

João João Mendes¹, Mário Jorge Silva²,
Luís Silva Miguel³, Maria Albertina Gonçalves¹,
Maria João Oliveira⁴, Catarina da Luz Oliveira⁵,
João Gouveia¹

Diretrizes da Sociedade Portuguesa de Cuidados Intensivos para profilaxia da úlcera de estresse na unidade de terapia intensiva

Sociedade Portuguesa de Cuidados Intensivos guidelines for stress ulcer prophylaxis in the intensive care unit

1. Sociedade Portuguesa de Cuidados Intensivos - Lisboa, Portugal.
2. Departamento de Gastrenterologia, Centro Hospitalar de Lisboa Central E.P.E. - Lisboa, Portugal.
3. Centro de Medicina Baseada em Evidência, Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa - Lisboa, Portugal.
4. Departamento de Farmácia, Hospital Prof. Doutor Fernando da Fonseca E.P.E. - Amadora, Portugal.
5. Associação Portuguesa de Farmacêuticos Hospitalares - Lisboa, Portugal.

RESUMO

O paciente crítico corre risco de desenvolver úlceras de estresse do trato gastrointestinal. Antiácidos e antiulcerosos de diferentes classes são frequentemente prescritos para reduzir a incidência de hemorragia gastrointestinal clinicamente significativa associada à úlcera de estresse. No entanto, o uso indiscriminado deste tipo de profilaxia em todos os pacientes admitidos a unidades de terapia intensiva não só não se justifica, como

tem potenciais efeitos adversos e implicações de custo. As presentes diretrizes da Sociedade Portuguesa de Cuidados Intensivos resume a evidência atual e fornece seis afirmações clínicas e um algoritmo com o objetivo de fornecer uma política padronizada para prescrição de profilaxia da úlcera estresse em unidades de terapia intensiva.

Descritores: Estresse psicológico; Úlcera péptica; Profilaxia; Unidades de terapia intensiva

INTRODUÇÃO

O sangramento gastrointestinal relacionado a úlceras de estresse é uma potencial complicação da doença crítica, cuja fisiopatologia é complexa. A hemodinâmica sistêmica e as alterações locais resultam em comprometimento do fluxo sanguíneo na mucosa gástrica, com subsequente lesão isquêmica da mucosa. Contudo, o fator crucial para o desenvolvimento de úlceras e sangramento gástrico é a elevada acidez intraluminal gástrica, que é potencializada pelo jejum.⁽¹⁾ Este é o raciocínio que dá apoio ao uso de fármacos supressores de acidez na profilaxia farmacológica.⁽²⁾

Dentro dos primeiros 3 dias após a admissão, lesões do trato gastrointestinal superior evidentes na endoscopia podem ser encontradas em até 90% dos pacientes críticos;⁽³⁾ menos de 50% dos pacientes terão sangramento oculto (definido como aspirado gástrico guáico positivo ou fezes guáico positivas), e cerca de 5%^(4,5) terão sangramento manifesto (definido como hematêmese, aspirado gástrico sanguinolento, melena ou hematosquezia). Entretanto, isto não necessariamente se traduz em sangramento gastrointestinal clinicamente significativo (definido como sangramento franco na presença de hipotensão, taquicardia ou hipotensão ortostática, queda da hemoglobina em mais de 2g/dL ou necessidade de cirurgia),⁽⁶⁾ cuja incidência parece ter decaído ao longo dos anos. Em estudos publicados antes de 1999, a incidência de sangramento gastrointestinal clinicamente significativo era entre 2% e 6% nos pacientes que não recebiam profilaxia.⁽⁶⁾ No entanto, em estudos publicados desde 2001, a incidência

Conflitos de interesse: Nenhum.

Submetido em 21 de maio de 2018

Aceito em 8 de setembro de 2018

Autor correspondente:

João João Mendes
Sociedade Portuguesa de Cuidados Intensivos
R. Rodrigo da Fonseca 204, 1070-196
Lisboa
E-mail: joaomendes@hotmail.com

Editor responsável: Flávia Ribeiro Machado

DOI: 10.5935/0103-507X.20190002



relatada esteve entre 0,1% e 4%, com ou sem profilaxia,⁽⁷⁾ o que se relacionou com melhores cuidados críticos gerais, inclusive aumento uso de alimentação enteral precoce. Este fato, juntamente das preocupações relacionadas ao aumento relatado na frequência de complicações infecciosas (pneumonia nosocomial e infecções por *Clostridium difficile*),^(8,9) tem desafiado a tradicional pedra fundamental da profilaxia farmacológica da úlcera de estresse com agentes que suprimem a acidez gástrica.⁽¹⁰⁾

Estas diretrizes da Sociedade Portuguesa de Cuidados Intensivos têm como alvo resumir a evidência atual e fornecer recomendações clínicas para o uso de profilaxia da úlcera de estresse na unidade de terapia intensiva, para proporcionar uma política padronizada de prescrição e evitar o uso inadequado.

METODOLOGIA

Estabeleceu-se uma força-tarefa multidisciplinar, que compreendia médicos (especialistas em gastroenterologia e medicina intensiva), enfermeiros, farmacêuticos e economistas com especial interesse e especialização em profilaxia da úlcera de estresse e/ou medicina baseada em evidência. Todos os membros da força-tarefa declararam não ter conflitos de interesse para o desenvolvimento das diretrizes.

Os membros da força-tarefa tomaram parte de uma discussão por *e-mail*, dando origem à construção de seis questões clínicas para avaliação da evidência. Cada membro participante ficou encarregado de uma questão e construiu questões de busca para o formato PICO (*Participants, Interventions, Comparisons and Outcomes*).⁽¹¹⁾ A disponibilidade de uma revisão Cochrane⁽¹²⁾ relevante para a questão clínica foi confirmada por busca na base de dados *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Conduziu-se uma busca adicional da literatura na base PubMed®. Os dados de ensaios identificados pelas estratégias de busca foram considerados representar evidência da melhor qualidade. Para avaliar a qualidade da evidência entre alta e muito baixa, e determinar a força das recomendações, utilizamos o sistema de princípios *Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation* (GRADE).⁽¹³⁾

Finalmente, a força-tarefa determinou a direção (favorável ou contra) e a força (forte ou fraca) das recomendações com a utilização de duas rodadas de um método Delphi (questionário autoadministrado, sem reuniões entre os participantes).⁽¹⁴⁾ Isto foi conduzido em conformidade com o sistema GRADE e levando em consideração os seguintes fatores: qualidade da evidência, certeza do equilíbrio entre vantagens e desvantagens, certeza ou

similaridade nos valores e preferências, e implicações de recursos. Para se obter um consenso, exigiu-se nível médio de concordância igual ou superior a 80%. Quando o nível de concordância foi inferior a 80%, realizaram-se discussão e votação adicionais.

