

CRISTINA BUENO TERZI COELHO

**INFLUÊNCIA DA RANITIDINA E PANTOPRAZOL NO
pH GÁSTRICO EM PACIENTES SÉPTICOS**

CAMPINAS

Unicamp

2010

CRISTINA BUENO TERZI COELHO

**INFLUÊNCIA DA RANITIDINA E PANTOPRAZOL NO
pH GÁSTRICO EM PACIENTES SÉPTICOS**

Tese de Doutorado apresentada à Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas para obtenção do título de Doutor em Cirurgia, área de concentração Pesquisa Experimental.

ORIENTADORA: Profa. Dra. DESANKA DRAGOSAVAC

CO-ORIENTADOR: Prof. Dr. NELSON ADAMI ANDREOLLO

CAMPINAS

Unicamp

2010

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNICAMP**

Bibliotecário: Sandra Lúcia Pereira – CRB-8ª / 6044

C65i Coelho, Cristina Bueno Terzi
Influência da ranitidina e pantoprazol no ph gástrico em pacientes sépticos / Cristina Bueno Terzi Coelho. Campinas, SP : [s.n.], 2010.

Orientadores : Desanka Dragosavac, Nelson Adami Andreollo
Tese (Doutorado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.

1. Sepsis. 2. Unidade de terapia intensiva. 3. Respiração artificial. 5. Úlcera gástrica. 6. Determinação da acidez gástrica.
I. Dragosavac, Desanka. II. Andreollo, Nelson Adami. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.
IV. Título.

Título em inglês : "Ranitidine is unable to maintain gastric pH level above 4 in septic patients"

Keywords: • Sepsis
• Intensive care unit
• Respiration, artificial
• Stomach ulcer
• Gastric acidity determination

Titulação: Doutor em Cirurgia
Área de concentração: Pesquisa Experimental

Banca examinadora:

Prof^a. Dr^a. Desanka Dragosavac
Prof. Dr. Marcelo Park
Prof. Dr. Julio César Ronconi
Prof. Dr. Luiz Roberto Lopes
Prof. Dr. José Murilo Robilotta Zeitune

Data da defesa: 10-03-2010

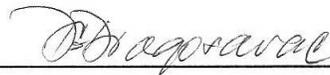
BANCA EXAMINADORA DA TESE DE DOUTORADO

CRISTINA BUENO TERZI COELHO - (RA: 020380)

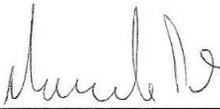
Orientador(a) PROF. DRA. DESANKA DRAGOSAVAC

Membros:

1. PROF. DRA. DESANKA DRAGOSAVAC



2. PROF. DR. MARCELO PARK



3. PROF. DR. JULIO CESAR RONCONI



4. PROF. DR. LUIZ ROBERTO LOPES



5. PROF. DR. JOSE MURILO ROBILOTTA ZEITUNE



Programa de Pós-Graduação em Cirurgia da Faculdade de Ciências Médicas da
Universidade Estadual de Campinas

Data: 10 de março de 2010

AGRADEÇO

Ao meu marido, Marcelo que não apenas deu suporte na parte prática da tese, como entendeu que este era um sonho para mim.

Agradeço os meus filhos, Pedro e Bruno porque, sem serem consultados, foram sacrificados seja com minha ausência ou nos vários momentos em que minha presença era apenas física, já que minha mente estava mergulhada nos estudos.

A nosso braço direito, Sirley (Naninha), por ter cuidado das crianças enquanto eu estudava.

À minha mãe que sem saber deu exemplo que seria possível...

Um agradecimento muito especial ao meu pai, que estimulou a pesquisa, me entendeu no meio das dificuldades práticas, ajudou na revisão e encaminhamento do trabalho para a revista e esteve presente, sempre com sua clássica animação, na defesa da tese.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à professora Desanka por ter aceitado orientar este trabalho.

Ao Professor Nelson Andreollo pelo apoio especializado.

Ao Professor José Murillo Zeitune , que aceitou nosso convite para fazer parte da Banca e contribuir com o trabalho;

Ao Dr. João Coelho pelos ensinamentos de pHmetria gástrica,

Aos Drs. Ciro e Dr. Fábio Guerazzi pelo intercâmbio entre o Gastrocentro e a UTI,

À equipe de enfermagem da UTI Unicamp pelo apoio na coleta dos dados,

À equipe de fisioterapia e médicos da UTI Unicamp que compreenderam e se interessaram pelo projeto,

Ao professor Sebastião Araújo, por ter ajudado com os procedimentos institucionais para o Comitê de Ética e Pesquisa e revisão do trabalho,

Ao professor Antônio Falcão por ter disponibilizado seu tempo a apoiar a pesquisa.

À Enfermeira do Gastrocentro Lucia Helena por ter ajudado com os materiais da endoscopia.

Ao Luis, da Sigma instrumentos, que com paciência, me auxiliou por inúmeras vezes com o programa esograph®.

À FAEP pelo parcial apoio financeiro.

Objetivo: Avaliar a capacidade da ranitidina e do pantoprazol em elevar e manter o pH gástrico ≥ 4 em pacientes sépticos.

Material e métodos: Foram estudados 20 pacientes internados na UTI, com diagnóstico de sepse/choque séptico, em ventilação mecânica. Dez receberam ranitidina (50 mg em bolo 8/8 horas) e outros 10 pacientes receberam pantoprazol 40 mg, em bolo de 12/12 horas. O pH gástrico foi medido de forma contínua por 48 horas. Foi realizada endoscopia digestiva alta antes e após o estudo e encaminhado para análise um fragmento obtido por biópsia e pesquisa de *Helicobacter pylori*.

Resultados: O grupo ranitidina permaneceu por $46,27 \pm 38,21$ % e o grupo do pantoprazol $81,57 \pm 19,65$ % do tempo estudado com pH gástrico ≥ 4 ($p=0,04$). No subgrupo de ranitidina sem atrofia gástrica o pH esteve ≥ 4 em 15,97 % e em cinco casos com atrofia em 79,44% do tempo estudado. No subgrupo do pantoprazol que realizou biópsia, quatro pacientes não apresentavam atrofia gástrica e o tempo de pH ≥ 4 foi de 81,17%. Em um paciente com atrofia da mucosa gástrica, o pH gástrico se manteve ≥ 4 durante todo o período do estudo.

Conclusões: A ranitidina intravenosa, usada para profilaxia de úlcera de estresse, não foi capaz de manter o pH gástrico acima de quatro em pacientes sépticos. Todos os casos do grupo ranitidina, onde o pH foi mantido acima de quatro, apresentavam hipotrofia ou atrofia gástrica.

O pantoprazol manteve o pH acima que quatro por período maior de tempo durante o estudo.

Palavras-chave: Úlcera de Estresse; Pacientes Críticos; Sepse; Ventilação Mecânica; Ranitidina; Pantoprazol.

Purpose: To evaluate whether ranitidine and pantoprazole are able to maintain gastric pH ≥ 4 in septic patients.

Material and methods: Twenty intensive care unit (ICU) patients from a University teaching hospital, with sepsis. Ten patients received ranitidine (50 mg as an intermittent bolus t.i.d.) and ten received pantoprazole (40 mg as an intermittent bolus b.i.d.). Gastric pH was measured continuously for 48 hours. Endoscopy of the upper digestive tract, gastric biopsy and investigation for *Helicobacter pylori* were carried out prior to and at the end of the study.

Results: pH values ≥ 4 were maintained for 46.27 ± 38.21 % and 81.57 ± 19.65 % of observation time in the ranitidine and pantoprazole groups, respectively ($p=0.04$). In the subgroup of ranitidine without atrophy gastric pH was ≥ 4 at 15.97% and in five cases with atrophy in 79.44% of the time studied observation time. In the subgroup of pantoprazole who underwent biopsy, four patients did not have mucosal atrophy and gastric pH was ≥ 4 for 81.17% of the time. In one patient with mucosal atrophy, gastric pH remained ≥ 4 for the entire study period.

Conclusions: Intravenous ranitidine was unable to maintain gastric pH above 4 in septic patients. All cases in the ranitidine group in whom pH remained above 4 were found to have mucosal gastric hypotrophy or atrophy. Pantoprazole successfully maintained pH above 4.

Key-words: Stress ulcers; Critical Care Patients; Sepsis; Mechanical Ventilation; Ranitidine; Pantoprazole.

LISTA DE ABREVIATURAS

AH2	antagonista dos receptores da histamina
SGL	sangramento gastrointestinal
°C	grau Celsius
FC	frequência cardíaca
bpm	batimentos por minuto
ipm	incurções por minuto
IBP	inibidores da bomba de prótons
Hb	hemoglobina
HDA	hemorragia digestiva alta
EDA	endoscopia digestiva alta
IV	intravenoso
FDA	Food and Drug Administration
DMOS	Disfunção de múltiplos órgãos e sistemas
g/dL	gramas por decilitro
Ins	insuficiência
mg	miligrama
h	hora
PAM	pressão arterial média
PAS	pressão arterial sistólica
pCO ₂	pressão parcial de CO ₂
RNI	razão normatizada internacional
SSC	Surviving Sepsis Campaign
TTPA	tempo de tromboplastina parcial ativado
UE	úlceras de estresse
VM	ventilação mecânica

	PÁG.
Tabela 1- Correlação do pH gástrico e alterações metabólicas.....	33
Tabela 2- Características demográficas dos grupos, referente ao sexo, à média da idade (em anos), média da dosagem de RNI, média da contagem do número de plaquetas e pontuação do APACHE II (m=masculino, a=ano).....	57
Tabela 3- Número de pacientes com diagnóstico de sepse, sob VM (ventilação mecânica), número de pacientes submetidos à diálise, número de pacientes em uso de corticóides, número de pacientes que evoluíram para óbito e a média do tempo entre a internação e a inclusão no estudo, nos grupos ranitidina e pantoprazol.....	58
Tabela 4- Uso de medicamentos vasoativos, dosagem RNI (razão normatizada internacional), classificação de sedação de Ramsay, PAM = pressão arterial média, e valores do número de plaquetas (n/mm ³) no grupo ranitidina.l.....	59
Tabela 5- Uso de medicamentos vasoativos, dosagem RNI (razão normatizada internacional), classificação de sedação de Ramsay, PAM= pressão arterial média, e valores do número de plaquetas (n/mm ³) no grupo pantoprazol.....	60

Tabela 6-	Pesquisa de <i>H.pylori</i> nas biópsias gástricas. (NR=não realizada).....	61
Tabela 7-	Porcentagem de tempo em que o pH ≥ 4 , resultado das biópsias do grupo, dias de utilização de ranitidina prévia e idade (em anos) grupo ranitidina.....	62
Tabela 8-	Porcentagem de tempo em que o pH ≥ 4 , e resultado das biópsias do grupo, dias de utilização de ranitidina prévia e idade (em anos), no grupo pantoprazol.....	63
Tabela 9-	Porcentagem de tempo com pH $\geq 4,0$ para os dois grupos estudados durante o período de observação (48 horas).....	66
Tabela 10-	Porcentagem de tempo com pH ≥ 4 em pacientes subdivididos de acordo com a presença ou não de atrofia gástrica na análise histopatológica do material obtido por biópsia.....	67

LISTA DE FIGURAS

	PÁG.
Figura 1- Imagem ilustrativa do posicionamento do cateter.....	48
Figura 2- Soluções utilizadas para a calibração do equipamento...	49
Figura 3- Equipamento de monitorização do pH intragástrico.....	49
Figura 4- Cateteres utilizados para a pHmetria.....	50
Figura 5- Cateteres de pHmetria (detalhes das extremidades).....	50
Figura 6- Radiografia de tórax e abdome para o controle da posição do cateter de pHmetria.....	52
Figura 7- K.J.B. Paciente do grupo ranitidina (10h, 18h e 02h) Tempo de pH ≥ 4 = 6,44%.....	64
Figura 8- E.C.F Paciente do grupo pantoprazol (06h e 18h) Tempo de pH ≥ 4 = 98,08%.....	64
Figura 9- (E.C.F.) Ranitidina (dose: 50mg IV 8/8h) às (10h, 18h e 02h) Tempo de pH ≥ 4 = 11,04%.....	65
Figura 10- (E.C.F.). Pantoprazol (dose: 40mg IV 12/12h (06h e às 18h). Tempo de pH ≥ 4 = 98,08%.....	66

	PÁG.
RESUMO	<i>xi</i>
ABSTRACT	<i>xiii</i>
1- INTRODUÇÃO	29
1.1- Lesão da mucosa relacionada ao estresse	31
A- Fisiopatologia da úlcera de estresse.....	32
B- Fatores de risco para o sangramento gastrointestinal clinicamente importante.....	35
C- Controvérsias.....	36
1.2- Objetivo da terapia para a profilaxia da úlcera de estresse	37
1.3- Justificativa	37
2- OBJETIVOS	39
3- METODOLOGIA	43
3.1- Aspectos éticos	45
3.2- Desenho do estudo	45
3.3- População	45
3.4- Definição sepse	46
3.5- pHmetria gástrica	47

3.6- Equipamento e material de consumo.....	48
3.7- Critérios de inclusão do paciente na pesquisa.....	51
3.8- Critérios de exclusão do paciente na pesquisa.....	51
3.9- Radiografia de tórax.....	51
3.10- Análise estatística.....	53
4- RESULTADOS.....	55
4.1- Características da população.....	57
4.2- Endoscopias digestivas.....	60
4.3- <i>Helicobacter pylori</i>	61
4.4- pHmetria gástrica ranitidina.....	64
4.5- Resultados finais dos grupos.....	66
4.6- Sangramento digestivo.....	68
5- DISCUSSÃO.....	69
6- LIMITAÇÕES DO ESTUDO.....	105
7- CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	109
8- PERSPECTIVAS.....	113
9- CONCLUSÕES.....	117
10- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	121

11- ANEXOS.....	143
Anexo 1- Termo de consentimento livre e esclarecido.....	145
Anexo 2- Comissão ética e pesquisa.....	149
Anexo 3- Formulário de coleta de dados.....	152
Anexo 4- Ficha do escore – APACHE II.....	153
Anexo 5- Tabelas de dados demográficos.....	155
Anexo 6- Gráficos das curvas de pH.....	160
6.1- Gráficos ranitidina.....	160
6.2- Gráficos pantoprazol.....	165
6.3- Gráficos das curvas ranitidina e pantoprazol no mesmo paciente.....	170
Anexo 7- Tabela de dados -<i>Helicobacter pylori</i>.....	171
Anexo 8- Análise estatística.....	172
Anexo 9- Documento FAEP.....	175
Anexo 10- Artigo publicado.....	176

1- INTRODUÇÃO



1.1- Lesão da mucosa relacionada ao estresse

A síndrome erosiva relacionada ao estresse é a causa mais comum de sangramento gastrointestinal alto nas unidades de terapia intensiva (Beejay & Wolfe, 2000). Ela foi descrita por Lucas *et al.* em 1971, e muitos termos são usados para descrever esta condição como: úlcera de estresse (UE), erosão de estresse, lesão difusa da mucosa, gastrite hemorrágica e gastrite erosiva.

Entretanto há diferenças entre essas entidades: a lesão relacionada ao estresse envolve dano na mucosa superficial (erosões primárias) enquanto as úlceras de estresse envolvem a camada profunda da mucosa e apresentam risco maior de sangramento gastrointestinal (SGI) (Spirt, 2004).

Na tentativa de prevenir esse tipo de complicação, os pacientes admitidos nas unidades de terapia intensiva (UTI) recebem profilaxia para úlcera de estresse (Lam *et al.*; 1999). A profilaxia da úlcera de estresse em pacientes críticos é objeto de muito debate há mais de uma década (Peura, 1990). Apesar de inúmeros trabalhos publicados sobre os fatores de risco, frequência e profilaxia da úlcera de estresse, o tema ainda é matéria de controvérsia e importantes dúvidas ainda persistem, tais como: quem deve receber a profilaxia, qual a medicamento de escolha, por quanto tempo, e ainda, porque fazer a profilaxia se poucos pacientes sangram?

Embora a lesão relacionada à úlcera de estresse possa ser avaliada na endoscopia digestiva alta na maioria dos pacientes críticos, a prevalência de sangramento clinicamente significativa a partir dessas lesões é difícil de ser estabelecido por causa da heterogeneidade das populações, da definição de sangramento e pelos métodos de monitorização utilizados nos diferentes estudos. A incidência pode variar de 5% a 25% dependendo dos critérios adotados de classificação de sangramento (Tryba, 2001).

Questões importantes envolvem quais pacientes que deveriam receber a profilaxia da úlcera de estresse e qual é a necessidade da profilaxia de úlcera de estresse, já que o sangramento gastrointestinal em geral não é a causa do óbito e

esta terapia não teve comprovada a influência na diminuição da mortalidade. Não há um acordo em relação a isso, mas as recomendações da *Surviving Sepsis Campaign* indicam esta modalidade terapêutica como nível de evidência 1A, ou seja, que todos os pacientes com sepse e choque séptico devem receber antagonistas dos receptores H2 para a prevenção de sangramento gastrointestinal (Dellinger *et al.*;2008).

Porém, considerando que estas sugestões de benefícios da profilaxia da úlcera de estresse fundamentam-se em estudos realizados há mais de 15 anos, há dúvidas sobre a validade dessas recomendações como nível de evidência A. As mais recentes publicações (Cook *et al.*; 1994; Ben-menachem *et al.*; 1994; Devlin *et al.*; 1998) mostram que a incidência e a gravidade do sangramento por úlcera de estresse têm diminuído independentemente da profilaxia.

A. Fisiopatologia da úlcera de estresse

Duas forças intrínsecas estão continuamente trabalhando, a agressiva, ou seja, fatores pró-ulcerosos como a secreção de ácido gástrico e pepsina, a defensiva, como os fatores protetores intestinais, tais como o bicarbonato intramucoso e a liberação de prostaglandinas (Miller, 1987; Norton *et al.*; 1970; Smythe & Zarowitz, 1994).

A patogênese da lesão da mucosa relacionada ao estresse ainda não é totalmente esclarecida.

O ácido gástrico parece ser essencial para a ulceração pelo estresse, mas não é o único fator da patogênese. A maioria (74 -100%) dos pacientes críticos tem erosões na mucosa e hemorragias subepiteliais, endoscopicamente visíveis, nas primeiras 24 horas de admissão (Lucas *et al.*; 1971; Czaja *et al.*;1974; Eddleston *et al.*, 1994;Peura & Johnson, 1985; Fennerty, 2002 ; Spirt, 2004).

Estudos clínicos mostraram que a manutenção do pH gástrico entre 3,5 e 5,0 pode prevenir a lesão da mucosa do estômago (Cook *et al.*; 1996; ASHP, 1999; Fennerty, 2002), e a manutenção do pH maior que 5,0 neutraliza 99,9% do ácido (Brunner *et al.*; 1996).

Vários graus de supressão ácida levam a diferentes eventos finais (tabela 1). A pepsina começa a ser inativada com o pH de 4,5, porém com pH = 5 ela é completamente inativada e neutraliza 99,9% do ácido.

Tabela 1- Correlação do pH gástrico e alterações metabólicas.

pH	
≥ 3,5	diminuição da incidência de sangramento por úlcera de estresse
≥ 4,5	inativação da pepsina
~5	99,9% do ácido gástrico neutralizado
5-7	anormalidades no tempo de coagulação e agregação plaquetária
≥7	queda na incidência de ressangramento da úlcera péptica
≥ 8	pepsina destruída

Quanto à profilaxia antiácida da úlcera de estresse, isto é, antagonistas dos receptores H₂ ou inibidores da bomba de prótons, tem se defendido que o pH deva ser mantido acima de quatro (ASHP, 1999). Embora um pH maior seja desejável, um pH intragástrico ≥ 4 é considerado apropriado para a prevenção da úlcera de estresse (Vorder bruegge & Peura, 1990).

A justificativa é baseada em trabalhos realizados em animais demonstrando melhora na estabilização do coágulo quando o pH gástrico é mantido maior ou igual a quatro (Chaimhoff *et al.*; 1978; Hastings *et al.*; 1978; Fiddian-Green *et al.*; 1983). Uma meta análise de 42 estudos investigou a eficácia de antiácidos e antagonistas dos receptores H₂ para a profilaxia da UE e identificaram que na maioria dos trabalhos manteve o pH gástrico ≥ 3,5 e o grau

de supressão ácida foi associado com a queda no risco de sangramento clinicamente importante (Cook *et al.*; 1991 REF a).

Porém, a patogênese das lesões induzidas pelo estresse provavelmente é multifatorial (Marrone et Silen, 1984; Cho *et al.*; 1992) e sua interpretação tem mudado recentemente enfatizando a isquemia gástrica como mecanismo subjacente da lesão da mucosa induzida pelo estresse (Navab & Steingrub; 1995; Geus & Lamers; 1990).

Além disso, os pacientes críticos apresentam resposta inflamatória com liberação de citocinas que também levam à hipoperfusão (Mutlu *et al.*; 2001).

A lesão da mucosa relacionada ao estresse é resultado de interações complexas de fatores de injúria gástrica (ex: ácido gástrico, pepsina), diminuição do fluxo da mucosa, redução do pH intramucoso e mecanismos de defesa deficientes (Beejay & Wolfe, 2000; Mutlu *et al.*, 2001; Stollman & Metz, 2005; Offenstadt & Maury, 2008).

A formação da úlcera pode ocorrer por alterações nos mecanismos fisiológicos protetores normais do sistema gastrointestinal (ASHP, 1999). A redução no fluxo sanguíneo da mucosa também pode ser importante na formação da úlcera, sendo observadas necrose e erosão na membrana gástrica após 45 minutos de choque hemorrágico em ratos (Cheung & Ashle, 1987 e Skillman & Silen, 1976). O resultado obtido no trabalho de Lobo *et al.*, em 2003, também mostrou que em menos de quatro horas já há lesão tecidual no intestino após injeção de bactérias no sangue.

A isquemia da mucosa diminui a capacidade de neutralizar os íons hidrogênio e contribui para a acidose intramural, morte celular e ulceração. A isquemia também pode comprometer o metabolismo de energia gástrico e dificultar processos de proteção da mucosa, principalmente no fundo gástrico onde é mais comum de ocorrer úlcera de estresse (Menguy, Desbaillets, Masters, 1974).

Normalmente o efeito tampão do bicarbonato e da barreira mucosa mantem o pH neutro mesmo quando o pH no lúmen gástrico está entre 1,5 e 2,0 (Beejay & Wolfe, 2000). Em algumas horas de doença grave, lesões macroscópicas se tornam evidentes como petéquias subepiteliais progredindo para lesões superficiais e até verdadeiras úlceras gástricas. Tais lesões tendem a ser múltiplas e ocorrem predominantemente no fundo do estômago, poupando o antro (Peura & Johnson, 1985).

Em um fórum realizado em 2002 – Medical Crossfire, com quatro especialistas na área, não houve consenso no que se referia à fisiopatologia da úlcera de estresse, e a partir daí se torna complicado qualquer definição sobre a utilização ou não de medicações para a sua profilaxia, assim como as doses indicadas (Goldstein *et al*; 2002).

O *Helicobacter pylori* (H. pylori) tem sido relacionado como um agente importante na patogênese de gastrite crônica e da úlcera péptica. A infecção por H. pylori produz gastrite crônica na maioria dos pacientes infectados, e se não erradicada, pode levar à perda das glândulas gástricas e desenvolvimento de gastrite atrófica (Berardi & Welage, 1998). A sua relação com a úlcera de estresse, porém, ainda não está documentada.

B. Fatores de risco para o sangramento gastrointestinal clinicamente importante

Os pacientes internados em UTI apresentam riscos diferentes de desenvolver úlcera de estresse e sangramento relacionado a esta lesão. A identificação dos fatores de risco associados ao sangramento gastrointestinal clinicamente importante é ideal para determinar quais os pacientes que deverão receber a profilaxia para úlcera de estresse (Devlin *et al.* ; 1999, ASHP, 1999) inclusive para reduzir custos (Steinberg, 2002).

Em estudo de Cook *et al.* 1994 observou-se que os pacientes sob risco de sangramento gastrointestinal eram os que estavam com assistência ventilatória por mais de 48 horas (com risco 16 vezes maior) e aqueles pacientes com coagulopatia (com risco 4 vezes maior).

C- Controvérsias

Incidência e mortalidade

A incidência de úlcera de estresse tem diminuído com a ocorrência sendo relatada em 0,1% nos pacientes de baixo risco e 2,8% nos pacientes em ventilação mecânica (Cook *et al.*; 1994 e Cook *et al.*;1996; Raff *et al.*; 1997; Zandstra *et al.*; 1994). O estudo de Cook *et al.*, 1998 (REFa), avaliou 1.200 pacientes em ventilação mecânica e apenas 3% apresentaram sangramento clinicamente importante. Portanto não foi surpresa o fato de não ter ocorrido sangramento como nos outros estudos com número baixo de pacientes (Cash, 2002). A diferença nos grupos estudados, as amostras pequenas e os eventos finais diferentes podem contribuir para uma falta de segurança nos dados obtidos, no que se refere à profilaxia da úlcera de estresse.

O estudo de Cook *et al.* (1994) incluindo 2.252 pacientes críticos demonstrou uma taxa de mortalidade de 48,5% em pacientes com sangramento clinicamente importante, mas esta foi de apenas 9,1% naqueles sem sangramento ($p < 0,001$). Esta elevada taxa de mortalidade foi atribuída não apenas às mudanças no diagnóstico e tratamento dos pacientes com sangramento clinicamente importante, mas também à reserva fisiológica baixa dos pacientes mais graves. Não está claro se o sangramento gastrointestinal foi a causa direta da morte ou se era meramente um sinal de uma condição subjacente que levaria a um risco aumentado (Abraham,2002).

1.2- Objetivo da terapia para a profilaxia da úlcera de estresse

A prevenção do sangramento gastrointestinal clinicamente importante é o primeiro objetivo da terapia em pacientes que recebem a profilaxia da úlcera de estresse (Cook *et al.*; 1994; Smythe & Zarowitz, 1994). Deve ser enfatizado que com a finalidade de se melhorar a perfusão mesentérica, a reposição volêmica adequada e/ou o uso de medicamentos vasoativos, aliada à manutenção da integridade e função da mucosa com a instituição precoce de dieta enteral, devem sempre ser consideradas independentes das medicações para profilaxia escolhida (Maclaren *et al.*; 2001). Pacientes em uso de medicações para a profilaxia de úlcera de estresse devem ser monitorados quanto aos efeitos colaterais destas (Labenz *et al.*; 1997; Tryba & Cook, 1997; Cantu & Korek, 1991).

1.3- Justificativa do presente estudo

Apesar da recomendação com nível de evidência 1A do Surviving Sepsis Campaign (DeLiinger *et al.* 2008) para o uso dos antagonistas dos receptores H2 como profilaxia de úlcera de estresse em pacientes críticos, ainda não há um consenso sobre qual é o medicamento ideal. A realização do presente trabalho, justifica-se no sentido de estudar o efeito da ranitidina intravenosa no pH gástrico em pacientes sépticos, sob risco de desenvolverem úlcera de estresse em comparação com um grupo em que se utilizou o pantoprazol, também por via intravenosa.

2- OBJETIVOS



2.1- Primário

- Comparar os efeitos da ranitidina intravenosa e do pantoprazol intravenoso (IV) no pH gástrico em pacientes críticos com diagnóstico de sepse/choque séptico, submetidos à ventilação mecânica.

2.2- Secundário

- Avaliar a ocorrência de sangramento clinicamente importante e lesões na mucosa gástrica.
- Avaliar a mortalidade em 28 dias para os dois grupos de pacientes.

3- METODOLOGIA



3.1- Aspectos éticos

Após explanação detalhada sobre o estudo, foi obtido o termo de consentimento assinado pelos dos familiares de primeiro grau dos pacientes (ANEXO I). O protocolo de estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FCM sob parecer 035/2003 (18/02/2003) (ANEXO II).

3.2- Desenho do estudo

Trata-se de um estudo clínico, intervencionista, unicêntrico, prospectivo, aberto, randomizado de acordo com entrada no estudo.

3.3- População

Inicialmente, vinte e quatro pacientes com diagnóstico de sepse/choque séptico sob ventilação mecânica foram estudados com pHmetria gástrica contínua, durante 48 horas. Três pacientes foram retirados do estudo por dificuldades técnicas. Um paciente faleceu durante a realização do estudo, sendo seus dados registrados por 12 horas.

Foram colhidos dados demográficos, como idade, sexo, data internação e alta. Além destes, também coletados os dados referentes ao tipo de sedação utilizado nos pacientes e então, aplicada a escala de sedação de Ramsay. A escala de coma de Glasgow foi utilizada para avaliar o nível de consciência quando os pacientes não estavam sedados. Foram também coletados também dados relacionados aos valores da pressão arterial sistêmica, resultados dos exames laboratoriais como razão normatizada internacional (RNI), plaquetas e a utilização de procedimentos dialíticos (ANEXO III). O índice prognóstico APACHE II (*Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation*) (ANEXO IV) foi utilizado para comparação dos grupos em relação à gravidade. A endoscopia digestiva alta foi indicada no momento da inclusão do paciente no protocolo, para

afastar doença gástrica prévia, e novamente realizada após término do estudo. Foram realizadas biópsias gástricas em 13 pacientes, 2 amostras (corpo e fundo) para análise anatomopatológica e pesquisa de *Helicobacter pylori*.

Os pacientes de ambos os grupos foram submetidos ao tratamento usual para a sepse, incluindo antibioticoterapia, reposição volêmica, medicamentos vasoativos e suporte dialítico quando necessário, além da realização de exames complementares de rotina.

No decorrer do estudo foi monitorizada a ocorrência de sangramento clinicamente importante definido como: queda maior que 2,0g/dL de hemoglobina, queda na pressão arterial sistólica em 20 mmHg, necessidade de transfusão de duas ou mais unidades de concentrado de hemácias, todos durante 24 horas, ou sangramento gástrico de tratamento cirúrgico.

Dez pacientes receberam ranitidina (grupo I) 50 mg de 8/8 horas, diluída em soro fisiológico (0,9%) 20 ml, em infusão intravenosa lenta (2 a 3 minutos), como atualmente protocolada na Unidade de Terapia Intensiva do HC-UNICAMP. Dez pacientes receberam pantoprazol (grupo II) 40 mg (Pantozol ®,ALTANA FARMA-Nycomed) diluídos em 10 ml de solução salina fisiológica e administrado por via intravenosa (2 minutos) de 12 em 12 horas.

3.4- Definição de sepse

De acordo com as recomendações do “*College of Chest Physicians / Society of Critical Care Medicine Consensus Conference*”, 2003 (Levy, *et al*,2003) as definições associadas à sepse são:

Sepse é definida como a presença de um patógeno invasivo ou suas toxinas no sangue ou tecidos resultando em resposta sistêmica, que inclui dois ou mais dos sinais descritos a seguir: temperatura maior que 38 °C ou menor que 36 °C, frequência cardíaca maior que 90 bpm, frequência respiratória acima de

20 ipm ou paCO_2 abaixo de 32 mmHg, leucócitos acima de $12.000/\text{mm}^3$ ou abaixo de $4.000/\text{mm}^3$, ou mais que 10% de formas imaturas.

