

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA  
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA MÉDICA EM CLÍNICA MÉDICA

RONNY THOMAS ONIBENE OLIVEIRA

USO INADEQUADO DA PROFILAXIA DE  
ÚLCERA DE ESTRESSE COM INIBIDORES DA  
BOMBA DE PRÓTONS EM PACIENTES NÃO  
CRÍTICOS EM ENFERMARIA  
REVISÃO INTEGRATIVA

BRASÍLIA  
2022

RONNY THOMAS ONIBENE OLIVEIRA

USO INADEQUADO DA PROFILAXIA DE ÚLCERA DE ESTRESSE  
COM INIBIDORES DA BOMBA DE PRÓTONS EM PACIENTES NÃO  
CRÍTICOS EM ENFERMARIA

REVISÃO INTEGRATIVA

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado à Comissão de Residência  
Médica do Hospital Universitário de Brasília  
(HUB), como requisito parcial para obtenção  
de título de especialista em Clínica Médica,  
sob orientação do Dr. Alvaro Modesto da  
Silva Rodrigues Neto

BRASÍLIA  
2022

### ***Dedicatória***

*Em gratidão a Deus que até aqui me sustentou e abençoou; a minha amada e virtuosa esposa que me apoia no dia-a-dia; a minha querida e forte mãe, responsável por toda minha educação; e aos meus amigos que me inspiram e alegram.*