Uma recomendação forte recebeu a redação “nós recomendamos” e uma recomendação fraca foi redigida como “nós sugerimos”.

As principais recomendações foram apresentadas no simpósio anual da Sociedade Portuguesa de Cuidados Intensivos, realizado na cidade do Porto, tendo sido discutidas pelo painel e por membros da audiência.

DECLARAÇÕES

Declaração 1

Nós recomendamos manter (ou iniciar) agentes que suprimam a acidez gástrica (isto é, inibidores da bomba de prótons) em pacientes com indicações convincentes para supressão ácida. **Recomendação forte, evidência de qualidade moderada.**

Justificativa

Diversas condições clínicas demandam supressão da acidez gástrica (ou seja, inibidores da bomba de prótons), e as indicações devem ser respeitadas, tanto em condições ambulatoriais quanto hospitalares (inclusive na terapia intensiva).

Pacientes com indicações convincentes incluem os seguintes:

- Doença péptica conhecida em fase de cicatrização e manutenção, em circunstâncias selecionadas (> 50 anos de idade; múltiplas comorbidades; sintomas persistentes; úlceras negativas para anti-inflamatórios não esteroidais – AINEs – e negativas para *Helicobacter pylori*; necessidade de manter AINEs ou falha na erradicação de *H. pylori*; úlceras complicadas; e úlceras gigantes (> 2cm) refratárias ou recorrentes).⁽¹⁵⁾
- Tratamento de infecção por *H. pylori*.⁽¹⁶⁾
- Síndrome de Zollinger-Ellison e outras condições com hipersecreção.⁽¹⁷⁾
- Doença do refluxo gastroesofágico e complicações relacionadas à acidez (isto é, esofagite erosiva ou estreitamento péptico)⁽¹⁸⁾ e ao esôfago de Barrett.⁽¹⁹⁾
- Esofagite eosinofílica.⁽²⁰⁾
- Terapêutica antiplaquetária dupla ou terapia anti-coagulante concomitante.⁽²¹⁾

Outras indicações aprovadas (que devem ser discutidas caso a caso) incluem:

- Dispepsia não investigada⁽²²⁾ e síndrome de dor epigástrica.⁽²³⁾

As indicações aprovadas podem variar conforme supressores de acidez específicos e, assim, devem ser levadas em conta as indicações constantes na bula do medicamento.

Declaração 2

Nós recomendamos profilaxia com agentes que suprimem a acidez gástrica em vez de não profilaxia nos pacientes que portam um fator *major* de risco ou dois fatores *minor* de risco para úlcera de estresse.

Fatores *major* de risco:

- Coagulopatia (definida como contagem de plaquetas < 50.000/m³, Razão Normalizada Internacional (RNI) superior a 1,5, ou tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) superior a duas vezes o valor do controle).
- Insuficiência respiratória (definida como necessidade de ventilação mecânica por pelo menos 48 horas).
- Lesão cerebral traumática (escore segundo a escala Glasgow de coma ≤8), lesão traumática da medula espinhal, ou lesão por queimadura (>35% da área de superfície corpórea).
- Sepsis (alteração aguda no *Sequential Organ Failure Assessment* - SOFA total ≥ 2 pontos, consequente à infecção).

Fatores *minor* de risco:

- Insuficiência renal aguda ou crônica (com necessidade de terapia de substituição renal intermitente ou contínua).
- Choque (definido como infusão contínua de vasopressores ou inotrópicos, pressão arterial média inferior a 70mmHg ou nível plasmático de lactato ≥ 4mmol/L).
- Insuficiência hepática crônica (definida como cirrose comprovada por biópsia, histórico de sangramento de varizes esofágicas ou encefalopatia hepática).
- Terapia com glicocorticoides (equivalente a ≥ 250mg de hidrocortisona ao dia).
- Trauma múltiplo com escore de severidade da lesão ≥ 16.

Recomendação forte, evidência de baixa qualidade.

Justificativa

Metanálises e revisões sistemáticas^(6,24,25) têm demonstrado de forma coerente que agentes supressores da acidez gástrica (isto é, antagonistas do receptor H2 da histamina e/ou inibidores da bomba de prótons) são superiores ao placebo na redução do risco de sangramento gastrointestinal clinicamente significativo. Contudo, recente metanálise⁽²⁶⁾ sugeriu que, em pacientes em uso de alimentação enteral, não há benefício com relação à úlcera de estresse, e intervenções combinadas podem até aumentar o risco de algumas complicações infecciosas. Esta metanálise foi

criticada, e encontra-se em andamento uma série de grandes ensaios clínicos fase III, para comparar a profilaxia farmacológica com placebo. Espera-se que seus resultados e, conseqüentemente, as metanálises atualizadas, proporcionem dados importantes e mais relevantes a respeito do equilíbrio entre os benefícios e riscos da profilaxia da úlcera de estresse.⁽²⁷⁾

É importante ressaltar que a incidência de sangramento gastrointestinal relacionado à úlcera de estresse não é igualmente compartilhada por todo o espectro de pacientes admitidos à unidade de terapia intensiva, e certos pacientes parecem correr maior risco de apresentar sangramento.