Sepse grave é a sepse associada à disfunção orgânica, hipoperfusão ou hipotensão arterial. Os sinais de hipoperfusão tecidual podem estar associados à acidose metabólica, com lactato elevado, alteração do estado mental, mas não estão limitadas somente a estes.

Choque séptico é a fase evolutiva da sepse grave onde ocorre disfunção circulatória aguda caracterizada por hipotensão arterial persistente, apesar de reposição volêmica, inexplicada por outras causas. A hipotensão arterial é definida como pressão arterial sistólica abaixo de 90 mmHg, a PAM (pressão arterial média) menor que 60 mmHg, ou a redução da pressão arterial sistólica maior que 40 mmHg da pressão basal do paciente.

3.5- pHmetria gástrica

A pHmetria gástrica contínua foi realizada por meio de um cateter específico posicionado no estômago do paciente. O cateter possui em sua extremidade interna sensores de pH, e sua extremidade externa é conectada a um aparelho de registro dessa variável.

Neste estudo os pacientes foram submetidos à colocação de um cateter de pH multiuso, com eletrodo de antimônio e outro eletrodo de referência externo, de um canal, com 2,1 mm de diâmetro, Esograph® ESOPROBE SIGMA INSTRUMENTOS® - Belo Horizonte-MG, Brasil. O cateter foi Introduzido por via nasal após calibração em soluções-tampão de pH 1,0 e 7,0 (Synetics Medical).

O pH gástrico foi medido a cada cinco segundos por 48 horas. Os dados colhidos foram analisados pelo software Esograf® (Sigma Instrumentos Ltda). A média do número de medidas realizadas foi de 34.560 para cada paciente. Após a análise das curvas, foi calculado o tempo em que o pH

permaneceu maior ou igual a quatro em cada grupo (ranitidina e pantoprazol) e, então, os grupos foram comparados.

Foram realizadas endoscopias digestivas altas (EDA) no momento da inclusão no protocolo e após o término do período de estudo. As biópsias foram realizadas na grande curvatura, na transição corpo e fundo, ou seja, na porção média do estômago.

Os grupos foram subdivididos em subgrupos, com e sem atrofia/hipotrofia gástrica.

3.6- Equipamento e material usado no estudo



Figura 1- Imagem ilustrativa do posicionamento do cateter



Figura 2- Soluções utilizadas para a calibração do equipamento.



Figura 3- Equipamento de monitorização do pH intragástrico.



Figura 4- Cateteres utilizados para a pHmetria



Figura 5- Cateteres de pHmetria (detalhes das extremidades).

3.7-Critérios de inclusão dos pacientes na pesquisa

Foram incluídos os pacientes com idade ≥ 18 anos, com diagnóstico de sepse/choque séptico. Todos estavam sob ventilação mecânica por ≥ 48 horas. Pelo protocolo de estudo, nenhum paciente recebeu dieta via oral/enteral, sendo o suporte nutricional realizado por via parenteral.

3.8- Critérios de exclusão dos pacientes na pesquisa

Foram excluídos os pacientes admitidos na UTI após cirurgia esofágica, gástrica ou duodenal, história de gastrectomia ou história prévia de doenças gástricas no ano anterior ao estudo, história ou existência de condições hipersecretoras como a síndrome de Zollinger-Ellison. Também foram excluídas as gestantes, pacientes com coagulopatia, aqueles que permaneceram menos de 48 horas na UTI e aqueles com proposta de reintervenções cirúrgicas ou transferências para exames fora da unidade de terapia Intensiva.

3.9- Radiografias de tórax

Exames radiográficos de tórax foram obtidos após a passagem do cateter de pHmetria para verificação da sua localização adequada (em posição gástrica).

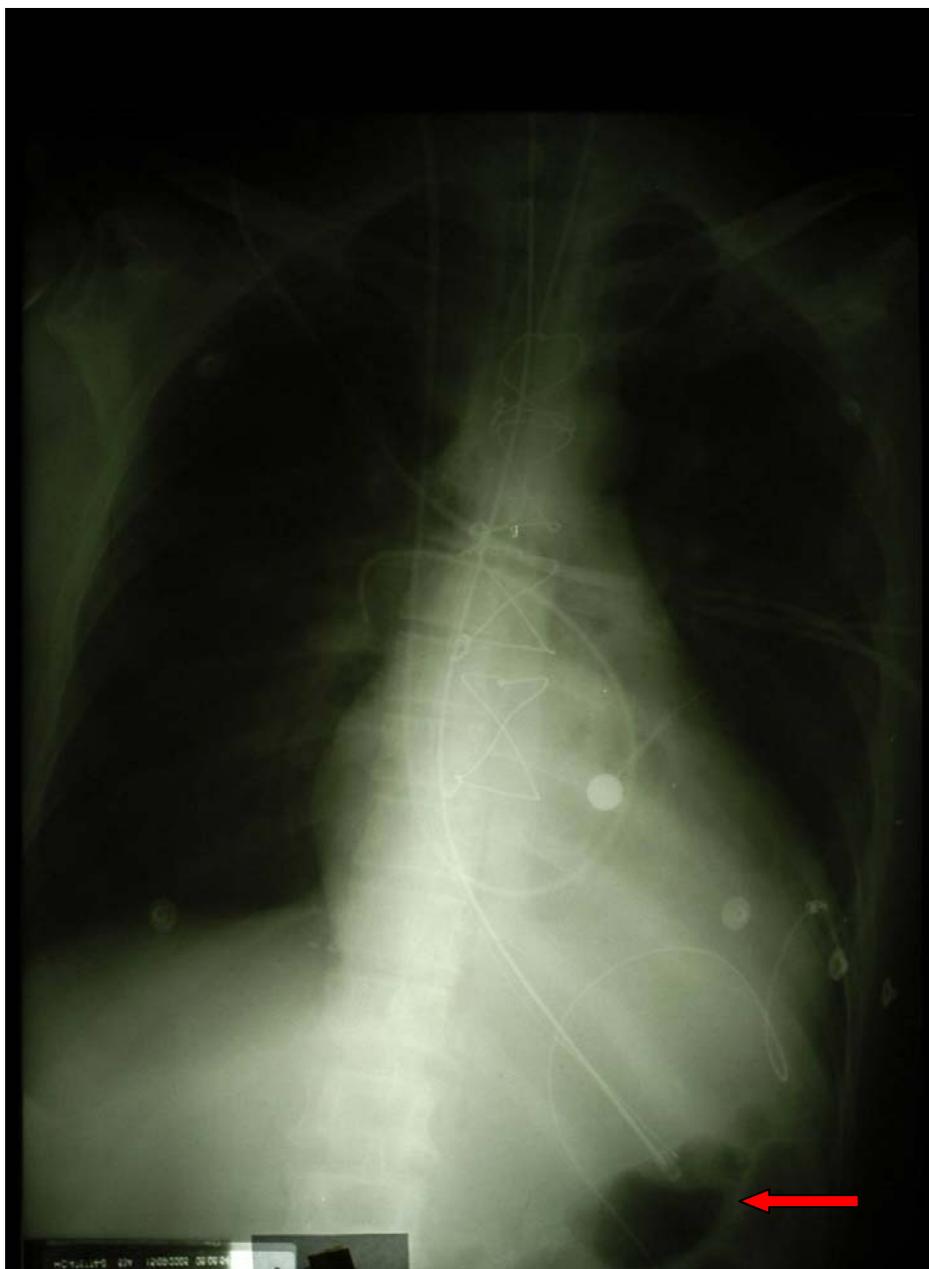


Figura 6- Radiografia de tórax e abdome para o controle da posição do cateter de pHmetria.

3.10- Análise estatística

Utilizamos tabelas de frequências para as variáveis categóricas (sexo, medicamentos vasoativos, diálise, uso corticóide) e estatísticas descritivas para as variáveis contínuas (idade, APACHE II, RNI, plaquetas).

Para verificar se existe associação entre as variáveis categóricas, foi utilizado o teste Qui-quadrado. Quando os valores esperados são menores que 5, foi utilizado o teste exato de Fischer.

Na comparação das variáveis contínuas com relação aos dois grupos, utilizamos o teste não-paramétrico exato de Mann-Whitney. O nível de significância adotado foi de 5%, ou seja, $p\text{-valor} \leq 0,05$. O programa computacional utilizado foi -The SAS System for Windows (Statistical Analysis System), versão 9.1.3. SAS Institute Inc, 2002-2003, Cary, NC, USA).

4- RESULTADOS



4.1- Características da população

Dados demográficos

Não houve diferenças demográficas e clínicas dos pacientes entre os dois grupos (Tabela 2). Cinco pacientes no grupo ranitidina e sete no grupo pantoprazol eram do sexo masculino ($p=0,64$). A idade média no grupo ranitidina foi de 44 ± 20 anos e 45 ± 15 anos no grupo pantoprazol ($p=0,64$). A média do RNI no grupo ranitidina foi de $1,53 \pm 0,37$, e no grupo pantoprazol foi de $1,33 \pm 0,32$ ($p=0,09$). O número de plaquetas foi de $241.600/\text{mm}^3$ no grupo ranitidina e de $201.300/\text{mm}^3$ no grupo pantoprazol ($p=0,9$). Todos os pacientes sob sedação apresentavam pontuação 5 na escala de Ramsay (tabela 2). A média do APACHE II foi 12 ± 7 no grupo ranitidina e 16 ± 4 no grupo pantoprazol ($p=0,08$). (tabela 2).

Tabela 2- Características demográficas dos grupos, referente ao sexo, à média da idade (em anos), média da dosagem de RNI, média da contagem do número de plaquetas e pontuação do APACHE II (m=masculino, a=ano)

	Ranitidina	Pantoprazol	p
	n=10	n=10	
Sexo (m)	5	7	0,64
Idade (a)	44 ± 20	45 ± 15	0,64
RNI	$1,53 \pm 0,37$	$1,33 \pm 0,32$	0,09
Plaquetas	241.600	201.300	0,9
Ramsay	5	5	0,84
APACHE II	16 ± 4	12 ± 7	0,08

Todos os pacientes apresentavam diagnóstico de sepse e estavam sob ventilação mecânica (tabela 3).

No grupo ranitidina, oito pacientes foram submetidos à biópsia (sendo 7 positivos para pesquisa de *H. pylori*) e no grupo pantoprazol cinco pacientes foram submetidos ao mesmo procedimento, sendo 4 com pesquisa positiva para *H. pylori*). No grupo ranitidina, dois pacientes foram submetidos à procedimento dialítico e no grupo pantoprazol foram quatro pacientes ($p=0,9$). Nos dois grupos o número de pacientes em uso de corticóides foi o mesmo (quatro em cada). A mortalidade em 28 dias foi 4/10 no grupo ranitidina em 3/10 no grupo pantoprazol ($p=0,18$) (tabela 3).

O intervalo de tempo entre a admissão na UTI a inclusão no protocolo foi em média de cinco dias no grupo pantoprazol e três dias no grupo ranitidina (tabela 3).

Tabela 3- Número de pacientes com diagnóstico de sepse, sob VM (ventilação mecânica), número de pacientes submetidos à diálise, número de pacientes em uso de corticóides, número de pacientes que evoluíram para óbito e a média do tempo entre a internação e a inclusão no estudo, nos grupos ranitidina e pantoprazol.

	ranitidina	pantoprazol	p
VM	10	10	1,0
Sepse	10	10	1,0
H.pylori	7	4	
Diálise	2	4	0,9
Corticóide	4	4	1,0
Óbito	4	3	0,18
Tempo entre internação e inicio protocolo	3	5	

Nove em dez dos pacientes de cada grupo apresentavam choque séptico e suas pressões arteriais médias foram mantidas acima de 60 mmHg com o uso de medicamentos vasoativos (tabela 4 e 5).

Tabela 4- Uso de medicamentos vasoativos, dosagem RNI (razão normatizada internacional), classificação de sedação de Ramsay, PAM = pressão arterial média, e valores do número de plaquetas (n/mm^3) no grupo ranitidina.

	DVA	RNI	Ramsay	PAM	Plaquetas
1.	COM	2	5	74	260. 000
2.	COM				
3.	COM		6	80	
4.	COM	1,68	5	76	84. 000
5.	COM	2,29	5	88	40. 000
6.	COM	1,24	3	90	410. 000
7.	COM	1,54	6	90	435. 000
8.	SEM	1,0	Glasgow 6	90	678. 000
9.	-----	1,45	6	80	369.000
10	COM	1,24	5	84	238. 000

Tabela 5- Uso de medicamentos vasoativos, dosagem RNI (razão normalizada internacional), classificação de sedação de Ramsay, PAM= pressão arterial média, e valores do número de plaquetas (n/mm³) no grupo pantoprazol.

	DVA	RNI	Ramsay	PAM	Plaquetas
1.	----			110	340 000
2.	COM	1,0	Glasgow 5	90	243 000
3.	COM	1,1	6	73	43 000
4.	COM	2,2	6	65	130 000
5.	COM	1,3	6	80	165 000
6.	COM	1,27	4	90	371 000
7.	COM	1,3	4	70	109 000
8.	COM	1,0	Glasgow 8	90	678 000
9.	COM	1,23	4	80	109 000
10.	COM	1,38	3	85	272000

Nenhum sangramento digestivo foi observado durante este estudo.

4.2- Endoscopias digestivas

Os resultados das endoscopias digestivas altas foram no grupo pantoprazol: esofagite em três casos, gastrite leve em dois casos, erosão gástrica em dois casos, úlcera duodenal em um caso e normal em um caso.

No grupo ranitidina: esofagite em um caso, esofagite e gastrite leve em um caso, gastrite leve em cinco casos e normal em três casos (tabelas 7 e 8).

4.3- *Helicobacter pylori*

Das 13 biópsias realizadas, coradas pela hematoxilina e eosina e Gimsa, oito no grupo ranitidina e cinco no grupo pantoprazol, identificou-se a presença do *H. pylori* em 11 pacientes sendo 7 no grupo ranitidina e 4 no grupo pantoprazol (tabela 6).

Tabela 6- Pesquisa de *H.pylori* nas biópsias gástricas. (NR=não realizada).

	Paciente	Medicação	<i>H pilory</i>
1	A.C.T.	ranitidina	NR
2	S.S.	pantoprazol	NR
3	A.C.A.	pantoprazol	NR
4	S.C.G.	pantoprazol	NR
5	J.V.S.	pantoprazol	NR
6	J.	ranitidina	NR
7	F.J.S.	pantoprazol	positiva
8	M.J.S.S.	ranitidina	positiva
9	E.S.C.	pantoprazol	negativa
10	H.A.	ranitidina	positva
11	R.B.S.	ranitidina	positiva
12	A.G.S.	pantoprazol	positiva
13	K.J.B.	ranitidina	positiva
14	A.M.	ranitidina	positiva
15	E.C.F.	ranitidina	positiva
16	E.C.F.	pantoprazol	positiva
17	S.S.P.	ranitidina	negativa
18	E.M.A.	pantoprazol	negativa
19	ML	ranitidina	positiva
20	M.A.P.	pantoprazol	positiva

Tabela 7- Porcentagem de tempo em que o pH ≥ 4 , resultado das biópsias do grupo, dias de utilização de ranitidina prévia e idade (em anos) grupo ranitidina.

		% tempo pH ≥ 4	Biópsia	Tempo Ranitidina	idade
1	ACT	7,5		5 dias	51
2	JS	10,1		----	23
3	MJSS	94,33	Gastrite crônica leve corpo/ atrofia moderada / / H.pylori +	7 dias	70
4	HA	67,03	Gastrite crônica com hipotrofia em mucosa tipo antro / H .pylori +	4 dias	70
5	RBS	83,96	Gastrite crônica leve com fibrose da lamina própria/ hipotrofia glandular em mucosa tipo antro piloro/ H. pylori +	Omeprazol há 1 dia	42
6	JB	3,33	Gastrite /H. pylori+	9 dias	17
7	AM	100	Atrofia moderada do corpo /metaplasia H.pylori +	4 dias	71
8	ECF	11,04	Gastrite crônica antro/corpo/H. pylori +	22 dias	24
9	SSP	33,54	Gastrite crônica leve antro/piloro e moderada em corpo/fundo H pylori -	46 dias	29
10	M.CA	51,91	Gastrite crônica moderada em mucosa tipo antro/piloro e gastrite crônica leve em mucosa tipo corpo/fundo/H pylori +, hipotrofia	8 dias	43

Tabela 8- Porcentagem de tempo em que o pH \geq 4, e resultado das biópsias do grupo, dias de utilização de ranitidina prévia e idade (em anos), no grupo pantoprazol.

		%tempo pH>4	Biópsia	Tempo de ranitidina	idade
1	SS	59,4		4 dias	49
2	ACA	58,7		35 dias	59
3	SCG	96,8		1 dose há 48h	43
4	JVS	89,6		Omeprazol VO 25 dias	48
5	FJS	98,97	Gastrite crônica focalmente ativa em mucosa do tipo antro/atípias celulares/H.pylori +	8 dias	71
6	ESC	86		20 dias	54
7	AGS	100	Gastrite crônica ativa moderada em mucosa antro pilórica e corpo fúndica.metaplasia intestinal /atrofia glandular leve antro/H. pylori +	Omeprazol há 1 dia	54
8	ECF	98,07	Gastrite crônica moderada em mucosa tipo antro/corpo/H.pylori +	30 dias	24
9	E.M.A.	46,49	Gastrite crônica leve inespecífica mucosa tipo antro/piloro, gastrite crônica erosiva leve, com agregado linfóide associado em mucosa tipo corpo/fundo.gastrite crônica leve com alterações regenerativas do epitélio em mucosa de tipo corpo/fundo H.pylori negativa	1ampola Omeprazol às 6 h	33
10	M.A.P.	81,62	Gastrite crônica leve com alteração de mucosa tipo antro/piloro, corpo/fundo agregado linfocitário localizado em segmento corpo/fundo H pylori+	Omeprazol 40 EV 12/12 3 dias	22

4.4- pHmetria gástrica ranitidina

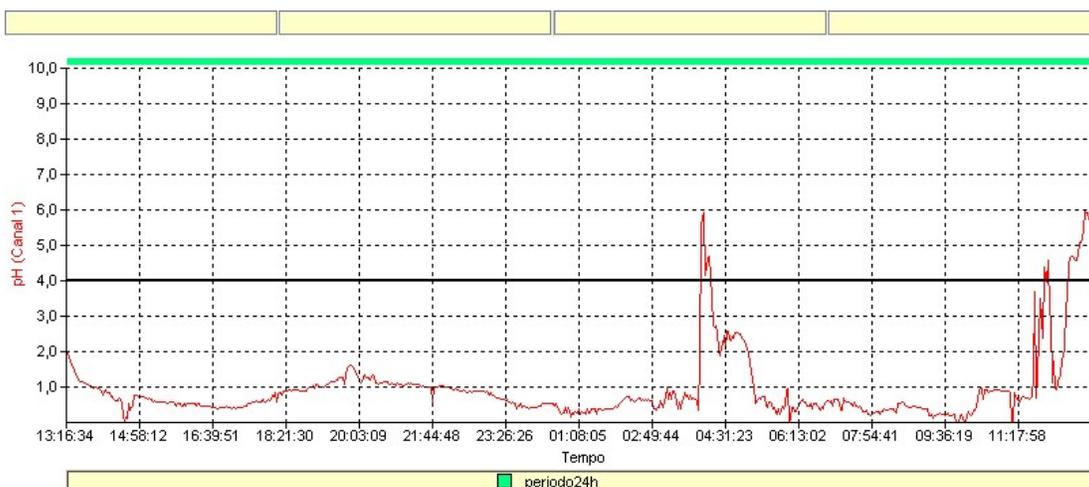


Figura 7- K.J.B. Paciente do grupo ranitidina (10h, 18h e 02h) Tempo de pH ≥ 4 = 6,44%

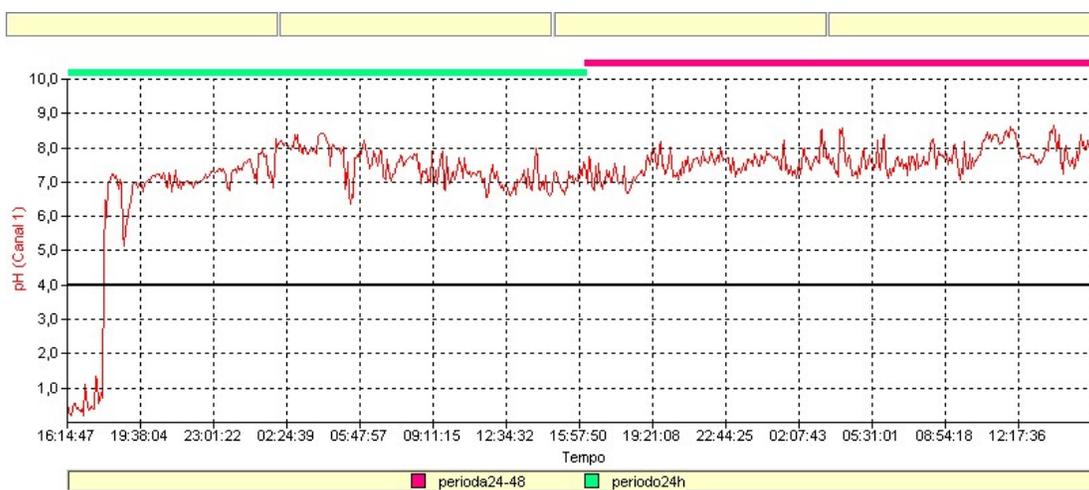


Figura 8- E.C.F Paciente do grupo pantoprazol (06h e 18h) Tempo de pH ≥ 4 = 98,08%

Em um dos pacientes do estudo (E.C.F.), inicialmente foi administrada ranitidina por 48 horas, que, posteriormente, foi substituída por pantoprazol administrado por um período adicional de 48 horas. Na análise da pHmetria observou-se que durante a fase em que houve administração da ranitidina, a porcentagem de tempo em que o pH esteve ≥ 4 foi de 11,04 %, porcentagem esta que aumentou para 98,07% do período de observação durante o emprego do pantoprazol, evidenciando e na fase de administração do pantoprazol, o tempo de pH ≥ 4 foi de 98,07%, demonstrando neste caso, que a ranitidina foi ineficaz em manter por tempo prolongado o pH acima de 4 (figuras 9 e 10).

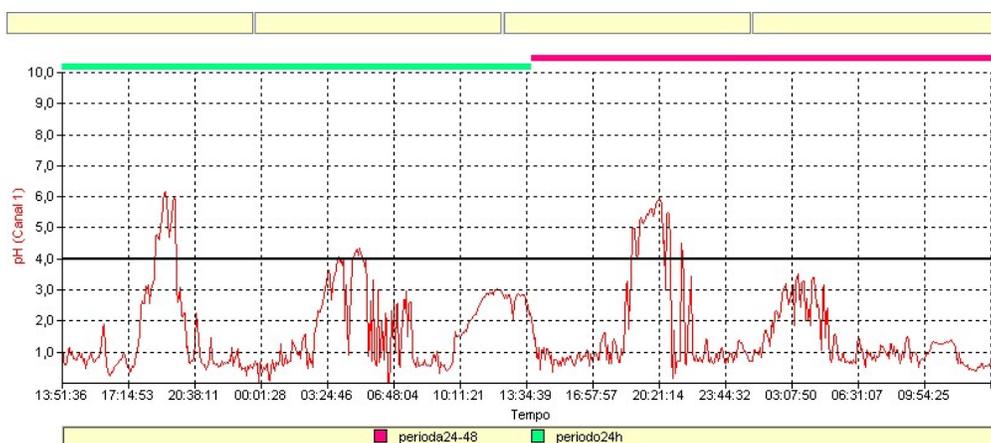


Figura 9- (E.C.F.) Ranitidina (dose: 50mg IV 8/8h) às (10h, 18h e 02h) Tempo de pH $\geq 4 = 11,04\%$.

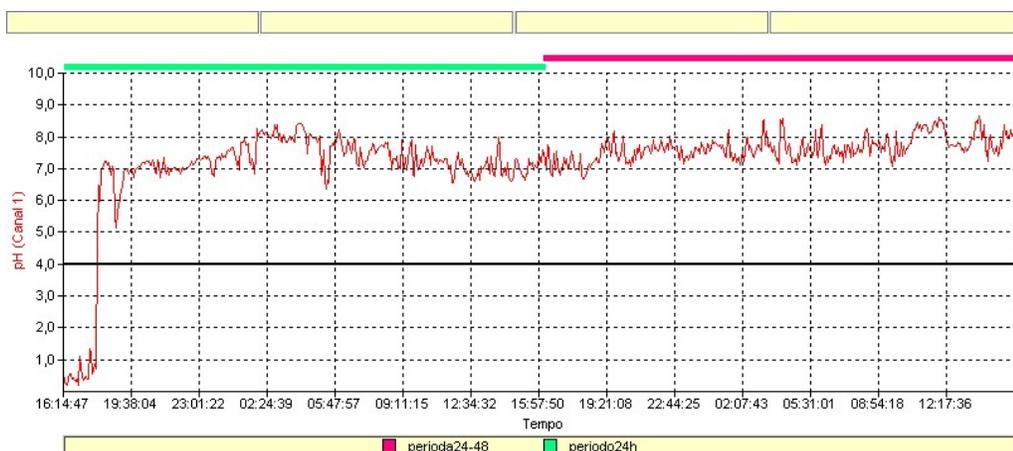


Figura 10- (E.C.F.). Pantoprazol (dose: 40mg IV 12/12h (06h e às 18h). Tempo de pH \geq 4 = 98,08%.

4.5- Resultados finais dos grupos

No grupo ranitidina o pH gástrico esteve \geq 4 por $46,27 \pm 38,21$ % do tempo de observação.

Nos pacientes do grupo pantoprazol a secreção gástrica permaneceu por $81,57 \pm 19,65\%$ com pH \geq 4 o que corresponde a 39 das 48 horas estudadas (tabela 8). Quando comparadas as porcentagens de tempo de pH \geq 4 do grupo ranitidina e pantoprazol, houve diferença estatisticamente significativa ($p=0,04$) (tabela 9).

Tabela 9- Porcentagem de tempo com pH \geq 4,0 para os dois grupos estudados durante o período de observação (48 horas).

	Ranitidina	Pantoprazol	p
	n=10	n=10	
	m \pm dp	m \pm dp	
Tempo de pH \geq 4 (%)	46,27 \pm 38,21	81,57 \pm 19,65	0,04

Quando analisados os dados dos subgrupos que apresentavam ou não atrofia gástrica, os seguintes resultados foram observados: no subgrupo da ranitidina sem atrofia gástrica o pH esteve ≥ 4 em apenas 15,97 % e em cinco casos com atrofia o pH esteve ≥ 4 em 79,44% do mesmo. No subgrupo do pantoprazol que foi submetido à biópsia da mucosa gástrica, quatro pacientes realizaram biópsia, 4 não apresentavam atrofia gástrica e o tempo de pH ≥ 4 for 81,17% .Em um pacientes com atrofia gástrica o pH permaneceu ≥ 4 em 100% do tempo estudado (tabela 10).

Tabela 10- Porcentagem de tempo com pH ≥ 4 em pacientes subdivididos de acordo com a presença ou não de atrofia gástrica na análise histopatológica do material obtido por biópsia.

	Ranitidina		Pantoprazol	
	n=10		n=10	
	Com atrofia	Sem atrofia	Com atrofia	Sem atrofia
	n=5	n=3	n=1	n=4
	94,3	3,33	100	98,97
	67,03	1,04		98,07
	83,96	33,54		46,49
	100			81,17
	51,91			
média	79,44	15,97	100	81,17

4.6- Sangramento digestivo

Nenhum sangramento gástrico clinicamente importante definido como hematemesa ou melena associado à queda $\geq 2,0$ g/dl de hemoglobina, queda na PAS em 20 mmHg, necessidade de transfusão de duas ou mais unidades de concentrado de hemácias, todos durante 24 horas, ou sangramento gástrico de tratamento cirúrgico foi observado durante o período de estudo. Além da observação clínica, a realização das endoscopias digestivas altas confirmou não ter havido nenhum sangramento ativo durante o período de estudo.

5- DISCUSSÃO



Embora a úlcera de estresse seja de alta incidência em pacientes críticos, sinais de sangramento gastrointestinal não são frequentemente evidentes (Zandstra & Stoutenbeek, 1994; Daley *et al.*, 2004).

A frequência de úlceras de estresse tem diminuído com taxas de 0,1% nos pacientes de baixo risco e 2,8% nos pacientes em ventilação mecânica (Cook *et al.*, 1994; Cook *et al.*, 1996; Raff *et al.*, 1997; Zandstra & Stoutenbeek, 1994; O'Keefe *et al.*, 1998; Pimentel *et al.*, 2000). Maury *et al.*, em 2005, descrevem que a hemorragia digestiva alta é uma complicação presente em menos de 1% dos pacientes internados na UTI ocorrendo preferencialmente em pacientes gravemente enfermos.

As causas responsáveis pela diminuição desta incidência nos anos recentes, todavia, não se encontram plenamente esclarecidas. Não se sabe se isto se deve ao uso de medicamentos para profilaxia, o que parece ter pouca contribuição (Cook *et al.*, 1994), ou pela melhora das condições hemodinâmicas e avanços nas manobras de reanimação, da oxigenação tissular prevenção da hipoperfusão da mucosa e da acidose e tratamento avançado da sepse assim como o surgimento de ventiladores mecânicos mais sofisticados aliados a estratégias “protetoras” de suporte ventilatório, novos antibióticos, e a introdução mais precoce da dieta enteral (Cook *et al.*, 1991(REFa); Morris *et al.*, 1991; ASHP, 1999; Beejay *et Wolfe*, 2000 Maclaren *et al.*, 2001; Goldstein *et al.*, 2002; Kantorova *et al.*, 2004).

Por estas razões, a relevância e a eficácia de medicamentos específicos são controversas (Offenstadt & Maury, 2008).

Investigadores têm identificado fatores de risco que justificariam o uso da profilaxia na prevenção do sangramento relacionado à úlcera de estresse em pacientes críticos. Apesar do estudo de Cook *et al.* (1994), o perfil exato dos pacientes que deveriam receber a profilaxia ainda não está definido.

A etiopatogênia da úlcera de estresse tem sido discutida nas últimas décadas. Até então, a acidez gástrica era considerada como a principal causa da lesão da mucosa. Várias investigações em diferentes populações de pacientes

críticos têm mostrado que apenas os pacientes com trauma de crânio ou pós-operatório de neurocirurgia são aqueles com consistente aumento de secreção ácida, como resultado de estimulação vagal. Em outras populações de pacientes críticos, a redução da produção de secreção ácida é em geral observada. Pacientes com suco gástrico alcalino não mostram uma reduzida incidência de sangramento gastrointestinal (SGI)(Bonazzi *et al.*, 1998; Zeltsman *et al.*, 1996).

Em 1992, Moore *et al.* descreveram que 1/3 dos pacientes internados em Unidades de Terapia Intensiva eram hiposecretoras. Alguns estudos têm ainda sugerido que o suco gástrico alcalino pode estar associado com aumento na incidência de sangramento digestivo (Fiddian-Green & Baker, 1991).