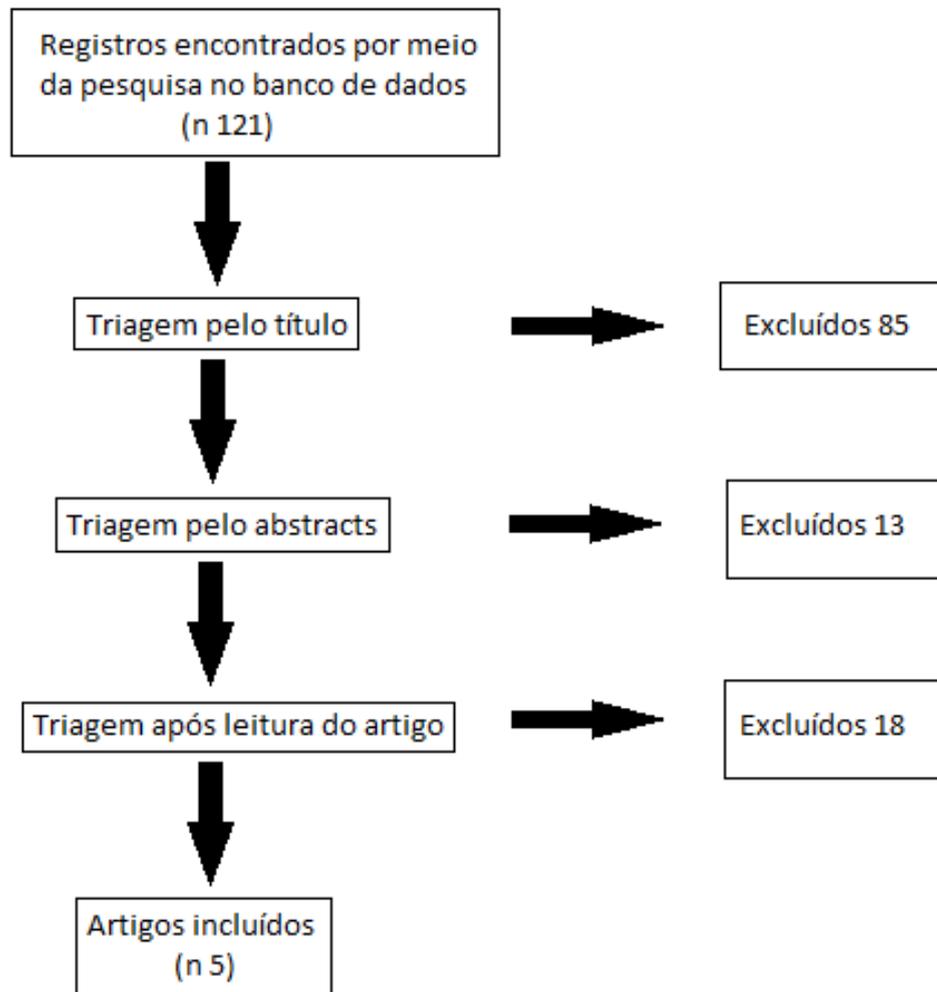
## RESUMO

**INTRODUÇÃO:** O uso de inibidores de bomba de prótons (IBP) mudou completamente a terapêutica das doenças relacionadas à acidez gástrica. Assim sua prescrição tem aumentado de forma expressiva na prática clínica, consequentemente o uso inadequado também, ocasionando maior número de casos de efeitos adversos e também aumento dos custos em saúde. Em pacientes internados, uma das indicações com maior uso inadequado é a profilaxia de úlcera de estresse (SUP) em pacientes não críticos. **OBJETIVO:** Avaliar o uso inadequado da profilaxia de úlcera de estresse com inibidores da bomba de prótons em pacientes não críticos no ambiente de enfermaria. **METODOLOGIA:** Revisão integrativa, com dados pesquisados na plataforma PubMed, com triagem por título, abstract e avaliação completa de cada trabalho elegível. Critérios de inclusão e exclusão com escopo na metodologia PRISMA. **RESULTADOS:** Foram encontrados inicialmente 121 artigos, destes foram elegíveis 5 artigos com um número total de 4969 participantes. Não houve uma padronização dos critérios utilizados para indicação de SUP entre os estudos. A taxa de uso inadequado de SUP na enfermaria variou de 45 a 76,6% nos trabalhos. **CONCLUSÃO:** Os resultados desta revisão reiteram a relevância de discutir sobre critérios de indicação do uso de IBP, bem como sua padronização no ambiente de enfermaria e contexto de pacientes não críticos.

**Palavras-chave:** inibidor de bomba de próton; profilaxia de úlcera de estresse; pacientes não críticos;

# LISTA DE TABELAS E FIGURAS

Figura 1. Fluxograma de seleção dos artigos (PRISMA)



**Tabela 1. Estudos elegíveis**

<b>Título</b>	<b>Autoria</b>	<b>Metodologia</b>	<b>Publicação</b>	<b>Amostra</b>
1. Evaluation of Adherence to American Society of Health-System Pharmacists Guidelines: Stress Ulcer Prophylaxis in Shiraz, Iran	Seyed Masoom Masompour	Estudo transversal	Novembro Dezembro 2017	441 pacientes
2. Prevalence and Risk Factors for Inappropriate Continuation of Proton Pump Inhibitors After Discharge From the Intensive Care Unit	John W Blackett.	Coorte retrospectiva	Outubro 2021	2467 pacientes
3. Physicians' knowledge, attitude, and prescribing behavior regarding stress ulcer prophylaxis in China: a multi-center study	Xiao Xuan Xing	Pesquisa transversal	Outubro de 2021	1.266 cirurgiões
4. Inappropriate usage of intravenous proton pump inhibitors and associated factors in	Laura M Bischoff	Coorte retrospectiva	Janeiro de 2021	333 pacientes

a high complexity hospital in Brazil				
5. Proton pump inhibitor indications in a Brazilian tertiary hospital	Abadia Gilda Buso Matoso	observacional quantitativo transversal	Julho de 2020	462 pacientes

## LISTA DE ABREVIATURAS

IBPs	Inibidores da bomba de prótons
Úlcera de estresse	UE
Anti-H2	Antagonistas do receptor de histamina-2
FDA	A Food and Drug Administration
NICE	National Institute for Clinical Excellence
DRGE	Doença do refluxo gastroesofágico
AINE	Anti-inflamatórios não esteroides
SUP	Profilaxia de úlcera de estresse
TTPA	Tempo de tromboplastina parcial ativada;
UTI	Unidade de terapia intensiva;
INR	Razão normalizada internacional
HUB	Hospital Universitário de Brasília
NMJC	National Medical Journal of China
EDA	Endoscopia digestiva alta



# SUMÁRIO

<b>LISTA DE TABELAS E FIGURAS</b>	<b>5</b>
<b>LISTA DE ABREVIATURAS</b>	<b>7</b>
<b>SUMÁRIO</b>	<b>9</b>
<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>10</b>
<b>OBJETIVOS</b>	<b>12</b>
GERAL	12
<b>METODOLOGIA</b>	<b>13</b>
<b>RESULTADOS</b>	<b>15</b>
Achados da pesquisa	15
Objetivo dos estudos e perfil das amostras	15
Critério utilizado para indicação de profilaxia de UE	16
Período de seguimento e localização geográfica	17
Desfechos	18
<b>DISCUSSÃO</b>	<b>20</b>
<b>CONCLUSÃO</b>	<b>23</b>
<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>24</b>

# INTRODUÇÃO

A inserção de inibidores da bomba de prótons (IBPs) na prática clínica desde o fim do século passado melhorou muito a abordagem terapêutica para doenças relacionadas à acidez gástrica por sua eficácia e segurança bem reconhecidas (1).

