, incluindo: secreção ácida, isquemia da mucosa resultante da hipoperfusão esplâncnica e refluxo de conteúdo intestinal para o estômago<sup>6</sup> (ver figura 1)<sup>3,7</sup>.

Várias doenças com necessidade de internamento em UCI estão associadas a hipoperfusão sistémica e, consequentemente, a hipoperfusão esplâncnica, como a sépsis, os acidentes de viação, as queimaduras e o choque hipovolémico. Além disso, podem surgir alterações significativas na circulação esplâncnica sem se verificar repercussão nos parâmetros da circulação sistémica<sup>8</sup>. Com efeito, as medições da perfusão sisté-

mica podem não reflectir a ocorrência de alterações severas da circulação esplâncnica<sup>9</sup>. A hipoperfusão gástrica causa um desequilíbrio entre as necessidades de oxigénio e o seu aporte, e diminuição da produção de muco e bicarbonato, condicionando a lesão da mucosa<sup>5</sup>. Além disso, a própria reperfusion, após um período de isquemia prolongado, pode condicionar mais lesões<sup>10</sup>.

Nalguns doentes, como os traumatizados cranianos, a hipersecreção de ácido poderá contribuir para a lesão da mucosa<sup>11</sup>. Nos restantes, a produção de ácido é normal e a lesão da mucosa resul-

**TABELA I** | Factores de Risco para Úlceras de Stresse

<b>Insuficiência respiratória (ventilação mecânica → 48H)</b>
<b>Coagulopatia</b>
Plaquetas < 50000/mm <sup>3</sup>
INR > 1.5
aPTT > 2x controlo
<b>Creatinina elevada (&gt; 5 mg/dl)</b>
<b>2 ou + de:</b>
Sépsis
Duração do internamento na UCI superior a uma semana
Presença de sangue oculto nas fezes durante pelo menos 6 dias
Administração de doses elevadas de corticoides (≥ 250 mg de hidrocortisona ou equivalente)
<b>Grupos especiais:</b>
Traumatismo medular ou craniano (com Glasgow < 10 ou incapacidade de responder a ordens simples)
Queimaduras que envolvem > 35% da superfície corporal
Insuficiência hepática, hepatectomia parcial ou transplantados hepáticos ou renais
Politraumatizados
História de úlcera gástrica ou hemorragia digestiva durante o ano anterior à admissão
Uso de AINEs

ta de alterações nos mecanismos que habitualmente protegem a mucosa da agressão ácida. Verificou-se que a camada de muco protector poderá estar diminuída nos doentes críticos em consequência de maior quantidade de refluxo biliar nestes doentes ou de toxinas urémicas<sup>12</sup>.

A hipoperfusão esplâncnica também atrasa a cicatrização da mucosa e, por diminuir a motilidade gastrointestinal, condiciona um maior contacto do ácido e de substâncias nóxicas, como os ácidos biliares, com a mucosa gástrica<sup>5</sup>.

O papel patogénico do *Helicobacter pylori* nesta entidade não está completamente esclarecido. Apesar de alguns trabalhos sugerirem que poderá contribuir para a lesão da mucosa condicionada pelo stresse<sup>13,14</sup> outros negam esta relação<sup>15</sup>.

**FACTORES DE RISCO (ver tabela 1)**

Um marco nos estudos sobre os factores de risco para a úlcera de stresse foi o trabalho de Cook, em 1994<sup>16</sup>. Neste estudo, foram identificados 2 factores de risco independentes para a úlcera de stresse: a falência respiratória, atestada pelo uso de ventilação invasiva por um período superior a 48H (OR: 15.6 [p<0.001]) e a presença de coagulopatia, manifestada por plaquetas < 50000/mm<sup>3</sup>, INR > 1.5 ou aPTT > 2x controlo (OR: 4.3 [p<0.001]). Um estudo posterior do mesmo autor, dado à luz em 1999<sup>17</sup>, identificou a creatinina sérica máxima como mais um factor de risco (RR=1.16 [95%CI=1.02-1.32]). Estaria, assim, indicada a instituição de profilaxia nos doentes com creatininemia superior a 5 mg/dl.