Um grande ensaio multicêntrico prospectivo de coorte⁽⁴⁾ identificou coagulopatia (definida como contagem de plaquetas < 50.000/m³, RNI > 1,5 ou TTPa superior a duas vezes o valor do controle) e insuficiência respiratória (definida como necessidade de ventilação mecânica por pelo menos 48 horas) como fatores *major* de risco para sangramento gastrointestinal clinicamente significativo. A robustez destes fatores de risco foi confirmada em pelo menos mais um pequeno estudo observacional.⁽²⁸⁾

Estudos mais antigos foram criticados em razão de a prática clínica ter passado por importantes modificações nos últimos 20 anos,⁽¹⁰⁾ o que reduziu a incidência de sangramento gastrointestinal relacionado à úlcera de estresse. Mais ainda, em concordância com o que foi previamente descrito, recente ensaio clínico randomizado exploratório,⁽²⁹⁾ que comparou a profilaxia farmacológica (com inibidores da bomba de prótons) e um placebo em pacientes críticos sob ventilação mecânica e com previsão de receber alimentação enteral, não demonstrou qualquer benefício (ou risco) da supressão da acidez gástrica. Como este foi um ensaio de viabilidade, não se pôde inferir qualquer evidência sólida, e a conclusão foi de que é possível administrar profilaxia farmacológica prontamente após dar início à ventilação mecânica.

Pacientes com lesão cerebral traumática (escore na escala Glasgow de coma ≤ 8), lesão traumática da medula espinhal, ou lesões por queimadura > 35% da área de superfície corpórea) foram rotineiramente excluídos desses estudos, em razão do alto risco presumido de sangramento gastrointestinal relacionado à úlcera de estresse, muito provavelmente mediado por vias neurológicas.⁽³⁰⁾ Contudo, pequenos ensaios randomizados e controlados⁽³¹⁻³³⁾ com diferentes regimes de supressão da acidez gástrica demonstraram proteção significativa contra sangramento gastrointestinal relacionado à úlcera de estresse nessas populações de alto risco.

Não se conduziu qualquer estudo especificamente para sepse; entretanto, a profilaxia da úlcera de estresse tem sido parte integrante do cuidado de pacientes sépticos, sendo recomendada pelas diretrizes atuais.⁽³⁴⁾ Isto faz sentido quando se consideram as novas definições de sepse,⁽³⁵⁾ nas quais respostas desreguladas do hospedeiro, relacionadas à infecção, devem ser associadas com grave (com risco à vida) disfunção de órgão (identificada como alteração aguda no escore SOFA total ≥ 2 pontos) e, assim, inclui múltiplos fatores de risco.

A evidência que dá suporte a outros fatores de risco menos importantes para sangramento gastrointestinal relacionado à úlcera de estresse é fraca, como resultado de risco elevado de erros sistemáticos de aleatórios. Contudo, número crescente de fatores de risco se associa com maior risco de sangramento,⁽³⁶⁾ e as diretrizes internacionais recomendam profilaxia da úlcera de estresse para pacientes com dois ou mais fatores de risco.⁽³⁷⁾ Na descrição original de sangramento gastrointestinal relacionado à úlcera de estresse, hipotensão (juntamente de sepse e insuficiência respiratória) se associam com dano da mucosa relacionado ao estresse.⁽³⁸⁾ Recente estudo de coorte de iniciação identificou, após análise multivariada, a presença de três ou mais comorbidades (inclusive terapia com glicocorticoides), hepatopatia preexistente, insuficiência renal (com uso de terapia de substituição renal) e coagulopatia coexistente ou aguda e SOFA elevado como fatores de risco significantes para sangramento gastrointestinal relacionado à úlcera de estresse.⁽³⁹⁾ Em outro grande estudo de coorte,⁽⁴⁰⁾ lesão renal aguda (avaliada pelo nível máximo de creatinina sérica) teve associação independente com maior risco de sangramento gastrointestinal em pacientes com ventilação mecânica por mais de 48 horas. Acrescente-se que pequeno estudo randomizado prospectivo⁽³³⁾ demonstrou significância independente para o escore de severidade da lesão.

Declaração 3

Nós recomendamos o uso de inibidores da bomba de prótons quando é indicada profilaxia com supressão da acidez gástrica. **Recomendação forte, evidência de baixa qualidade.**

Justificativa

A escolha do agente farmacológico para profilaxia deve levar em conta fatores relacionados à eficácia, efeitos adversos e custo.

O sucralfato, um agente protetor da mucosa gástrica, usado isoladamente, tem sido tradicionalmente considerado inferior a antagonistas do receptor H2 da histamina na profilaxia da úlcera de estresse.^(6,41) Embora isto tenha sido desafiado em recente metanálise de ensaios randomizados e controlados,⁽⁴²⁾ os resultados foram criticados em razão da significante heterogeneidade entre os ensaios, dos quais apenas três tinham sangramento gastrointestinal significativo como desfecho relatado.⁽⁴³⁾

A eficácia dos inibidores da bomba de prótons e dos antagonistas do receptor H2 da histamina na prevenção de sangramento gastrointestinal relacionado a úlcera de estresse em pacientes críticos foi comparada em diversos ensaios randomizados e controlados e em metanálises.^(25,44-48) A metanálise mais recente e mais completa de ensaios randomizados e controlados^(25,44) demonstra de forma coerente que os inibidores da bomba de prótons foram mais eficazes do que os antagonistas do receptor H2 da histamina na redução de sangramento gastrointestinal clinicamente significativo, embora isto não tenha sido acompanhado de redução da mortalidade ou do tempo de permanência na unidade de terapia intensiva. A robustez destas conclusões é limitada pelas metodologias dos ensaios, pelas diferenças entre ensaios com qualidade mais baixa e mais alta, por dados esparsos e por possível viés de publicação. O estudo ANZICS CTG (*Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group*; estudo número 1415-01), de grupos cruzados, que se encontra em andamento, compara os inibidores da bomba de prótons e antagonistas do receptor H2 da histamina; espera-se que os resultados forneçam dados mais relevantes.⁽²⁷⁾

Existem numerosas análises farmacoeconômicas⁽⁴⁹⁻⁵¹⁾ com foco na comparação entre antagonistas do receptor H2 da histamina e inibidores da bomba de prótons para profilaxia de sangramento gastrointestinal relacionado à úlcera de estresse. Os resultados são contraditórios, principalmente em razão do uso de diferentes dados clínicos, de forma que não há evidência forte com relação a qual alternativa é mais efetiva. Os dados da mais recente metanálise de ensaios clínicos indicam que devem ser utilizados os inibidores da bomba de prótons. Entretanto, se formos nos basear em estudo observacional de coorte balanceado em relação ao escore de propensão, os antagonistas do receptor H2 da histamina devem ser a opção preferida.⁽⁵¹⁾ A única conclusão clara é que, como o custo da profilaxia é pequeno em comparação aos custos das complicações, a alternativa mais eficaz será a dominante.⁽⁵¹⁾

Embora a qualidade da evidência seja menos que o ideal, os inibidores da bomba de prótons têm sido o regime preferido nas unidades de terapia intensiva na Europa, nos Estados Unidos e no Canadá.^(52,53) Reconhece-se que a literatura publicada a respeito deste assunto deriva de populações heterogêneas de pacientes críticos, que podem diferir das populações em risco identificadas por recomendações prévias.