Stannard *et al.*, em 1988, descreveram que pacientes em ventilação mecânica, sob risco de desenvolver úlcera de estresse, apresentavam pH > 4 nas seis horas iniciais de análise do grupo, sem medicação antiácida. Eles sugerem que alguns pacientes em estado crítico de doença, principalmente idosos e aqueles com doenças subjacentes graves, podem ter o pH gástrico aumentado (>5) mesmo sem profilaxia medicamentosa por uma falência na função exócrina gástrica. Nessa ocasião foi dado início à discussão atual de que nestes pacientes o ideal seria tratar o choque e não administrar antiácidos.

Fatores de risco

A identificação dos pacientes que devem receber a profilaxia da úlcera de estresse é muito importante. Embora amplamente utilizada, nem todos os pacientes internados em UTIs necessitam da profilaxia (Pimentel *et al.*, 2000; Maton, 2005) .

Um número recente de estudos tem ajudado a identificar os pacientes com fatores de risco associados ao sangramento gastrointestinal por úlcera de estresse em pacientes internados (Martin *et al.*, 1992; COOK *et al.* 1991REFb; Cook *et al.*, 1994; Hatton *et al.*, 1996; Tryba & Cook, 1997; Devlin *et al.*, 1998; Lam *et al.*, 1999; Devlin *et al.*, 1999; ASHP 1999; Cook *et al.*, 1999).

Um grande estudo com 2.252 pacientes críticos identificou como fatores de risco independentes a utilização de ventilação mecânica por mais de 48 horas e a coagulopatia, definida como número de plaquetas menor que $50.000/\text{mm}^3$ ou TTPA maior que duas vezes o normal ou RNI maior que 1,5 (Cook *et al.*, 1994). Esses dois fatores estavam associados a um aumento no sangramento gastrointestinal clinicamente importante. O risco de ocorrer lesão da mucosa por estresse foi de 16 vezes maior no grupo da ventilação mecânica e 4 vezes maior no grupo com coagulopatia ($p < 0,001$ para ambos). Cook *et al.* (1994), demonstraram que na ausência de coagulopatia ou ventilação mecânica o risco de sangramento gastrointestinal é menor que 0,1% e que 60% dos pacientes em unidades de terapia intensiva encontram-se sob baixo risco de ulceração induzida por estresse. Entre os 847 pacientes com fatores de risco (VM e coagulopatia), 31 (3,7%), apresentaram sangramento gastrointestinal clinicamente importante. O risco desses sangramentos aumentou com a gravidade da doença, duração da ventilação mecânica e o tempo de internação na UTI. Quando nenhum desses dois fatores estava presente em 1.405 pacientes, o sangramento gastrointestinal, clinicamente importante, ocorreu em apenas 0,1 % dos mesmos. Os autores concluíram que a profilaxia deverá ser seguramente evitada nestes pacientes. Cook *et al.*, (1994) recomendam instituir a profilaxia apenas para pacientes internados em UTI com risco aumentado de sangramento digestivo, como aqueles sob ventilação mecânica prolongada, com hipotensão ou coagulopatia.

Outros fatores de risco, que não foram estatisticamente significativos, como risco independente foram: sepse, insuficiência hepática, insuficiência renal, o uso de dieta enteral e o uso de glicocorticóide. Pacientes com hipotensão arterial, no estudo de Cook *et al.*, em 1994, apresentaram significância estatística limítrofe ($p = 0,08$).

Outros estudos consideraram o tempo de internação na UTI maior que sete dias (Zandstra & Stoutenbeek, 1994), a presença de sangramento oculto por mais de 6 dias e o uso de corticóides (>250 mg/dia de hidrocortisona ou equivalente) também como fatores de risco para úlcera de estresse (Ben-Menachem *et al.*, 1994).

Como a maioria dos estudos exclui doença gastrointestinal subjacente, não se sabe se a presença de história prévia aumentaria o risco induzido pelo estresse. Outros estudos ainda consideraram como fatores de risco para úlcera de estresse os pacientes com hipotensão, choque, queimaduras (Czaja *et al.*, 1974) e em pós-operatório (Martin *et al.*, 1994), e, ainda, o trauma múltiplo, o trauma crânio-encefálico (Burgess *et al.*, 1995), os pacientes com áreas queimadas extensas, os com diagnóstico de sepse, ou recebendo altas doses de corticóide por mais de 48 horas (Schuster, 1993) ou anti-inflamatórios não hormonais. Outros dois fatores de risco, ISS (Injury Severity Score) >16 e trauma raquimedular, também foram relacionados à úlcera de estresse (Simons *et al.*, 1995). Porém Devlin *et al.*, (1999), identificaram que pacientes com trauma, sem um risco maior de sangramento gastrointestinal clinicamente importante, são considerados relativamente de baixo risco.

Em 2001 (REF a), Cook *et al.*, observaram que em pacientes sob ventilação mecânica, a presença de insuficiência renal é um fator de risco independente para ocorrência de sangramento GI clinicamente importante.

Em outro estudo, Pimentel *et al.*, (2004) observaram que de 12 pacientes que sangraram, quatro (30%) encontravam-se em pós-operatório de aneurisma da aorta abdominal concluindo que este grupo também era de risco para desenvolver a úlcera de estresse.

As medicações utilizadas em pacientes de terapia intensiva podem ter efeitos deletérios na função gastrointestinal, especialmente quando associadas aos efeitos da ventilação mecânica. Os agentes que podem contribuir para complicações incluem os vasopressores e antibióticos (Ritz *et al.*, 2000; Mutlu *et al.*, 2001).

Ainda não está claro se a ventilação mecânica contribui para a etiopatogenia do sangramento gastrointestinal (SGI) ou se é simplesmente um marcador de gravidade de doenças críticas. Pacientes em ventilação mecânica desenvolvem sangramento clinicamente importante nas primeiras duas semanas de internação na UTI (Cook *et al.*, 1999).

Dentre os vários mecanismos sugeridos para explicar como a ventilação mecânica afeta desfavoravelmente o trato gastrointestinal, a hipoperfusão esplâncnica parece ser o mais importante (Tryba & Cook, 1997). A lesão da mucosa relacionada à ventilação mecânica pode ser observada endoscopicamente, de forma assintomática em 74-100% dos pacientes com evidência clínica de sangramento em 5-25% e com sangramento clinicamente evidente em 3-4% (Mutlu *et al.*, 2001). O uso da pressão expiratória final positiva (PEEP) em altos níveis leva à diminuição do retorno venoso, com consequente queda do débito cardíaco e hipotensão, principalmente, nos pacientes hipovolêmicos e com vasoconstricção, como por exemplo, durante o uso de opiáceos. O uso da ventilação mecânica associada à PEEP leva ao aumento da atividade do eixo renina-angiotensina-aldosterona e ao aumento das catecolaminas plasmáticas por causa da ativação simpática (Love *et al.*, 1995).

A prevenção do sangramento gastrointestinal alto, relacionado ao estresse como o uso de medicamentos para prevenir a lesão da mucosa relacionada ao estresse, acrescidas de medidas gerais de suporte, tem sido adotado como rotina nas Unidades de Terapia Intensiva (Spirit & Stanley, 2006).

Num estudo prospectivo com 7.000 pacientes de terapia intensiva em um hospital terciário, de 1988 a 1995, observou-se que 59,9% dos pacientes receberam profilaxia medicamentosa para úlcera de estresse (Pimentel *et al.*, 2000).

Os estudos publicados que se referem à profilaxia da úlcera de estresse utilizaram diversas metodologias, e alguns deles receberam críticas por considerar sangramento na sonda nasogástrica, ou sangue oculto nas fezes como decorrente da úlcera de estresse. O SGI pode variar desde sangramento oculto até hemorragias macroscópicas e clinicamente relevantes. Os sangramentos menores ou os evidentes incluem hematêmese, vômitos em “borra de café”, melena ou hematoquezia (Cook *et al.*, 1994; Smythe & Zarowitz, 1994; Beejay & Wolfe, 2000). Estes poderiam ser atribuídos a traumas das sondas, esofagite, tumores ou outras patologias.

Embora o sangramento evidente necessite de acompanhamento clínico, este em geral é benigno e não requer intervenções terapêuticas maiores. Diferentemente dos pacientes com sangramento evidente, aqueles com sangramento clinicamente importante, tipicamente requerem ressuscitação agressiva e transfusão de sangue, assim como avaliação endoscópica (Stollman & Metz, 2005).

Assim como a definição de SGI difere em diversos trabalhos, muitos autores consideram apenas aquele “cl clinicamente importante”. Entretanto esta definição não é suficiente, e, por isso, nem todos os casos tiveram confirmação. Nos dois grandes estudos canadenses (Cook *et al.*, 1994; Cook *et al.*, 1998) a fonte do sangramento não foi identificada em um terço e metade dos pacientes. Esses dados sugerem a necessidade da realização da endoscopia digestiva alta (Offenstadt & Maury, 2008). No presente estudo realizando-se endoscopia digestiva alta antes e após a realização da pHmetria, pôde-se analisar melhor o que ocorria, inclusive correlacionar com a biópsia e reavaliação endoscópica para confirmação de sangramento digestivo.

É importante notar que a ocorrência do sangramento clinicamente importante é o evento final de escolha quando se avalia a eficácia clínica de vários regimes de profilaxia da úlcera de estresse. Os estudos de profilaxia de úlcera de estresse, que usaram sangramento evidente ou evidência endoscópica de ulceração por estresse, como resultados principais, tenderam a superestimar a eficácia de qualquer regime de profilaxia de úlcera de estresse (ASHP, 1999; Smythe & Zarowitz, 1994).

Lewis *et al.*, (2000) em estudo retrospectivo concluíram que os pacientes que apresentam sangramento durante a internação na UTI têm pior evolução quando comparados com os pacientes que internaram com sangramento, sem considerar a etiologia. A mortalidade foi de 42% naqueles que desenvolveram sangramento na internação, e de 5% naqueles que tinham sangramento prévio ($p < 0,0001$). A morte nesses pacientes é decorrente a seps

e/ou falência de múltiplos órgãos e sistemas (FMOS) e provavelmente relacionada à hipoperfusão do intestino e translocação bacteriana (Tryba e Cook, 1997).

Cook *et al.*, (2001-REF b), também identificaram que quando o sangramento ocorria nas primeiras 3 semanas de internação na UTI, houve uma tendência em diminuir os riscos de morte nos pacientes que sangraram comparados com aqueles que não apresentaram sangramento. Quando o sangramento ocorria 4 semanas ou mais após a internação na UTI, o risco de morte foi significativamente maior nos pacientes que sangraram comparativamente com aqueles que não tiveram sangramento. Este achado interessante segundo os autores, pode refletir a gravidade do sangramento devido à gastropatia isquêmica que é considerada comumente uma manifestação da falência de múltiplos órgãos.

Embora a úlcera relacionada ao estresse seja um sinal reconhecível do estado de baixa perfusão, a profilaxia com ranitidina ou sucralfato não mostrou alterar o tempo de internação na UTI, o tempo de entubação e a sobrevivência (Cook *et al.*; 1998 REF a).

As medicações usadas para prevenir o SGI clinicamente importante exercem seu efeito farmacológico por meio de um dos mecanismos: inibição da secreção ácida gástrica, neutralização da secreção ácida gástrica ou por mecanismos de proteção que não estão relacionados à secreção ácida ou neutralização (ASHP, 1999; Smythe & Zarowitz, 1994). Existem várias opções de medicamentos incluindo antiácidos, sucralfato, antagonistas dos receptores H₂ e mais recentemente os inibidores da bomba de prótons. Apesar de inúmeros estudos randomizados, controlados e metanálises comparando esses agentes, a medicação ideal e o intervalo entre as doses ainda não estão claramente definidos (Tryba, 1999).

Embora uma pesquisa americana mostre que 2/3 dos médicos preferam os antagonistas dos receptores H₂ para a profilaxia, o regime terapêutico ideal ainda é motivo de discussões (ASHP, 1999, Erstad *et al.*, 1999). Isto se deve às

diferenças nos métodos utilizados nos estudos, á não randomização das investigações e às diferenças na definição de evento final dos trabalhos.

Em um estudo multicêntrico realizado por Cook *et al.* (1998,REF a), envolvendo 1.200 pacientes críticos em ventilação mecânica, concluiu-se que aqueles que receberam ranitidina tiveram taxas de sangramento menores que os do grupo que receberam sucralfato, porém sem diferença na mortalidade (risco relativo, 0,44; 95% = 0,21 – 0,92; p = 0,02).

Atualmente, a ranitidina é a medicação mais utilizada em nosso meio (Kowalsky *et al.*, 1991). Cook *et al.*, em 1996, mostraram que os antagonistas dos receptores H2 são mais eficazes que o placebo nesta condição clínica e observaram diminuição significativa nos sangramentos pequenos, mas nenhum efeito nos sangramentos clinicamente importantes e na mortalidade.

Além disso, têm sido descritos vários efeitos colaterais associados à ranitidina (Gafter *et al.*, 1989; Spychal & Wickman, 1985), assim como a falência de sua ação tem sido atribuída à rápida ocorrência de tolerância (Hurlimann *et al.*, 1994; Ley *et al.*, 2005). Os antagonistas dos receptores H2 não suprimem a acidez gástrica completamente, têm o potencial de desenvolver tolerância, apresentam diversos efeitos colaterais, não sendo, portanto, ideais para a profilaxia da úlcera de estresse (Spirt, 2004).

Antagonistas dos receptores H2

Mecanismos de ação

Os antagonistas dos receptores H2 diminuem a produção gástrica de ácido por se ligarem de forma competitiva com os receptores H2 nas células parietais do estômago (Feldman & Burton, 1990). A atividade péptica é também reduzida devido à diminuição da secreção de pepsinogênio e elevação do pH gástrico. Diferentemente do sucralfato, os antagonistas dos receptores H2 podem ser administrados por via parenteral e não necessitam inserção de sonda nasogástrica. Os antagonistas H2 quando administrados de forma contínua,

mostram-se mais eficazes para o controle do pH gástrico, do que quando comparado com a infusão em bolo e sendo também demonstrado ser menos oneroso (Ballesteros *et al.*, 1990). Este fato foi confirmado no presente estudo em que a utilização em bolo não manteve o pH ≥ 4 , estando de acordo com publicações prévias (Fennerty, 2002).

A cimetidina administrada por infusão intravenosa contínua era a única medicação aprovada pelo FDA (Food and Drug Administration) para a profilaxia da úlcera de estresse (Metz, 2005). Isto se deveu aos resultados comparando-a com placebo em que a incidência de sangramento gastrointestinal foi de 14% com a medicação e 33 % com o placebo ($p=0,0001$)(Martin *et al.*, 1993).

Ranitidina

A dose recomendada de ranitidina é de 50mg intravenoso, em bolo intermitente, de 6/6 ou 8/8 horas, ou em infusão contínua (0,25mg /Kg /hora) (bula da medicação). Todos os antagonistas dos receptores H2 têm meias-vidas curtas e por isso devem ser administrados em várias doses ao dia. Eles são de eliminação renal e a dose deve ser corrigida na insuficiência renal, o que pode contribuir para minimizar os efeitos colaterais (Koch *et al.*, 1997).

Em 1991, Santucci *et al* randomizaram 18 pacientes de terapia intensiva sob risco de desenvolverem úlcera de estresse para receber ranitidina intravenosa em infusão contínua. Os resultados mostraram que apesar de doses totais diárias similares, a infusão contínua foi muito mais eficaz em manter o pH gástrico acima de 6 do que a administração em bolo ($6,3 \pm 0,6$ vs $4,5 \pm 0,5$; $p<0,001$). Porém, a relevância desta prática não é conhecida (Baghaie *et al.*, 1995). Não há estudos que demonstraram maior segurança, efetividade na profilaxia da úlcera de estresse, ou uma taxa de ressangramento menor entre a infusão em bolo ou contínua (ASHP, 1999; Erstad, 1999; Stollman & Metz, 2005, Geus *et al.*, 1993).

Efeitos colaterais dos antagonistas dos receptores H₂

Efeitos colaterais são relativamente raros em pacientes recebendo antagonistas dos receptores H₂. São em geral limitados ao trato gastrointestinal como, por exemplo, a diarreia e aos efeitos no sistema nervoso central, em geral, cefaléia, tontura e fadiga (Feldman & Burton, 1990). A incidência de efeitos colaterais aumenta em pacientes com múltiplas disfunções orgânicas como, hepática e renal e com a idade avançada.

Efeitos hematológicos: enquanto a trombocitopenia é comumente atribuída aos antagonistas dos receptores H₂ na prática na UTI, é importante citar que o número de trabalhos publicados investigando a relação entre a trombocitopenia e o uso dos antagonistas dos receptores H₂ são poucos. Ademais, as razões para trombocitopenia nos pacientes críticos são inúmeras como, por exemplo, a sepse e usualmente não a medicações (Wazny & Ariano, 2000).

Além disso, a trombocitopenia relacionada à terapia com os antagonistas dos receptores H₂ desenvolve-se por um mecanismo imunológico e por isto deve-se esperar que ela ocorra após quatro a sete dias de uso da medicação. Não há evidência se há necessidade de se evitar o uso dos antagonistas dos receptores H₂ em pacientes que já sejam trombocitopênicos (Wazny & Ariano, 2000).

Efeitos cronotrópicos negativos, e até assistolia, têm sido relatados quando os antagonistas dos receptores H₂ são administrados em bolo.

Confusão e alucinação têm sido reações observadas com o uso de todos os antagonistas dos receptores H₂ quando em níveis plasmáticos encontram-se elevados (Catalano *et al.*, 1996; Cantú & Korek, 1991). Pacientes que estão sob risco elevado de apresentar esses efeitos colaterais são aqueles com quebra da barreira hematoencefálica, como os idosos, ou com insuficiência renal ou hepática. Porém, o diagnóstico diferencial é difícil, principalmente nos pacientes comatosos.

Efeitos broncopulmonares

A estimulação dos receptores H2, localizados na árvore brônquica, media a broncodilatação. Então, em condições patológicas, como níveis elevados de histamina no plasma, em pacientes com doença pulmonar obstrutiva, o bloqueio dos receptores H2 pode resultar na prevalência dos receptores H1, broncoconstrictores (Tryba,1989).

Tolerância

Os antagonistas dos receptores H2 são largamente utilizados e têm se tornado os agentes farmacológicos de escolha (Cook *et al.*, 1998 (REF a); Erstad *et al.*, 1999) apesar dos estudos mostrando rápido desenvolvimento de tolerância (Merki *et al.*, 1993) e a necessidade de doses mais freqüentes (Metz *et al.*, 1993).

Uma recente pesquisa mostrou que os antagonistas dos receptores H2 são usados mais frequentemente que o sucralfate para a profilaxia da úlcera de estresse em UTI. Entretanto a maior razão para esta preferência é a disponibilidade da via de administração (intravenosa) do fármaco, mais do que sua eficácia (Daley *et al.*,2004).

O fenômeno da tolerância com o uso da ranitidina já foi inúmeras vezes descritos na literatura. Ele justifica a manutenção da acidez gástrica durante o estudo dos pacientes que receberam esta medicação.

O desenvolvimento da tolerância é de suma importância no pacientes que recebem antagonistas dos receptores H2. A supressão ácida em geral é mantida por menos de 72 horas por causa da tolerância, um fato que traz grande preocupação em relação ao seu uso crônico (Merki & Wilder-Smith,1994).

Dessa maneira reforçamos a necessidade de se rediscutir a utilização da ranitidina por períodos maiores que 72 horas, como tem sido a prática clínica atualmente.

Em voluntários com antecedentes de úlcera duodenal, após a infusão de ranitidina (50 mg de 8/8 horas ou 75 mg de 12/ 12 horas), o pH gástrico aumentou para 7, porém, após seis a sete horas da infusão de 50 mg, o pH caiu abaixo de 4,0 (Ballesteros *et al.*,1990).

Merki & Wilder-Smith (1994) também usaram altas doses (> 600 mg / 24h) de ranitidina, após a utilização de nove dias da mesma medicação por via oral, e verificaram a mesma tolerância, sendo que o tempo em que o pH ficou acima de 4 foi de apenas 20% durante a noite e 53% durante a manhã. Encontraram tolerância associada à ranitidina desenvolvida em 72 horas. Também, o efeito não foi melhor apesar de doses maiores que 500 mg/24 horas. A tolerância dos antagonistas dos receptores H₂ pode comprometer a eficácia da supressão ácida. Hurlimann *et al.* em 1994, descreveram a queda na inibição ácida pela ranitidina do segundo ao sétimo dia de uso, em voluntários sadios, sendo que o declínio na atividade anti-secretória foi mais pronunciada durante o dia do que à noite.

Em um estudo duplo-cego, Netzer *et al.* (1999), compararam os efeitos ácido – inibitórios do omeprazol (80 mg inicial + 8 mg/h) com a ranitidina (50 mg + 0,25 mg/kg/h) em voluntários sadios. Identificaram que o efeito de tolerância da ranitidina levou à rápida perda da atividade anti-secretória nos dias 2 e 3, sendo inapropriada para situações nas quais a elevação do pH intragástrico seja essencial. A causa dessa tolerância ainda não está estabelecida. Talvez uma regulação nos receptores alternativos nas células parietais, como receptores da acetilcolina e gastrina. E quanto mais alta a dose, maior a tolerância (Netzer *et al.*, 1999).

Lachman & Howden (2000), investigando o fenômeno de tolerância da ranitidina estudaram 28 voluntários que receberam 150 mg da medicação quatro vezes ao dia por cinco dias, sendo realizada a pHmetria antes da medicação no primeiro e quinto dia. Houve uma redução estatisticamente significativa no efeito anti-secretório durante os cinco dias de administração contínua, que não pôde ser explicada pela alteração da farmacocinética. Esta é mais uma evidência do

desenvolvimento de tolerância farmacológica a um antagonista dos receptores H2 com poucos dias de uso contínuo. Fackler *et al*, (2002) também observaram que em voluntários sadios e portadores de refluxo gastroesofágico, quando associados antagonistas dos receptores H2 e IBP, só houve aumento no pH, quando as medicações eram introduzidas no começo do tratamento. Aqueles que já estavam recebendo antagonistas dos receptores H2 há uma semana não tiveram alteração, provando seu efeito de tolerância (Fackler *et al.*, 2002).

Ley *et al*, (2005) analisaram 32 voluntários que receberam por 10 dias ranitidina por via oral (VO) (300mg), e, posteriormente, foram randomizados para receber ranitidina ou pantoprazol (n=16 em cada grupo), ambos por via intravenosa, por 72 horas. Após um dia com pantoprazol IV, o pH gástrico elevou-se em 241% (1,45 para 3,50) e em 157% no grupo ranitidina IV (1,5 para 2,35) (p<0,05). A taquifilaxia ocorreu em todos os pacientes que receberam ranitidina via oral, e o pantoprazol se mostrou mais efetivo para elevar o pH (p<0,05).

Em nosso estudo não foi realizada dosagem do nível sérico de ranitidina, pois na própria bula do medicamento (ZANTAC™ - GLAXO) há referência de “*blood levels bear no consistent relationship to dose or degree of acid inhibition*” (Mancano & Boullata, 1994).

A. Inibidores da bomba de prótons

Nos Estados Unidos o primeiro IBP para uso via oral foi o omeprazol, introduzido em 1989, e o segundo foi o lansoprazol, em 1994. O controle do pH gástrico obtido com o omeprazol, tanto em infusão intravenosa contínua, como intermitente (com intervalo de 6 horas) é superior ao obtido com a ranitidina (Fennerty, 2002).

O pantoprazol foi recentemente o primeiro IBP aprovado por via intravenosa nos Estados Unidos (Jungnickel, 2000), porém, já utilizado amplamente na Europa. As indicações iniciais tendem a se expandir assim que se

prove seu valor nas Unidades de Terapia Intensiva e se acumulem evidências sobre sua eficácia, segurança, compatibilidade com outras medicações e relação custo-benefício favorável (Abraham, 2002; Jung et MacLaren, 2002). Comparado com os antagonistas dos receptores H₂, a maior habilidade dos IBP em manter o pH gástrico alto se deve à sua ligação irreversível à bomba de prótons, o que leva à inativação enzimática. Além disso, a taquifilaxia que ocorre com os antagonistas dos receptores H₂ não ocorre com os IBP (Merki et Wilder-smith, 1994; Metz, 2005).

Mecanismos de ação do Pantoprazol

A estrutura química do pantoprazol, assim como de todos os IBP, é baseada no anel benzimidazólico, sendo considerada uma pró-droga que deve ser ativada em meio ácido. Após a sua administração, ele se difunde nas células parietais gástricas através da membrana basal (Trepanier, 2000).

Não há experiência com esta formulação na profilaxia da úlcera estresse (Marino, 2007). Porém, estudos recentes têm indicado benefícios do uso do pantoprazol na lesão da mucosa gástrica relacionada ao estresse (Phillips *et al.*, 1996; Levy *et al.*, 1997; Lasky, Metzler, Phillips, 1998; Morris *et al.*, 2002).

Farmacocinética farmacodinâmica

O pantoprazol tem alta biodisponibilidade (77%), além de alto grau de ligação com as proteínas plasmáticas (98%) (Jungnickel, 2000). A meia vida de eliminação é de uma hora, semelhante a dos outros IBP, após uma dose de 40 mg (Poole, 2001).

O pantoprazol tem interação mínima com o citocromo p-450, com alimentos e não tem metabólitos ativos. A baixa interação com outras medicações é um dado importante quando se trata de pacientes internados em unidades de

terapia intensiva uma vez que os mesmos em geral recebem um número grande de medicações. Como os outros IBP, o pantoprazol é quimicamente ativado no organismo e rapidamente acumulado no meio ácido dos canalículos das células da membrana da célula parietal. Eles agem inibindo seletivamente a enzima H^+/K^+ ATPase nos canalículos secretores das células parietais estimuladas. Assim como os outros IBP, o pantoprazol inibe a ATPase apenas quando a secreção ácida está ocorrendo. Os IBP produzem inibição mais potente e duradoura do ácido gástrico do que os antagonistas dos receptores H₂ (Steinberg, 2002).

O uso dos inibidores da bomba de prótons tem aumentado com a finalidade de suprimir a secreção ácida sem o risco de ocorrer o efeito de tolerância dos antagonistas dos receptores H₂(Metz, 2000). Os inibidores da bomba de prótons são os agentes mais potentes disponíveis. A sua eficácia e baixa incidência de efeitos colaterais ou interações medicamentosas os tornam atrativos para a profilaxia da úlcera de estresse (Spirt, 2004).

Em geral, o pantoprazol é bem tolerado, sendo os efeitos colaterais mais comuns, a cefaléia, diarréia e dor abdominal. Ele não foi liberado para gestantes ou lactantes e para uso por períodos superiores a 16 semanas por falta de estudos. A dose é de 40 mg ao dia, intravenoso ou por via oral. Atualmente o pantoprazol intravenoso é aprovado pelo FDA para tratamento do refluxo gastroesofágico associado à história de esofagite erosiva, como alternativa à formulação oral quando os pacientes estão em jejum. É também indicado para o tratamento de condições hipersecretoras como a síndrome de Zollinger-Ellison ou outras doenças neoplásicas (Devlin, 2005 REF a). O omeprazol, de liberação imediata, administrado por via oral, foi recentemente aprovado pelo FDA, para prevenir sangramento relacionado ao estresse. A administração intragástrica dos IBP pode ser problemática porque seus agentes são inibidos pelo ácido. Grânulos entéricos revestidos de omeprazol e lansoprazol têm sido misturados com uma solução de bicarbonato de sódio a 8,4% e administrado por sonda nasogástrica (SNG) (Sharma *et al.*, 1999), mas este regime consome tempo de preparação e a sua biodisponibilidade é inconsistente (Pisegna, 2002). Por exemplo, deve se

aguardar 30 minutos para dissolução no bicarbonato de sódio quando o omeprazol é administrado por via nasogástrica (Lasky *et al.*, 1998). E com estas medicações: lansoprazol, *omeprazol simplified* e solução bicarbonatada de pantoprazol, a eficácia depende de vários fatores como quantidade de diluente, agitação, tempo de preparação, local onde é liberado, o diâmetro da sonda e a aderência à seringa (Pisegna, 2002).

O pantoprazol intravenoso é capaz de manter o pH gástrico perto da neutralidade e oferece maior biodisponibilidade em pacientes críticos quando comparado aos antagonistas dos receptores H₂. Os IBP mantêm a supressão do ácido nos pacientes em jejum internados na UTI. Os IBP tem a capacidade de elevar o pH gástrico acima de 4 e manter este pH por pelo menos 2 dias em pacientes críticos (Aris *et al.*, 2001, Morris *et al.*, 2002).

Kiilerich *et al.* (1995) estudaram o pH gástrico em 10 pacientes em remissão de úlcera duodenal e compararam regimes de omeprazol intravenoso contínuo (4 ou 8 mg/h após um bolo de 80 mg) com a ranitidina (0,25 mg/kg/h após um bolo de 50 mg). O pH foi monitorizado por 24 horas nos pacientes em jejum. Com as doses mais elevadas de omeprazol o pH se manteve ≥ 4 em todos os pacientes.

Somberg (2001) também observou que o pantoprazol intravenoso aumenta rapidamente o pH gástrico em pacientes na UTI e é capaz de mantê-lo elevado. Bair, Amstrong, Zhou (2001) ressaltam a facilidade da utilização do pantoprazol pela segurança e ausência de interações medicamentosas.

Com a disponibilidade dos IBP intravenosos é possível manter o pH gástrico ≥ 6 por 24 horas por dia de uso (Barkun *et al.*, 1999).

Ojiako *et al.* (2008) compararam o efeito da famotidina (um antagonista dos receptores H₂) ao do pantoprazol, ambos inicialmente por via parenteral e posteriormente por via enteral na prevenção da úlcera de estresse em pacientes críticos sob ventilação mecânica. Trata-se de uma avaliação retrospectiva em que

se identificou que o sangramento GI foi mais comum em pacientes recebendo pantoprazol do que nos que recebiam famotidina (3,2% vs 0,38%, $p= 0,03$). Porém o tempo de internação e a mortalidade não foram diferentes nos dois grupos.

A recomendação da *Surviving Sepsis Campaign* de 2004 considerou como nível de evidência A, que todos os pacientes sépticos e em choque séptico devam receber antagonistas dos receptores H2 (Dellinger *et al.*). Os autores justificaram que os antagonistas dos receptores H2 são mais eficazes que o sucralfato e são os agentes preferidos. Embora nenhum estudo tenha sido realizado especificamente em pacientes com sepse grave, os grandes estudos que confirmaram o benefício da profilaxia da úlcera de estresse em pacientes de UTI, incluíam um número significativo de pacientes sépticos (Borrero *et al.*, 1985; Bresalier *et al.*, 1987; Cook *et al.*, 1998 (REF a); Stothert *et al.*, 1980).