Outros factores de risco identificados, embora com menor significado estatístico são a sépsis<sup>18</sup>, a duração do internamento na UCI superior a uma semana<sup>19</sup>, a presença de sangue oculto

nas fezes durante pelo menos 6 dias<sup>20</sup> e a administração de doses altas de corticóides ( $\geq 250$  mg de hidrocortisona ou equivalente)<sup>21</sup>. Segundo guidelines recentes da ASHP (American Society of Health-System Pharmacists)<sup>22</sup>, também deveria ser instituída profilaxia quando pelo menos 2 daqueles factores de risco estiverem presentes.

Alguns grupos de doentes, por terem características próprias e riscos já conhecidos de hemorragia digestiva, não foram, obviamente, incluídos nestes estudos. Assim, e de acordo com as referidas *guidelines* da ASHP<sup>22</sup>, também deverá ser realizada profilaxia nos doentes com:

- Traumatismo craniano (com Glasgow  $< 10$  ou incapacidade de responder a ordens simples) ou medular.
- Queimaduras que envolvem  $> 35\%$  da superfície corporal.
- Insuficiência hepática, hepatectomia parcial e transplantados hepáticos ou renais.
- Politraumatizados com índice de gravidade das lesões  $\geq 16$ .
- História de úlcera gástrica ou hemorragia um ano antes da admissão.

Outro grupo de doentes que, classicamente, não foi incluído nos estudos para identificação de factores de risco para úlceras de stresse, foi o dos enfermos que realizam tratamento com AINE.

### PROFILAXIA

A manutenção de uma perfusão esplâncnica adequada através de ressuscitação hemodinâmica apropriada e, quando necessário, de suporte por aminas vasopressoras, é o elemento chave para a prevenção das lesões da mucosa relacionadas com o stresse. Várias outras medidas terapêuticas com eficácia demonstrada actuam através da prevenção da lesão mucosa provocada pelo

ácido ou pela diminuição da produção de ácido<sup>23</sup>.

### Nutrição entérica

Quando comparada com a nutrição parentérica, a nutrição entérica precoce está associada à estimulação do tecido linfóide associado à mucosa intestinal, a menos infecções, a aumento do fluxo sanguíneo visceral, a manutenção da integridade da barreira mucosa e a melhoria do controlo glicémico<sup>24</sup>. No entanto, a nutrição entérica é bem tolerada apenas quando antecedida de uma ressuscitação hemodinâmica adequada, com normalização da perfusão visceral<sup>5</sup>. Com efeito, a intolerância à nutrição entérica é comum no doente crítico (15-50%)<sup>3</sup> e deve-se a hipoperfusão esplâncnica e alteração da motilidade gastrointestinal.

Vários estudos mostram uma diminuição do risco de hemorragia por úlceras de stresse com a instituição da nutrição entérica. Num deles<sup>25</sup>, um estudo retrospectivo envolvendo 526 doentes queimados, comparou-se a eficácia profilática da combinação de cimetidina e antiácidos com a da nutrição entérica isolada. A incidência de hemorragia foi significativamente menor no grupo de 273 doentes em que se usou a nutrição entérica (3,3%) do que no grupo de 253 doentes sob profilaxia com cimetidina e antiácidos (8,3%). No entanto, nem todos os estudos são concordantes. De facto, noutra estudo retrospectivo com 298 doentes<sup>26</sup>, a nutrição entérica esteve associada a maior risco de hemorragia (56%) do que a cimetidina (15%), os antiácidos (5%) ou a combinação de cimetidina com antiácidos (25%). Assim, e enquanto se aguardam estudos prospectivos bem desenhados e dimensionados, a nutrição entérica deverá ser usada em associação a outros tratamentos farmacológicos<sup>10</sup>.

### Anti-ácidos

Os anti-ácidos actuam por neutralização directa da acidez gástrica. Alguns estudos mostram eficácia superior ao placebo<sup>27</sup> e semelhante aos antagonistas H2. No entanto, um estudo de meta-análise mostrou uma eficácia superior, ainda que sem atingir significado estatístico, comparativamente ao placebo<sup>28</sup>. Apesar de se tratar de um grupo de fármacos relativamente baratos, os anti-ácidos apresentam alguns inconvenientes: necessitam de administrações muito frequentes (cada 1 ou 2 horas), podem causar obstrução da sonda naso-gástrica, aumentar o risco de pneumonia de aspiração e causar toxicidade por acumulação de cationes (principalmente em insuficientes renais)<sup>10</sup>. Devido a estes inconvenientes e a uma provável menor eficácia, estes fármacos têm caído em desuso.