As principais indicações para o uso de IBP pela A Food and Drug Administration (FDA) nos EUA e o National Institute for Clinical Excellence (NICE) no Reino Unido são: cicatrização da esofagite erosiva e manutenção desta cicatrização; Doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) com suas diversas manifestações clínicas: sintomas extra-esofágicos verificados, estenose esofágica e esôfago de Barrett; tratamento da infecção por *H. pylori* em combinação com antibióticos; tratamento a curto prazo da úlcera péptica *H. pylori*-negativa e manutenção da úlcera curada; dispepsia induzida por anti-inflamatórios não esteroides (AINE); cicatrização de úlcera gástrica associada a AINEs; redução do risco de úlcera gástrica associada a AINEs; condições hipersecretoras patológicas (síndrome de Zollinger-Ellison); pacientes criticamente doentes em ventilação mecânica prolongada; tratamento de curto prazo com revisão regular de pacientes com dispepsia funcional (2,3).

A úlcera de estresse (UE) é uma lesão da mucosa relacionada ao estresse causada por isquemia, hipoperfusão ou dano de reperfusão da mucosa sob estresse. O sangramento é uma complicação comum da UE e foi comprovado que aumenta a mortalidade, o tempo de internação e as despesas de internação em pacientes criticamente enfermos. Os IBPs, são recomendados para profilaxia de UE em pacientes criticamente enfermos com fatores de risco bem definidos (4).

Apesar dos IBPs serem amplamente usados em pacientes hospitalizados por diversas causas, há poucas evidências sobre o benefício da profilaxia da UE fora do ambiente de cuidados intensivos e sem os fatores de risco bem definidos. Sendo que o uso excessivo de profilaxia UE pode levar a maiores gastos com saúde e eventos adversos.

Apesar das indicações bem definidas, o uso de IBP continua a crescer a cada ano nos países ocidentais e orientais e esse fenômeno levanta sérias dúvidas sobre

a prescrição adequada desses medicamentos em todo o mundo. O aumento interminável da utilização de IBP criou um problema importante para muitas autoridades regulatórias em termos de aumento de custos e maior risco potencial de eventos adversos. As principais razões para esse uso excessivo de IBPs são a prevenção de úlceras gastroduodenais em pacientes de baixo risco ou a profilaxia de úlcera de estresse em unidades de terapia não intensiva, terapia com esteróides isolada, tratamento anticoagulante sem fatores de risco para lesão gastroduodenal, tratamento excessivo de dispepsia funcional e diagnóstico errado de distúrbio relacionado ao ácido. O custo para esse uso inadequado de IBPs tornou-se alarmante e precisa ser controlado (1).

Portanto, há a necessidade de avaliar o uso e a indicação de inibidores da bomba de prótons em pacientes hospitalizados em contexto não críticos, a fim de analisar o uso correto dessas drogas na prática clínica diária, de acordo com as melhores diretrizes baseadas em evidências científicas (3).

## OBJETIVOS

### GERAL

Avaliar o uso inadequado da profilaxia de úlcera de estresse com inibidores da bomba de prótons em pacientes não críticos no ambiente de enfermaria.

## METODOLOGIA

A pesquisa foi realizada em 30 de dezembro de 2021 no domínio <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>, com a estratégia avançada: ((proton pump inhibitors AND Stress ulcer prophylaxis) OR (Proton pump inhibitors AND prophylaxis digestive bleeding)) OR (Proton pump inhibitors AND prophylaxis digestive hemorrhage). Utilizando os filtros: últimos cinco anos e artigos com humanos.

O autor realizou uma triagem inicial a partir do título das publicações encontradas. Caso o título do estudo não fosse claro o suficiente para inclusão ou exclusão, o autor realizava a leitura crítica do abstract. Foram incluídos artigos escritos em inglês, português e/ou espanhol.

Os critérios de exclusão foram: estudos em animais; estudos com pacientes com menos de dezoito anos; estudos que avaliaram pacientes em ambiente de UTI, pronto socorro ou em contexto ambulatorial; artigos de comparação entre diferentes IBPs ou Anti-H2; artigos que avaliavam eficácia terapêutica dos IBPs para qualquer outra condição que não a UE; artigos com mais de cinco anos desde a sua publicação; artigos de revisão de literatura; relatos de casos; artigos que o acesso não estava disponível gratuitamente, ou pela plataforma da CAPS, ou pelo Hospital Israelita Albert Einstein.

Na fase de triagem pelo título, vinte e oito estudos foram excluídos por analisarem populações no contexto de UTI. Vinte e cinco artigos foram excluídos por se tratarem de estudos de análise terapêutica do IBP sobre outras comorbidades. Vinte artigos foram excluídos por avaliar pacientes em estado crítico. Seis estudos foram excluídos devido a população ser composta por crianças. Seis artigos foram excluídos por outros motivos.