Diversos editoriais foram escritos questionando o nível de evidência atribuído a esta orientação (Depriest, 2004; Offenstadt & Maury, 2008). Dois grandes estudos randomizados com resultados claros, e com grupo controle seriam necessários para se considerar o nível de evidência A. Todavia, no que se referem à profilaxia da úlcera de estresse, esses trabalhos não existem. Das referências bibliográficas citadas no SSC, três são da década de 1980 e incluíam 358 pacientes sem grupo controle. E no estudo de 1998 que analisou 1200 pacientes, apenas 6% destes tinham diagnóstico de sepse, sendo que também não foi incluído um grupo controle.

A metanálise que suporta a profilaxia da úlcera de estresse é de 1991, em que se observou que o sangramento era reduzido com os antiácidos e antagonistas dos receptores H2 (Cook *et al.*, 1991, REF a). Por isso, o grau de evidência para recomendar a profilaxia da úlcera de estresse deveria ser C (Depriest, 2004). Em 2008, as novas diretrizes do SSC recomendam ainda o uso dos antagonistas dos receptores H2 (grau evidência 1A), ou inibidor da bomba de prótons (grau de evidência 1B), em pacientes com sepse grave para prevenção de sangramento gastrointestinal alto. Porém, reforçam que nenhum trabalho foi realizado especificamente em pacientes com sepse grave e sim que muitos

trabalhos realizados em UTI geral que confirmaram o benefício da profilaxia em reduzir os sangramentos GI altos em UTI envolviam 20%-25% dos pacientes com diagnóstico de sepse. Concluem então que este benefício deveria ser estendido para os pacientes com sepse. Confirmam, porém, que existem estudos que não mostraram benefício com a profilaxia da úlcera de estresse, e que aqueles estudos e metanálises que mostraram a redução de sangramento GI alto clinicamente importante, não mostraram alteração na mortalidade (Friedman *et al.*, 1982; Hastings *et al.*, 1978; Cook *et al.*, 1991(REF a); Cook *et al.*, 1999; Misra *et al.*, 2005; Offenstadt & Maury, 2008).

Também Zandstra & van der Voort (2004) questionam em editorial o SSC pelo grau de recomendação 1A concedido à profilaxia medicamentosa da úlcera de estresse.

Os autores do SSC respondem com correção dos trabalhos utilizados no consenso, que incluem estudos clínicos placebo-controlados e metanálises com controle placebo (Friedman *et al.*,1982; Hastings *et al.*,1978; Cook *et al.*, 1991(REF a); Cook *et al.*, 1998,REF a).

Vincent, em 2005, recomenda o *fast hug*, método mnemônico para rotinas diárias em pacientes sépticos. Um dos itens é a profilaxia da úlcera de estresse no qual descreve que é usado principalmente para pacientes com insuficiência respiratória e distúrbios de coagulação ou em uso de corticóides, ou ainda com história de úlcera gastroduodenal que estão sob risco aumentado de desenvolver sangramento gastrointestinal relacionado ao estresse.

Duas recentes metanálises para avaliar a eficácia da profilaxia da úlcera de estresse, incluindo estudos clínicos placebo-controlados, não mostraram efeito positivo do sucralfato ou ranitidina em pacientes de UTI (Messori *et al.*, 2000; Allen *et al.*, 2004). Os autores concluem que a profilaxia da úlcera de estresse com antagonistas dos receptores H2 ainda não está provada e que estes agentes poderiam contribuir com complicações sépticas (O'keefe *et al.*,1998; Messori *et al.*, 2000). Além disso, não há nenhuma

evidência, até o momento, que a utilização da profilaxia da úlcera de estresse tenha diminuído a mortalidade em pacientes críticos (Keroack *et al.*, 2006; Harty & Ancha,2006;COOK *et al*,1991) ou tempo de permanência na UTI com a utilização de antagonistas H2 (Kahn *et al.*,2006).

Penner, Brindley, Jacka (2005) questionam a profilaxia para úlcera de estresse em pacientes com entubação traqueal, dizendo que não há evidências publicadas na literatura atual e que os estudos são pequenos e de qualidades variáveis. Maury *et al* (2005), confirmam a diminuição da incidência do SGI nas UTIs nos últimos anos, e em seu estudo observaram sangramento clinicamente importante e confirmado por endoscopia digestiva alta em apenas 0,67% dos pacientes. E apesar de maior mortalidade no pacientes que apresentaram sangramento, nenhum óbito foi atribuído ao mesmo.

O presente trabalho foi realizado em pacientes com diagnóstico de sepse ou choque séptico e em ventilação mecânica por mais de 48 horas tendo sido conduzido para avaliar o efeito da ranitidina no pH intragástrico e a ocorrência de sangramento gastrointestinal.

A utilização da ranitidina no presente estudo deveu-se ao fato de que a cimetidina, o fármaco original desta classe, ter sido cada vez menos utilizada por causa da sua freqüente interação medicamentosa (Marino,2007). Além disso, a ranitidina é mais potente que a cimetidina, apresenta menos efeitos colaterais (Tryba & Cook, 1997) e é o antagonista dos receptores H2 mais utilizado nas UTIs do Brasil. Em recente metanálise a ranitidina foi o antagonista dos receptores H2 mais estudado (Messori *et al.*, 2000).

A dose utilizada no presente estudo foi de 50 mg com intervalo de 8 horas, de acordo com publicações recentes (Cook *et al*, 1998 (REF a); ERSTAD *et al*,1999; HANISCH *et al*, 1998; SCHUMOCK *et al*,1996) e conforme a prática atual na Unidade de Terapia intensiva do Hospital das Clínicas da Unicamp. As doses foram corrigidas de acordo com a função renal (Erstad *et al.*,1999; Hanisch *et al.*, 1998; Schumock *et al*,1996).

Na prática clínica os antagonistas dos receptores H₂ são utilizados de forma intermitente, e os estudos mostram, assim como pôde ser observado, a queda no pH abaixo de 4 após quatro a cinco horas de infusão de cada dose (Ostro *et al*, 1985).

O evento final considerado foi o resultado das endoscopias digestivas altas e a ocorrência de sangramento gastrointestinal clinicamente importante. O grupo comparado na presente investigação foi aquele formado por pacientes que receberam pantoprazol intravenoso, uma vez que a intenção de se realizar um estudo placebo-controlado não foi possível na prática clínica, pois todos os pacientes que eram admitidos na UTI, encaminhados das enfermarias ou do pronto socorro, já estavam em uso de alguma medicação para profilaxia da úlcera de estresse. O grupo pantoprazol foi medicado com doses baseadas naquelas utilizadas em estudos prévios com inibidores da bomba de prótons e na acidez demonstraram efeito supressor (aumento do pH) gástrica (Azevedo *et al*. 1999; Somberg *et al*;2001).

A variável analisada foi a porcentagem de tempo em que o pH gástrico manteve-se ≥ 4 durante um período de observação de 48 horas. No grupo ranitidina foi de $46,27 \pm 38,21$ %, o que corresponde a cerca de 22 horas das 48 horas de observação, ou seja, menos da metade do tempo estudado, concluindo-se então que esta medicação, na dose utilizada, não foi capaz de manter pH gástrico em níveis considerados adequados para a profilaxia da úlcera de estresse (tabela 9). Achados semelhantes já foram descritos na literatura, inclusive com a cimetidina, em pacientes críticos (Martindale, 2005).

Após a realização da endoscopia digestiva alta e das biópsias gástricas, que foram realizadas na grande curvatura, porção média do estômago, correspondente à transição do fundo-corpo, observou-se que alguns pacientes apresentavam atrofia/hipotrofia da mucosa gástrica. Após esta constatação, os pacientes de ambos os grupos (controle e estudo) foram subdivididos em: aqueles com atrofia e aqueles sem atrofia gástrica.

Uma justificativa para a manutenção do pH acima de 4 em alguns pacientes recebendo ranitidina seria a atrofia e/ou hipotrofia gástrica e não a ação medicamentosa. De fato, esta confirmação só foi possível após análise dos achados das biópsias gástricas.

O grupo do pantoprazol permaneceu por $81,57 \pm 19,65\%$ do tempo de observação com pH gástrico ≥ 4 , o que correspondeu a cerca de 39 horas das 48 horas observadas (tabela 9). Quando comparadas as porcentagens de tempo de pH ≥ 4 do grupo ranitidina ($46,27 \pm 38,21$) e pantoprazol, uma diferença estatisticamente significativa pôde ser constatada ($p = 0,04$).

No subgrupo de pacientes que receberam pantoprazol e que foram submetidos á biópsias ($n=5$), quatro não apresentavam atrofia gástrica e o tempo de pH ≥ 4 for 81, 17% . No paciente com atrofia gástrica durante 100% do tempo estudado o pH permaneceu ≥ 4 (tabela 10).

Em um dos pacientes do estudo, houve a administração da ranitidina por 48 horas e posteriormente a administração de pantoprazol por mais 48 horas. Na análise da pHmetria foi constatado que na fase em que se administrou a ranitidina, a porcentagem de tempo em que o pH gástrico esteve ≥ 4 foi de 11,04 e na fase de administração do pantoprazol, o tempo de pH ≥ 4 foi de 98,07%, demonstrando neste caso, que a ranitidina foi ineficaz em manter o pH gástrico ≥ 4 e teria sido ineficaz para realizar a profilaxia da úlcera de estresse (figura 9 e 10).

Os inibidores da bomba de prótons são atualmente considerados de escolha para inibir a produção de ácido, mas ainda não foram avaliados em estudos utilizando a endoscopia digestiva alta (Offenstadt & Maury, 2008).

Porém, apesar da falta de estudos comprovando sua eficácia para na profilaxia do sangramento por úlcera de estresse (Devlin, 2005 REFc) e de sua utilidade em pacientes críticos (Conrad et al., 2005) o uso dos IBPs tem aumentando.

Os estudos comparando a eficácia de diferentes dosagens e vias de administração dos inibidores da bomba de prótons nos pacientes críticos sob risco de desenvolverem úlcera de estresse são limitados. Os IBP intravenosos têm relação custo benefício comprovada quando se quer prevenir recorrência de sangramento de úlcera péptica, porém a terapia oral ou intravenosa para prevenir a úlcera de estresse não foi estabelecida no ambiente de terapia intensiva (Devlin, 2005, REF a).

Foi descrito por Morgan (2002) que o pantoprazol intravenoso na dose única de 40 mg leva ao mesmo grau de supressão ácida do que 80 mg intravenoso em regime de bolo ou por infusão contínua. Em 2006, Shibli *et al.*, estudaram retrospectivamente 158 pacientes e observaram que todos aqueles internados na UTI receberam profilaxia medicamentosa para úlcera de estresse (80 pacientes receberam o IBP e 78 foram medicados com antagonistas dos receptores H2). A incidência de sangramento por úlcera de estresse foi de 2,5% no grupo IBP e 5,12% no grupo dos antagonistas dos receptores H2 ($p=0,02$). Nenhum óbito entre os pacientes foi atribuído ao sangramento.

As avaliações iniciais do pantoprazol intravenoso demonstraram a mesma relação dose/ pH gástrico antes descrito para o omeprazol (Brunner *et al.*, 1996). Então, Brunner *et al.* relataram que apenas dose inicial de 80 mg, seguida de infusão contínua de 8 mg/hora é capaz de manter o pH gástrico acima de 6 (1996).

No entanto, ainda há a necessidade de maiores estudos para se avaliar a custo-benefício dessa estratégia terapêutica (Harty & Ancha, 2006). Apesar de ser utilizada em algumas UTIs para a profilaxia da úlcera de estresse, não existem estudos mostrando a superioridade dos IBP em relação aos antagonistas dos receptores H2 na prevenção do SGI (Kahn *et al.*, 2006). A relação custo/benefício tem sido considerada a mais importante questão. Entretanto, antes desta questão ser resolvida, as dosagens mais efetivas dos vários agentes para a profilaxia devem ser mais bem estabelecidas (Tryba, 1989).

Phillips *et al.* (1996) avaliaram a eficácia da SOS (*simplified omeprazol suspension*), que consiste em cápsulas de liberação lenta adicionada a bicarbonato de sódio 8,4%, em 75 pacientes em pacientes críticos sob ventilação mecânica. A SOS foi administrada na dose inicial de 40mg, e repetida a cada 6 ou 8 horas, e depois seguido de 20mg por dia. Os resultados mostraram média de pH de $6,8 \pm 0,6$. Utilizando a mesma posologia, Lasky *et al.*, 1998, avaliou o omeprazol enteral em 60 pacientes com diagnóstico de trauma e em ventilação mecânica. Eles encontraram resultados semelhantes em relação ao pH ($6,7 \pm 0,8$). Recentemente foi publicado um estudo que mostrou um controle maior do pH gástrico com o SLS (*simplified lansoprazol solution*), na dose de 30 mg por via nasogástrica, do que com pantoprazol na dose de 40 mg administrado por via intravenosa (Taubel *et al.*, 2001). Conseqüentemente, essas preparações improvisadas de IBP em suspensão (SOS e SLS) demonstraram eficácia na elevação do pH acima de 6 em pacientes graves.

Em 2005, Conrad *et al.*, compararam omeprazol suspensão (40mg) diluído em bicarbonato de sódio, por via oral com a cimetidina intravenosa para a profilaxia da úlcera de estresse e observaram taxas iguais de SGI nos 2 dois grupos. Também relataram maior elevação do pH gástrico com o omeprazol do que com a cimetidina. O evento final desse estudo não considerou sangramento clinicamente significativo, mas sim a evidência de sangramento (sangue vivo que não clareia após lavagem com salina, presença de material tipo “borra de café” com sangue oculto por dias consecutivos). Os autores fazem as críticas aos trabalhos anteriores que incluem todos os sangramentos externos (definidos como hematêmese, aspirado de secreção com sangue na sonda nasogástrica, melena ou enterorragia), nos quais podem ser incluídos os referentes ao trauma das sondas ou sangramentos banais. Ainda na discussão os autores relatam que os estudos randomizados realizados para a profilaxia da úlcera de estresse não mostraram benefício da terapia em relação à mortalidade, o que parece estar relacionada com a natureza e extensão da doença, idade e intervenções terapêuticas.

Em 1997, Labenz *et al*, conduziram um estudo prospectivo, randomizado e controlado, do pH intragástrico, por 24 horas em um grupo que recebeu ranitidina (50mg intravenoso em bolo seguido de 0,25 mg/kg/hora) comparando com outro grupo que recebeu omeprazol intravenoso (80mg iniciais seguido de 8 mg/hora) em pacientes com úlcera gástrica ou duodenal. No grupo de úlcera gástrica a média do pH foi de 5,59 com a ranitidina e 6,8 com omeprazol. Pacientes recebendo omeprazol atingiram o pH de 6,0 mais rapidamente do que aqueles recebendo ranitidina (36 minutos contra 60 minutos). Além disso, houve uma significativa diminuição da eficácia da ranitidina a partir de 12 horas do período monitorado, o que os autores atribuíram à tolerância.

Levy *et al*, em 1997, avaliaram prospectivamente 67 pacientes sob risco de desenvolverem úlcera de estresse, e compararam o uso da ranitidina intravenosa (150mg/dia) ao omeprazol (40mg) por via oral ou nasogástrica. Os autores concluíram que o omeprazol é seguro e efetivo, e que ocorreu sangramento clinicamente importante em 31% dos pacientes do grupo ranitidina contra apenas 6% no grupo omeprazol. Porém no grupo ranitidina, os pacientes tinham mais fatores de risco (2,7 vs 1,9).

Até o momento não foi publicado nenhum estudo randomizado em pacientes sob ventilação mecânica na UTI, utilizando os IBP, mas dados recentes sugerem que eles são efetivos para aumentar o pH gástrico e prevenir o sangramento em pacientes críticos (Phillips *et al.*, 1996; Levy *et al.*, 1997; Azevedo *et al.*, 1999).

Em 2000, Messori *et al*, realizaram uma metanálise onde concluem que a ranitidina e o sucralfato não preveniram SGI em pacientes internados na UTI. Além disso, embora seja ainda recomendada na maioria das revisões recentes (Perez & Dellinger, 2001), esta profilaxia nunca teve demonstrado seu impacto benéfico na mortalidade (Cook *et al.*, 1998, REFb; Ashp, 1999; Spirt, 2004). Talvez isto se deva ao fato de que as metanálises recentes tenham incluído a ranitidina e a meta análise realizada por Cook *et al.* (1996), incluiu também a cimetidina.

O controle do pH gástrico (≥ 4) obtido com o omeprazol, tanto em infusão intravenosa contínua como intermitente (com intervalo de 6 horas) é superior ao obtido com a ranitidina (Fennerty, 2002).

Somberg *et al*, 2008 compararam o pantoprazol intravenoso e a cimetidina intravenosa em infusão contínua para manter o pH gástrico ≥ 4 . Só doses maiores que 80 mg (2x ou 3x ao dia) foram capazes de manter o pH ≥ 4 mais de 75% do tempo e o grupo da cimetidina apresentou diminuição do pH do primeiro para o segundo dia.

Também Aris *et al* (2001) também compararam pantoprazol intravenoso (doses 40mg 1vez ao dia, 40 mg cada 12h , 80mg cada 12h e 80mg cada 8h) com cimetidina intravenosa contínua (300mg bolo+ 50mg/h), e demonstraram que o pantoprazol não desenvolveu tolerância, como ocorreu no grupo que recebeu cimetidina.

Os IBP são tão efetivos quanto os antagonistas H2 e dados limitados sugerem que os IBP sejam mais efetivos que os antagonistas H2 para elevar o pH gástrico e prevenir o sangramento pela úlcera de estresse sem o risco de tolerância (Martindale, 2005).

Os IBP têm se mostrado capazes de inibir a produção ácida mais efetivamente que os antagonistas dos receptores H2, mas por seus dados na profilaxia da úlcera de estresse serem limitados, não receberam, por enquanto, aprovação para esta indicação. Eles têm vantagens teóricas sobre os antagonistas H2 (Stollman & Metz, 2005).

A Organização Panamericana de Saúde e a OMS (Organização Mundial de Saúde) discutiram os benefícios definidos dos IBP, considerando a profilaxia de sangramento digestivo alto por úlcera de estresse como ineficaz (<http://www.opas.org.br/medicamentosinibidores - seletivos da cicloxigenase>).

Fraser & Riker (2005), questionam, em editorial, o Dr Daley, que confirma que o uso de IBP para a profilaxia da úlcera de estresse tem aumentado, mesmo sem dados conclusivos. Eles questionam a falta de descrição dos

potenciais riscos, como um possível aumento de incidência de pneumonia por proliferação bacteriana gástrica, além da interferência nos neutrófilos, que poderia comprometer a imunidade desses pacientes. Ainda relatam as enterites por *Clostridium difficile* cada vez mais frequentes e graves nos pacientes que recebem pantoprazol.

E Kantorova *et al.* (2004), em estudo com 287 pacientes compararam omeprazol, famotidina, sucralfato e placebo e interessantemente os pacientes que receberam placebo tiveram a taxa de sangramento baixa, comparável àqueles pacientes que receberam profilaxia com taxas de sangramento de 3% com o uso dos antagonistas dos receptores H₂, 1% com IBP, 4% com o sucralfato e 1% com o placebo. Também não identificaram diferenças entre os grupos no que se refere aos dias de ventilação mecânica, tempo de internação na UTI e mortalidade. Sugerem que a profilaxia da úlcera de estresse, mesmo em pacientes de alto risco não se justifica.

A restrição de prescrição de profilaxia de úlcera de estresse para pacientes selecionados reduziu o número daqueles pacientes com tratamento desnecessário de 71% em 1993 para 21% em 1998, sem afetar a frequência do sangramento gastrointestinal (Devlin *et al.*, 1998). Coursol & Sanzani (2005) avaliaram o impacto de um algoritmo para guiar a profilaxia da úlcera de estresse. O protocolo consistia em iniciar a profilaxia em pacientes com coagulopatia (plaquetas < 50.000/mm³ ou RNI >1,5 ou 2,5x o TTPA por 24 horas, ventilação mecânica por mais de 48 horas, queimados (> 35% área queimada), trauma neurológico, politrauma, insuficiência hepática com coagulopatia, falência de múltiplos órgãos e sistemas (≥3 órgãos), pós-operatório de transplantes e história de úlcera ou sangramento gastrointestinal há menos de 1 ano. Esses pacientes recebiam a profilaxia com famotidina intravenosa se necessitassem do jejum, e os outros capazes de receber medicações por via oral, recebiam omeprazol comprimidos se fossem capazes de deglutir, e suspensão se utilizassem sondas enterais. A profilaxia era suspensa após 24 horas de término do fator de risco. Após a implantação do algoritmo a proporção de prescrição inadequada, os dias de terapia e os custos diminuíram e a taxa de sangramento foi igual.

Pacientes com baixo risco de desenvolver sangramento clinicamente importante não têm benefício com as medidas profiláticas de proteção da mucosa gástrica do ácido (Steinberg, 2002). O custo da profilaxia, especialmente nos pacientes de baixo risco, podem ser proibitivos (Ben-Menachem *et al.*;1996).

Estudos clínicos têm desencorajado o uso rotineiro de profilaxia de úlcera de estresse (Cook *et al.*, 1994; Ben-Menachem *et al.*, 1994; Zeltsman *et al.*, 1996; Stollman et Metz, 2005; Grube et May, 2007). Entretanto, várias publicações têm citado o abuso nas prescrições de terapia antiácida para profilaxia em pacientes hospitalizados (Nardino *et al.*, 2000; Pham *et al.*, 2006), o que os expõe aos efeitos colaterais e a um aumento dos custos (Wadibia *et al.*, 1997; Pimentel *et al.*, 2000; Liberman & Whelan, 2006; Heidelbaugh, 2007).

No Brasil em 2002 houve publicação de um alerta terapêutico pela Secretaria do Estado de São Paulo descrevendo a prescrição inadequada e exagerada da ranitidina (www.ministeriodasaude.org.br).

Um levantamento realizado nos Estados Unidos em 1999, envolvendo 300 membros da *Society of Critical Care Medicine* mostrou que muitos pacientes recebem agentes para a profilaxia por um período muito longo, porém sem indicações precisas ou benefícios documentados (Lam *et al.*, 1999). Nessa pesquisa, 40% dos médicos responderam que prescrevem rotineiramente a profilaxia da úlcera de estresse, sem análise de risco, assim que os pacientes entram na UTI.

Em 2004, outro questionário foi encaminhado a 2.000 intensivistas nos Estados Unidos. Dos 519 médicos que responderam 69,5% disseram que iniciam a profilaxia da úlcera de estresse assim que o paciente entra na UTI e 63,9% deles utilizam os antagonistas dos receptores H₂ (sendo 90% em infusão em bolo) e 23% utilizam um IBP. Esse estudo reforçou a necessidade de protocolos que definam os fatores de risco e a seleção de medicações para a profilaxia (Mostafa *et al.*, 2002).

Em estudo nacional também se concluiu que não há, rotineiramente, estratificação de risco para sangramento digestivo por úlcera de estresse (Machado *et al.*, 2006).

Há descrição de hospitais que adotaram um protocolo para a utilização de medicações para a profilaxia da úlcera de estresse por farmacêuticos e reduzindo a utilização inapropriada de fármacos e assim também os custos (Erstad *et al.*, 1997; Devlin *et al.*, 2005-REF a; Coursol & Sanzari, 2005).

Essas pesquisas e tentativas de construir um protocolo têm a intenção de responder a duas perguntas: podem as medidas de prevenção reduzir mortalidade e morbidade de sangramentos relacionados à úlcera de estresse? Existem tratamentos que podem prevenir a morbidade ou mortalidade em pacientes de UTI que sangraram por úlcera de estresse?

Qualquer medida profilática deve seguir alguns critérios sobre como a intervenção pode prevenir uma evolução clínica indesejável, os benefícios devem superar os potenciais riscos e o custo não pode ser proibitivo (Ben-Menachem, 1996).

Muitos pacientes que recebem a profilaxia da úlcera de estresse enquanto hospitalizados continuam a receber a prescrição dos medicamentos após a alta hospitalar. A profilaxia da úlcera de estresse não deve ser utilizada em pacientes que estejam internados em unidades fora das UTIs, como enfermaria, pronto-socorro e centro cirúrgico (Grube & May, 2007). No Hospital das Clínicas da Unicamp, após a verificação das prescrições das enfermarias, observamos que 54% dos pacientes recebiam profilaxia de úlcera de estresse, assim como uma pesquisa americana mostrou que mais de 50% dos pacientes em leitos não intensivos recebem a o mesmo tipo de profilaxia (Barletta, Erstad, Fortune ,2002).

Várias outras medidas devem ser incrementadas para prevenir a úlcera de estresse. A primeira é a estabilização da condição hemodinâmica, com reposição volêmica agressiva e suporte hemodinâmico, para maximizar a perfusão mesentérica e evitar isquemia (Martindale, 2005).

O sangramento gástrico induzido pelo estresse tem sido considerado como um sinal adjacente de falência orgânica e a hipoxemia tecidual é o fator de risco fisiopatológico mais importante (Tryba, 2001). Provavelmente não há indicação de utilizar agentes anti-ulcerosos em todos os pacientes de UTI, incluindo pós trauma ou grandes cirurgias (Ben-Menachem *et al.*, 1994; Kantorova *et al.*,2004).

Faisy *et al.*, em 2003, estudaram retrospectivamente dois grupos de pacientes em Unidades de Terapia Intensiva. Em um período inicial, 736 pacientes receberam a profilaxia de úlcera de estresse baseada no protocolo da Sociedade de Reanimação Francesa (sulcralfate por via oral, 1g de 6/6h ou ranitidina intravenosa 150 mg de 12/12h, quando o jejum era necessário). Em uma segunda etapa não foi administrado medicação para a profilaxia da úlcera de estresse. Nesse estudo os pacientes recebiam dieta por via gástrica, e quando não era possível, foi administrada nutrição parenteral, 2,7% na primeira fase e 3,3% na segunda fase. Não houve diferença nas taxas de sangramento nos dois grupos, sendo 14/736 e 12/737 respectivamente, levando os autores a concluir que a profilaxia da úlcera de estresse não influenciou as taxas de sangramento gastrointestinal na UTI.

Várias questões não resolvidas ainda persistem. Por exemplo, como os pacientes que já fazem uso rotineiro de IBP ambulatorialmente devem ser tratados quando admitidos na UTI? Como as diferenças no metabolismo dos IBP devem ser avaliadas? A influência dos IBPs e outras terapias para úlcera de estresse na flora do cólon (especialmente *Clostridium difficile*) também necessita novas investigações (Dial *et al* 2004). Quando deve ser administrado via parenteral e quando optar pela via enteral? Qual é a dose intravenosa apropriada? Quando realizar a transição da infusão intravenosa para enteral? (Devlin *et al.*,2005 REF b).

Sangramento gastrointestinal

Em nosso estudo, nenhum paciente apresentou sangramento digestivo, nem clinicamente observado, nem tampouco evidenciado nas endoscopias digestivas do trato gastrointestinal alto.

Este fato esta de acordo com relatos dos estudos recentes em que a freqüência do sangramento clinicamente importante varia de 1 - 2,8% (Cook *et al.*, 1999; Cook *et al.*, 1998 - REF a; Somberg *et al.*, 2008).

Nas endoscopias digestivas prévias ao início da monitorização da pHmetria observamos que todos os pacientes apresentavam algum grau de alteração na mucosa gástrica. Este fato foi descrito por Peura & Johnson (1985) em que 75 -100% dos pacientes internados na UTI têm anormalidades da mucosa gástrica após algumas horas de admissão e os testes do suco gástrico são positivos para a presença de sangue em 35% a 100% dos pacientes críticos (Maier *et al.*, 1994).

As endoscopias gástricas realizadas após o estudo não mostraram diferenças em relação às iniciais. Das 18 EDA realizadas, cinco apresentavam esofagite possivelmente por trauma da sonda nasogástrica ou sonda nasoenteral. Em apenas um caso houve progressão endoscópica das lesões de pangastrite leve para gastrite hemorrágica no grupo ranitidina.

Helicobacter pylori

Há poucos estudos sobre o assunto, que têm mostrado resultados conflitantes. Um deles, prospectivo em pacientes de UTI, encontrou altas taxas de soropositividade para *H. pylori*, comparado com o grupo controle (67% & 39% respectivamente) (Robertson *et al.*, 1999). Van der Voort *et al.* (2001) estudaram a prevalência da infecção por *H. pylori* nos pacientes internados em UTI. Na

admissão 38% dos pacientes tinham infecção, que reduziram a 8% no terceiro dia sendo erradicada no sétimo dia resultante de tratamento com antibióticos.

Das 13 biópsias realizadas em nosso estudo, oito no grupo ranitidina e cinco no grupo pantoprazol, identificou-se a presença do *Helicobacter pylori* em 11 pacientes (84%), sendo sete no grupo ranitidina e quatro no grupo pantoprazol.

Assim como observado na presente investigação, três grandes estudos prospectivos não conseguiram correlacionar a infecção por *Helicobacter pylori* com o sangramento gastrointestinal clinicamente importante.

Embora *H. pylori* tenha sido descrito como presente em mais de 50% dos pacientes internados na UTI, não foi demonstrada relação da infecção com a patogênese do sangramento por úlcera de estresse ou que esta seria a causa de sangramento clinicamente importante (O'Keefe, Gentinello, Maier, 1998; Allen, Kopp Erstad, 2004; Robert *et al.*, 2006). Outro estudo em pacientes em pós-operatório de cirurgia cardíaca, também não mostrou relação entre a presença do *H. pylori* e o sangramento gastrointestinal (Halm *et al.*, 2000).

Entretanto, Maury *et al* (2005) relataram que a infecção entre *H. pylori* era mais freqüente em pacientes com sangramento GI do que naqueles que não sangraram .

Risco de pneumonia nosocomial

Considera-se a associação do aumento do pH gástrico, secundário ao efeito da administração de antagonistas dos receptores H₂ para profilaxia da úlcera de estresse, como fator de risco aumentado para pneumonia nosocomial. Os resultados dos estudos são conflitantes e a discussão em torno desse assunto é antiga (Driks *et al.*, 1987; Feldman & Burton, 1990; Eddleston *et al.*, 1991; Simms *et al.*, 1991; Martin *et al.*, 1993; Ryan *et al.*, 1993; Prod'Hom *et al.*, 1994; Navab & Steingrub, 1995; COOK, 1995).

Muitos outros fatores como refluxo de bile, volume intragástrico, gravidade da doença e infecção, contribuem para o desenvolvimento da pneumonia. Dessa forma a patogênese seria multifatorial (Navab & Steingrub, 1995).

A preocupação com a pneumonia nosocomial pela terapia supressora de ácido havia diminuído após um grande estudo, randomizado, duplo-cego, controlado, envolvendo 1.200 pacientes que estavam sob ventilação mecânica e sob risco de sangramento gástrico por úlcera de estresse (Cook *et al.*, 1998 REF b). Messori,(2000), avalia o resultado de três metanálises para a ocorrência de pneumonia concluindo que são contraditórios em alguns aspectos, e que os dados são insuficientes.

Nenhuma diferença significativa foi encontrada na incidência de pneumonia nosocomial entre pacientes tratados com a ranitidina (50 mg intravenosa de 8/8 h) (19%) e pacientes tratados com sucralfato (1 g via oral por SNG de 6/6h) (16%)(Cook *et al*, 1998REFa). Estudos mais recentes ainda continuam debatendo sobre a maior incidência de pneumonia em pacientes recebendo medicamentos antissecretores ácidos (Allen, Kopp, Erstad, 2004).