### Sucralfato

Ao contrário dos restantes fármacos referidos nesta secção, o sucralfato não actua através da diminuição da acidez gástrica, mas antes através da adesão às células do epitélio de superfície do estômago, com formação de uma barreira física protectora. Trata-se de um sal de alumínio e sucrose que, no pH ácido do estômago, se torna altamente polar. Liga-se preferencialmente ao tecido de granulação do leito das úlceras, protegendo-as da agressão continuada do ácido, dos sais biliare e da pepsina<sup>29</sup>.

Este fármaco foi muito usado na profilaxia de úlceras de stresse pelo risco teórico de crescimento de bactérias gram negativas no estômago, resultante da inibição ácida<sup>30</sup>. A aspiração de conteúdo gástrico é comum em doentes críticos, sobretudo naqueles portadores de sonda naso-gástrica. Vários estudos

mostraram resultados conflituosos sobre o risco de pneumonia de aspiração na profilaxia de úlceras de stresse. Um estudo de meta-análise<sup>28</sup> mostrou que o sucralfato era eficaz na redução da hemorragia macroscopicamente visível e estava associado a menor risco de pneumonia nosocomial e menor mortalidade em comparação com os anti-ácidos e a ranitidina. A sua eficácia na redução da hemorragia clinicamente significativa ficou, no entanto, por demonstrar.

Um estudo mais recente<sup>31</sup>, randomizado, duplamente cego, controlado com placebo, veio esclarecer esta questão. Foram estudados 1200 doentes ventilados que necessitavam de profilaxia. Não se encontraram diferenças significativas na incidência de pneumonia nosocomial entre o grupo de doentes tratados com ranitidina 50 mg iv 8/8H (19%) e o grupo de doentes tratados com sucralfato 1 g 6/6H pela SNG (16%). A incidência de hemorragia clinicamente significativa foi contudo inferior no grupo de doentes tratados com ranitidina (1,7%) do que nos doentes tratados com sucralfato [3,8%] [p=0,02].

### Antagonistas H2

Os antagonistas H2 (A-H2) inibem a secreção ácida através do antagonismo selectivo da acção da histamina nas células parietais, não interferindo nas restantes acções da histamina. A sua eficácia na profilaxia de úlceras de stresse foi comprovada na grande maioria dos estudos<sup>28,32,33</sup>, resultando numa redução de 56% no risco de hemorragia. Apesar de estar demonstrada uma maior capacidade de supressão ácida para pH > 4 com os A-H2 administrados em perfusão contínua em comparação com a administração em bólus<sup>34</sup>, não está comprovada, todavia, a vantagem da infusão contínua na redução da incidência das úlceras de stresse<sup>10</sup>. Além da via intrave-

nosa, este grupo de fármacos também é passível de administração pela via oral ou através de SNG<sup>35</sup>. O objectivo, tanto com os A-H2 como com os inibidores da bomba de protões, é elevar o pH gástrico acima de 3,5<sup>36</sup>.

As principais limitações dos A-H2 são: 1) A taquifilaxia<sup>37</sup>, o que leva a perda de eficácia. 2) O potencial para interferir com as enzimas do citocromo P450, principalmente no caso da cimetidina, originando interacções medicamentosas. 3) O seu elevado preço comparativamente aos fármacos antes referidos, o que poderá ser incrementado pela administração na forma de infusão contínua.

### Inibidores da bomba de protões

Os inibidores da bomba de protões (IBP) inibem a secreção ácida através da inactivação irreversível da H+K+ATPase na superfície secretora da célula parietal. Como actuam no passo final da secreção ácida, resultam em inibição ácida independentemente da estimulação pela gastrina, acetilcolina ou histamina. Além disso, têm a vantagem em relação aos A-H2 de não se associarem com taquifilaxia<sup>38</sup>.

Existem menos dados sobre a eficácia dos inibidores da bomba de protões (IBP) na profilaxia de úlceras de stresse do que sobre qualquer dos grupos de fármacos atrás discutidos. Contudo, a maior capacidade dos IBP em aumentar e manter elevado o pH, em comparação com os A-H2<sup>39</sup>, sugerem que possam ser mais eficazes do que estes.