Além disto, os efeitos adversos previstos para os inibidores da bomba de prótons são uma preocupação que deve ser levada em conta. Um estudo de coorte⁽⁵⁴⁾ proporcionou evidência de um aumento da ocorrência de pneumonia em pacientes que utilizaram inibidor da bomba de prótons; entretanto, este estudo dizia respeito apenas a pacientes de cirurgia cardíaca, e os intervalos de confiança eram amplos. Pequenos ensaios randomizados^(29,55) e um estudo de caso-controle mostraram aumento do risco ajustado de infecções por *C. difficile* durante o tratamento com inibidores da bomba de prótons, porém este fato era mais relacionado com a duração da exposição.⁽⁵⁶⁾

Por último, espera-se que, na população em risco, as consequências desejáveis da profilaxia da úlcera de estresse com inibidores da bomba de prótons sobrepujem as consequências indesejáveis.

Declaração 4

Não fazemos qualquer recomendação com relação a regimes específicos de inibidor da bomba de prótons.

Justificativa

O regime terapêutico ideal deve ser eficaz na redução do risco de ulceração, com baixo potencial de efeitos adversos e interações medicamentosas, além de características farmacocinéticas que facilitem seu uso em pacientes com disfunções de órgãos; deve também ser custo-efetivo.

Não existe qualquer comparação direta entre os diferentes regimes de inibidores da bomba de prótons (inclusive no que se refere ao fármaco, à posologia, à via de administração e à formulação galênica), e a heterogeneidade entre os ensaios (de comparação entre inibidores da bomba de prótons e outros regimes terapêuticos) compromete a comparação dos efeitos entre os regimes individuais de inibidores da bomba de prótons até aqui testados. Uma análise de subgrupo definida *a priori* de pelo menos uma metanálise sugere que a via de administração (enteral *versus* endovenosa) e a posologia (uma vez *versus* duas vezes ao dia) não afeta os resultados.^(43,45)

Com relação à via de administração, múltiplos fatores (como uso de vasopressores, modificação do esvaziamento gástrico e da motilidade, presença de tubo de alimentação e interação com nutrientes) podem influenciar na absorção enteral em pacientes críticos, sendo a via endovenosa em geral a preferida.⁽⁵⁷⁾ Isto é discutido por um estudo que mostrou que, apesar da biodisponibilidade mais baixa, o uso enteral de lansoprazol suprimiu melhor a acidez gástrica em pacientes na unidade de terapia intensiva do que a formulação endovenosa.⁽⁵⁸⁾ No entanto, isto não foi confirmado por outros estudos, e o lansoprazol demanda uma complexa e elaborada formulação galênica para ser administrado por meio do tubo de alimentação.

Em razão de sua segurança nos casos de disfunção orgânica (pelo menos moderada), menor probabilidade de interações medicamentosas e formulações disponíveis, o pantoprazol por via endovenosa (40mg uma vez ao dia) pode ser uma escolha razoável.⁽⁵⁹⁾ Entretanto, a escolha definitiva do regime específico de inibidor da bomba de prótons deve basear-se em dados individuais do paciente, além de valores e experiência do médico, indicações formais do produto, análises de custo-benefício, riscos previstos e interações medicamentosas, além dos efeitos adversos.

Declaração 5

Nós sugerimos utilizar antagonistas do receptor H2 da histamina em pacientes com infecção por *C. difficile* e indicação para profilaxia da úlcera de estresse. **Recomendação fraca, evidência de qualidade muito baixa.**

Justificativa

Evidências cumulativas sugerem que o uso de agentes que suprimem a acidez gástrica podem aumentar a frequência de complicações infecciosas.^(8,9,60) A mais recente e abrangente metanálise⁽⁶¹⁾ identificou que a terapia com agentes que suprimem a acidez gástrica se associou com risco significativo de infecções por *C. difficile*, porém esse risco era mais baixo com antagonistas do receptor H2 da histamina do que com os inibidores da bomba de prótons.

O risco de infecções por *C. difficile* na população de pacientes críticos ainda é controverso, uma vez que a metanálise se mostrou fraca na detecção de um modesto aumento nos eventos.⁽⁶²⁾ Contudo, o risco de infecções por *C. difficile* permanece mais alto em pacientes em uso de inibidores da bomba de prótons em comparação com aqueles em uso de antagonistas do receptor H2 da histamina.⁽⁸⁾ Mais ainda, estudos observacionais^(63,64) demonstraram

que o uso continuado de inibidores da bomba de prótons durante incidentes de infecções por *C. difficile* aumenta o risco de recorrência.

Com base nos dados disponíveis e considerando-se o significativo ônus da doença e da mortalidade associado com infecções por *C. difficile*, o uso de inibidores da bomba de prótons deve ser evitado, e os antagonistas do receptor H2 da histamina devem ser o tratamento preferido quando estiver indicada a profilaxia da úlcera de estresse.⁽⁶²⁾

Declaração 6

Nós recomendamos cessar a profilaxia com agentes que suprimem a acidez gástrica quando não mais estiverem presentes os fatores de risco, e o paciente estiver em uso de alimentação enteral. **Recomendação forte, evidência de baixa qualidade.**

Justificativa

O uso inadequado de supressores da acidez gástrica é mantido em grande proporção de pacientes após a resolução dos fatores de risco, até mesmo após a alta da unidade de terapia intensiva ou do hospital, assim estendendo os potenciais riscos e custos associados à profilaxia da úlcera de estresse além da unidade de terapia intensiva.⁽⁶⁵⁾ Esta informação concorda com estudos que concluíram que, em 88,5% dos casos, a profilaxia da úlcera de estresse em pacientes fora da unidade de terapia intensiva é inadequada,⁽⁶⁶⁾ e um programa relativamente restritivo de profilaxia da úlcera de estresse não apenas reduz o uso inadequado sem aumentar as taxas de sangramento gastrointestinal relacionadas à hospitalização, como também resulta em economias anualizadas que se estimam em mais de US\$ 200.000.⁽⁶⁷⁾