Dieta enteral e parenteral

Quando se realiza a monitorização do pH gástrico deve-se estar atento para fatores que podem alterar este pH, como por exemplo, a dieta enteral (Marik & Lorenzana,1996,)

A dieta enteral é considerada preventiva para o sangramento gastrointestinal em pacientes recebendo ventilação mecânica. O mecanismo preciso desse efeito não é conhecido sendo provavelmente multifatorial incluindo citoproteção (restaurando reservas de energia das células epiteliais) e promovendo alcalinização do fluido gástrico pela diluição (Ruiz Santana

et al.,1991) e constante neutralização ácida gástrica pelos alimentos é uma das fortes razões para o emprego dessa estratégia (Choctaw *et al.*, 1980).

Há descrição de aumento do fluxo sanguíneo da mucosa, induzido pela dieta enteral como foi demonstrado em pacientes com isquemia mesentérica (Hoogenberg *et al.*,1995).

Não há estudos sobre o melhor local da infusão da dieta enteral. Quando a sonda enteral é locada após o piloro evita a aspiração gástrica, porém isto não contribui para alcalinização dilucional e conseqüente profilaxia da úlcera de estresse (Mutlu *et al.*, 2001).

O tempo necessário para que o controle da acidez gástrica em pacientes que toleram dieta enteral também é desconhecido. Por esta razão, até que existam estudos controlados, a nutrição enteral não deve ser utilizada isoladamente para a profilaxia da úlcera de estresse. (Martindale, 2005). Porém o emprego da dieta enteral tem recebido nova ênfase para, incluindo seu início precoce e a utilização em fluxo lento mesmo com pacientes com íleo ou resíduo gástrico (Pingleton & Hadzima,1983 ;Quenot *et al.*, 2009).

O único estudo disponível com sucralfato realizado por Ruiz-Santana *et al.* (1991) não permite conclusões definitivas. Eles estudaram a utilização de sucralfato ou ranitidina em pacientes que recebiam nutrição parenteral e estavam em jejum, e a conclusão foi de que quando utilizada a nutrição parenteral, associada ou não estes agentes farmacológicos, a ocorrência da úlcera de estresse não foi diferente.

6- LIMITAÇÕES DO ESTUDO



A unidade de terapia intensiva é um local muito limitante para realização de pesquisas clínicas. Primeiro, por causa da necessidade de obtenção do termo de consentimento livre e esclarecido, que é de difícil aquisição quando se fala em riscos para o pacientes. Por isso, os estudos placebo-controlados é mais difícil de ser obtido, mesmo quando com o tratamento habitual não apresenta boa evidência quanto ao benefício. Segundo, a população é muito heterogênea e em geral pequena em número, o que torna as comparações difíceis para efeitos de análise estatística (Dexter & Drage, 2001). A dificuldade na obtenção de dados quanto a esse aspecto também foi descrito por Messori et al, 2000.

Os pacientes permaneceram em jejum devido ao fato da dieta enteral ser um fator de interferência no pH gástrico durante o período do estudo.

Também, as biópsias não puderam ser realizadas em todos os pacientes por dificuldades técnicas.

7- CONSIDERAÇÕES FINAIS



A ranitidina intravenosa em infusão intermitente, usada para profilaxia de úlcera de estresse em pacientes sépticos e em ventilação mecânica, não foi capaz de manter o pH gástrico acima de quatro. Todos os casos do grupo ranitidina, onde o pH foi mantido acima de quatro, apresentavam hipotrofia ou atrofia gástrica.

Achados deste estudo nos obrigam a rever a indicação de ranitidina como protetor gástrico nos pacientes sépticos.

8- PERSPECTIVAS



Considerando os dados das recentes metanálises em que não se demonstrou diferença na mortalidade dos pacientes que receberam ou não a profilaxia medicamentosa da úlcera de estresse, associado aos dados relacionados ao uso excessivo e indiscriminado desses agentes farmacológicos, inclusive para pacientes de baixo risco e aqueles internados fora do ambiente de terapia intensiva, seria fundamental a realização de um estudo com a utilização da ranitidina, de um inibidor da bomba de prótons e um grupo placebo. Neste estudo o objetivo é avaliar a incidência de sangramento clinicamente importante, assim como a mortalidade para, posteriormente, instituir um protocolo rigoroso, limitando a prescrição desses medicamentos, reduzindo custos e efeitos adversos.

9- CONCLUSÕES



1. A ranitidina não foi capaz de manter o pH gástrico ≥ 4 na maior parte do tempo durante o período de observação.

2. Todos os casos do grupo ranitidina onde o pH foi mantido acima de quatro, apresentavam hipotrofia ou atrofia gástrica.

3. O pantoprazol manteve o pH gástrico ≥ 4 por maior tempo comparado com a ranitidina durante o período estudado.

4. Não foram evidenciados sangramentos digestivos ou lesões agudas ulcerativas de mucosa gástrica durante o período de observação.

5. Não houve diferença na mortalidade entre os grupos estudados.

10- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS



ABRAHAM E. Acid suppression in critical care environment: State of the art and beyond. Crit Care Med. 2002; 30(6):S349-50.

ALLEN ME, KOPP BJ, ERSTAD BL. Stress ulcer prophylaxis in the postoperative period. Am J Health Syst Pharm. 2004; 61(6), 15: 588-96.

ARIS R, KARLSTADT R, PAOLETTI V, BLATCHER D, MCDEVITT J. Intermittent intravenous pantoprazole achieves a similar onset time to pH > 4.0 in ICU patients as continuous infusion H₂-receptor antagonist, without tolerance. Abstr. Am J Gastroenterol. 2001; 96(9):S48

AM J HEALTH SYST PHARM. ASHP Therapeutic Guidelines on Stress Ulcer Prophylaxis. ASHP Commission on Therapeutics and approved by the ASHP Board of Directors on November 14, 1998. 1999; Feb 15; 56(4):347-79.

AZEVEDO JR, SOARES MG, SILVA G, PALACIO G. Prevention of stress ulcer bleeding in high risk patients. Comparison of three drugs. Crit Care Med. Supplement, December 1999; 27(12) : A145.

BALLESTEROS MA, HOGAN DL, KOSS MA, ISENBERG JI. Bolus or intravenous infusion of ranitidine: effects on gastric pH and acid secretion. A comparison of relative efficacy and cost. Ann Intern Med. 1990; 112(5):334-9.

BAIR F D, ARMOSTRONG D, ZHOU P.; Intravenous acid suppression- Appropriateness of use in a tertiary care setting. Gastroenterology, A 3928, 2001.

BAGHAIE A A, MOJTAHEDZADEH M, LEVINE R L, FROMM, R E JR, GUNTUPALLI K K, OPEKUN, A R. Comparison of the effect of intermittent administration and continuous infusion of famotidine on gastric pH in critically ill patients: results of a prospective, randomized, crossover study. Crit Care Med. 1995; 23:687-91.

BARKUN AN, COCKERAM AW, PLOURDE V, FEDORAK RN. Review article: acid suppression in non-variceal acute upper gastrointestinal bleeding. Aliment Pharmacol Ther. 1999; 13(12):1565-84.

BARLETTA JF, ERSTAD BL, FORTUNE JB. Stress ulcer prophylaxis in trauma patients *Critical Care*. 2002; 6 (6): 526-30.

BEEJAY U, WOLFE M. M. Acute gastrointestinal bleeding in the intensive care unit. *Gastroenterol Clin North Am*.2000; 29:309-36.

BEN-MENACHEM T, FOGEL R, PATEÇ R V, TOUCHETTE M, ZAROWITZ B J, HADZIJAHIC N, DIVINE G, VERTER J. Prophylaxis for stress –related gastric hemorrhage in the medical intensive care unit. *Ann Intern Med*. 1994;121:568-575.

BEN-MENACHEM, T.; McCARTHY, B. D.; FOGEL, R.; SCHIFFMAN, R.M.; PATEL, R. V.; ZAROWITZ, B. J.; NERENZ, D. R.; BRESALIER, R. S. Prophylaxis for stress-related gastrointestinal hemorrhage: A cost effectiveness analysis. *Crit Care Med*.24:338-45, 1996.

BERARDI R, WELAGEL. Proton – pump inhibitors in acid –related diseases. *Am J Health-Syst PHarm*.1998; 55:2289-98.

BONAZZI M, LENSİ C, MIGLIAVACCA S, BIANCZIANA D. The incidence of stress ulcers and the effectiveness of preventive alkalization treatment in patients scheduled for major vascular surgery. Prospective study. *Minerva Anestesiologie*.1998; 64(3):59-65.

BORRERO E, BANK S, MARGOLIS I, SCHULMAN ND, CHARDAVOYNE R. Comparison of antacid and sucralfate in the prevention of gastrointestinal bleeding in patients who are critically ill. *Am J Med*. 1985; Aug 30;79(2C):62-4.

BRUNNER G, LUNA P, HARTMANN M, WURST W. Optimizing the intragastric pH as a supportive therapy in upper GI bleeding. *Yale journal of biology and medicine*.1996; 69:225-31.

BRESALIER RS, GRENDİLL J H, CELLO J P, MEYER A A. Sucralfate suspension versus titrated antacid for the prevention of acute stress-related gastrointestinal hemorrhage in critically ill patients. *Am J Med*.1987; Sep 28;83(3B):110-6.

BURGESS P, LARSON G M, DAVIDSON P, BROW J, METZ C A. Effect of ranitidine on intragastric pH and stress-related upper gastrointestinal bleeding in patients with severe head injury. *Dig Dis Sci*. 1995;40(3):645-50.

CASH B D. Evidence-based medicine as it applies to acid suppression in the hospitalized patients. *Crit Care Med*. 2002; 30:S373-8.

CATALANO G, CATALANO M C, ALBERTS V A. Famotidine-associated delirium. A series of six cases. *Psychosomatics*. 1996;37(4):349-55

CANTÚ TG, KOREK J S. Central nervous system reactions to histamine-2 receptor blockers. *Ann Intern Med*. 1991; 15;114(12):1027-34.

CZAJA A J, MCALHANY J C, PRUITT B. A. Acute gastroduodenal disease after thermal injury. *N Eng J Med*. 1974;291(18):925-9.

CHAIMOFF C, CRETER D, DJALDETTI M. The effect of pH on platelet and coagulation factor activities. *Am J Surg*. 1978; 136 (2):257-9.

CHEUNG LY, ASHLEY S W. Gastric blood flow and mucosal defense mechanisms. *Clinical and investigative medicine*. 1987;10(3):201-8.

CHO C H, KOO M W L, GARG, G P, OGLE C W. Stress-induced gastric ulceration: its aetiology and clinical implications. *Scand J Gastroenterol*. 1992; 27:257-62.

CHOCTAW W T, FUJITA C, ZAWACKI B E. Prevention of upper gastrointestinal bleeding in burn patients, *Arch Surg*. 1980;115:1073-6.

CONRAD SA, GABRIELLI A, MARGOLIS B, QUARTIN A, HATA J S, FRANK W O 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: 760-5.

COOK D J, WITT L G, COOK R J, GUYATT, G. H. Stress ulcer prophylaxis in the critically ill: A meta-analysis. *The American J Med*. 1991;91:519-27. REF 1

COOK D J, PEARL RG, COOK R J,GUYATT G. H. Incidence of clinically important bleeding in mechanically ventilated patients. J intensive Care Med.1991;6 (4): 167-74.REF 2

COOK D J,FULLER H D,GUYATT G H,MARSHALL J C,LEASA D, HALL R et al Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill patients.N Eng J Med.1994;330:377-81.

COOK D J. Stress ulcer prophylaxis: gastrointestinal bleeding and nosocomial pneumonia. Scand J Gastroenterol.1995;30 suppl20:48-52.

COOK D J REEVE B K GUYATT G H,HEYLAND D KGRIFFITH LE BUCKINGHAM L,TRYBA M. Stress ulcer prophylaxis in critically ill atients.JAMA.1996;275(4), 308-14.

COOK D,GUYATT G, MARSHALL J,LEASA D,FULLER H,HALL,R, et al .A comparison of sucralfate and ranitidine for the prevention of upper gastrointestinal bleeding in patients requiring mechanical ventilation. N Eng J Med.1998;338:791-7. (REF1)

COOK D J,WALTER S D, COOK R.J,GRIFFITH L E,GUYATT GH, LEASA D et al. Incidence of and risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. Ann Internal Med.1998; 129:433-40. (REF2)

COOK D, HEYLAND D, GRIFFITH L,COOK R, MARSHALL J,PAGLIARELLO J.Risk factors for clinically important upper gastrointestinal bleeding in patients requiring mechanical ventilation. Canadian Critical Care Trials Group.Crit Care Med. 1999;27(12):2812-7.

COOK D, HEYLAND D, MARSHALL J. On the need for observational studies to design and interpret randomized trials in ICU patients: a case study in stress ulcer prophylaxis. Intensive Care Med.2001;27: 347-54. REF 1

COOK D, GRIFFITH L, WALTER SD, GUYATT GH, MEADE M O,

HEYLAND DK et al. The attributable mortality and length of intensive care unit stay of clinically important gastrointestinal bleeding in critically ill patients. *Critical Care*.2001; Vol 5(6):368-75. (REF 2)

COURSOL CJ, SANZARI S E. Impact of stress ulcer prophylaxis algorithm study. *Ann Pharmacother*.2005;39 (6):810-6.

DALEY RJ, REBUCK J A, WELAGE LS, ROGERS FB Prevention of stress ulceration: current trends in critical care. *Crit Care Med*.2004;32(10):2008-13.

DELLINGER RP, CARLET JM, MASUR H, GERLACH H, CALANDRA T, COHEN J et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*.2004;32: 858-73.

DELLINGER P, LEVY M M, CARLET J M, BION J, PARKER MM, JAESCHKE R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008 *Crit Care Med*. 2008;Vol. 36, (1):296 –327.

DePRIEST JL. Stress ulcer prophylaxis *Crit Care Med*.2004;32(7):1626.

DIAL S, ALRASADI K, MANOUKIAN C, HUANG A, MENZIES, D. Risk of *Clostridium difficile* diarrhea among hospital inpatients prescribed proton pump inhibitors: cohort and case-control studies. *CMAJ*.2004; 171(1):33–8.

DEVLIN J W, BEN-MENACHEM T, ULEP S K, PETERS M J, FOGEL R P, ZAROWITZ B J. Stress ulcer prophylaxis in medical ICU patients: Annual utilization in relation to the incidence of endoscopically proven stress ulceration. *Ann Pharmacother*.1998;32:869-74.

DEVLIN J W, CLAIRE K S, DULCHAVSKY S A, TYBURSKI JG. Impact of trauma stress ulcer prophylaxis guidelines on drug cost and frequency of major gastrointestinal bleeding. *Pharmacotherapy*.1999, 19(4):452-60.

DEVLIN J W. Proton pump inhibitors for acid suppression in the intensive care unit: formulary considerations. *Am J Health Syst Pharm*.2005; 15; 62 (Suppl 2):S24-30. (REF1)

DEVLIN J W,WELAGE L S,OSLEN KM. Proton pump inhibitor formulary considerations in acutely ill.Part 2 Clinical efficacy,safety,and economics.Ann Pharmacother.2005;391,1844 -51 (REF 2).

DEXTER T et DRAGE S. Ranitidine and gastrointestinal bleeding in intensive care:occult blood loss is clinically important .BMJ.2001;322(7292):995-6.

DRIKS M R, CRAVEN D E, CELLI B R, MANNING M, BURKE R A,GARVIN G, KUNCHES L M,FARBER H W,WEDEL S A, MCCABE WR. Nosocomial pneumonia in intubated patients given sucralfate as compared with antacids or histamine type 2 blockers. The role of gastric colonization. N Engl J Med. 1987; 26;317(22):1376-82.

EDDLESTON J M,VOHRA A, SCOTT P,TOOTH J A,PEARSON R C,McCLOY R F, MORTON A K,DORAN B H A comparison of the frequency of stress ulceration and secondary pneumonia in sucralfate-or-ranitidine-treated intensive care unit patients.Crit Care Med.1991;19(2):1491-6.

EDDLESTON J, PEARSON RC,HOLLANDJ,TOOTH J A,VOHRA A., DORAN B H.Prospective endoscopic study of stress erosions and ulcer in critically ill patients treated with either sucralfate or placebo. Crit Care Med.1994; 22:1949-54.

ERSTAD B L, CAMAMO J M,MILLER M J,WEBBER A M,FORTUNE J.Impacting cost and appropriateness of stress ulcer prophylaxis at a university medical center.Crit Care Med.1997;25(10):1678-84.

ERSTAD B L, BARLETTA J F, JACOBI J, KILLIAN A D, KRAMER K M, MARTIN S J. Survey of stress ulcer prophylaxis. Crit Care.1999; 3(6):145-149.

FACKLER W K, OURS TM, VAEZI M F, RICHTER JE. Long-term effect of H2RA therapy on nocturnal gastric acid breakthrough.Gastroenterology.,2002; 122(3):625-32 .

FAISY C, GUEROT E, DIEHL J-L, IFTIMOVICI E, FAGON J -Y. Clinically significant gastrointestinal bleeding in critically ill patients with and without stress-ulcer prophylaxis. Intensive Care Med. 2003; 29: 1306–13.

FELDMAN M, BURTON M E. Histamine 2 Receptor antagonists. Standard therapy for acid-peptic disease (second of two parts). NEJM. 1990; 23 (25),1749-55.

FENNERTY M B. Pathophysiology of the upper gastrointestinal tract in the critically ill patients: rationale for the therapeutic benefits of acid suppression. Crit Care Med. 2002;30(6):S351-S355.

FIDDIAN-GREEN RG, MCGOUGH E, PITTENGER G, ROTHMAN E. Predictive value of intramural pH and other risk factors for massive bleeding from stress ulceration. Gastroenterology. 1983; 85:613-20.

FIDDIAN-GREEN, R G, BAKER S. Nosocomial pneumonia in the critically ill: product of aspiration or translocation? Crit Care Med, 1991;19:763-9.

FRIEDMAN C J, OBLINGER M J, SURATT P M, BOWERS J, GOLDBERG S K, SPERLING M H, BLITZER A H. Prophylaxis of upper gastrointestinal hemorrhage in patients requiring mechanical ventilation Crit Care Med. 1982; May;10(5):316-9.

GAFTER U, ZEVIN D, KOMLOS L, LIVNI E, LEVI J. Thrombocytopenia associated with hypersensitivity to ranitidine: possible cross-reactivity with cimetidine. Am J Gastroenterol. 1989; May;84(5):560-2.

GEUS W P, LAMERS C B H. Prevention of stress ulcer bleeding: a review. Scand J Gastroenterol. 1990; 25 suppl, 178:32.

GEUS WP, VINKS AATMM, SMITH SJ, WESTRA P, LAMERS CBH W. Comparison of two intravenous ranitidine regimens in a homogeneous population of intensive care unit patients. Aliment Pharmacol Ther. 1993;7:451-7.

GOLDSTEIN J, FINK M, McCARTHY, D M, HORN J R, METZ D C. Stress ulcer prophylaxis in the ICU. Clinical Controversies and advances. [http: medicalcrossfire.com](http://medicalcrossfire.com). 2002; 3(2):1-17.

GRUBE R R, MAY Dn B. Stress ulcer prophylaxis in hospitalized patients not in intensive care units. Am J Health Syst Pharm. 2007;64(13): 1396-400.

HALM U, HALM F, THEIN D, MOHR F W, MOSSNER J. *Helicobacter pylori* infection: A risk factor for upper gastrointestinal bleeding after cardiac surgery? Crit Care Med. 2000; 28: 110-3.

HANISCH E W, ENCKE A, NAUJOUKS F, WINDOLF J. A randomized, double-blind trial for stress ulcer prophylaxis shows no evidence of increased pneumonia. Am J Surg. 1998; 176: 453-7.

HARTY R F, ANCHA H B. Stress ulcer bleeding. Curr Treat Options Gastroenterol. 2006; 9(2): 157-66.

HASTINGS PR, SKILLMAN JJ, BUSHNELL LS; SILEN W. Antacid titration in the prevention of acute gastrointestinal bleeding: A controlled, randomized trial in 100 critically ill patients. N Engl J Med. 1978; 298: 1041-1045.

HATTON J, LU W Y, RHODNEY D H, TIBBS P A, DEMPSEY R J, YOUNG B. A step-wise protocol for stress ulcer prophylaxis in the neurosurgical intensive care unit. Surg Neurol. 1996; 46: 493-9.

HOOGENBERG K, VAN ESSEN LH, VAN DEN DUNGEN JJ, LIMBURG AJ, BOEVE WJ, KLEIBEUKER JH. Chronic mesenteric ischaemia: diagnostic challenges and treatment options. J Intern Med. 1995; 237: 293-9.

HURLIMANN S, ABBÜHL B, INAVEN W, HALTER F. Comparison of acid inhibition by either oral high dose ranitidine or omeprazole. Aliment Pharmacol Ther. 1994; 8: 193-201.

JUNG R, MACLAREN R. Proton-pump inhibitors for stress ulcer prophylaxis in critically ill patients. Ann Pharmacother. 2002; 36: 1929-37.

JUNGNICKEL P W. Pantoprazole: a new proton pump inhibitor. Clin Ther. 2000; Nov; 22 (11): 1268-93.

KAHN J M, DOCTOR J N, RUBENFELD G D. Stress ulcer prophylaxis in mechanically ventilated patients: integrating evidence and judgment using a decision analysis. Intens Care Med. 2006; 32: 1151-8.

KANTOROVA I ,SVOBODA P,SCHEER P, DOUBEK J,REHORKOVA D,BOSAKOVA H, OCHMANN J. Stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a randomized controlled trial. *Hepatogastrointestinal*.2004;51:757-61.

KEROACK MA, CERESE J, CUNY J,BANKOWITZ R,NEIKIRK H J,PINGLETON SK. The relationship between evidence-based practices and survival in patients requiring prolonged mechanical ventilation in academic medical centers. *Am J Med Qual*.2006; 21(2):91-100.

KIILERICH S,RANNEM T, ELSBORG L. Effect of intravenous infusion of omeprazole and ranitidine on twenty-four-hour intragastric pH in patients with a history of duodenal ulcer. *Digestion*.1995; 56 (1):25-30.

KOCH KM, LIU M, DAVIS IM, SHAW S, YIN Y.Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ranitidine in renal impairment. *Eur J Clin Pharmacol*.1997; 52(3):229-34.

KOWALSKY S F,HAMILTON R A, FIGGE H L. Drug usage evaluation:H2-receptor antagonist use in 30 hospital. *Hosp Formul*.1991;26:725-38.

LABENZ J, LEUSING C, BLUM A L, BÖRSCH, G. Efficacy of primed infusions with high dose ranitidine and omeprazole to maintain high intragastric pH in patients with peptic ulcer bleeding:a prospectiver randomized controlled study. *Gut*.1997;40:36-41.

LACHMAN L, HOWDEN C W. Twenty-four-hour intragastric pH: tolerance within 5 days of continuous ranitidine administration. *Am J Gastroenterol*.2000; Jan; 95(1):57-61.

LAM NP, LÊ P T,CRAWFORD S Y,PATEL S. National survey of stress ulcer prophylaxis. *Crit Care Med*.1999; 27(1):98-103.

LASKY M R, METZLER M H, PHILLIPS J O. A prospective study of omeprazole suspension to prevent clinically significant gastrointestinal bleeding from stress ulcers in mechanically ventilated trauma patients .*J trauma*.1998;44: 527-33.

LEWIS J D, SHIN E J, METZ D C. Characterization of gastrointestinal bleeding in severely ill hospitalized patients. Crit Care Med.2000; 28(1): 46-50.

LEVY M J, SEELIG C B,ROBINSON N J,RANNEY J E. Comparison of omeprazole and ranitidine for stress ulcer prophylaxis. Dig Dis Sci.1997; 42(6):1255-9.

LEVY M M, FINK M P, MARSHALL J C, ABRAHAM E, ANGUS D, COOK D et al. For the International Sepsis Definitions Conference 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis definition Conference. Crit Care Med.2003; 31(4):1250-6.

LEY LM, BECKER A, SANDER P, LUCKER PW. Pharmacodynamic effects of 3 – day intravenous treatment with pantoprazol or ranitidine after 10 days of oral ranitidine.Methods Find Exp Clin Pharmacol.2005;27(1):25-9.

LIBERMAN J D, WHELAN CT. Brief report: Reducing inappropriate usage of stress ulcer prophylaxis among internal medicine residents. A practice-based educational intervention. J Gen Intern Med.2006; 21(5):498-500.

LOBO SM,DE BACKER D,SUN Q, TU Z, DIMOPOULOS G,PREISER JC,NAGY N, VRAY B,VERCRUY V,TERZI RGG, VINCENT JL.Gut mucosal damage during endotoxic shock is due to mechanisms other than gut ischemia. J Appl Physiol.2003; 95(5):2047-54.

LOVE R, CHOE E, LIPPTON H, FLINT L, STEINBERG S. Positive end-expiratory pressure decreases mesenteric blood flow despite normalization of cardiac output. Trauma. 1995; Aug; 39(2):195-9.

LUCAS C E, SUGAWA C, RIDDLE J, RECTOR F, ROSENBERG B,WALT A J
Natural history and surgical dilemma on ""stress"" gastric bleeding. Arch surg.1971; 102:266-73.

MACHADO A S, TEIXEIRA C, FURLANETTO L,TONIETTO T,BALZANO P C,VIEIRA,SRR et al.Profilaxia para úlcera de estresse nas Unidades de Terapia Intensiva: estudo observacional Multicentrico.RBTI .2006;18(3):229-33.

MARIK PE, LORENZANA, A. Effect of tube feedings on the measurement of gastric intramucosal pH. Crit Care Med. 1996; Sep; 24(9):1498-500.

@HALDANE JBS. Alimentary Prophylaxis In: MARINO, P L.In: ICU Book The (3rd Edition) Lippincott Williams & Wilkins, 2007: 71.

MARRONE GC et SILEN W Pathogenesis,diagnosis and treatment of acute gastric mucosal lesions.Clin Gastroenterol.1984;13:635-50.

MARTIN L F, BOOTH FV,REINES H D,DEYSACH L G,KOCHMAN R L, ERHARDT L J et al.Stress ulcers and organ failure in intubated patients in surgical intensive care units. Ann Surg.1992; Apr; 215(4):332-7.

MARTIN L F, BOOTH FV,KARLSTADT RG,SILVERSTEIN JH,JACOBS DM, HAMPSEY J et al.Continuous intravenous cimetidine decreases stress-related upper gastrointestinal hemorrhage without promoting pneumonia. Crit Care Med.1993; Jan;21(1):19-30.

MARTIN L F. Stress ulcers are common after aortic surgery. Am surg.1994; 60:169-74.

MAcLAREN R, JARVIS C L,FISHD. N.Use of enteral nutrition for stress ulcer prophylaxis.Ann Pharmacother. 2001;35: 1614-23.

MAIER R, MITCHELL D, GENTILELLO L.Optimal therapy for stress gastritis.Ann of Surg.2004; 220(3):353-63.

MANCANO M A ,BOULLATA JI. Oral ranitidine for gastric stress ulcer prophylaxis in intensive care unit patients .Crit Care Med; 1994; 22:371.

MARTINDALE R G.Contemporary strategies for the prevention of stress-related mucosal bleeding. Am J Health Syst Pharm. 2005; 15; 62(10 Suppl 2):S11-7.

MATON PN. Review article:prevention of stress-related mucosal bleeding with proton-pump inhibitors. Aliment Pharmacol Ther.2005;22(Suppl.3):45-52.

MAURY E, TANKOVIC J, EBEL A, OFFENSTADT G. An observational study of upper gastrointestinal bleeding in intensive care units: Is *Helicobacter pylori* the culprit? for the Parisian Group of the Upper Gastrointestinal Bleeding Survey. Crit Care Med.2005; 33, No. 7:1513-8.

MENGUY R, DESBAILLETS L, MASTERS YF. Mechanism of stress ulcer: influence of hypovolemic shock on energy metabolism in the gastric mucosa.Gastroenterology.1974; 66(1): 46-55.

MERKI HS, HALTER F,WILDER-SIMTHC. Diurnal secretory patterns and tolerance during individually titrated infusions of ranitidine.Gastroenterology.1993; 105:748-54.

MERKI H S,WILDER-SMITH CH.Docontinuous infusion of omeprazole and ranitidine retain their effect with prolonged dosing?Gastroenterology.1994; 106: 60-4.

MESSORI A, TRIPPOLI S, VAIANI M,GORINI M,CORRADO A .Bleeding and pneumonia in intensive care patients given ranitidine and sucralfate for prevention of stress ulcer: meta-analysis of randomized trials.BMJ.2000;321:1103-6.

METZ C A ,LIVINSTGSTON DH,SMITH JS,LARSON G M,WILSON TH.Impact of multiple risk factors and ranitidine prophylaxis on the development of stress-related upper gastrointestinal bleeding:A prospective,multicenter,double-blind,randomized trial.Crit Care Med.1993;21(12):1844-9.

METZ DC.Potential uses of intravenous proton pump inhibitors to control gastric acid secretion.Digestion.2000; 62:73-81.

METZ DC. Preventing the gastrointestinal consequences of stress-related mucosal disease.Curr Med Res Opin.2005; 21(1):11-8.

MILLER TA. Mechanisms of stress-related mucosal damage. Am J Med. 1987; Dec 18; 83 (6A):8-14.

[HTTP//www.ministeriodasaude.org.br](http://www.ministeriodasaude.org.br).Alerta Terapêutico Nº 05/02.5 de Novembro de 2002.

MISRA U K,KALITA J, PANDEY S MANDAL SK, SRIVASTAVA MA randomized placebo controlled trial of ranitidine versus sucralfate in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage for prevention of gastric hemorrhage. J Neurol Sci. 2005; 239:5 –10.

MOORE JG,CLEMER TP,TAYLOR S, BISHOP A L,MAGGIOS.Twenty-four-hour intragastric pH patterns in ICU patients on ranitidine.Dig Dis Sci.1992;37(12): 1802-9.

MORGAN D. Intravenous proton inhibitors in the critical care setting. Crit Care Med.2002; 30(6 Suppl):S369-S372.

MORRIS R W, BOYLE M, JACOBS S, TORDASTT. A graded combination regimen for maintenance of gastric pH above 3,5 in critically ill patients.Anaesth Intens Care.1991;19:79-83.

MORRIS J,KARLSTADT R,BLATCHER,D,FIELD,B,McDEVITT M.Intermittent intravenous pantoprazole rapidly achieves and maintains gastric pH \geq 4compared with continuous infusion H2-receptor antagonist in intensive care unit patients.Crit Care Med.2002;29:A147.

MOSTAFA G, SING RF, MATTHEWS B D, PRATT B L, NORTON H J, HENIFORD BT.The economic benefit of practice guidelines for stress ulcer prophylaxis.Am Surg.2002; 68(2):146-50.