A utilização de omeprazol sob a forma de suspensão oral foi avaliada em 2 estudos. Um deles<sup>40</sup> envolveu 75 doentes admitidos numa UCI cirúrgica e numa unidade de queimados necessitando de ventilação mecânica e com pelo menos mais um factor de risco. Estes doentes receberam 40 mg de omeprazol em sus-

penção oral através da SNG seguida de outra dose, após 6-8 horas, e de 20 mg por dia, nos dias seguintes. O outro<sup>41</sup> envolveu 60 politraumatizados submetidos a ventilação mecânica e com pelo menos um factor de risco adicional. Os doentes receberam igualmente 2 administrações de 40 mg de suspensão de omeprazol intervaladas de 6 horas no primeiro dia, seguidas de 20 mg por dia nos dias seguintes. Não se verificaram quaisquer episódios de hemorragia em qualquer destes dois estudos. O pequeno número de doentes incluídos impediu, contudo, a extracção de conclusões.

Um estudo com 67 doentes<sup>42</sup> comparou a ranitidina com o omeprazol na profilaxia das úlceras de stresse, em doentes com factores de risco. Foram randomizados 35 doentes para profilaxia com ranitidina (bólus de 50 mg iv, seguido de 50 mg iv 8/8H) e 32 para profilaxia com omeprazol (cápsula de 40 mg/dia por via oral ou pela SNG). O grupo de doentes sob profilaxia com ranitidina apresentou mais hemorragia clinicamente significativa que o grupo tratado com omeprazol (31 vs 6%,  $p < 0,05$ ). Ocorreu pneumonia nosocomial em 5 doentes (14%) no grupo da ranitidina e em um doente (3%) no grupo do omeprazol ( $p > 0,05$ ). Apesar de se tratar de um estudo randomizado, o grupo da ranitidina apresentava mais factores de risco no início do estudo do que o outro grupo (2,7 vs 1,9,  $p < 0,05$ ), o que impediu a inferência de conclusões fidedignas.

Um trabalho subsequente<sup>43</sup> estudou 359 doentes ventilados e com um factor de risco adicional para úlceras de stresse. Os doentes foram randomizados para profilaxia com omeprazol (2 doses de 40 mg no primeiro dia, seguidas de 40 mg por dia, pela SNG) ou com cimetidina (bólus de 300 mg, seguida de perfusão a 50 mg/h). Não se verificaram diferenças significativas na

incidência de hemorragia significativa entre o grupo do omeprazol (4,5%) e o da cimetidina (6,8%).

Outras pesquisas foram apenas publicadas na forma de resumo. Uma delas comparou uma suspensão de omeprazol oral com uma infusão de ranitidina (150-200 mg/d) em 52 doentes com pelo menos 2 factores de risco<sup>44</sup>. Ocorreu hemorragia clinicamente significativa em 3% dos doentes tratados com omeprazol ( $n = 33$ ) em comparação com 16% dos doentes tratados com ranitidina ( $n = 25$ ) [ $p < 0,05$ ]. Outro estudo<sup>45</sup> comparou a eficácia da ranitidina (150 mg por dia em infusão contínua), com o sucralfato (1 g 6/6H) e o omeprazol (40 mg iv 12/12H) em 108 doentes com pelo menos um factor de risco. Ocorreu hemorragia digestiva em 10,5% dos doentes em profilaxia com ranitidina ( $n = 38$ ), 9,3% dos doentes com sucralfato ( $n = 32$ ) e em nenhum dos medicados com omeprazol ( $n = 38$ ).

Os IBP são inactivados pelo ácido gástrico. Necessitam, portanto, de ser administrados na forma de grânulos revestidos em cápsulas de gelatina ou em comprimidos com protecção entérica<sup>46</sup>. Estas vias de administração colocam obstáculos à sua utilização no doente crítico. Foi tentada a administração dos grânulos dissolvidos em sumo de laranja ou em soluções extemporâneas de bicarbonato<sup>46</sup>. Todavia, estas formulações podem obstruir as SNG, têm biodisponibilidade variável e nem sempre estão disponíveis<sup>10</sup>. A administração intravenosa pode constituir uma alternativa, mas a literatura disponível nesta indicação é ainda mais escassa.