Como previamente descrito,⁽²⁶⁾ existe alguma evidência que sugere que a profilaxia farmacológica da úlcera de estresse não é benéfica em pacientes em uso de alimentação enteral, e intervenções combinadas podem aumentar o risco de algumas complicações infecciosas. Entretanto, a evidência ainda é insuficiente para justificar a cessação da profilaxia da úlcera de estresse em pacientes que ainda mantenham risco elevado de sangramento gastrointestinal. Isto é suficientemente convincente para dar suporte à cessação da profilaxia, quando os fatores de risco não

mais estiverem presentes, e o paciente estiver em uso de nutrição enteral.

Assim, os pacientes devem ser diariamente avaliados durante as visitas das equipes multidisciplinares quanto à continuidade da necessidade de profilaxia, e uma vez tendo o paciente passado a receber nutrição enteral e não mais estando presentes os fatores de risco, a profilaxia farmacológica da úlcera de estresse deve ser cessada. Esta estratégia reduzirá o uso excessivo e a manutenção desnecessária de agentes que suprimem a acidez gástrica por ocasião da alta e em condições ambulatoriais.⁽⁶⁸⁾ Como uma das indicações mais comuns para profilaxia da úlcera de estresse é a ventilação mecânica, a extubação é crucial para identificar e possibilitar a cessação da terapia de supressão.⁽⁶²⁾

Algoritmo geral

O algoritmo geral para a profilaxia de sangramento da úlcera de estresse na unidade de terapia intensiva é apresentado na figura 1. Os pacientes com indicações convincentes para supressão da acidez gástrica devem ter um regime terapêutico para supressão da acidez gástrica em conformidade com a indicação (Declaração 1). Logo, o risco de sangramento deve ser considerado em cada paciente; o uso de profilaxia da úlcera de estresse é apropriado para os pacientes em alto risco. Pacientes em baixo risco não devem dar início à (ou manter, caso previamente iniciada) profilaxia da úlcera de estresse (Declaração 2). Quando é recomendada a profilaxia da úlcera de estresse, o uso de um inibidor da bomba de prótons é indicado (Declaração 3) sem recomendação de um regime terapêutico específico (Declaração 4). A exceção se dá para os casos de infecção por *C. difficile*, nos quais se dá preferência aos antagonistas do receptor H2 da histamina (Declaração 5). Uma vez tendo o paciente passado a receber nutrição enteral e não mais estarem presentes os fatores de risco, a profilaxia da úlcera de estresse deve ser cessada (Declaração 6). A tabela 1 compara os diferentes esquemas disponíveis de inibidores da bomba de prótons e de antagonista do receptor H2 da histamina.

Os autores sugerem que as práticas recomendadas nestas diretrizes devem ser continuamente avaliadas e monitoradas, e que estas diretrizes sejam atualizadas à medida que novas evidências se tornarem disponíveis.

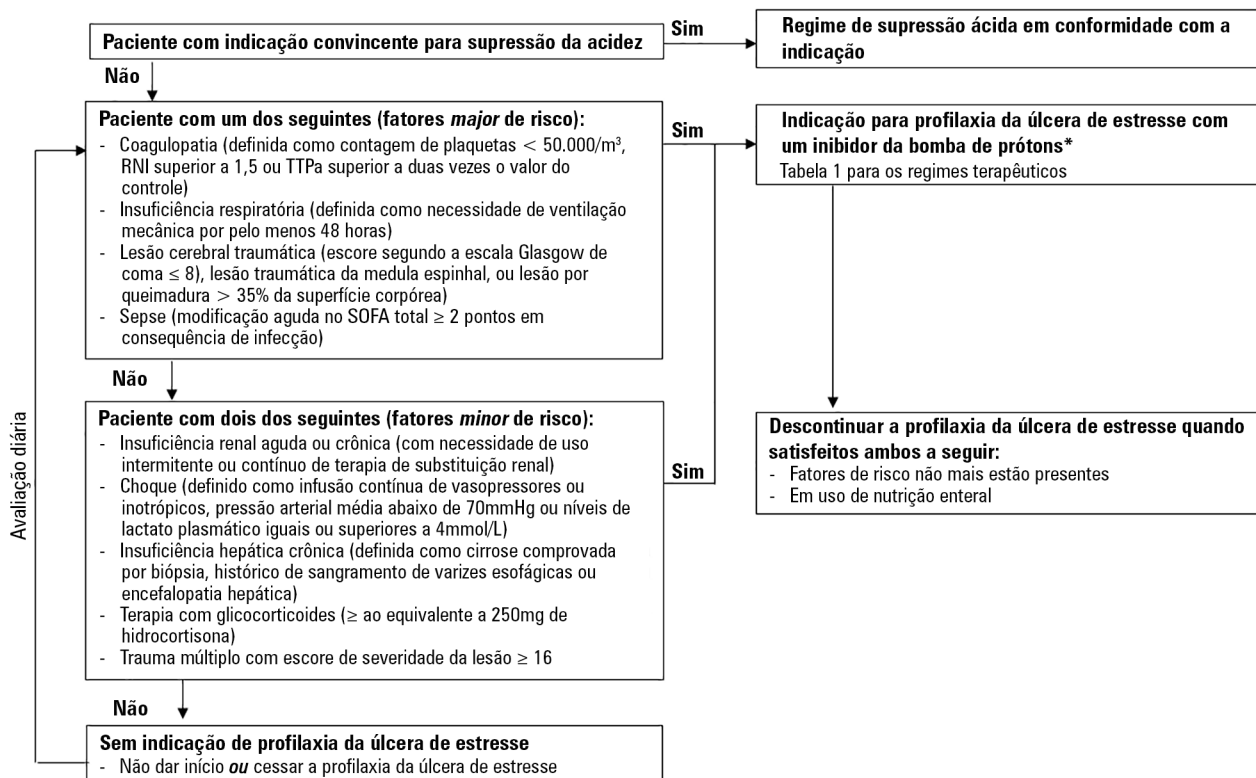


Figura 1 - Algoritmo para profilaxia de sangramento da úlcera de estresse na unidade de terapia intensiva. * Em caso de infecção por *Clostridium difficile* e indicação de profilaxia da úlcera de estresse, dar preferência a antagonistas do receptor H2 da histamina. RNI - Razão Normalizada Internacional; TTPa - tempo de tromboplastina parcialmente ativada; SOFA - Sequential Organ Failure Assessment.