Na triagem pelo abstract, seis estudos foram excluídos por analisarem populações no contexto de UTI. Duas publicações foram excluídas por se tratarem de estudos de análise terapêutica do IBP sobre outras comorbidades. Dois artigos foram excluídos por avaliarem populações no ambiente ambulatorial.

Após leitura dos trabalhos, seis foram excluídos por serem revisões de literatura; quatro por terem a maior parte da população avaliada em contexto de terapia intensiva; três por avaliarem a terapêutica do IBP em outras comorbidades; dois por não ser possível acessar o artigo na íntegra; um por ser um editorial; um por ser protocolo para meta-análise; um por avaliar uma população predominantemente em contexto ambulatorial.

Na Tabela 1 (Características dos estudos elegíveis) estão listados os trabalhos elegíveis. Todo o processo de seleção é ilustrado no diagrama PRISMA (Figura 1).

Os dados foram extraídos de forma qualitativa e independente a respeito das características demográficas, perfil da população estudada, comorbidades, fatores de risco para UE, critérios utilizados para indicação de SUP, período de seguimento e desfecho. A análise dos dados foi feita de forma descritiva e comparativa em relação aos resultados dos estudos selecionados para o uso de IBP's como profilaxia de úlcera de estresse em pacientes não críticos hospitalizados.

# RESULTADOS

## Achados da pesquisa

Cento e vinte uma publicações foram identificadas. Após avaliação dos títulos, 85 artigos foram excluídos. Após avaliação do abstract, outros 13 estudos foram excluídos. Os 23 trabalhos remanescentes foram avaliados na íntegra, sendo que destes apenas 5 foram incluídos para coleta de dados. O processo de seleção é ilustrado na figura 1.

## Objetivo dos estudos e perfil das amostras

No estudo de Masompson *et al* (3) o objetivo era determinar o nível de adesão à SUP. Foram inscritos 441 pacientes, dos quais 257 (58,3%) eram mulheres. A média de idade dos pacientes foi de  $54,7 \pm 20$  anos. A média do tempo de internação dos pacientes foi  $11,3 \pm 6$  dias. Destes, 354 pacientes (80,2%) receberam IBPs orais ou intravenosos (IV) como SUP.

Blackett *et al* (4) em seu manuscrito teve como objetivo determinar a prevalência e os fatores de risco para alta hospitalar inapropriada em terapia com inibidor da bomba de prótons (IBP) iniciada na unidade de terapia intensiva (UTI) para profilaxia de úlcera de estresse. O estudo teve 2467 pacientes inscritos. Ao comparar pacientes cuja terapia com IBP foi apropriadamente descontinuada com pacientes que inadequadamente continuaram o tratamento os resultados mais frequentemente associados à continuidade inadequada foram: mulher; ter tido alta do serviço de neurocirurgia; ter tido maior número de equipes prestando suporte durante a hospitalização; ter sido submetido à EDA; ter internação mais prolongada; ter maior quantidade de medicamentos prescritos para uso domiciliar na alta; e ter alta para uma enfermagem especializada ou unidade de reabilitação. Pacientes com alta inapropriada com IBP tiveram uma pontuação média mais alta do Índice de Comorbidade Charlson em 4,03 em comparação com 3,66 em pacientes cujo IBP foi adequadamente descontinuado.

Foi realizado um estudo com cirurgiões para avaliar o conhecimento, atitudes e comportamento de prescrição desses profissionais em relação aos pacientes perioperatórios no que diz respeito à SUP. Foram distribuídos 1.266 questionários e todos foram preenchidos (164 mulheres e 1.102 homens, 100% de taxa de resposta). A maioria dos participantes era de hospitais terciários (91%, [n = 1149]), tinha mestrado ou superior (75%, [n = 947]) e eram bolsistas ou cirurgiões residentes (75%, [n = 944])(5).

No estudo de Bischoff et al (6) o objetivo era mensurar o uso inadequado de IBPs intravenosos em um hospital de alta complexidade no Brasil e estimar seus custos. A população estudada foi composta principalmente por homens (54,4%), brancos (93,4%) com média de idade de aproximadamente 60 anos ( $\pm 16,29$ ).

Outro estudo brasileiro (8), realizado em Uberlândia, teve por objetivo avaliar a frequência de prescrição de inibidores da bomba de prótons (IBPs) e suas indicações. A média de idade dos pacientes que receberam prescrição de IBP foi de 50 anos e 61% eram do sexo masculino. A via de administração foi intravenosa em 77% dos casos. Em relação ao setor de internação, a frequência de prescrição de IBP foi de 73,5%, 37,7% e 31,8% na UTI, enfermarias e serviços de emergência, respectivamente. Nas enfermarias cirúrgicas, a taxa de prescrição foi de 56,6%, enquanto nas enfermarias clínicas foi de 29,1%.