Apesar da evidência sobre o uso dos IBP na profilaxia da hemorragia por úlceras de stresse ainda ser escassa, alguns autores já recomendaram o seu uso nesta indicação reconhecendo, contudo, a necessidade de mais e melhores

**TABELA 2** | Custo dos fármacos usados para a profilaxia das úlceras de stresse na UCIGE dos HUC (à data de envio do artigo)

Fármaco	Dosagem	Custo unitário (€)	Posologia	Custo diário (€)
Sucralfato	Saq, 1g	0,14	1g 6/6H - 1g 4/4H	0,56-0,84
<b>Antagonistas H2</b>				
Cimetidina	Comp, 200mg	0,24	300 mg 6/6H	1,44
Cimetidina	Amp, 200mg	0,27	300 mg 6/6H ou 50 mg/h	1,62
Ranitidina	Comp, 150 mg	0,05	150 mg 12/12H	0,10
Ranitidina	Comp, 300 mg	0,10	300 mg/dia	0,10
Ranitidina	Amp, 50 mg	0,18	50 mg 8/8H ou 6,25 mg/h	0,54
<b>Inibidores da Bomba de Protões</b>				
Omeprazol	Comp, 20 mg	0,13	40+40mg → 20mg <sup>40,41</sup> *	0,52 → 0,13
Omeprazol	Comp, 20 mg	0,13	40 mg/dia <sup>42,43</sup>	0,26
Omeprazol	Amp, 40 mg	3,94	40 mg 12/12H <sup>45</sup>	7,88
Pantoprazol	Comp, 40 mg	0,22	40-80 mg/dia**	0,22-0,44
Pantoprazol	Amp, 40 mg	4,77	40 mg 12/12H**	9,54

\* Duas doses de 40 mg no primeiro dia, separadas por 6-8 horas, seguidas de 20 mg por dia.

\*\* Os estudos nos IBP foram realizados com o omeprazol

estudos<sup>47</sup>. As dificuldades descritas na administração oral e o elevado custo das formulações intravenosas constituem outros inconvenientes da sua utilização.


### Custo

A escolha entre as várias opções disponíveis para a profilaxia das úlceras de stresse, deverá ter em conta o custo, em cada instituição, das várias alternativas terapêuticas disponíveis. Apresenta-se, na tabela 2, o custo de alguns dos fármacos utilizados na Unidade de Cuidados Intensivos de Gastroenterologia (UCIGE) dos Hospitais da Universidade de Coimbra (HUC). Da análise da tabela, ressalta o maior preço das formulações intravenosas de IBP em comparação com as restantes opções terapêuticas. Alguns autores sugerem que a profilaxia com uma formulação oral de IBP apresenta melhor relação custo-eficácia do que com um antagonista H2, mesmo

na formulação intravenosa<sup>48</sup>. Já o elevado custo das formulações intravenosas de IBP prevalece sobre as eventuais vantagens que possam ter em relação aos antagonistas H2.

### CONCLUSÃO

As lesões da mucosa gastro-duodenal associadas ao stresse são frequentes no doente crítico. A hemorragia significativa por úlceras de stresse está associada a uma elevada mortalidade. Uma ressuscitação hemodinâmica adequada e atempada, com restauração da perfusão visceral, é essencial para prevenir este tipo de lesões. Desde que seja tolerada, a nutrição entérica tem benefícios profiláticos importantes, não devendo contudo ser usada isoladamente. A utilização de antiácidos tem alguns inconvenientes no doente crítico, enquanto, por outro lado, alguns estudos apontam para uma eficácia inferior do sucralfato em relação aos antagonistas

H2. Os antagonistas H2 são eficazes na profilaxia da hemorragia por úlceras de stresse, quer em infusão contínua quer sob a forma de bólus intravenoso. Os dados sobre a utilização de IBP na profilaxia de úlceras de stresse ainda são escassos, apesar dos resultados preliminares serem encorajadores. São, contudo, os mais potentes dos fármacos disponíveis e têm um bom perfil de segurança, sendo o seu elevado preço relativo a sua maior desvantagem. 