MUTLU GM, MUTLU EA, FACTOR P.GI complications in patients receiving mechanical ventilation.Chest.2001; 119:1222-41.

NARDINO R J,VENDER RJ,HERBERT PN.Overuse of acid-suppressive therapy in hospitalized patients.Am J Gastroenterol.2000;95:3118-22.

NAVAB F,STEINGRUB,J.Stress ulcer:Is routine prophylaxis necessary?Am J Gastroenterol.1995;90(5):708-12.

NETZER P,GAIA C,SANDOZ M,HULUK T,GUT A,HALTER F,HÜSLER J,INAUEN W. Effect of repeated injection and continuous infusion of omeprazole and ranitidine on intragastric pH over 72 hours. *Am J Gastroenterol*.1999; 94(2):351-7.

OFFENSTADT G et MAURY E. *Crit Care Med*.2008; Vol. 36(6):6.

OJIAKO K, SHINGALA H, SCHORR C, GERBER D. Famotidine versus pantoprazole for preventing bleeding in the upper gastrointestinal tract of critically ill patients receiving mechanical ventilation.*American Journal of Critical Care*.2008;17: 142-7.

O'KEEFE GE,GENTILELLO L M,MAIER R V.Incidence of infectious complications associated with the use of histamine 2-receptor antagonists in critically ill trauma patients.*Annals of Surgery*.1998;227(1):120-5.

OSTRO M J,RUSSELL J A, SOLDIN SJ,MAHON WA,JEEJEEBHOY KN

Control of gastric pH with cimetidine: boluses versus primed infusions. *Gastroenterology*.1985; 89:532-7.

PÉREZ J, DELLINGER RP. Other supportive therapies in sepsis.*International Sepsis Forum.Intensive Care Med*.2001; 27:Suppl1:S116-27.

PEURA DA, JOHNSON LF.Cimetidine for prevention and treatment of gastroduodenal mucosal lesions in patients in an intensive care unit. *Ann Intern Med*.1985; Aug; 103(2):173-7.

PEURA DA. Prophylactic therapy of stress related mucosal damage:why,wich,who,and so wath?*Am J Gastroenterol*.1990; 85(8):935-7.

PHAM CQ, REGAL RE, BOSTWICK TR, KNAUF KS.Acid suppressive therapy use on an inpatient internal medicine service. *Ann Pharmacother*. 2006;40 (7-8):1261-6.

PHILLIPS J O, METZLER M H, PALMIERI M T L, HUCKFELDT RE, DAHL NG. A prospective study of simplified omeprazole suspension for the prophylaxis of stress-related mucosal damage. Crit Care Med. 1996;24: 1793-800.

PHILLIPS JO, OLSEN KM, REBUCK JA, RANGNEKAR NJ, MIEDEMA BW, METZLER MHA randomized, pharmacokinetic and pharmacodynamic, cross-over study of duodenal or jejunal administration compared to nasogastric administration of omeprazole suspension in patients at risk for stress ulcers. Am J Gastroenterol. 2001; Feb; 96(2):367-72.

PIMENTEL M, ROBERTS, D E, BERNSTEIN C N, HOPPENSACK M, DUERKSEN D. R. Clinically significant gastrointestinal bleeding in critically ill patients in an era of prophylaxis. Am J Gastroenterol. 2000;95: 2801-6.

PINGLETON S K, HADZIMA SK. Enteral alimentation and gastrointestinal bleeding in mechanically ventilated patients. Crit Care Med. 1983;11(1):13-16.

PISEGNA JR. Pharmacology of acid suppression in the hospital setting: Focus on proton pump inhibition. Crit Care Med. 2002; 30(6):S356-61.

PITIMANA-AREE S, FORREST D, BROWN G, ANIS A, WANG X-H, DODEK P. Implementation of a clinical practice guideline for stress ulcer prophylaxis increases appropriateness and decrease cost of care. Intensive Care Med. 1998;24:217-23.

POOLE, P. Pantoprazole. Am J Health-Syst PHarm. 2001;58: 999-1008.

PROD'HOM G, LEUENBERGER P, KOERFER J, BLUM A, CHIOLERO R, SCHALLER M et al. Nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients receiving antacid, ranitidine, or sucralfate as prophylaxis for stress ulcer. Ann Intern Med. 1994;120:653-62.

QUENOT JP, THIERY N, BARBAR S. When should stress ulcer prophylaxis be used in the ICU? Curr Opin Crit Care. 2009; Apr; 15(2):139-43.

RAFF T,GERMANN G,HARTMANNB.The value of enteral nutrition in the prophylaxis of stress ulceration in the severely burned patient.Burns.1997;23(4):313-8.

GRUBE R R, MAY DB. Stress ulcer prophylaxis in hospitalized patients not in intensive care units. American Journal of Health-System Pharmacy. 2007; Vol. 64, 13: 1396-400.

RITZ MA, FRASER R, TAM W, DENT J. Impacts and patterns of disturbed gastrointestinal function in critically ill patients. Am J Gastroenterol.2000;95: 3044 – 52.

ROBERT R, GISSOT V, PIERROT M, LAKSIRI L, MERCIER E, PRAT G et al. *Helicobacter pylori* infection is not associated with an increased hemorrhagic risk in patients in the intensive care unit. Crit Care.2006; 10(3):R77.

ROBERTSON MS, CADE JFH, CLANCY RL. *Helicobacter pylori* infection in intensive care: Increased prevalence and a new nosocomial infection. Crit Care Med.1999; 27: 1276-80.

RUIZ-SANTANA S,ORTIZ E,GONZALES B,BOLAÑOS J,RUIZ-SANTANA A, MANZANO J. L.Stress –induced gastroduodenal lesions and total parenteral nutrition in critically ill patients: frequency,complications,and the value of prophylactic treatment. A prospective,randomized study.Crit Care Med.1991;19(7):887-91.

RYAN P, DAWSON J,TERES D,CELORIA G,NAVAB F. Nosocomial pneumonia during stress ulcer prophylaxis with cimetidine and sucralfate. Arch Surg. 1993;128: 1353–7.

SANTUCCI L,FIORUCCI S,PELLI MA, CALDERAZZO A, BIASINI E,CALDERAZZO P L,MORELLI A. Control of gastric pH with ranitidine in critically ill patients. Dig Dis Sci.1991;36(5):583-7.

SHARMA VK, VASUDEVA R, HOWDEN CW. Simplified lansoprazole suspension: a liquid formulation of lansoprazole effectively suppresses intragastric acidity when administered through a gastrostomy. *Am J Gastroenterol*.1999;94: 1813–7.

SHIBLI M H, MALEKANIAN F ET GIBBONS J. Comparison of intravenous proton-pump inhibitors vs intravenous h2-blockers in prevention of stress ulcer bleeding in critically ill patients. *Chest*. 2006; 130 (4): 206S.

SCHUMOCK GT, LAM, N P, WINCKLERSR, KONG, SX. Pharmacoeconomic analysis of stress ulcer prophylaxis for critically ill patients. *Pharmacoeconomics*.1996;9 (5):455-65.

SCHUSTER, D. P. Stress ulcer prophylaxis: in whom? With what? *Crit Care Med*.1993;21(1):4-7.

SIMMS HH, DEMARIA E, MCDONALD L, PETERSON D, ROBINSON A, BURCHARD KW. Role of gastric colonization in the development of pneumonia in critically ill trauma patients: results of a prospective randomized trial. *J Trauma*.1991; 31: 531–6.

SIMONS R K, HOYT D B, WINCHELL R J, HOLBROOK T, EASTMAN AB. A risk analysis of stress ulceration after trauma. *The journal of trauma: injury, infection, and critical care*.1995;39(2):289-94.

SKILLMAN JJ, SILEN W. Stress ulceration in the acutely ill. *Ann Rev Med*.1976; 27:9-22.

SMYTHE CM.A, ZAROWITZ BJ. Changing perspectives of stress gastritis prophylaxis. *The Annals of Pharmacotherapy*; .1994;28:1073-85.

SOMBERG L. Intravenous pantoprazole rapidly achieves pH >4.0 in ICU patients without development of tolerance. *Gastroenterology*.2001; 120: A-838.

SPICHAL RT, WICKHAM NWR. Thrombocytopenia associated with ranitidine. *BMJ*.1985;291(6510):1687.

SPIRT MJ. Stress-Related Mucosal Disease: Risk factors and prophylactic therapy. Clin ther.2004;26(2):197-213.

SPIRT M J, STANLEY S. Update on stress ulcer prophylaxis in critically ill patients. Critical Care Nurse.2006;26(1):18-29.

STANNARD VA, HUTCHINSON A, MORRIS DL, BYRNE A. Gastric exocrine "failure" in critically ill patients: incidence and associated features. Brit Med J.1988; 296:155-6.

STEINBERG KP. Stress-related mucosal disease in the critically ill patients: Risk factors and strategies to prevent stress-related bleeding in the intensive care unit. Crit Care Med.2002;30(Suppl.):S362-4.

STOLLMAN N, METZ DC. Pathophysiology and prophylaxis of stress ulcer in intensive care unit patients. J Crit Care.2005;20(1):35-45.

STOUGHTON J C JR, DELLINGER E P, SIMONOWITZ DA, SCHILLING, JA. Gastric pH monitoring as a prognostic indicator for the prophylaxis of stress ulceration in the critically ill. Am J Surg.1980; Dec;140(6):761-3.

TRÉPANIÉ EF. Intravenous pantoprazole: A new tool for acute ill patients who require acid suppression. Can Gastroenterol.2000;14 Suppl D,11-20.

TRYBA M. Side effects of stress bleeding prophylaxis. Am J Med.1989; 86(suppl 6A):85-93, 1989.

TRYBA M, COOK D. Current Guidelines on stress ulcer prophylaxis. Drugs.1997;54(4):581-96.

TRYBA M. Role of acid suppressant in intensive care medicine. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology.2001;15(3):447-61.

VINCENT JL. Give your patient a fast hug (at least) once a day. Crit Care Med.2005; 33(6) :1225-9.

WADIBIA EC, LUCAS BD, HILLEMANN DE, MOOSS AN. Economic impact of inappropriate histamine2-receptor antagonist use. *Clinical Therapeutics*.1997;19(5):1085-91,1997.

WAZNY LD, ARIANO RE. Evaluation and management of drug-induced thrombocytopenia in the acutely ill patient. *Pharmacotherapy*.2000; Mar; 20(3):292-307.

VAN DER VOORT P H J,VAN DER HULST RWM,ZANDSTRADF, GERAEDTS, AA .M,VAN DER ENDE A,TYTGAT GNJ. Suppression of *helicobacter pylori* infection during intensive care stay:related to stress ulcer bleeding incidence? *Journal of Critical Care*.2001;16(4):182-187.

VORDER BRUEGGE WF, PEURA DA. Stress-related mucosal damage: review of drug therapy. *J Clin Gastroenterol*.1990; 12 Suppl 2:S35-40.

ZANDSTRA D F, STOUTENBEEK Ch P. The virtual absence of stress –ulceration related bleeding in ICU patients receiving prolonged mechanical ventilation without any prophylaxis. *Intensive care Med*.1994; 20:335 -40.

ZELTSMAN D, ROWLAND M, SHANAVAS, Z, KERSTEIN, M D. Is the incidence of hemorrhagic stress ulceration in surgical critically ill patients affected by modern antacid prophylaxis? *The American Surgeon*.1996; 62(12):1010-3.

11- ANEXOS



ANEXO 1

TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS-INFORMAÇÃO

NOME DO PROJETO: Influência da infusão de ranitidina e pantoprazol no pH gástrico e profilaxia da úlcera de estresse em pacientes críticos

RESPONSÁVEIS:

Dra. Cristina Bueno Terzi

Profa Dra. Desanka Dragosavac

Esta é uma proposta para que seu familiar participe de um projeto de pesquisa que será desenvolvido nesta UTI-HC UNICAMP, cujos detalhes lhe serão fornecidos a seguir.

JUSTIFICATIVA DE PESQUISA

Apesar de todo o avanço da medicina, ainda existem doenças de difícil controle e com grande número de mortes, como a que seu familiar apresenta.

Trata-se de uma infecção grave, conhecida como sepse, que pode acompanhar-se de lesões em vários órgãos como rins, pulmões, fígado, coração, sistema nervoso e estômago, podendo levar a úlceras (feridas) conhecidas como úlcera de estresse. Ainda não está esclarecido porque essas úlceras (feridas) ocorrem e qual a melhor maneira de preveni-las.

Assim, o objetivo de nosso estudo é avaliar qual é a melhor maneira de evitar que os pacientes desenvolvam estas úlceras durante a sepse. Por isso, a monitorização do pH do estômago com um cateter (sonda), durante a utilização de medicações que são usadas atualmente para prevenir essas lesões, é importante para o melhor entendimento do que acontece no estômago durante a sepse.

PROCEDIMENTOS A QUE SEU FAMILIAR SERÁ SUBMETIDO AO PARTICIPAR DESTE ESTUDO

Seu familiar fará parte do grupo formado por 30 pessoas de ambos os sexos, idade maior de 18 anos e que serão divididos em dois grupos de 15, através de sorteio. Um grupo receberá ranitidina e o outro grupo pantoprazol. Estas duas medicações (remédios) já são utilizadas atualmente para tratamento de gastrite e úlcera do estômago. Os pacientes de ambos os grupos receberão tratamento habitual para a infecção, incluindo antibióticos.

Será realizada uma endoscopia digestiva alta (que é um exame para observar o interior do estômago com a utilização de um aparelho) no início do estudo e uma outra após 72 horas. Será também, medida a acidez do estômago por uma sonda durante 72 horas.

Finalmente, seu familiar receberá diariamente durante o período de internação na UTI, uma “nota” ou pontuação chamada APACHE, que é baseado em dados clínicos e resultados dos exames de sangue e que avalia a gravidade e as chances de sobrevivência.

Seu familiar não será submetido a nenhum outro procedimento diferente dos habitualmente já padronizados, além dos necessários para este estudo e já citados acima.

RISCOS E BENEFÍCIOS

O tratamento padrão atualmente utilizado para úlcera de estresse é a ranitidina. Existe a possibilidade de que o pantoprazol possa ser melhor que a ranitidina sendo este o resultado esperado no presente estudo. Desta forma, muito embora ainda não seja sabido, é possível que os pacientes que recebam pantoprazol sejam mais beneficiados que aqueles que recebem ranitidina. Os efeitos colaterais da ranitidina são plaquetopenia (número das plaquetas abaixo do normal) e hipotensão (pressão baixa), e o pantoprazol pode ocasionalmente, levar ao aparecimento de dores de cabeça, diarreia, constipação ou flatulência (gases) e reações alérgicas.

O risco das endoscopias é pequeno, uma vez que será realizada nos pacientes que já estarão previamente sedados (recebendo remédio para dormir e para retirar a dor) e estarão com monitores que medem continuamente os sinais vitais (pressão e frequência do coração).

O cateter (sonda) é fino e maleável e será colocado no estômago através do nariz e não causará nenhum prejuízo ao paciente uma vez que ele estará recebendo remédios com sedativos de forma contínua.

A radiografia do tórax que é realizada para confirmar a posição da sonda é a mesma a que o paciente é submetido diariamente para que sejam avaliados os seus pulmões.

OUTRAS INFORMAÇÕES:

- 1) Você tem a garantia de receber quaisquer informações adicionais ou esclarecimentos que julgar necessários, a qualquer tempo do estudo.
- 2) A sua recusa para que seu familiar participe do estudo não lhe trará qualquer prejuízo, e você estará livre para retirá-lo do estudo a qualquer tempo, estando inteiramente garantida a continuidade do seu tratamento.
- 3) As informações obtidas pelo estudo serão confidenciais, com a finalidade específica de divulgação científica, estando garantidos o seu anonimato e privacidade na apresentação ou publicação dos resultados.
- 4) Você tem o direito de obter informações sobre os resultados dos exames colhidos, a qualquer tempo do estudo.
- 5) Não haverá compensações financeiras, nem qualquer tipo de custo adicional para seu familiar ao participar deste estudo.
- 6) Você estará livre para desautorizar a participação do seu parente no estudo a qualquer tempo, mesmo que você tenha permitido a sua participação inicialmente.

Tendo lido, compreendido e estando suficientemente esclarecido sobre os propósitos deste estudo para meu familiar, eu

.....,RG.....

.....endereço.....

.....sendo (grau de parentesco).....

.....do paciente.....

HC.....idade.....RG.....

Endereço.....,concordo com o presente termo de consentimento pós –informação datando e assinando abaixo.

...../...../.....

.....

ASSINATURA

RESPONSÁVEIS PELO PROJETO:

.....

Dra. CRISTINA BUENO TERZI

.....

Prof^a Dra. DESANKA DRAGOSAVAC

ANEXO 2

COMISSÃO ÉTICA e PESQUISA



FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

✉ Caixa Postal 6111
13083-970 Campinas, SP

☎ (0__19) 3788-8936

fax (0__19) 3788-8925

✉ cep@head.fcm.unicamp.br

CEP, 18/02/03
(Grupo III)

PARECER PROJETO: N° 035/2003

I-IDENTIFICAÇÃO:

PROJETO: “INFLUÊNCIA DA INFUSÃO DE RANITIDINA E PANTOPRAZOL NO Ph GÁSTRICO E PROFILAXIA ÚLCERA DE ESTRESSE EM PACIENTES CRÍTICOS”

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Cristina Bueno Terzi

INSTITUIÇÃO: Unidade De Terapia Intensiva/HC/UNICAMP

APRESENTAÇÃO AO CEP: 23/01/2003

II - OBJETIVOS

Comparar a eficácia da Ranitidina e do Pantoprazol quanto a pHmetria, sangramento clinicamente importante e lesões na mucosa gástrica, em pacientes com crítico diagnóstico de sepse submetidos à ventilação mecânica, internados na UTI do HC/UNICAMP.

III - SUMÁRIO

Trata-se de um estudo clínico, prospectivo, aberto e randomizado. Após explanação detalhada sobre o estudo e a obtenção do termo de consentimento dos familiares, serão estudados durante 72 horas, 30 sujeitos em ventilação mecânica. Os pacientes serão divididos em dois grupos, sendo que o primeiro receberá Ranitidina endovenosa em bolus de 50 mg, de 8 em 8 horas e o outro grupo receberá Pantoprazol endovenoso, na dose de 40 mg em bolus, uma vez ao dia. Será realizada medida contínua do pH por 72 horas. No primeiro e terceiro dia do estudo será realizada endoscopia digestiva alta.

IV - COMENTÁRIOS DOS RELATORES

A inclusão de um medicamento já conhecido que possui valor no tratamento de úlceras gástricas e duodenais e esofagites numa pesquisa para verificar sua capacidade de prevenir a síndrome erosiva de estresse em pacientes em estado crítico de sepse internados nas UTIs é uma pesquisa de grande mérito, uma vez que as medicações usadas atualmente são eficazes, no entanto, têm efeitos colaterais importantes. Assim, um estudo neste feito se torna muito importante. Por outro lado, os pesquisadores garantem aos familiares que se

recusarem em participar da pesquisa, que o paciente continuará a receber o tratamento convencional.

V - PARECER DO CEP

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, após acatar os pareceres dos membros-relatores previamente designados para o presente caso e atendendo todos os dispositivos das Resoluções 196/96 e 251/97, bem como ter aprovado o Termo do Consentimento Livre e Esclarecido, assim como todos os anexos incluídos na Pesquisa, resolve aprovar sem restrições o Protocolo de Pesquisa supracitado.

VI - INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 – Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).

Pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.1.z), exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade do regime oferecido a um dos grupos de pesquisa (Item V.3.).

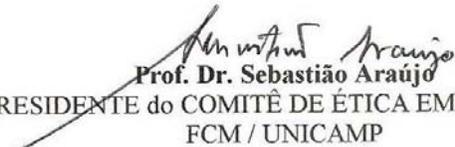
O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4.). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projeto do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, Item III.2.e)

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, de acordo com os prazos estabelecidos na Resolução CNS-MS 196/96.

VII - DATA DA REUNIÃO

Homologado na II Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 18 de fevereiro de 2003.


Prof. Dr. Sebastião Araújo
PRESIDENTE do COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FCM / UNICAMP

Campinas, 28 de fevereiro de 2008.

Ao Comitê de Ética em Pesquisa da FCM/UNICAMP,
Profa. Dra. Carmen Sílvia Bertuzzo

Para ciência do Comitê de ética em pesquisa, esclarecemos que nos pacientes do protocolo de pesquisa previamente analisada e aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UNICAMP (CEP), com parecer nº 035/2003 (18/02/2003), foram colhidas biópsias gástricas sob orientação do serviço de endoscopia digestiva, por fazer parte da avaliação gástrica endoscópica, as quais, não estavam previstas no projeto original.

Atenciosamente,

Cristina Bueno Terzi Coelho *Cristina Bueno Terzi Coelho*

Profa. Dra. Desanka Dragosavac *D. Dragosavac*

13-49-06-03/2008 123708 PROTOCOLO/CEP UNICAMP

ANEXO 3

FORMULÁRIO DE COLETA DE DADOS

NOME

HC

IDADE

SEXO

DATA INT

DATA ALTA

OUTROS FATORES DE RISCO

COAGULOPATIA

TCE/TRM

POLITRAUMA

ENC. HEPÁTICA

TRANSPLANTE

HEPATECTOMIA

QUEIMADO

> 7 dias UTI

CORTICÓIDE

INS RENAL

OUTROS

RANITIDINA

PANTOPRAZOL

Horários:

1.EDA(/ /)

2.EDA(/ /)

SANGRAMENTO?

ANEXO 4

FICHA ESCORE-APACHE II

APACHE II

A .Variáveis fisiológicas

temperatura			
PAM			
FC			
FR			
FiO2 \geq 50-(DA -a)O			
FIO2 < 50 =PaO2			
PH sérico			
K			
Na			
Cr			
HT			
leucócitos			
HCO3 se não tiv gaso			
GLASGOW - atual			

B. IDADE

C. DOENÇA CRÔNICA

1. Não cirúrgico ou pós op emergência: 5
2. Cirúrgico eletivo: 2

Fígado: cirrose comprovada por biópsia, e hipertensão portal documentada; episódios passados de sangramento gastrointestinal atribuído à hipertensão portal, episódios anteriores de insuficiência hepática, encefalopatia ou coma.

Cardio: NYHA IV

Respiratório: Doença crônica restritiva, obstrutiva ou vascular resultando em grave restrição ao exercício, isto é, incapaz de subir escadas ou fazer serviço doméstico, hipóxia crônica documentada, hipercapnia, policitemia secundária, hipertensão pulmonar grave (>40 mmHg), dependência de prótese ventilatória.

Renal: diálise crônica

Imunocomprometido: recebe terapia que suprime resistência à infecção, isto é, imunossupressores, QT, RT, corticóides, cronicamente ou recentemente, em altas doses, leucemia, linfoma, AIDS.

ANEXO 5

DADOS DEMOGRÁFICOS

Tabela 2- Características demográficas dos grupos, referente à sexo, média da pontuação do APACHE II e média da idade em ano. m=masculino, a=anos, VM=ventilação mecânica.

	Ranitidina	Pantoprazol	p
	n=10	n=10	
Sexo (m)	5	7	0,64
Idade (a)	44±20	45±15	0,64
RNI	1,53±0,37	1,33 ±0.32	0,09
Plaquetas	241600.	201300	0,9
Ramsay	5	5	0,84
APACHE II	16± 4	12 ±7	0,08
Sepse	10	10	1,0
VM	10	10	1,0
Biópsia	8	5	
<i>H.pylori</i>	7	4	
Diálise	2	4	0,9
Corticóide	4	4	1,0
Óbito	4	3	0,18
Tempo entre internação e inicio protoco	3	5	

Tabela 5- GRUPO RANITIDINA porcentagem de tempo em que o pH \geq 4, resultado das biópsias do grupo, dias de utilização de ranitidina prévia e idade (em anos).

	%tempo pH >4	Biópsia	Tempo de ranitidina	idade
1.ACT	7,5		5 dias	51
2.JS	10,1		----	23
3.MJSS	94,33	gastrite crônica leve corpo/ atrofia moderada / / <i>H.pylori</i> +	7 dias	70
4.HA	67,03	gastrite crônica com hipotrofia em mucosa tipo antro / <i>H.pylori</i> +	4 dias	70
5.RBS	83,96	gastrite crônica leve com fibrose da lamina própria/ hipotrofia glandular em mucosa tipo antro piloro/ <i>H. pylori</i> +	Omeprazol há 1 dia	42
6.KJB	3,33	gastrite / <i>H. pylori</i> +	9 dias	17
7.AM	100	Atrofia moderada do corpo /metaplasia <i>H.pylori</i> +	4 dias	71
8.ECF	11,04	gastrite crônica antro/corpo/ <i>H pylori</i> +	22 dias	24
9. SSP	33,54	Gastrite crônica leve antro/piloro moderada em corpo/fundo <i>H pylori</i> -	46 dias	29
10.M.L.C.A.	51,91	Gastrite crônica moderada em mucosa tipo antro/piloro e gastrite crônica leve em mucosa tipo corpo/fundo/ <i>H pylori</i> +,hipotrofia	8 dias	43

Tabela 6- Uso de drogas vasoativas ,dosagem RNI (Relação Normalizada Internacional),classificação de sedação de Ramsay, PAM= pressão arterial média,e dosagem de plaquetas sérica, no grupo ranitidina.

	DVA	RNI	Ramsay	PAM	plaquetas
1.	COM	2	5	74	260 000
2.	COM				
3.	COM		6	80	
4.	COM	1,68	5	76	84 000
5.	COM	2,29	5	88	40 000
6.	COM	1,24	3	90	410 000
7.	COM	1,54	6	90	435 000
8.	SEM	1,0	Glasgow 6	90	678 000
9.	-----	1,45	6	80	369000
10	COM	1,24	5	84	238 000

Tabela 7- Porcentagem de tempo em que o pH ≥ 4 , e resultado das biópsias do grupo dias de utilização de ranitidina prévia e idade (em anos), no grupo pantoprazol.

	%tempo pH>4	Biópsia	Tempo de ranitidina	idade
1.SS	59,4		4 dias	49
2.ACA	58,7		35 dias	59
3.SCG	96,8		1 dose há 48h	43
4.JVS	89,6		Omeprazol VO 25 dias	48
5.FJS	98,97	Gastrite crônica focalmente ativa em mucosa do tipo antro/atípias celulares/ <i>H.pylori</i> +	8 dias	71
6.ESC	86		20 dias	54
7.AGS	100	Gastrite crônica ativa moderada em mucosa antro pilórica e corpo fúndica.metaplasia intestinal /atrofia glandular leve antro/ <i>H. pylori</i> +	Omeprazol há 1 d	54
8.ECF	98,07	Gastrite crônica moderada em mucosa tipo antro/corpo/ <i>H.pylori</i> +	30 dias	24
9.E.M.A.	46,49	Gastrite crônica leve inespecífica mucosa tipo antro/piloro, gastrite crônica erosiva leve, com agregado linfóide associado em mucosa tipo corpo/fundo.gastrite crônica leve com alterações regenerativas do epitélio em mucosa de tipo corpo/fundo <i>H.pylori</i> negativa	1 ampola Omeprazol as 6 h	33
10.M.A.P.	81,62	Gastrite crônica leve com alteração de mucosa tipo antro/piloro, corpo/fundo agregado linfocitário localizado em segmento corpo/fundo, <i>H pylori</i> +	Omeprazol 40 EV 12/12 3 dias	22

Tabela 8- Uso de drogas vasoativas ,dosagem RNI (relação normatizada internacional), classificação de sedação de Ramsay, PAM= pressão arterial média,e dosagem de plaquetas sérica, no grupo pantoprazol.