### Critério utilizado para indicação de profilaxia de UE

Masompour et al (3) utilizaram as diretrizes da Sociedade Americana de Farmacêuticos do Sistema de Saúde para uso da profilaxia de úlcera de estresse. Por essa diretriz os pacientes com pelo menos um fator de risco maior ou dois menores para úlceras de estresse receberam a profilaxia. Os fatores de risco maiores foram: coagulopatia (contagem de plaquetas  $< 50.000 \text{ mm}^3$ , INR  $> 1,5$ , ou PTTa  $> 2$  vezes o controle); Ventilação mecânica por mais de 48 horas; permanência na UTI superior a 1 semana; História de ulceração gastrointestinal ou sangramento dentro de 1 ano antes da admissão. Fatores de risco menores: sangramento oculto com duração de 6 dias ou mais; Sepsis; Uso de mais de 250 mg de hidrocortisona ou equivalente.

Blackett et al (4) em seu trabalho considerou como indicações para uso de IBP úlceras, esofagite ou erosões na endoscopia digestiva alta; doença do refluxo gastroesofágico, esôfago de Barrett, úlcera péptica ou infecção por *Helicobacter pylori*; pacientes que receberam transplante de pulmão; tratamento com antiinflamatórios não esteroidais, terapia antiplaquetária dupla ou medicação antiplaquetária com anticoagulante.

No estudo de Xing et al (5) os participantes foram solicitados a escolher qual das diretrizes de prática clínica para SUP eles dominavam. A diretriz mais familiar foi o National Medical Journal of China (NMJC), mas 46% dos cirurgiões desconheciam quaisquer diretrizes.

Bischoff et al (6) considerou como indicações adequadas para a administração de IBP intravenoso: hemorragia digestiva alta ou suspeita antes de um procedimento confirmatório, como endoscopia ou cirurgia; profilaxia de úlcera de estresse em pacientes com alto risco de hemorragia digestiva alta e impossibilitados de receber medicação por via oral; e paciente em nutrição parenteral.

Matoso et al (8) em seu artigo considerou como critério para uso de IBP: internação em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) por mais de sete dias; ventilação mecânica por mais de 48 horas; coagulopatia; história de sangramento gastrointestinal no último ano; sangramento gastrointestinal oculto por seis dias ou mais; queimaduras; sepse, choque ou disfunção orgânica; Transplante de órgão; Trauma na cabeça; politraumatismo; Escala de coma de Glasgow inferior a 10; insuficiência hepática; trauma da medula espinhal; e uso de corticosteróides em altas doses.

## Período de seguimento e localização geográfica

Masompour et al (3) fizeram o acompanhamento dos pacientes entre março e setembro de 2013. Foi realizado no hospital escola de Shiraz no Irã.

O período de acompanhamento foi entre 1º de janeiro de 2014 a 31 de dezembro de 2018. Em pacientes de alta de nove UTIs adulto em dois hospitais conveniados da Mayo Clinic e Universidade Columbia (4).

No estudo de Xing et al (5) não há discriminado o período de aplicação dos questionários. Os participantes são de 29 hospitais da China.

Um dos estudos foi realizado em um hospital de alta complexidade da região sul do estado de Santa Catarina, Brasil, entre julho e dezembro de 2018 (6).

No estudo de Matoso et al (8) do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (HC-UFU). Acompanhamento de janeiro a março de 2018, coleta de dados em março de 2018.

## Desfechos

Em Masompson et al (3) foi observado uma alta frequência de uso desnecessário de SUP em pacientes não críticos hospitalizados com continuação inadequada após a alta. 313 pacientes (71,0%) com menos de dois fatores de risco menores receberam profilaxia.

Dos 24.751 pacientes do estudo de Blackett et al (4) internados em UTI, 4.127 iniciaram tratamento com IBP, com 2.467 (60%) sem indicação de IBP a longo prazo. Destes 2.467, um total de 1.122 (45%) continuaram em terapia com IBP após a transferência para o andar e 668 (27%) receberam alta em terapia com IBP. Pacientes provenientes de UTI correm maior risco de receber IBPs sem indicações documentadas e revisão cuidadosa das listas de medicamentos na alta da UTI.

A respeito do conhecimento dos fatores de risco para SUP, no estudo de Xing et al (5), 31% dos participantes (n = 387) sabiam que a cirurgia de grande porte era um fator de risco para SUP. Quase 20% dos participantes sabiam que ventilação mecânica, coagulopatia, história de sangramento gastrointestinal e câncer eram fatores de risco para SUP. No entanto, apenas 14% sabiam que a administração de altas doses de corticosteróides aumentava o risco.