## Correspondência

**Rolando Taveira Pinho**

Unidade de Cuidados Intensivos  
de Gastroenterologia  
Serviço de Gastroenterologia – Hospitais  
da Universidade de Coimbra  
Av. Bissaya Barreto e Praceta Prof. Mota Pinto  
3000-075 – Coimbra  
Telef. 00351239400468  
e-mail: rolandopinho@portugalmail.pt

## Bibliografia

1. Curling TB. On acute ulceration of the duodenum in cases of burn. *Medico-Chirurgical Transactions* 1842; 25: 260-281.
2. Cook DJ. Stresse ulcer prophylaxis: gastrointestinal bleeding and nosocomial pneumonia. Best evidence synthesis. *Scand J Gastroenterol* 1995;210:S48-S52
3. Mutlu GM, Mutlu EA, Factor P. GI complications in patients receiving mechanical ventilation. *Chest*. 2001; 119:1222-41.
4. Cook DJ, Fuller HD, Guyatt GH et al. Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill patients. Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med*. 1994;330:377-81.
5. Martindale RG. Contemporary strategies for the prevention of stresse-related mucosal bleeding. *Am J Health-Syst Pharm* 2005; 62(S2):S11-S17
6. Ritchie Jr WP. Acute gastric mucosal damage induced by bile salts, acid, and ischemia. *Gastroenterology* 1975;68:699- 707
7. Silen W. The prevention and management of stresse ulcers. *Hosp Pract*. 1980; 15:93-100.
8. Maynard N, Bihari D, Beale R, et al. Assessment of splanchnic oxygenation by gastric tonometry in patients with acute circulatory failure. *JAMA* 1993;270:1203 - 10.
9. Maynard ND, Bihari DJ, Dalton RN, et al. Increasing splanchnic blood flow in the critically ill. *Chest* 1995;108:1648- 54.
10. Stollman N, Metz DC. Pathophysiology and prophylaxis of stresse ulcer in intensive care unit patients. *Journal of Critical Care* 2005;20:35-45
11. Bowen, JC, Fleming, WH, Thompson, JC. Increased gastrin release following penetration central nervous system injury. *Surgery* 1974; 75:720.
12. Schindlbeck NE; Lippert M; Heinrich C, et al. Intra gastric bile acid concentrations in critically ill, artificially ventilated patients. *Am J Gastroenterol* 1989 Jun;84(6):624-8
13. Maury E; Tankovic J; Ebel A, et al. An observational study of upper gastrointestinal bleeding in intensive care units: Is Helicobacter pylori the culprit? *Crit Care Med* 2005 Jul;33(7):1513-8
14. Robertson MS; Cade JF; Clancy RL. Helicobacter pylori infection in intensive care: increased prevalence and a new nosocomial infection. *Crit Care Med* 1999 Jul;27(7):1276-80.
15. Halm U, Halm F, Thein D, et al. Helicobacter pylori infection: a risk factor for upper gastrointestinal bleeding after cardiac surgery? *Crit Care Med* 2000;28:110- 3.
16. 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.
17. Cook D, Heyland D, Griffith L, Cook R, Marshall J, Pagliarello J, for the Canadian Critical Care Trials Group: Risk factors for clinically important upper gastrointestinal bleeding in patients requiring mechanical ventilation. *Crit Care Med* 1999;27:2812-7.
18. Le Gall JR, Mignon FC, Rapin M et al. Acute gastroduodenal lesions related to severe sepsis. *Surg Gynecol Obstet*. 1976; 142:377-80.
19. Schuster DP, Rowley H, Feinstein S et al. Prospective evaluation of the risk of upper gastrointestinal bleeding after admission to a medical intensive care unit. *Am J Med*. 1984; 76:623-30.
20. Cook DJ, Pearl RG, Cook RJ et al. Incidence of clinically important bleeding in mechanically ventilated patients. *J Intensive Care Med*. 1991; 6:167-74.
21. Ben-Menachem T, Fogel R, Patel RV et al. Prophylaxis for stresse-related gastric hemorrhage in the medical intensive care unit: a randomized, controlled, singleblind study. *Ann Intern Med*. 1994; 121:568-75.
22. ASHP Therapeutic Guidelines on Stresse Ulcer Prophylaxis, 1999
23. Silen W. The prevention and management of stresse ulcers. *Hosp Pract* 1980;15:93 - 100.
24. Schmidt H, Martindale R. The gastrointestinal tract in critical illness. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2001; 4:547-51.
25. Raff T, Germann G, Hartmann B. The value of early enteral nutrition in the prophylaxis of stresse ulceration in the severely burned patient. *Burns*. 1997; 23:313-8.
26. Gurman G, Samri M, Sarov B et al. The rate of gastrointestinal bleeding in a general ICU population: a retrospective study. *Intensive Care Med*. 1990; 16:44-9.