	DVA	RNI	Ramsay	PAM	plaquetas
1.	----			110	340 000
2.	COM	1,0	Glasgow 5	90	243 000
3.	COM	1,1	6	73	43 000
4.	COM	2,2	6	65	130 000
5.	COM	1,3	6	80	165 000
6.	COM	1,27	4	90	371 000
7.	COM	1,3	4	70	109 000
8.	COM	1,0	Glasgow 8	90	678 000
9.	COM	1,23	4	80	109 000
10.	COM	1,38	3	85	272000

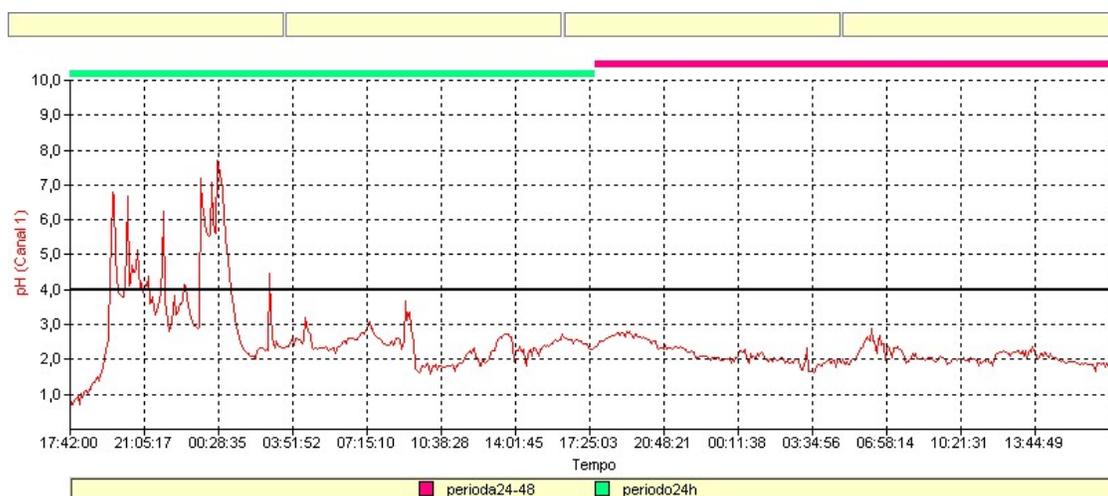
ANEXO 6

GRÁFICOS DAS CURVAS DE pH

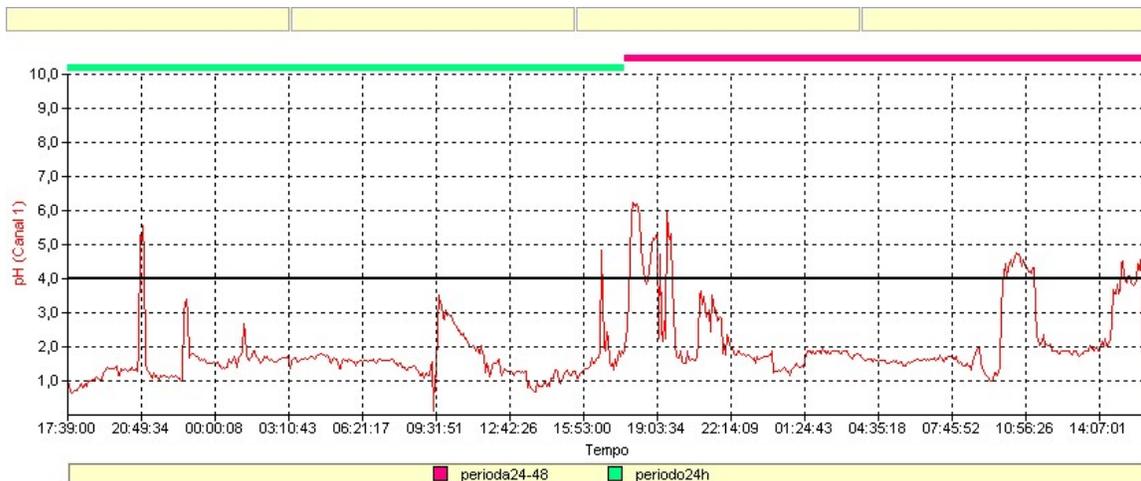
6.1- Gráficos ranitidina



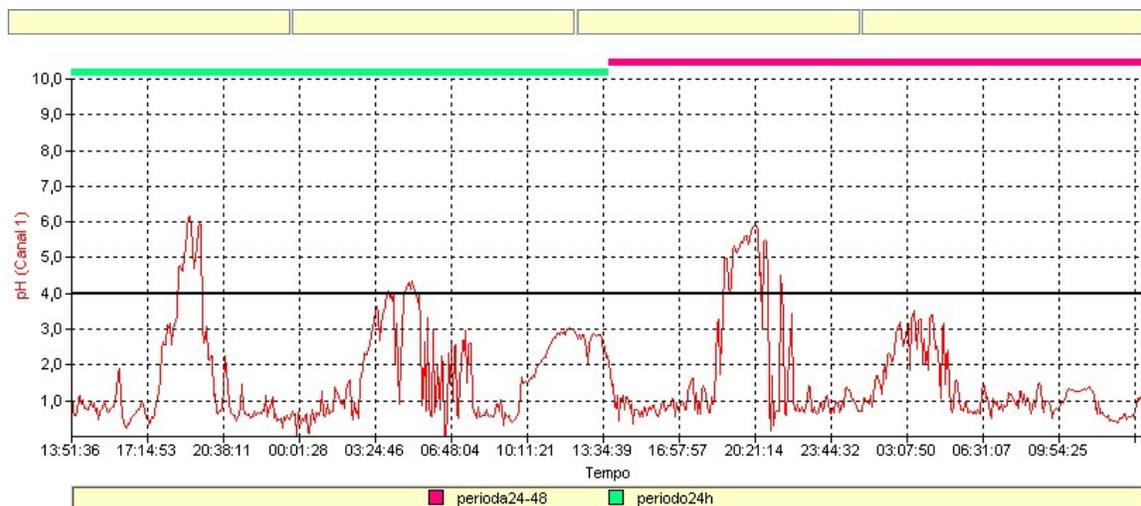
K.J.B. RANITIDINA 10h,18h e 02h Tempo de pH $\geq 4 = 6,44\%$



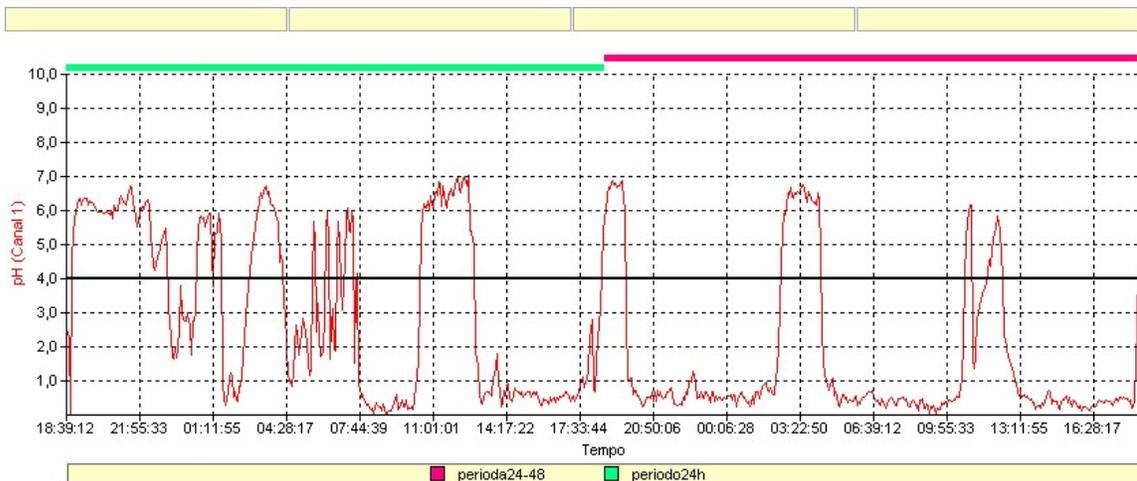
A.C.T RANITIDINA 10,18 e 2h Tempo de pH $\geq 4 = 7,5\%$



J.S. RANITIDINA 10, 18, e 2h Tempo de pH \geq 4 = 10,1%



E.C.F. RANITIDINA 10,18 e 02h Tempo de pH \geq 4 = 11,04%



S.S.P. RANITIDINA 10h,18, e 02h Tempo de pH \geq 4 = 33,55%



M..L. RANITINA (HIPOTROFIA) 10h,18h e 02h Tempo de pH \geq 4 = 51,91%



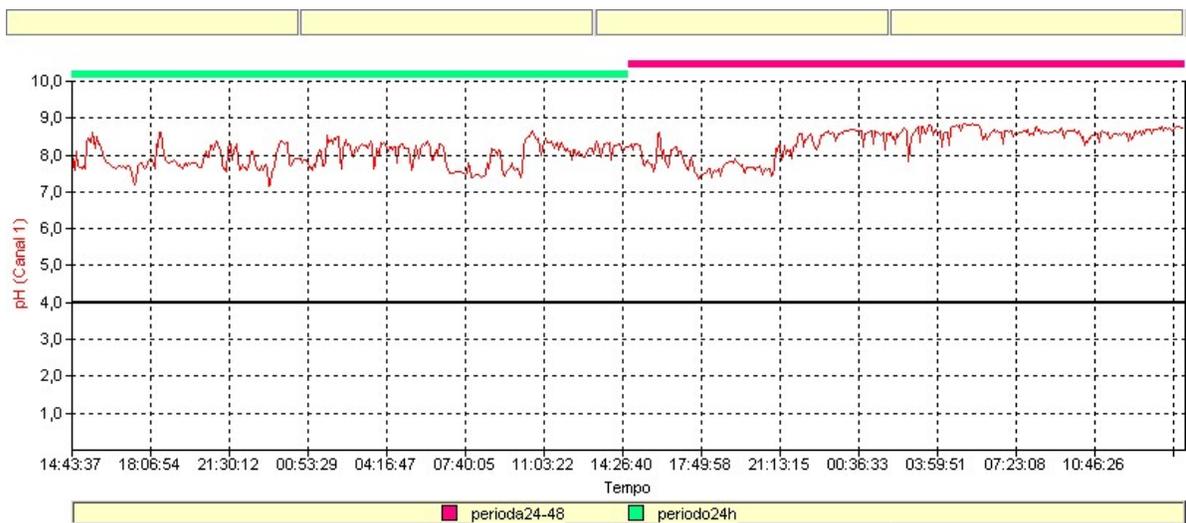
H.A. RANITIDINA (HIPOTROFIA) 10,18h e 02h Tempo de pH \geq 4 67,02%



R.B.S. RANITIDINA (HIPOTROFIA) 10,18 e 02h Tempo de pH \geq 4 83,96%

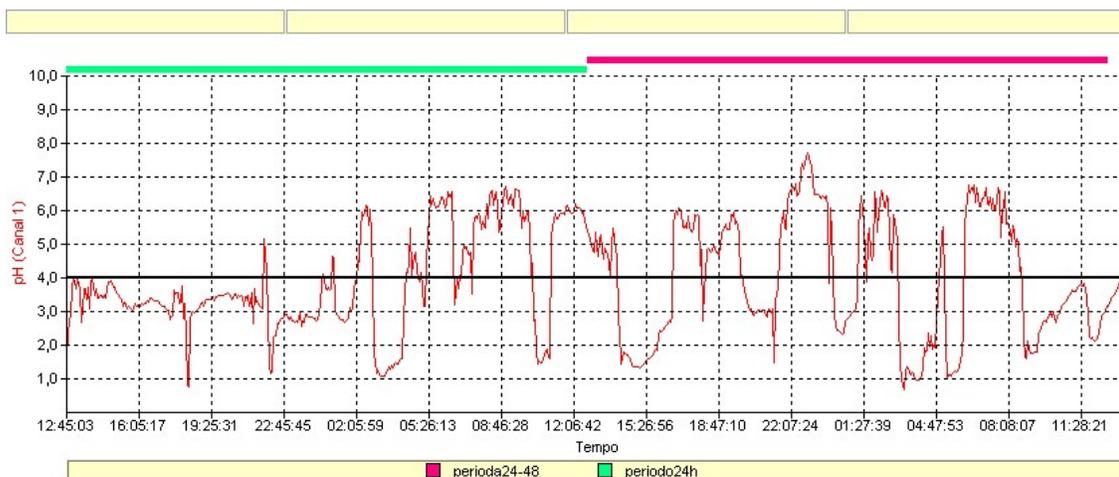


M.J.S. RANITIDINA (ATROFIA) 10 ,18 e 2h Tempo de pH \geq 4 = 94,33



A.M. RANITIDINA (ATROFIA)10h,18h e 02h Tempo de pH \geq 4 =100%

6.2- Gráficos pantoprazol



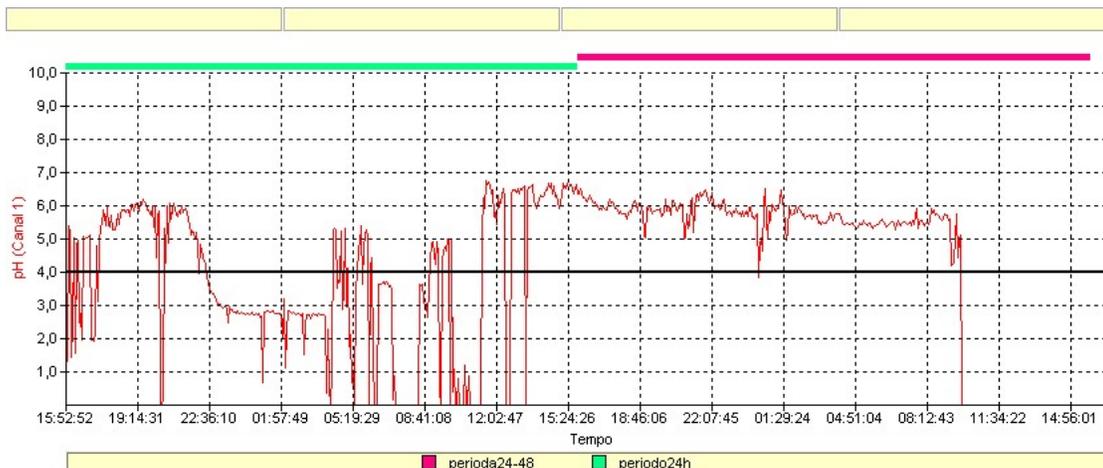
E.M.A. PANTOPRAZOL 06h e 18h Tempo de pH ≥ 4 = 46,49%



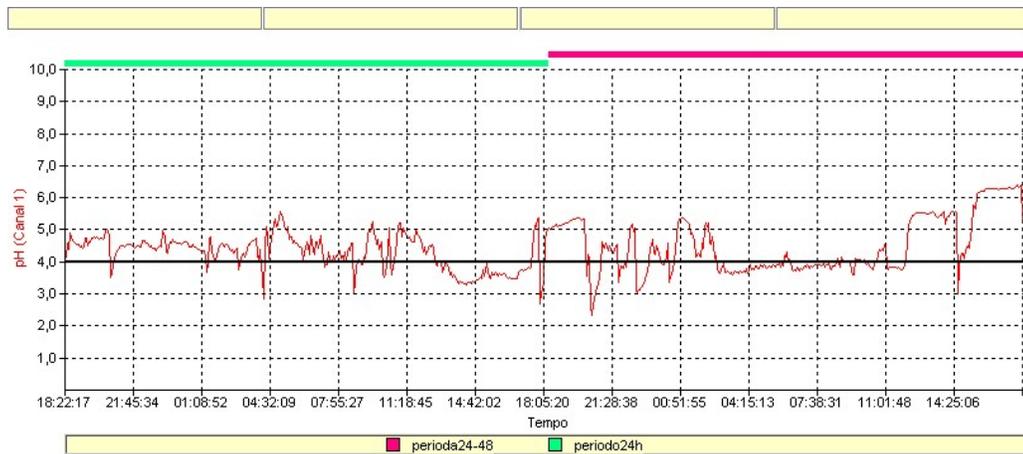
A.C.A PANTOPRAZOL 10 e 22 h Tempo de pH ≥ 4 = 58,7%



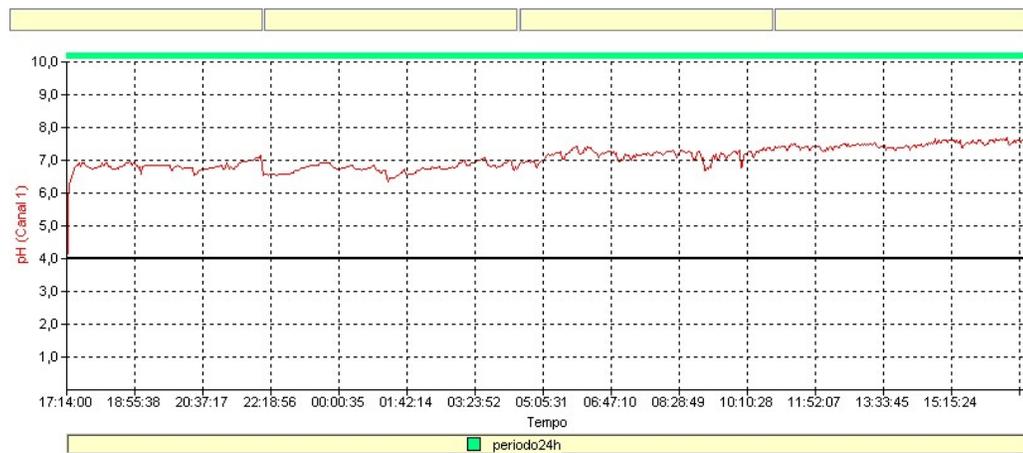
S.S. PANTOPRAZOL 6h e 18h Tempo de pH \geq 4 = 59,6%



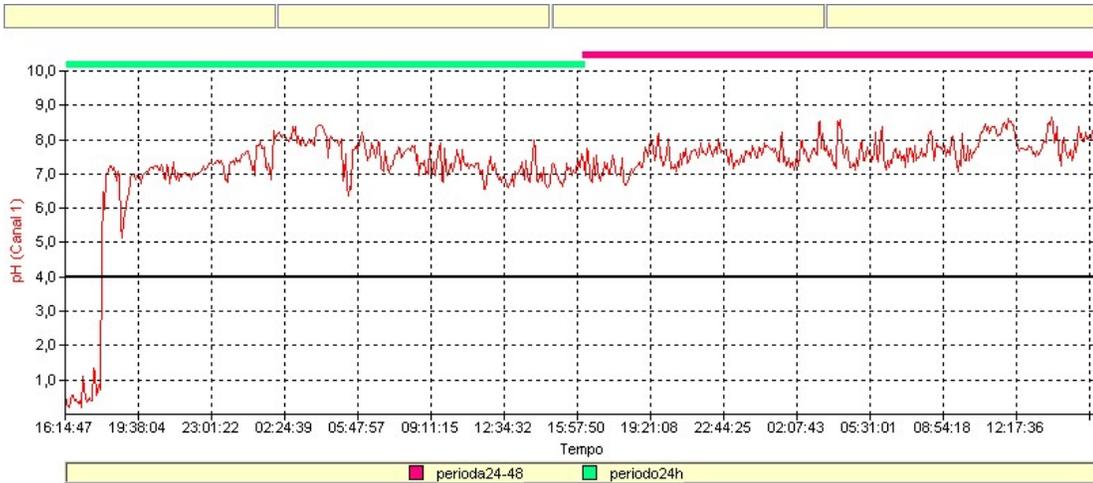
M.A.P. PANTOPRAZOL 06h e 18h Tempo de pH \geq 4 = 81,66%



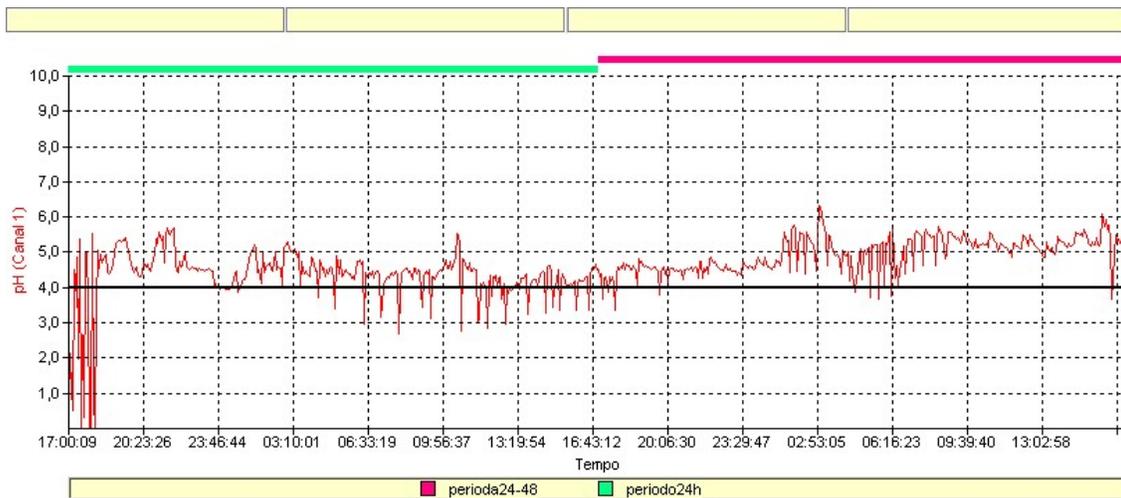
E.S.C. PANTOPRAZOL 8h e 20h Tempo de pH \geq 4 = 85,99%



J. V.S PANTOPRAZOL 10 e 22 h Tempo de pH \geq 4 = 90,1%



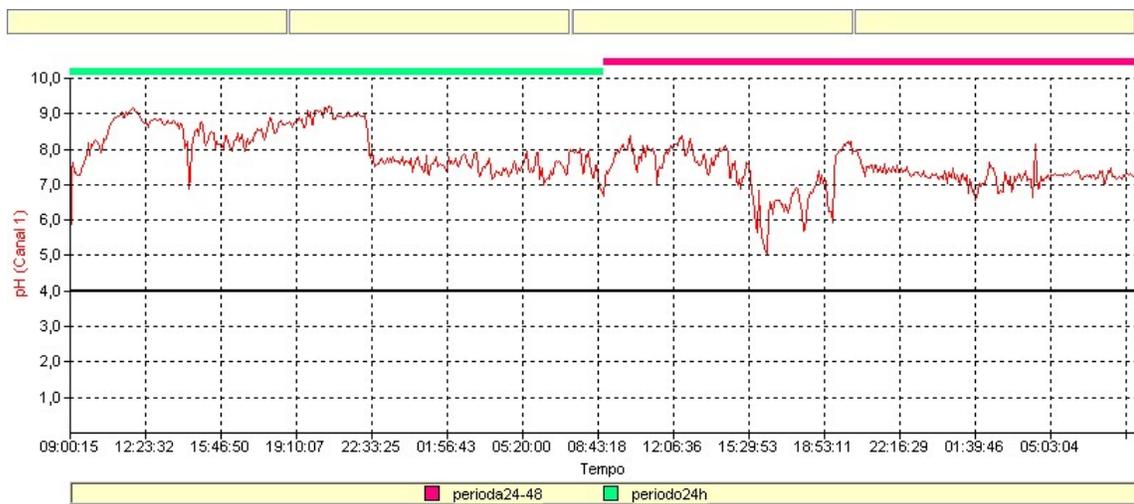
E.C.F. PANTOPRAZOL 06h e 18h Tempo de pH \geq 4 =98,08%



F.J. S. PANTOPRAZOL 10 e 22h Tempo de pH \geq 4 =98,97%



S.C.G PANTOPRAZOL 10 e 22h Tempo de pH \geq 4 = 99,4%

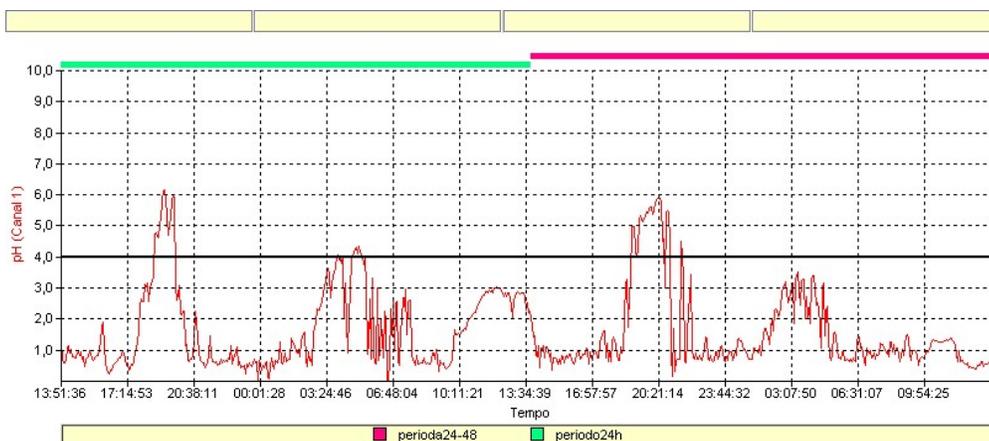


A. G. S. PANTOPRAZOL (ATROFIA) 6h e 18h Tempo de pH \geq 4 =100%

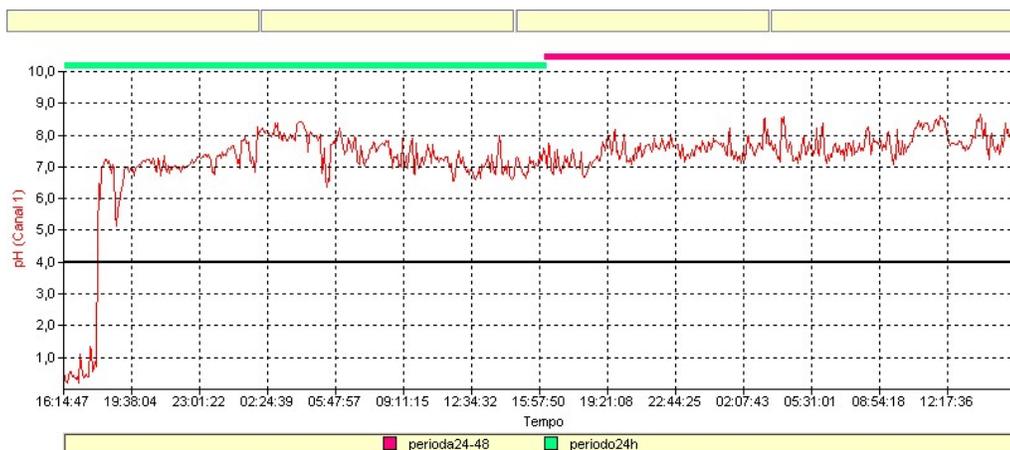
6.3- Gráficos ranitidina e pantoprazol no mesmo paciente

Comparação de ranitidina e pantoprazol no mesma paciente(E.C.F).

Inicialmente a paciente recebeu 48 h de ranitidina e posteriormente 48 h de pantoprazol.



E.C.F. RANITIDINA 10h,18h e 02h Tempo de pH ≥ 4 11,04%



E.C.F. PANTOPRAZOL 06h e 18h Tempo de pH ≥ 4 98,08%

ANEXO 7

Tabela *Helicobacter pylori*

	paciente	droga	<i>H pylori</i>
1	A.C.T.	ranitidina	
2	S.S.	pantoprazol	
3	A.C.A.	pantoprazol	
4	S.C.G.	pantoprazol	
5	J.V.S.	pantoprazol	
6	J.S.	ranitidina	
7	F.J.S.	pantoprazol	positiva
8	M.J.S.S.	ranitidina	positiva
9	E.S.C.	pantoprazol	
10	H.A.	ranitidina	positiva
11	R.B.S.	ranitidina	positiva
12	A.G.S.	pantoprazol	positiva
13	K.J.B.	ranitidina	positiva
14	A.M.	ranitidina	positiva
15	E.C.F.	ranitidina	positiva
16	E.C.F.	pantoprazol	positiva
17	S.S.P.	ranitidina	negativa
18	E.M.A.	pantoprazol	negativa
19	ML	ranitidina	positiva
20	MICHAEL	pantoprazol	positiva

Pesquisa de *h pylori* nas biópsias gástricas.

ANEXO 8

Análise estatística

Quadro 1. Estatísticas descritivas da variável Idade por grupo

droga	N	Média	D.P.	Mínimo	Mediana	Máximo
pantoprazol	10	45.80	15.37	23.00	48.50	71.00
ranitidina	10	44.00	20.90	17.00	42.50	71.00

Teste Exato de Mann-Whitney, p-valor = 0.6494

Quadro 2. Estatísticas descritivas da variável % tempo de pH > 4 por grupo

droga	N	Média	D.P.	Mínimo	Mediana	Máximo
PANTO	10	81.57	19.65	46.49	87.80	100.00
RAN	10	46.27	38.21	3.33	42.73	100.00

Teste Exato de Mann-Whitney, p-valor = 0.0451

Quadro 3. Estatísticas descritivas da variável Apache II por grupo

droga	N	Média	D.P.	Mínimo	Mediana	Máximo
PANTO	10	16.70	4.50	8.00	17.50	22.00
RAN	10	12.30	7.23	5.00	11.00	26.00

Teste Exato de Mann-Whitney, p-valor = 0.0879

Quadro 4. Estatísticas descritivas da variável Ramsay por grupo

droga	N	Média	D.P.	Mínimo	Mediana	Máximo
pantoprazol	10	5.30	1.25	4.00	5.00	8.00
ranitidina	10	5.20	0.92	3.00	5.00	6.00

Teste Exato de Mann-Whitney, p-valor = 0.8414

Quadro 5. Estatísticas descritivas da variável RNI por grupo

droga	N	Média	D.P.	Mínimo	Mediana	Máximo
pantoprazol	10	1.33	0.32	1.10	1.25	2.20
ranitidina	10	1.53	0.37	1.07	1.48	2.29

Teste Exato de Mann-Whitney, p-valor = 0.0956

Quadro 6. Estatísticas descritivas da variável R por grupo

droga	N	Média	D.P.	Mínimo	Mediana	Máximo
pantoprazol	10	1.15	0.22	0.87	1.13	1.60
ranitidina	10	1.27	0.25	0.90	1.25	1.79

Teste Exato de Mann-Whitney, p-valor = 0.2261

Quadro 7. Estatísticas descritivas da variável Plaq por grupo

droga	N	Média	D.P.	Mínimo	Mediana	Máximo
pantoprazol	10	201300.0	124574.0	43000.00	183500.0	371000.0
ranitidina	10	241600.0	198652.2	40000.00	201500.0	678000.0

Teste Exato de Mann-Whitney, p-valor = 0.9096

Quadro 8. Tabelas de dupla entrada entre Droga vs variáveis categóricas

DROGA SEXO				DROGA H PÍLORI			
Frequency	f	m	Total	Frequency	negativa	positiva	Total
pantoprazol	3	7	10	pantoprazol	1	4	5
, 30.00	, 70.00			, 20.00	, 80.00		
ranitidina	5	5	10	ranitidina	1	7	8
, 50.00	, 50.00			, 12.50	, 87.50		
Total	8	12	20	Total	2	11	13
Statistic			Prob	Nesse caso não se aplica teste, grupo homogêneo			
Fisher's Exact Test			0.6499				

DROGA CORTICÓIDE				DROGA HDA			
Frequency	não	sim	Total	Frequency	não	sim	Total
pantoprazol	4	4	8	pantoprazol	9	1	10
, 50.00	, 50.00			, 90.00	, 10.00		
ranitidina	4	4	8	ranitidina	10	0	10
, 50.00	, 50.00			, 100.00	, 0.00		
Total	8	8	16	Total	19	1	20
Statistic			Prob	Nesse caso não se aplica teste, grupo homogêneo			
Fisher's Exact Test			1.0000				
DROGA DIALISE							
Frequency	não	sim	Total				
pantoprazol	6	4	10				
, 60.00	, 40.00						
ranitidina	8	2	10				
, 80.00	, 20.00						
Total	14	6	20				
Statistic			Prob				
Fisher's Exact Test			0.9296				

ANEXO 9

FAEP

Sistema de Informações e Controle - FAEP

Parecer Técnico

Período / Fase 68 / 1 Solicitação Nº 86/03

Qualidade do Projeto

O PROJETO TEM QUALIDADE E RELEVÂNCIA E DEVE CONTRIBUIR PARA O ESCLARECIMENTO DE UMA DISCUSSÃO IMPORTANTE NO TRATAMENTO DO DOENTE CRÍTICO: É EFICIENTE OU NÃO O USO DE ROTINA DO BLOQUEADOR DE ÁCIDO NESSES PACIENTES, PARA PREVENÇÃO DA ÚLCERA? SE SE DECIDIR PELO USO, QUAL DELES DEVERÁ SER ESCOLHIDO? SÃO OS BLOQUEADORES DE BOMBA (BBP) SUFICIENTEMENTE MELHORES, A PONTO DE SUBSTITUIREM SISTEMATICAMENTE OS BLOQUEADORES H2, EMBORA MAIS CAROS? HOJE, NÃO SÓ NO HC/UNICAMP. COMO NA MAIORIA DOS SERVIÇOS, É QUASE UMA REGRA O USO DE ALGUM DELES, PREDOMINANDO A RANITIDINA. EMBORA SE ENTENDA, PELOS RELATOS MAIS ATUAIS, QUE OS BBP SÃO MAIS EFICIENTES, POR VÁRIAS RAZÕES, ACREDITO QUE O TRABALHO TERÁ UM VALOR, TANTO LOCAL COMO EXTERNAMENTE, MUITO GRANDE.

Metodologia Apresentada

A METODOLOGIA PARECE ADEQUADA. O ESTUDO É ABERTO, PROSPECTIVO E RANDOMIZADO, COM UM NÚMERO SUFICIENTE DE PACIENTES, COM A EXCLUSÃO CORRETA DAQUELES QUE PODERIAM INDUZIR ERROS DE ANÁLISE E COM TEMPO CONVENIENTE PARA AVALIAR RESULTADOS. CHAMA A ATENÇÃO A ESCOLHA DE 150 mg DE RANITIDINA COMO DOSE DIÁRIA, DIVIDIDA EM TRÊS TOMADAS. A TÍTULO DE COLABORAÇÃO, LEMBRO QUE, EM OUTRAS DOENÇAS DO APARELHO DIGESTIVO, A DOSE CONSIDERADA PLENA É DE 300 mg POR DIA. ACREDITO QUE HAJA UMA RAZÃO PARA A OPÇÃO DOS INVESTIGADORES.