A prescrição de omeprazol intravenoso foi considerada totalmente adequada em apenas 23,4% das prescrições analisadas no estudo de Bischoff et al (6). O medicamento foi administrado principalmente em casos de suspeita de hemorragia

digestiva alta (HDA) (19,1%) e profilaxia de úlcera de estresse em paciente com alto risco de HDA impossibilitado de receber via oral (18,7%).

No estudo de Matoso et al (8) a principal motivação referida para prescrição de IBP foi a profilaxia de hemorragia digestiva (77%). No entanto, após revisão dos prontuários, percebeu-se que em 50,8% dos casos, a prescrição não foi respaldada pela literatura. A indicação foi inadequada em 7%, 52%, 64% e 76% das prescrições na UTI, enfermarias cirúrgicas, enfermarias clínicas e serviço de emergência, respectivamente.

# DISCUSSÃO

## *Crêterios para prescri o*

Não há uma padroniza o dos cr terios para prescri o de SUP. Em todos os estudos elegíveis houve uma varia o entre as diretrizes utilizadas para determinar a indica o de SUP. No estudo de Xing et al (5) essa falta de padroniza o ficou mais clara no momento da prática médica, pois neste estudo não houve consistência na indica o citada pelos médicos avaliados.

Apesar de não existir uma diretriz padrão para indica o de SUP em pacientes não críticos hospitalizados. Existe na literatura uma meta-análise atualizada (10) que gerou uma diretriz prática muito interessante para a indica o de SUP para pacientes críticos.

## *Aumento da prescri o*

A literatura evidencia um aumento significativo no uso de IBP, tendo mais que quadruplicado na década de 1990 em compara o com anos anteriores (12). Na atualidade os IBPs permanecem entre os medicamentos mais prescritos. A literatura vem mostrando uso excessivo de IBP em pacientes hospitalizados, principalmente em estudos nos EUA e na Europa. Além disso, aproximadamente metade desses pacientes continuou a tomar IBPs por 3 a 6 meses após a alta (13).

A literatura deixa claro o aumento da prescri o de IBP's nos últimos anos. Inclusive os estudos elegíveis para este trabalho foram unânimes sobre o aumento da prescri o de IBP em pacientes hospitalizados.

## *Uso inadequado de IBP para profilaxia de úlcera gástrica de estresse*

A varia o média entre os estudos dos pacientes não críticos que receberam IBP de forma inadequada de acordo com o critério utilizado para indica o de SUP na enfermaria variou de 45 a 76,6%. No estudo de Masompson et al (3) essa taxa foi de 71% e de 45% no estudo de Blackett et al (4). Segundo Bischoff (6), a taxa de

prescrição inadequada de IBP foi ainda mais elevada, cerca de 76,6%, sendo considerada inadequada por algum dos critérios definidos no estudo. No estudo de Matoso et al (8) foi encontrada uma taxa de prescrição inadequada de IBP em 52% dos pacientes da enfermaria da clínica cirúrgica e de 64% na enfermaria de clínica médica. Em média, a prescrição inadequada de IBP foi de cerca de 61,72%. Este resultado é semelhante a outros dados da literatura, como o estudo de Kaplan *et al.*, que observou que apenas 50% dos pacientes que receberam a profilaxia tiveram indicação adequada.

### *Manutenção da medicação mesmo quando não há mais necessidade*

Uma preocupação pontuada por todos os artigos elegíveis para este trabalho é o custo em saúde que a prescrição inadequada de IBP para UE tem acarretado aos pacientes, sistema de saúde e operadores.

No estudo de Matoso et al (8) a prescrição de IBP endovenoso chamou a atenção, sendo a prescrição deste item em específico mais elevada quando comparada aos dados da literatura. Os dados do estudo de Bischoff et al (6) reforçam o impacto e o possível uso inadequado da via de aplicação dos IBPs. Esta inadequação na via de aplicação tem um impacto em custos que foi estimado em 6 meses em torno de \$5.088 dólares (5).

De fato, a expansão infindável do mercado de IBP criou problemas importantes para muitas autoridades regulatórias por duas características relevantes: o aumento progressivo e irreversível dos custos da terapia com essa classe de medicamentos e os maiores danos potenciais para os pacientes. Assim, há a necessidade de uma reavaliação das indicações corretas dos IBP tanto para clínicos gerais quanto para diversos especialistas, a fim de restabelecer o uso correto desses medicamentos eficazes na prática clínica diária, de acordo com as melhores diretrizes baseadas em evidências científicas. O uso de IBPs continua a crescer a cada ano nos países ocidentais e orientais e esse fenômeno levanta sérias dúvidas sobre a prescrição adequada desses medicamentos em todo o mundo. (9)

### *Efeitos colaterais*

Outra preocupação com o aumento da prescrição dos IBPs são os efeitos colaterais, sendo os principais: hipersecreção gástrica rebote; hipergastrinemia; hipomagnesemia; redução da absorção de cálcio, ferro e vitamina B12; maior risco de fratura óssea; infecções entéricas, sendo a diarreia por *Clostridium difficile* a mais significativa; a possibilidade de peritonite bacteriana espontânea em pacientes cirróticos; pneumonia adquirida na comunidade; nefrotoxicidade e possível aumento do risco de demência e miopatias.