27. Hastings PR, Skillman JJ, Bushnell LS, et al. Antacid titration in the prevention of acute gastrointestinal bleeding: a controlled, randomized trial in 100 critically ill patients. *N Engl J Med* 1978; 298:1041- 5.
28. Cook DJ; Reeve BK; Guyatt GH, et al. Stresse ulcer prophylaxis in critically ill patients. Resolving discordant meta-analyses. *JAMA* 1996 Jan 24-31;275(4):308-14
29. Rees WD. Mechanisms of gastroduodenal protection by sucralfate. *Am J Med* 1991 Aug 8;91(2A):58S-63S
30. Prod'hom G, Leuenberger P, Koerfer J et al. Nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients receiving antacid, ranitidine, or sucralfate as prophylaxis for stresse ulcer. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med.* 1994; 120:653-62.
31. 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. Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 1998 Mar 19;338(12):791-7
32. Messori A; Trippoli S; Vaiani M, et al. Bleeding and pneumonia in intensive care patients given ranitidine and sucralfate for prevention of stresse ulcer: meta-analysis of randomised controlled trials. *MJ* 2000 Nov 4;321(7269):1103-6
33. Shuman RB; Schuster DP; Zuckerman GR. Prophylactic therapy for stresse ulcer bleeding: a reappraisal. *Ann Intern Med* 1987 Apr;106(4):562-7
34. Ostro MJ, Russell JA, Soldin SJ, Mahon WA, Jeejeebhoy KN. Control of gastric pH with cimetidine: boluses versus primed infusions. *Gastroenterology* 1985;89:532- 7.
35. Pemberton LB; Schaefer N; Goehring L, et al. Oral ranitidine as prophylaxis for gastric stresse ulcers in intensive care unit patients: serum concentrations and cost comparisons. *Crit Care Med* 1993 Mar;21(3):339-42
36. Martin LF, Booth FV, Karlstadt RG et al. Continuous intravenous cimetidine decreases stresse-related upper gastrointestinal hemorrhage without promoting pneumonia. *Crit Care Med.* 1993; 21:19-30.
37. Merki HS, Wilder-Smith CH. Do continuous infusions of omeprazole and ranitidine retain their effect with prolonged dosing? *Gastroenterology* 1994;106:60 - 4.
38. Netzer P, Gaia C, Sandoz M, et al. Effect of repeated injection and continuous infusion of omeprazole and ranitidine on intragastric pH over 72 hours. *Am J Gastroenterol* 1999;94:351- 7.
39. Netzer P, Gaia C, Sandoz M, et al: Effect of repeated injection and continuous infusion of omeprazole and ranitidine on intragastric pH over 72 hours. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:351-357
40. Phillips JO, Metzler MH, Palmieri TL, et al. A prospective study of simplified omeprazole suspension for the prophylaxis of stresse-related mucosal damage. *Crit Care Med* 1996; 24:1793- 800.
41. Lasky MR, Metzler MH, Phillips JO. A prospective study of omeprazole suspension to prevent clinically significant gastrointestinal bleeding from stresse ulcers in mechanically ventilated trauma patients. *J Trauma* 1998;44:527 - 33.
42. Levy MJ; Seelig CB; Robinson NJ, et al. Comparison of omeprazole and ranitidine for stresse ulcer prophylaxis. *Dig Dis Sci* 1997 Jun;42(6):1255-9.
43. Conrad SA, 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 Apr;33(4):760-5.
44. Phillips JO, Metzler MH, Huckfeldt RE, Olsen K. A multicenter, prospective, randomized clinical trial of continuous infusion I.V. ranitidine vs omeprazole suspension in the prophylaxis of stresse ulcers. *Crit Care Med* 1998;26:A101.
45. Azevedo JR, Soares MG, Silva G, Palacio G. Prevention of stresse ulcer bleeding in high risk patients: comparison of three drugs. *Crit Care Med* 1999;27:A41.
46. Berardi RR, Welage LS. Proton-pump inhibitors in acid-related diseases. *Am J Health Syst Pharm* 1998;55:2289- 98.
47. Jung R, MacLaren R: Proton-pump inhibitors for stresse ulcer prophylaxis in critically ill patients. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 1929-1937
48. Schupp KN; Schrand LM; Mutnick AH. A cost-effectiveness analysis of stresse ulcer prophylaxis. *Ann Pharmacother* 2003 May;37(5):631-5.