Tabela 1 - Comparação dos diferentes regimes terapêuticos com base em inibidores da bomba de prótons e antagonistas de receptor H2 da histamina

Fármaco	Formulação farmacêutica	Dose	Posologia e via de administração	Reconstituição e administração	Ajuste da dose	Principais interações medicamentosas (impacto grau 1 -2)
Pantoprazol	Pó para solução injetável	40mg ao dia	Endovenosa	Reconstituir 40mg com 10cc de NaCl 0,9% e administrar em 2 minutos (se necessário diluir em 100cc de NaCl 0,9% ou dextrose 5% em H ₂ O)	Insuficiência hepática (moderada a grave)	Azóis* Inibidores da protease reversa†
	Comprimidos gastrorresistentes		Oral*	—		
Omeprazol	Pó para solução injetável	40mg ao dia	Endovenosa	Reconstituir 40mg com 5cc de NaCl 0,9% e administrar em 20 a 30 minutos (se necessário diluir em 100cc de NaCl 0,9% ou dextrose 5% em H ₂ O)	Insuficiência hepática (moderada a grave)	Azóis† Inibidores da protease reversa† Clopidogrel‡
	Cápsulas gastrorresistentes		Oral Tubo de alimentação endogástrica ou endojejunal	— Abrir as cápsulas, dispersar o conteúdo em 40mL de água não gaseificada, agitar vigorosamente e deixar em repouso por 2 minutos (até espessar)		

Continua...

... continuação

Fármaco	Formulação farmacêutica	Dose	Posologia e via de administração	Reconstituição e administração	Ajuste da dose	Principais interações medicamentosas (impacto grau 1 -2)
Lansoprazol	Cápsulas gastrorresistentes	30mg ao dia	Oral Tubo de alimentação endogástrica ou endojejunal	– Abrir as cápsulas e dispersar o conteúdo em 40mL de suco de laranja ou maçã	Insuficiência hepática (moderada a grave)	Azóis [†] Inibidores da protease reversa [†]
	Comprimidos orodispersíveis		Oral Tubo de alimentação endogástrica ou endojejunal	– Dispersar em 10mL de água não gaseificada		
Esomeprazol 40mg por via intravenosa ao dia	Pó para solução injetável	40mg ao dia	Endovenosa		Insuficiência hepática (moderada a grave)	Azóis [†] Inibidores da protease reversa [†] Clopidogrel [†]
	Cápsulas gastrorresistentes		Oral Tubo de alimentação endogástrica ou endojejunal	– Abrir as cápsulas, dispersar os grânulos em 40mL de água não gaseificada		
	Comprimidos gastrorresistentes		Oral	–		
Ranitidina	Pó para solução injetável	50mg três vezes ao dia	Endovenosa	Reconstituir 50mg com 20cc de NaCl 0,9% e administrar em 5 minutos Perfusão contínua: após um bolo de 50 mg (vide acima), diluir 150mg em 250cc de NaCl 0,9% ou dextrose 5% em H ₂ O para perfusão à razão de 10,4cc/hora	Insuficiência renal (<i>clearance</i> < 50mL/min/m ²)	Azóis [†]
	Comprimidos revestidos	150mg ao dia	Oral Tubo de alimentação endogástrica ou endojejunal	– Moer os comprimidos até reduzi-los a pó e dispersar o conteúdo em 40mL de água não gaseificada		

* Sem dados a respeito de administração enteral; considerar fármacos alternativos; [†] considerar fármacos alternativos; [†] considerar substituição por pantoprazol. NaCl - cloreto de sódio.

ABSTRACT

Critically ill patients are at risk of developing stress ulcers in the upper digestive tract. Agents that suppress gastric acid are commonly prescribed to reduce the incidence of clinically important stress ulcer-related gastrointestinal bleeding. However, the indiscriminate use of stress ulcer prophylaxis in all patients admitted to the intensive care unit is not warranted and can have potential adverse clinical effects and cost implications.

The present guidelines from the *Sociedade Portuguesa de Cuidados Intensivos* summarizes the current evidence and gives six clinical statements and an algorithm aiming to provide a standardized prescribing policy for the use of stress ulcer prophylaxis in the intensive care unit.