Os estudos demonstram uma relação inversa entre a acidez gástrica e os níveis plasmáticos de gastrina, justificando a hipergastrinemia em usuários crônicos de IBPs. O aumento dos níveis séricos de gastrina tem o potencial de causar hiperplasia celular em células gástricas, o que gerou discussões sobre a possibilidade de maior desenvolvimento de neoplasia gástrica nesses pacientes. No entanto, não há evidências claras de que o uso prolongado desses medicamentos predisponha a ocorrência de cânceres. O aparecimento de pólipos na região do fundo gástrico, por outro lado, é comum em pacientes com hipergastrinemia, mas estes não parecem ter potencial para transformação maligna (17).

#### *Medidas para redução da prescrição inadequada de IBP.*

Com o grande aumento na prescrição de IBP é imprescindível medidas eficientes para a redução da prescrição inadequada de IBP. Na literatura existem várias intervenções que demonstraram redução segura e eficaz do uso de IBP no ambiente de internação.

Um estudo demonstrou que o uso de um alarme baseado no prontuário médico melhorou o uso apropriado e reduziu o uso inadequado de SUP em pacientes de UTI. Esse benefício foi limitado à otimização em pacientes de baixo risco e associado à diminuição dos custos do SUP (15). Há artigos que demonstram bons resultados com programas de educação continuada e com a supervisão do farmacêutico na prescrição de IBP (16).

## CONCLUSÃO

Os inibidores da bomba de prótons (IBPs) estão entre os medicamentos mais usados no mundo com um aumento vultoso de sua prescrição. Diversos estudos têm demonstrado que o uso inadequado tem aumentado, uma das principais indicações inadequadas é para SUP, sendo que em inúmeros casos a prescrição é mantida durante toda a internação e em alguns casos mesmo após a alta hospitalar.

No entanto, esses medicamentos trazem o risco de danos ao paciente, incluindo doença renal aguda e crônica, infecção por *Clostridium difficile*, hipomagnesemia e fraturas. Além de um aumento relevante dos custos em saúde.

Os resultados desta revisão reforçam a grande necessidade de discussão de critérios bem estabelecidos para a prescrição de IBP no ambiente de enfermaria. Além disso, evidencia a importância do ensino continuado e outras medidas para ajudar na melhoria da prescrição de IBP's.

## REFERÊNCIAS

1. Savarino V, Dulbecco P, de Bortoli N, Ottonello A, Savarino E. The appropriate use of proton pump inhibitors (PPIs): Need for a reappraisal. *Eur J Intern Med.* 2017 Jan;37:19-24. doi: 10.1016/j.ejim.2016.10.007. Epub 2016 Oct 23. PMID: 27784575.
2. Liu Y, Li D, Wen A. Pharmacologic Prophylaxis of Stress Ulcer in Non-ICU Patients: A Systematic Review and Network Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin Ther.* 2020 Mar;42(3):488-498.e8. doi: 10.1016/j.clinthera.2020.01.008. Epub 2020 Feb 8. PMID: 32046894.
3. Masompour, S. M., Kasaei, R., & Mahdaviazad, H. (2017). Evaluation of Adherence to American Society of Health-System Pharmacists Guidelines. *Gastroenterology Nursing*, 40(6), 491–495. doi:10.1097/sga.
4. Blackett, J. W., Faye, A. S., Phipps, M., Li, J., Lebwohl, B., & Freedberg, D. E. (2020). Prevalence and Risk Factors for Inappropriate Continuation of Proton Pump Inhibitors After Discharge From the Intensive Care Unit. *Mayo Clinic Proceedings.* doi:10.1016/j.mayocp.2020.07.038
5. Xing, X.X., Zhu, C., Chu, Y.Q. et al. Physicians' knowledge, attitude, and prescribing behavior regarding stress ulcer prophylaxis in China: a multi-center study. *BMC Gastroenterol* 21, 402 (2021). <https://doi.org/10.1186/s12876-021-01979-z>
6. Bischoff LM, Faraco LSM, Machado LV, Bialecki AVS, Almeida GM, Becker SCC. INAPPROPRIATE USAGE OF INTRAVENOUS PROTON PUMP
7. Laura M B, Laura SF, Lucas V M1, Alex VS B, Gabriel M A, Sorria CC B. Inappropriate usage of intravenous proton pump inhibitors and associated factors in a high complexity hospital in brazil. *Arq. Gastroenterol.* 58 (01). Jan-Mar 2021. <https://doi.org/10.1590/S0004-2803.202100000-07>
8. Matoso AGB, Almeida FAMT, Paiva L, Margonari PM, Bertolin TM, Sousa AA, Carvalho AJA, Alves AVC, Santos ÉLD, Teodoro LL, Silva TTD. Proton pump inhibitor indications in a Brazilian tertiary hospital. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2020 Jul;66(7):913-917. doi: 10.1590/1806-9282.66.7.913. Epub 2020 Aug 24. PMID: 32844948.