Viabilidade de Execução

A EXECUÇÃO DO PROJETO PARECE ABSOLUTAMENTE VIÁVEL, POIS HÁ PACIENTES DE FÁCIL ACESSO AOS INVESTIGADORES, QUE TERÃO TAMBÉM FACILIDADE PARA ACOMPANHÁ-LOS, ASSIM COMO OS PROCESSOS INVESTIGATIVOS SÃO DE EXECUÇÃO RELATIVAMENTE SIMPLES, EMBORA TRABALHOSOS. DISPOMOS TAMBÉM DA MAIORIA DO MATERIAL A SER UTILIZADO E O RESTANTE PODE SER ADQUIRIDO COM DESPESA NÃO MUITO GRANDE.

Avaliação do(s) Solicitante(s)

A ORIENTADORA DESFRUTA DE PRESTÍGIO PESSOAL E ACADÊMICO INCONTESTÁVEIS EM SUA ÁREA. POR OUTRO LADO, O CO-ORIENTADOR TEM MUITA EXPERIÊNCIA EM GASTROENTEROLOGIA, PARTICULARMENTE EM ENDOSCOPIA. SÃO PERFEITAMENTE CAPAZES PARA DESENVOLVER O PROJETO PROPOSTO.

COM RELÇÃO À AUTORA DO TRABALHO, AINDA JOVEM NAS ATIVIDADES ACADÊMICAS, VEM TRILHANDO UM CAMINHO CORRETO, E ME PARECE TAMBÉM PERFEITAMENTE APTA.

Avaliação Final

Proposta bem qualificada em todos os itens



Ranitidine is unable to maintain gastric pH levels above 4 in septic patients[☆]

Cristina B. Terzi Coelho MD^{a,*}, Desanka Dragosavac PhD^a, João S. Coelho Neto MD^b,
Ciro G. Montes PhD^b, Fábio Guerrazzi MD^b, Nelson Adami Andreollo PhD^b

^aIntensive Care Unit, Teaching Hospital of the State University of Campinas (UNICAMP), Campinas, São Paulo, Brazil 13083-970

^bGASTROCENTRO, State University of Campinas (UNICAMP), Campinas, São Paulo, Brazil 13083-970

Keywords:

Stress ulcer prophylaxis;
Septic patients;
Mechanical ventilation;
Gastrointestinal bleeding;
Histamine-2 receptor
antagonists;
Proton pump inhibitors

Abstract

Purpose: The study aimed to evaluate whether ranitidine and pantoprazole are able to maintain gastric pH ≥ 4 in septic patients.

Materials and methods: Twenty intensive care unit patients from a university teaching hospital with sepsis were included in this study. Ten patients received ranitidine (50 mg as an intermittent bolus 3 times a day) and 10 received pantoprazole (40 mg as an intermittent bolus twice a day). Gastric pH was measured continuously for 48 hours. Endoscopy of the upper digestive tract, gastric biopsy, and investigation for *Helicobacter pylori* were carried out before and at the end of the study.

Results: pH values ≥ 4 were maintained for $46.27\% \pm 38.21\%$ and $81.57\% \pm 19.65\%$ of study time in the ranitidine and pantoprazole groups, respectively ($P = .04$).

Conclusions: Intravenous ranitidine was unable to maintain gastric pH above 4 in septic patients. All cases in the ranitidine group in whom pH remained above 4 had gastric hypotrophy or atrophy. Pantoprazole successfully maintained pH levels above 4.

© 2009 Published by Elsevier Inc.

1. Introduction

Stress erosive gastritis is the most common cause of upper gastrointestinal (GI) bleeding in patients in intensive care units (ICUs) [1]. The pathogenesis of stress-induced

gastric mucosa lesions has yet to be fully clarified. Gastric acid appears to be essential for the occurrence of stress ulceration; however, it is not the only factor in the pathogenesis of this disorder. Clinical studies have shown that maintaining gastric pH between 3.5 and 5.0 may prevent lesions to the mucosa [2-5], whereas maintaining pH above 5.0 neutralizes 99.9% of gastric acid [6]. With regard to stress ulcer prophylaxis through the use of histamine-2 (H_2) receptor blocking agents (H_2 receptor antagonists) or proton pump inhibitors (PPIs), it has been recommended that pH should be maintained above 4 [4]. Recent publications [7-9] show that both the incidence and severity of bleeding resulting from stress ulcers have now

[☆] Support funds for research and development were provided by FAEPEX, Fundação de Apoio ao Ensino, à Pesquisa e à Extensão.

* Corresponding author. Rua Emilio Ribas, 776/13 Campinas-São Paulo 13025-141, Brazil. Tel.: +55 19 3521 7830, +55 19 3521 7934; fax: +55 19 32891586.

E-mail address: cristerzi@gmail.com (C.B. Terzi Coelho).

decreased, independently of prophylaxis. On the other hand, various authors have pointed to excessive prescription of prophylactic antacid therapy for hospitalized patients [10] as causing increased risk of side effects and incurring higher costs [11,12]. Despite the fact that many patients are no longer at risk of developing gastric lesions, they are discharged from the ICU with prophylactic medication such as PPI or H₂ receptor antagonist [13]. The prescription of prophylactic medication after discharge from ICU is very debatable and probably not justified in most cases [14].

The Surviving Sepsis Campaign (SSC) recommends, as level 1A evidence, that all patients with sepsis and septic shock receive H₂ receptor antagonists to prevent upper GI bleeding [15].

Nevertheless, these inhibitors of gastric acid secretion have a short half-life and are unable to maintain sustained elevated pH; usually, pH remains elevated from 4 to 8 hours after intravenous injection [16].

Despite the widespread use of ranitidine for stress ulcer prophylaxis in ICUs, no consensus has yet been reached regarding the ideal drug for this purpose [17,18].

Therefore, the objective of the current study was to evaluate the effect of intravenous ranitidine compared to pantoprazole on gastric pH of septic patients who were at risk of developing stress ulcers. The use of ranitidine in this study was due to the fact it is more potent than the cimetidine and present fewer side effects [19] as well as the H₂ receptor antagonist used in most ICUs in Brazil. In recent meta-analysis, ranitidine was the most studied H₂ receptor antagonist [20].

2. Materials and methods

This is a prospective, open-label, randomized clinical trial.

2.1. Populations

After a detailed explanation of the study and obtaining written consent from a first-degree relative of each patient, 24 mechanically ventilated patients (for more than 48 hours), with sepsis/septic shock, were evaluated for a period of 48 hours.

Patients were defined as having sepsis if they showed evidence of infection and exhibited 2 or more of the criteria defined by the ACCP/SCCM Consensus Conference [21]. Patients were excluded if they were younger than 18 years or were pregnant or breast-feeding women; they were admitted to the ICU after esophageal, gastric, or duodenal surgery; they had a history of gastrectomy or known upper GI lesion with the potential for hemorrhage; they had a history or existence of a hypersecretory condition such as Zollinger-Ellison syndrome; they had a history or existence of peptic ulcer disease within 1 year before the study commencing; or they had coagulation disorders.

The patients were randomized into 2 groups: 13 patients were assigned to receive ranitidine and 11 received pantoprazole. Four patients, 3 from the ranitidine group, were excluded for technical reasons. Ten patients remained in each group. Baseline evaluation included the following: (1) demographic and clinical data on age, sex, and the use of sedation (sedated patients were monitored with the Ramsay scale, and nonsedated patients were monitored with the Glasgow coma scale); (2) laboratory tests such as the international normalized ratio and platelet count; (3) Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation (APACHE) II score; and (4) information regarding regular dialysis treatment (Table 1).

Ten patients in the ranitidine group (group 1) received 50 mg of the drug every 8 hours, diluted in 20 mL of 0.9% saline solution and administered by slow intravenous infusion (2-3 minutes), whereas 10 patients of the pantoprazole group (group 2) received 40 mg of the drug diluted in 10 mL of 0.9% saline solution and administered intravenously (2 minutes), every 12 hours at standardized times.

All patients were submitted to conventional treatment of sepsis, including antibiotic therapy, fluid replacement, glucose control, treatment with vasoactive drugs, and dialysis when required, in addition to routine supplementary tests. Patients remained fasting.

Gastric pH monitoring was carried out using a probe device from Esograph (Sigma Instrumentos Ltda, Belo Horizonte, Brazil). A single-channel pH catheter (Esoprobe, Sigma Instrumentos Ltda), 2.1 mm in diameter, with an antimony pH sensor at its distal extremity was introduced transnasally. Before each procedure, the probe was calibrated with standard buffering solutions with pH of 1.0 and 7.0. Chest and abdominal x-rays were performed to confirm the position of the catheter in the gastric region. Data were collected for 48 hours, with the pH recorded every 5 seconds

Table 1 Characteristics of patients according to the study group

	Ranitidine n = 10	Pantoprazole n = 10	P
Sex (male)	5	7	.64
Age (y)	44 ± 20	45 ± 15	.64
INR	1.53 ± 0.37	1.33 ± 0.32	.09
Platelets	241600	201300	.9
Ramsay	5	5	.84
Vasoactive drugs	9	9	
APACHE II	12 ± 7	16 ± 4	.08
Sepsis	10	10	1.0
Mechanical ventilation	10	10	1.0
Biopsy	8	5	
<i>H pylori</i>	7	4	
Dialysis	2	4	.9
Corticoids	4	4	1.0
Death	4	3	.18

INR, international normalized ratio.

using the Esograph. The software was able to generate pH curves over time. Analyzing these curves permitted calculations of the percentage of the time during which pH remained above or equal to 4.

Endoscopy of the upper digestive tract was performed when the patient was included in the study to exclude prior gastric disease; this procedure was repeated at the end of the study.

Gastric biopsies were obtained for histology and testing for *Helicobacter pylori* (Table 1). The occurrence of clinically significant digestive bleeding was monitored throughout the study. Clinically significant digestive bleeding was defined as (1) a decrease in hemoglobin levels of more than 2 g/dL; (2) a decrease in systolic arterial pressure of more than 20 mm Hg; (3) the need for a transfusion of 2 or more units of concentrated red blood cells, all within a period of 2 hours; or (4) gastric bleeding requiring surgery.

2.2. Statistical analysis

Statistical analysis was performed using analysis of variance for categorical variables (sex, vasoactive drugs, Ramsay scale) and descriptive statistics for continuous variables (age, APACHE II, international normalized ratio). The χ^2 test was used to verify a possible association among categorical variables. Fisher exact test was performed when the number of data points was small.

The Mann-Whitney test was used to compare continuous variables in relation to both groups. The significance level adopted was 5% ($P \leq .05$). The SAS System for Windows (Statistical Analysis System) (version 9.1.3, SAS Institute Inc, 2002-2003, Cary, NC) was used in this study.

2.3. Ethical aspects

The present study was approved by the ethics committee of the State University of Campinas, Brazil (no. 035/2003, dated February 18, 2003). The informed consent form was signed by a relative of each patient included in the study, as required by Resolution no. 196/96 of the National Health Council, Brazilian Ministry of Health, concerning research involving human beings.

3. Results

No statistically significant differences were found between the 2 groups regarding demographic and clinical characteristics. The mean age for the ranitidine group was 44 ± 20 and 45 ± 15 years for the pantoprazole group ($P = .64$). The baseline mean APACHE II was 12 ± 7 in the ranitidine group and 16 ± 4 in the pantoprazole group ($P = .08$). For all patients who were under sedation, the Ramsay scale was 5 (Table 1). The mean delay of admission in ICU

Table 2 Percentage of the time (mean \pm SD) during which pH remained ≥ 4.0 in the 2 groups for the total study time of 48 hours

	Ranitidine	Pantoprazole	P
	n = 10	n = 10	
Percentage of time (pH ≥ 4)	46.27 \pm 38.21	81.57 \pm 19.65	.04

and inclusion was 5 days in ranitidine group and 3 days in pantoprazole group.

The mortality rate during the first 28 days from admission was 4 of 10 in the ranitidine group and 3 of 10 in the pantoprazole group.

Of 10 patients from each group, 9 presented septic shock; mean blood pressure was maintained above 60 mm Hg with the use of vasoactive drugs. Of the 13 biopsies carried out (8 in the ranitidine group and 5 in the pantoprazole group), the presence of *H pylori* was detected in 11 patients, 7 in the ranitidine group and 4 in the pantoprazole group (Table 1).

In the ranitidine group, gastric pH remained ≥ 4 during 46.27% \pm 38.21% of the study time, whereas gastric pH remained ≥ 4 for 81.57% \pm 19.65% of the time in the pantoprazole group ($P = .04$) (Table 2).

Endoscopy and gastric biopsy allowed us to identify patients with gastric atrophy, allowing correlation with the gastric pH in these patients. The results of endoscopy for the pantoprazol group were as follows: esophagitis, 3 cases; mild gastritis, 2 cases; gastric erosions, 2 cases; duodenal ulcer, 1 case; and normal, 1 case.

The results of endoscopy for the ranitidine group were as follows: esophagitis, 1 case; esophagitis plus mild gastritis, 1 case; mild gastritis, 5 cases; and normal, 3 cases.

The biopsies were performed at the great curvature, middle of the stomach, corresponding to the fundus and corpus transition.

Among patients in the ranitidine group who exhibited atrophy (n = 5), the percentage of study time during which pH remained ≥ 4 was 79.44%, whereas in the patients without atrophy (n = 3), this percentage was 15.97%. Of the patients in the pantoprazole group submitted to biopsy, 4 did not have gastric atrophy and pH was ≥ 4 for 81.17% of the time. In one patient with gastric atrophy, pH remained ≥ 4 for the entire study period.

No gastric bleeding was observed in this trial; this observation was confirmed by endoscopy after the study.

4. Discussion

Various publications report overuse of antacids as prophylactic therapy for hospitalized patients [10], resulting in higher costs and possible side effects [11,12]. Nonetheless, the prescription is based on clear scientific data. To prevent upper GI bleeding in patients with severe sepsis,

the 2008 revision of the SSC [15] recommends the use of H_2 receptor antagonists (level 1A evidence) or PPIs (level 1B evidence). However, SSC drew attention to the fact that no benefit of stress ulcer prophylaxis had been demonstrated in many publications. Moreover, the studies and meta-analysis in which a clinically significant reduction in upper GI bleeding was found showed no change in mortality rates [3,21-24]. Finally, there was no evidence of GI bleeding in our study, similar to the study of Cook et al [3] with an incidence of bleeding of only 1.7% in their ranitidine group.

Relatedly, a recent meta-analysis evaluating the prevention of stress ulcers in critical patients, which included placebo-controlled studies, found that ranitidine is ineffective at preventing GI bleeding in ICU patients [20]. The present study was carried out to assess the effect of ranitidine on intragastric pH and the occurrence of GI bleeding.

In this study, the patients fasted because variations in the quantity and quality of the diet prescribed could have modified gastric pH levels and, consequently, may have hindered pH analysis. All patients received parenteral nutritional support.

Ranitidine was used because it is a more potent drug than cimetidine, has fewer side effects [19], and is the most commonly used H_2 receptor antagonist in clinical practice at ICUs in Brazil. A recent meta-analysis revealed that ranitidine has been subject to more studies than other H_2 receptor antagonists [20]. The dose prescribed (50 mg IV 3 times a day) given through intermittent bolus administration was based on product-label recommendations for the prevention of upper GI bleeding in critically ill patients, as well as on recent reports [3,25-27]. The doses were adjusted for optimal renal function.

In the ranitidine group, the pH remained ≥ 4 for 46.27% of the time studied (which corresponds to 22 of the 48 hours studied), which means less than half of the whole duration of this study; therefore, the drug proved unable to maintain the pH at the defined levels for stress ulcer prophylaxis.

In clinical practice, H_2 receptor antagonists are used intermittently, but studies have shown [5,28,29] a fall in pH to levels below 4 at 4 to 5 hours after the infusion, which was confirmed in the present study (Fig. 1). The development of tolerance has been repeatedly reported with H_2 receptor antagonists. Acid suppression is generally maintained for less than 72 hours due to tolerance, a fact that represents a concern regarding its long-term use [29-31]. Therefore, when the objective is to maintain gastric pH ≥ 4 , the use of ranitidine should be reevaluated, particularly for periods longer than 72 hours. Recent studies have indicated efficacy with PPIs in stress-related mucosal disease [32-34].

In this study, the control group received intravenous pantoprazole. The dosage of the drug was based on previous studies that exhibited effects on gastric pH [35,36].

In the pantoprazole group, pH remained ≥ 4 during 81.57% \pm 19.65% of the study time, which corresponds to 39 of the 48 hours studied.

Therefore, we conclude that pantoprazole was able to maintain gastric pH ≥ 4 for a greater period than ranitidine. Similarly, Morris et al [34] compared intermittent intravenous pantoprazole to a continuous cimetidine infusion to maintain pH ≥ 4 . Only doses >80 mg of pantoprazole given 2 or 3 times daily were able to maintain pH ≥ 4 for more than 75% of the time, and a reduction in pH occurred in the cimetidine group between the first and second day.

The analysis of one particular patient in our study is paradigmatic in strengthening our conclusions. This patient received ranitidine for 48 hours followed by pantoprazole for an additional 48-hour period. During ranitidine prophylaxis, gastric pH remained ≥ 4 only 11.04% of the time, whereas during pantoprazole administration, pH was targeted for gastric protection 98.07% of the time. In 2005, Conrad et al [37] compared immediate-release omeprazole oral suspension to intravenous cimetidine in critically ill patients, concluding that this PPI is effective in preventing upper GI bleeding and was more effective than cimetidine in maintaining gastric pH >4 .

One explanation for the finding that pH remained above 4 in some patients receiving ranitidine may be the presence of gastric atrophy/hypotrophy, which could only be detected by carrying out gastric biopsies. In the ranitidine group, atrophy of the gastric mucosa was found in the 3 cases in which pH remained above 4 for most of the time, suggesting that the reason for the elevated pH may have been the atrophy and not the medication. Of the 5 patients in the pantoprazole group in whom biopsies were carried out, 4 did not have atrophy of the mucosa; in these patients, pH remained ≥ 4 for 81.18% the study time.

Of the 13 patients in whom *H. pylori* was investigated, 11 tested positive, and this fact may explain the development of gastric atrophy/hypotrophy. Although *H. pylori* has been reported to be present in more than 50% of ICU patients, there is no evidence that links the infection with the pathogenesis of stress ulcer-related bleeding or that it might be the cause of clinically significant bleeding [38-40]. However, Maury et al [40] found that *H. pylori* infection was more frequent in patients with GI bleeding than in nonbleeding. Van der Voort et al [41] studied the prevalence of active *H. pylori* infection among ICU patients. On admission, 38% of the patients had infection, which declined to 8% on the third day and 0% on the seventh day, as a result of antibiotic treatment.

The digestive endoscopies carried out before monitoring pH levels showed some degree of abnormality in the mucosa. Peura and Johnson [42] also reported abnormalities in the gastric mucosa of 75% to 100% of critical ill patients just a few hours after admission to the ICU. In the present study, digestive endoscopy that was performed at the end of the study showed no difference in comparison to the initial results, and no ulcers or bleeding were observed. Furthermore, Messori et al performed a meta-analysis evaluating the difference in clinically significant digestive bleeding in patients receiving ranitidine, sucralfate, and placebo. No

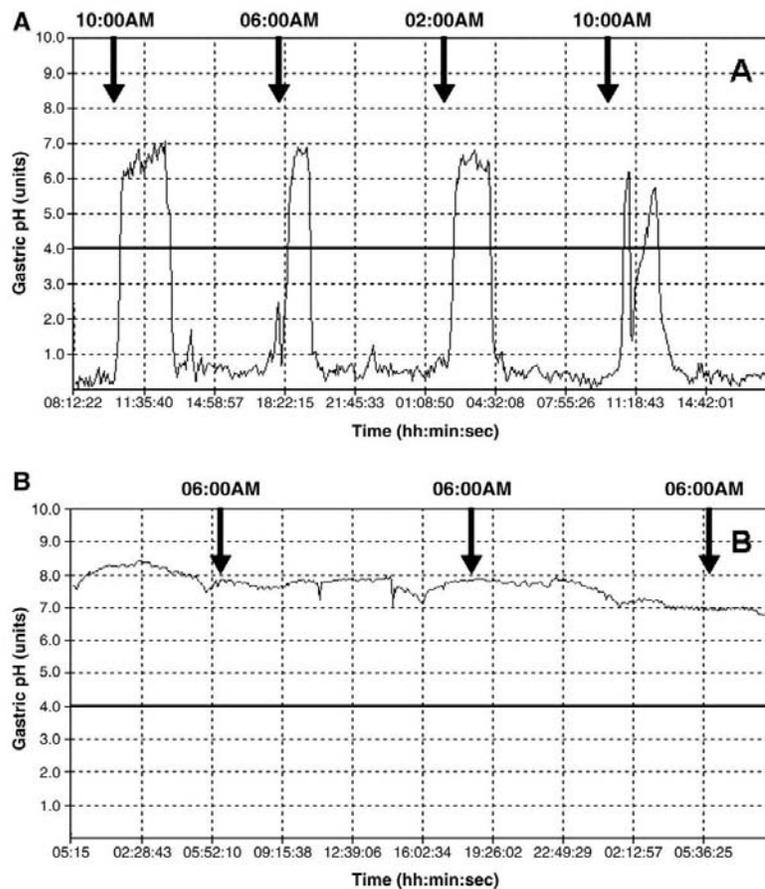


Fig. 1 Uninterrupted recording of gastric pH obtained during administration of ranitidine 50 mg t.i.d IV (A) and pantoprazole 40 mg b.i.d IV (B).

statistically significant difference was found between the patients who received ranitidine (10/194 patients) and those who received placebo (15/204 patients) [20].

The occurrence of upper digestive hemorrhage is associated with various factors such as ischemia of the mucosa, acute gastric mucosal lesions and acid reflux; for these reasons, the importance and efficacy of specific preventive methods are controversial [43]. It is important to emphasize that various other measures should be taken to prevent stress ulcers. The first is to stabilize patients with aggressive fluid replacement and hemodynamic support to maximize mesenteric perfusion and avoid ischemia [44].

This study has several limitations that should be mentioned. (1) Patients remained fasting due to the fact that enteral feeding could interfere with gastric pH during the study period.

Therefore, all nutritional support was provided parenterally. (2) Biopsies were not performed in all instances due to technical problems. (3) Intensive care has always been a

difficult area for research for several reasons. First, the patients are rarely able to give informed consent, which places increased pressure on researchers and the ethics committee to ensure that patients are not exposed to risk. This makes placebo-controlled trials difficult even when the standard treatment has no evidence for effect. Second, the patient population is variable and often small in number, which makes comparison and recruitment of sufficient numbers for statistical analysis difficult [20]. A placebo group was initially planned, but it was not possible due to the fact that the patients who were admitted to ICU had already been medicated with stress ulcer prophylaxis.

5. Conclusion

Intermittent intravenous ranitidine used as prophylaxis for stress ulcers in septic patients was unable to maintain gastric

pH above 4. In the ranitidine group, most of the patients who maintained a pH above 4 had gastric hypotrophy or atrophy. Pantoprazole maintained pH above 4 for a longer period. These results suggest the need to review the use of ranitidine to increase gastric pH, which is only one element among others responsible of upper gastrointestinal bleeding. The systematic prophylaxis aiming at increasing pH is very controversial.

Acknowledgments

The authors would like to thank Prof Dr Gilberto de Nucci, Prof Dr Jose Murilo Robilotta Zeitune, and Prof Dr Luciana Rodrigues de Meirelles.

References

- [1] Beejay U, Wolfe MM. Acute gastrointestinal bleeding in the intensive care unit. *Gastroenterol Clin North Am* 2000;29:309-36.
- [2] Vorder Brugge WF, Peura DA. Stress-related mucosal damage: review of drug therapy. *J Clin Gastroenterol* 1990;12(Suppl 2):S35-40.
- [3] 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;338:791-7.
- [4] Lam NP, Lê PT, Crawford SY, et al. National survey of stress ulcer prophylaxis. *Crit Care Med* 1999;27:98-103.
- [5] Fennerty MB. Pathophysiology of the upper gastrointestinal tract in the critically ill patient: rationale for the therapeutic benefits of acid suppression. *Crit Care Med* 2002;30:S351-5.
- [6] Brunner G, Luna P, Hartmann M, et al. Optimizing the intragastric pH as a supportive therapy in upper GI bleeding. *Yale J Biol Med* 1996;69:225-31.
- [7] 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.
- [8] Ben-Menachem T, Fogel R, Patel RV, et al. Prophylaxis for stress-related gastric hemorrhage in the medical intensive care unit. A randomized, controlled, single-blind study. *Ann Intern Med* 1994;121:568-75.
- [9] Devlin JW, Ben-Menachem T, Ulep SK, et al. Stress ulcer prophylaxis in medical ICU patients: annual utilization in relation to the incidence of endoscopically proven stress ulceration. *Ann Pharmacother* 1998;32:869-74.
- [10] Pham CQ, Regal RE, Bostwick TR, et al. Acid suppressive therapy use on an inpatient internal medicine service. *Ann Pharmacother* 2006;40:1261-6.
- [11] Pimentel M, Roberts DE, Bernstein CN, et al. Clinically significant gastrointestinal bleeding in critically ill patients in an era of prophylaxis. *Am J Gastroenterol* 2000;95:2801-6.
- [12] Liberman JD, Whelan CT. Brief report: reducing inappropriate usage of stress ulcer prophylaxis among internal medicine residents. A practice-based educational intervention. *J Gen Intern Med* 2006;21:498-500.
- [13] Rebuck J, Murphy C, Stevens A, et al. Does initiation of stress ulcer prophylaxis in intensive care unit lead to therapy continuation? *Crit Care Med* 2006;34(12):540 [abstr].
- [14] Grube RR, May DB. Stress ulcer prophylaxis in hospitalized patients not in intensive care units. *Am J Health Syst Pharm* 2007;64(13):1396-400.
- [15] Dellinger P, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008;36:296-327.
- [16] Navab F, Steingrub J. Stress ulcer: is routine prophylaxis necessary? *Am J Gastroenterol* 1995;90:708-12.
- [17] Spirt MJ. Stress-related mucosal disease: risk factors and prophylactic therapy. *Clin Ther* 2004;26:197-213.
- [18] Stollman N, Metz DC. Pathophysiology and prophylaxis of stress ulcer in intensive care unit patients. *J Crit Care* 2005;20(1):35-45.
- [19] Tryba M, Cook D. Current guidelines on stress ulcer prophylaxis. *Drugs* 1997;54:581-96.
- [20] 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 randomized controlled trials. *BMJ* 2000;321:1103-6.
- [21] Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med* 2003;29:530-8.
- [22] Friedman CJ, Oblinger MJ, Suratt PM, et al. Prophylaxis of upper gastrointestinal hemorrhage in patients requiring mechanical ventilation. *Crit Care Med* 1982;10:316-9.
- [23] 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.
- [24] Misra UK, Kalita J, Pandey S, et al. A randomized placebo controlled trial of ranitidine versus sucralfate in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage for prevention of gastric hemorrhage. *J Neurol Sci* 2005;239:5-10.
- [25] Erstad BL, Barletta JF, Jacobi J, et al. Survey of stress ulcer prophylaxis. *Critical Care* 1999;3:145-9.
- [26] Hanisch EW, Encke A, Naujoks F, et al. randomized, double-blind trial for stress ulcer prophylaxis shows no evidence of increased pneumonia. *Am J Surg* 1998;176(5):453-7.
- [27] Schumock GT, Lam NP, Winkler SR, et al. Pharmacoeconomic analysis of stress ulcer prophylaxis for critically ill patients. *Pharmacoeconomics* 1996;9(5):455-65.
- [28] Ostro MJ, Russell JA, Soldin SJ, et al. Control of gastric pH with cimetidine: boluses versus primed infusions. *Gastroenterology* 1985;89:532-7.
- [29] Mathot RAA, Geus WP. Pharmacodynamic modeling of the acid inhibitory effect of ranitidine in patients in an intensive care unit during prolonged dosing: characterization of tolerance. *Clin Pharmacol Ther* 1999;66:140-51.
- [30] Merki HS, Wilder-Smith CH. Do continuous infusions of omeprazole and ranitidine retain their effect with prolonged dosing? *Gastroenterology* 1994;106:60-4.
- [31] Somberg L, Morris Jr J, Fantus R, et al. Intermittent intravenous pantoprazole and continuous cimetidine infusion: effect on gastric pH Control in critically ill patients at risk of developing stress-related mucosal disease. *J Trauma Inj Infect Crit Care* 2008;64:1202-10.
- [32] Lasky MR, Metzler MH, Phillips JO, et al. A prospective study of omeprazole suspension to prevent clinically significant gastrointestinal bleeding from stress ulcers in mechanically ventilated trauma patients. *J Trauma* 1998;44:527-33.
- [33] Phillips JO, Metzler MH, Palmieri MTL, et al. A prospective study of simplified omeprazole suspension for the prophylaxis of stress-related mucosal damage. *Crit Care Med* 1996;24:1793-800.
- [34] Morris JA, Blatcher D, Karlstadt R, et al. Intermittent intravenous pantoprazole rapidly achieves and maintains gastric pH ≥ 4 compared with continuous infusion H2-receptor antagonist in intensive care unit (ICU) patients. *Crit Care Med* 2002;30(Suppl):A34 [Abstr].
- [35] Azevedo JR, Soares MG, Silva G, et al. Prevention of stress ulcer bleeding in high risk patients. Comparison of three drugs. *Crit Care Med (Suppl)* 1999;27(12):A145.
- [36] Somberg L, Karlstadt R, Gallagher K, et al. Intravenous pantoprazole rapidly achieves pH > 4.0 in ICU patients without the development of tolerance. *Gastroenterology* 2001;120:A838 [abstr].

- [37] 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;33:760-5.
- [38] O'Keefe GE, Gentilello LM, Maier RV. Incidence of infectious complications associated with the use of histamine 2-receptor antagonists in critically ill trauma patients. *Ann Surg* 1998;227:120-5.
- [39] Robert R, Gissot V, Pierrot M, et al. *Helicobacter pylori* infection is not associated with an increased hemorrhagic risk in patients in the intensive care unit. *Crit Care* 2006;10(3):R77.
- [40] Maury E, Tankovic J, Ebel A, et al, for the Parisian Group of the Upper Gastrointestinal Bleeding Survey. An observational study of upper gastrointestinal bleeding in intensive care units: is *Helicobacter pylori* the culprit? *Crit Care Med* 2005;33(7):1513-8.
- [41] Van der Voort PH, van der Hulst RW, Zandstra DF, et al. Suppression of *Helicobacter pylori* infection during intensive care stay: related to stress ulcer bleeding incidence? *J Crit Care* 2001;16(4):182-7.
- [42] Peura DA, Johnson LF. Cimetidine for prevention and treatment of gastroduodenal mucosal lesions in patients in an intensive care unit. *Ann Intern Med* 1985;103:173-7.
- [43] Offenstadt G, Maury E. Upper gastrointestinal bleeding in severe sepsis. *Crit Care Med* 2008;36(6):1990-1.
- [44] Martindale RG. Contemporary strategies for the prevention of stress-related mucosal bleeding. *Am J Health Syst Pharm* 2005;62:S11-7.