Keywords: Stress, psychological; Peptic ulcer; Prophylaxis; Intensive care units

REFERÊNCIAS

- 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(6 Suppl):S351-5.
- Cook D, Guyatt G. Prophylaxis against Upper Gastrointestinal Bleeding in Hospitalized Patients. *N Engl J Med.* 2018;378(26):2506-16.
- Eddleston JM, Pearson RC, Holland J, Tooth JA, Vohra A, Doran BH. Prospective endoscopic study of stress erosions and ulcers in critically ill adult patients treated with either sucralfate or placebo. *Crit Care Med.* 1994;22(12):1949-54.
- Cook DJ, Fuller HD, Guyatt GH, Marshall JC, Leasa D, Hall R, et al. Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill patients. Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med.* 1994;330(6):377-81.
- Goldin GF, Peura DA. Stress-related mucosal damage. What to do or not to do. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 1996;6(3):505-26.
- Cook DJ, Reeve BK, Guyatt GH, Heyland DK, Griffith LE, Buckingham L, et al. Stress ulcer prophylaxis in critically ill patients. Resolving discordant meta-analyses. *JAMA.* 1996;275(4):308-14.
- Faisy C, Guerot E, Diehl JL, Iftimovici E, Fagon JY. Clinically significant gastrointestinal bleeding in critically ill patients with and without stress-ulcer prophylaxis. *Intensive Care Med.* 2003;29(8):1306-13.
- MacLaren R, Reynolds PM, Allen RR. Histamine-2 receptor antagonists vs proton pump inhibitors on gastrointestinal tract hemorrhage and infectious complications in the intensive care unit. *JAMA Intern Med.* 2014;174(4):564-74.
- Moayyedi P, Leontiadis GI. The risks of PPI therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2012;9(3):132-9.
- Buendgens L, Tacke F. Do we still need pharmacological stress ulcer prophylaxis at the ICU? *J Thorac Dis.* 2017;9(11):4201-4.
- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol.*
- Toews I, George AT, Peter JV, Kirubakaran R, Fontes LE, Ezekiel JP, et al. Interventions for preventing upper gastrointestinal bleeding in people admitted to intensive care units. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;6:CD008687.
- Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schünemann HJ; GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2008;336(7650):924-6.
- Boulkedid R, Abdoul H, Loustau M, Sibony O, Alberti C. Using and reporting the Delphi method for selecting healthcare quality indicators: a systematic review. *PLoS One.* 2011;6(6):e20476.
- Strand DS, Kim D, Peura DA. 25 years of proton pump inhibitors: a comprehensive review. *Gut Liver.* 2017;11(1):27-37.
- Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG Clinical Guideline: treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol.* 2017;112(2):212-39. Erratum in: *Am J Gastroenterol.* 2018;113(7):1102.
- Jensen RT, Cadiot G, Brandi ML, de Herder WW, Kaltsas G, Komminoth P, Scoazec JY, Salazar R, Sauvanet A, Kianmanesh R, Barcelona Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: functional pancreatic endocrine tumor syndromes. *Neuroendocrinology.* 2012;95(2):98-119.
- Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(3):308-28; quiz 329. Erratum in *Am J Gastroenterol.* 2013;108(10):1672.
- Shaheen NJ, Falk GW, Iyer PG, Gerson LB; American College of Gastroenterology. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Barrett's Esophagus. *Am J Gastroenterol.* 2016;111(1):30-50; quiz 51. Erratum in: *Am J Gastroenterol.* 2016;111(7):1077.
- Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias Á, von Arnim U, Bredenoord AJ, Bussmann C, et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United European Gastroenterol J.* 2017;5(3):335-58.
- Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, Antman EM, Chan FK, Furberg CD, Johnson DA, Mahaffey KW, Quigley EM; American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical ExpertConsensus Documents. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *Circulation.* 2008;118(18):1894-909. Erratum in: *Circulation.* 2010;122(8):e438.
- Talley NJ, Vakil N; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Guidelines for the management of dyspepsia. *Am J Gastroenterol.* 2005;100(10):2324-37.
- Stanghellini V, Chan FK, Hasler WL, Malagelada JR, Suzuki H, Tack J, et al. Gastrointestinal disorders. *Gastroenterology.* 2016;150(6):1380-92.
- Marik PE, Vasu T, Hirani A, Pachinburavan M. Stress ulcer prophylaxis in the new millennium: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med.* 2010;38(11):2222-8.
- Alhazzani W, Alshamsi F, Belley-Cote E, Heels-Ansdell D, Brignardello-Petersen R, Alquraini M, et al. Efficacy and safety of stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a network meta-analysis of randomized trials. *Intensive Care Med.* 2018;44(1):1-11. Erratum in: *Intensive Care Med.* 2017 Dec 11.
- Huang HB, Jiang W, Wang CY, Qin HY, Du B. Stress ulcer prophylaxis in intensive care unit patients receiving enteral nutrition: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2018;22(1):20.
- Marker S, Krag M, Moller MH. What's new with stress ulcer prophylaxis in the ICU? *Intensive Care Med.* 2017;43(8):1132-4.
- Schuster DP, Rowley H, Feinstein S, McGue MK, Zuckerman GR. Prospective evaluation of the risk of upper gastrointestinal bleeding after admission to a medical intensive care unit. *Am J Med.* 1984;76(4):623-30.
- Selvanderan SP, Summers MJ, Finnis ME, Plummer MP, Ali Abdelhamid Y, Anderson MB, et al. Pantoprazole or placebo for stress ulcer prophylaxis (POP-UP): randomized double-blind exploratory study. *Crit Care Med.* 2016;44(10):1842-50.
- Schirmer CM, Kornbluth J, Heilman CB, Bhardwaj A. Gastrointestinal prophylaxis in neurocritical care. *Neurocrit Care.* 2012;16(1):184-93.
- Burgess P, Larson GM, Davidson P, Brown J, Metz CA. 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.
- Metz CA, Livingston DH, Smith JS, Larson GM, 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. The Ranitidine Head Injury Study Group. *Crit Care Med.* 1993;21(12):1844-9.
- Fabian TC, Boucher BA, Croce MA, Kuhl DA, Janning SW, Coffey BC, et al. Pneumonia and stress ulceration in severely injured patients. A prospective evaluation of the effects of stress ulcer prophylaxis. *Arch Surg.* 1993;128(2):185-91; discussion 191-2.
- Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Crit Care Med.* 2017;45(3):486-552.
- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315(8):801-10.
- 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(19):1041-5.