9. Bischoff LM, Faraco LSM, Machado LV, Bialecki AVS, Almeida GM, Becker SCC. INAPPROPRIATE USAGE OF INTRAVENOUS PROTON PUMP INHIBITORS AND ASSOCIATED FACTORS IN A HIGH COMPLEXITY HOSPITAL IN BRAZIL. *Arq Gastroenterol*. 2021 Jan-Mar;58(1):32-38. doi: 10.1590/S0004-2803.202100000-07. PMID: 33909794.
10. Savarino V, Marabotto E, Zentilin P, Furnari M, Bodini G, De Maria C, Pellegatta G, Coppo C, Savarino E. The appropriate use of proton-pump inhibitors. *Minerva Med*. 2018 Oct;109(5):386-399. doi: 10.23736/S0026-4806.18.05705-1. Epub 2018 May 31. PMID: 29856192.
11. Ye Z, Reintam Blaser A, Lytvyn L, Wang Y, Guyatt GH, Mikita JS, Roberts J, Agoritsas T, Bertschy S, Boroli F, Camsooksai J, Du B, Heen AF, Lu J, Mella JM, Vandvik PO, Wise R, Zheng Y, Liu L, Siemieniuk RAC. Profilaxia de sangramento gastrointestinal para pacientes críticos: uma diretriz de prática clínica. *BMJ*. 6 de janeiro de 2020;368:l6722. doi: 10.1136/bmj.l6722. PMID: 31907223.
12. Kaplan GG, Bates D, McDonald D, Panaccione R, Romagnuolo J. Inappropriate use of intravenous pantoprazole: extent of the problem and successful solutions. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005 Dec;3(12):1207-14. doi: 10.1016/s1542-3565(05)00757-3. PMID: 16361046.
13. Guda NM, Noonan M, Kreiner MJ, Partington S, Vakil N. Use of intravenous proton pump inhibitors in community practice: an explanation for the shortage? *Am J Gastroenterol*. 2004 Jul;99(7):1233-7. doi: 10.1111/j.1572-0241.2004.30894.x. PMID: 15233659.
14. Grant , K. , Al-Adhami , N. , Tordoff , J. , Livesey , J. , Barbezat , G. , & Reith , D.( 2006 ). Continuation of proton pump inhibitors from hospital to community . *Pharmacy World & Science*, 28( 4 ), 189 – 193 . doi:10.1007/s11096-006-9028-4
15. Oh , S.( 2011 ). Proton pump inhibitors–uncommon adverse effects . *Australian Family Physician*, 40( 9 ), 705 – 708 .
16. Saad EJ, Bedini M, Becerra AF, Martini GD, Gonzalez JG, Bolomo A, Castellani L, Quiroga S, Morales C, Leathers J, Balderramo D, Albertini RA. Benefit of an electronic medical record-based alarm in the optimization of stress ulcer prophylaxis. *Gastroenterol Hepatol*. 2018 Aug-Sep;41(7):432-439.

English, Spanish. doi: 10.1016/j.gastrohep.2018.04.013. Epub 2018 Jun 9.  
PMID: 29895412.

17. Anstey MH, Litton E, Palmer RN, Neppalli S, Tan BJ, Hawkins DJ, Krishnamurthy RB, Jacques A, Sonawane RV, Chapman AR, Norman R. Clinical and economic benefits of de-escalating stress ulcer prophylaxis therapy in the intensive care unit: A quality improvement study. *Anaesth Intensive Care*. 2019 Nov;47(6):503-509. doi: 10.1177/0310057X19860972. Epub 2019 Oct 9. PMID: 31594383.
18. Savarino E, Marabotto E, Zentilin P, Furnari M, Bodini G, Pellegatta G, Lorenzon G, Della Coletta M, Ghisa M, Coppo C, Marinelli C, Savarino V. A safety review of proton pump inhibitors to treat acid-related digestive diseases. *Expert Opin Drug Saf*. 2018 Aug;17(8):785-794. doi: 10.1080/14740338.2018.1497155. Epub 2018 Jul 23. PMID: 30035645.