37. ASHP Therapeutic Guidelines on Stress Ulcer Prophylaxis. ASHP Commission on Therapeutics and approved by the ASHP Board of Directors on November 14, 1998. *Am J Health Syst Pharm.* 1999;56(4):347-79.
38. Skillman JJ, Bushnell LS, Goldman H, Silen W. Respiratory failure, hypotension, sepsis, and jaundice. A clinical syndrome associated with lethal hemorrhage from acute stress ulceration of the stomach. *Am J Surg.* 1969;117(4):523-30.
39. Krag M, Perner A, Wetterslev J, Wise MP, Borthwick M, Bendel S, McArthur C, Cook D, Nielsen N, Pelosi P, Keus F, Guttormsen AB, Moller AD, Møller MH; SUP-ICU co-authors. Prevalence and outcome of gastrointestinal bleeding and use of acid suppressants in acutely ill adult intensive care patients. *Intensive Care Med.* 2015;41(5):833-45.
40. 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.
41. 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. Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med.* 1998;338(12):791-7.
42. Huang J, Cao Y, Liao C, Wu L, Gao F. Effect of histamine-2-receptor antagonists versus sucralfate on stress ulcer prophylaxis in mechanically ventilated patients: a meta-analysis of 10 randomized controlled trials. *Crit Care.* 2010;14(5):R194.
43. Alhazzani W, Alshahrani M, Moayyedi P, Jaeschke R. Stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: review of the evidence. *Pol Arch Med Wewn.* 2012;122(3):107-14.
44. Alshamsi F, Belley-Cote E, Cook D, Almenawer SA, Alqahtani Z, Perri D, et al. Efficacy and safety of proton pump inhibitors for stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care.* 2016;20(1):120.
45. Alhazzani W, Alenezi F, Jaeschke RZ, Moayyedi P, Cook DJ. Proton pump inhibitors versus histamine 2 receptor antagonists for stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med.* 2013;41(3):693-705.
46. Barkun AN, Bardou M, Pham CQ, Martel M. Proton pump inhibitors vs. histamine 2 receptor antagonists for stress-related mucosal bleeding prophylaxis in critically ill patients: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2012;107(4):507-20; quiz 521.
47. Lin PC, Chang CH, Hsu PI, Tseng PL, Huang YB. The efficacy and safety of proton pump inhibitors vs histamine-2 receptor antagonists for stress ulcer bleeding prophylaxis among critical care patients: a meta-analysis. *Crit Care Med.* 2010;38(4):1197-205.
48. Pongprasobchai S, Kridkratoke S, Nopmaneejumruslers C. Proton pump inhibitors for the prevention of stress-related mucosal disease in critically-ill patients: a meta-analysis. *J Med Assoc Thai.* 2009;92(5):632-7.
49. Barkun AN, Adam V, Martel M, Bardou M. Cost-effectiveness analysis: stress ulcer bleeding prophylaxis with proton pump inhibitors, H2 receptor antagonists. *Value Health.* 2013;16(1):14-22.
50. MacLaren R, Campbell J. Cost-effectiveness of histamine receptor-2 antagonist versus proton pump inhibitor for stress ulcer prophylaxis in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2014;42(4):809-15.
51. Hammond DA, Kathe N, Shah A, Martin BC. Cost-effectiveness of histamine2 receptor antagonists versus proton pump inhibitors for stress ulcer prophylaxis in critically ill patients. *Pharmacotherapy.* 2017;37(1):43-53.
52. Krag M, Perner A, Wetterslev J, Wise MP, Borthwick M, Bendel S, McArthur C, Cook D, Nielsen N, Pelosi P, Keus F, Guttormsen AB, Moller AD, Møller MH; SUP-ICU Collaborators. Stress ulcer prophylaxis in the intensive care unit: an international survey of 97 units in 11 countries. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2015;59(5):576-85.
53. Barletta JF, Kanji S, MacLaren R, Lat I, Erstad BL; American-Canadian consortium for Intensive care Drug utilization I. Pharmacoeconomics of stress ulcer prophylaxis in the United States and Canada. *J Crit Care.* 2014;29(6):955-60.
54. Bateman BT, Bykov K, Choudhry NK, Schneeweiss S, Gagne JJ, Polinski JM, et al. Type of stress ulcer prophylaxis and risk of nosocomial pneumonia in cardiac surgical patients: cohort study. *BMJ.* 2013;347:f5416.
55. Alhazzani W, Guyatt G, Alshahrani M, Deane AM, Marshall JC, Hall R, Muscedere J, English SW, Lauzier F, Thabane L, Arabi YM, Karachi T, Rochweg B, Finfer S, Daneman N, Alshamsi F, Zytaruk N, Heel-Ansdell D, Cook D; Canadian Critical Care Trials Group. Withholding pantoprazole for stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a pilot randomized clinical trial and meta-analysis. *Crit Care Med.* 2017;45(7):1121-9.
56. Barletta JF, Sclar DA. Proton pump inhibitors increase the risk for hospital-acquired *Clostridium difficile* infection in critically ill patients. *Crit Care.* 2014;18(6):714.
57. Smith BS, Yogaratnam D, Levasseur-Franklin KE, Forni A, Fong J. Introduction to drug pharmacokinetics in the critically ill patient. *Chest.* 2012;141(5):1327-36.
58. Olsen KM, Devlin JW. Comparison of the enteral and intravenous lansoprazole pharmacodynamic responses in critically ill patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;28(3):326-33.
59. Brett S. Science review: The use of proton pump inhibitors for gastric acid suppression in critical illness. *Crit Care.* 2005;9(1):45-50.
60. Leonard J, Marshall JK, Moayyedi P. Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(9):2047-56; quiz 2057.
61. Kwok CS, Arthur AK, Anibueze CI, Singh S, Cavallazzi R, Loke YK. Risk of *Clostridium difficile* infection with acid suppressing drugs and antibiotics: meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2012;107(7):1011-9.
62. Faust AC, Echevarria KL, Attridge RL, Sheperd L, Restrepo MI. Prophylactic acid-suppressive therapy in hospitalized adults: indications, benefits, and infectious complications. *Crit Care Nurse.* 2017;37(3):18-29.
63. McDonald EG, Milligan J, Frenette C, Lee TC. Continuous Proton pump inhibitor therapy and the associated risk of recurrent *Clostridium difficile* infection. *JAMA Intern Med.* 2015;175(5):784-91.
64. Linsky A, Gupta K, Lawler EV, Fonda JR, Hermos JA. Proton pump inhibitors and risk for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Arch Intern Med.* 2010;170(9):772-8. Erratum in *Arch Intern Med.* 2010;170(13):1100.
65. Farley KJ, Bamed KL, Crozier TM. Inappropriate continuation of stress ulcer prophylaxis beyond the intensive care setting. *Crit Care Resusc.* 2013;15(2):147-51.
66. Hong MT, Monye LC, Seifert CF. Acid suppressive therapy for stress ulcer prophylaxis in noncritically ill patients. *Ann Pharmacother.* 2015;49(9):1004-8.
67. Buckley MS, Park AS, Anderson CS, Barletta JF, Bikin DS, Gerkin RD, et al. Impact of a clinical pharmacist stress ulcer prophylaxis management program on inappropriate use in hospitalized patients. *Am J Med.* 2015;128(8):905-13.
68. Heidelbaugh JJ, Inadomi JM. Magnitude and economic impact of inappropriate use of stress ulcer prophylaxis in non-ICU hospitalized patients. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(10):2200-5.