

Yuri de Albuquerque Pessoa dos Santos¹ ,
Maurício Staib Younes-Ibrahim¹, Lucas Lonardoni
Crozatti^{1,2}, Dante Raglione^{1,2} , Luis Carlos Maia
Cardozo Junior^{1,2}, Bruno Adler Maccagnan Pinheiro
Besen¹ , Leandro Utino Taniguchi^{1,2} , Marcelo
Park¹, Pedro Vitale Mendes^{1,3}

Adesão a um protocolo de profilaxia de úlcera de estresse em pacientes críticos: estudo de coorte prospectiva

Adherence to a stress ulcer prophylaxis protocol by critically ill patients: a prospective cohort study

1. Unidade de Terapia Intensiva, Departamento de Emergências, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo - São Paulo (SP), Brasil.

2. Instituto de Ensino e Pesquisa, Hospital Sírio-Libanês - São Paulo (SP), Brasil.

3. Unidade de Terapia Intensiva Oncológica, Hospital São Luiz, Rede D'Or - São Paulo (SP), Brasil.

RESUMO

Objetivo: Avaliar a adesão ao protocolo de profilaxia de úlcera de estresse em pacientes críticos de um hospital universitário terciário.

Métodos: Neste estudo de coorte prospectiva, incluímos todos os pacientes adultos admitidos às unidades de terapia intensiva clínica e cirúrgica de um hospital terciário acadêmico. Nosso único critério de exclusão foi a presença de sangramento gastrointestinal alto quando da admissão à unidade de terapia intensiva. Colhemos as variáveis basais e indicações de profilaxia de úlcera de estresse, segundo o protocolo institucional, assim como o uso de profilaxia. Nosso desfecho primário foi a adesão ao protocolo de profilaxia de úlcera de estresse. Os desfechos secundários foram uso apropriado da profilaxia de úlcera de estresse, incidência de sangramento gastrointestinal superior e fatores associados com o uso apropriado da profilaxia de úlcera de estresse.

Resultados: Foram incluídos 234 pacientes no período compreendido entre 2 de julho e 31 de julho de 2018. Os pacientes tinham idade de 52 ± 20 anos, sendo 125 (53%) deles cirúrgicos, e o SAPS 3 médio foi de 52 ± 20 .

No seguimento longitudinal, foram estudados 1.499 pacientes-dias; 1.069 pacientes-dias tiveram indicação de profilaxia de úlcera de estresse, e 777 pacientes-dias tiveram uso profilático (73% de adesão ao protocolo de profilaxia de úlcera de estresse). Dentre os 430 pacientes-dias sem indicações de profilaxia de úlcera de estresse, 242 envolveram profilaxia (56% de uso impróprio de profilaxia de úlcera de estresse). O total de uso apropriado de profilaxia de úlcera de estresse foi de 64%. Fatores associados com prescrição adequada de profilaxia de úlcera de estresse foram ventilação mecânica, com RC 2,13 (IC95% 1,64 - 2,75), e coagulopatia, com RC 2,77 (IC95% 1,66 - 4,60). A incidência de sangramento do trato gastrointestinal superior foi de 12,8%.

Conclusão: A adesão ao protocolo de profilaxia de úlcera de estresse foi baixa, e o uso inadequado de profilaxia de úlcera de estresse foi frequente nesta coorte de pacientes críticos.

Descritores: Cooperação e adesão ao tratamento; Antiulcerosos; Úlcera péptica; Hemorragia gastrointestinal; Cuidados críticos; Estado terminal

Conflitos de interesse: Nenhum.

Submetido em 5 de junho de 2019
Aceito em 3 de setembro de 2019

Autor correspondente:

Yuri de Albuquerque Pessoa dos Santos
Disciplina de Emergências Clínicas, Hospital das Clínicas
Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo
Rua Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255
CEP: 05403-000 - São Paulo (SP), Brasil
E-mail: yuri.albuquerque@hc.fm.usp.br

Editor responsável: Jorge Ibrain Figueira Salluh

DOI: 10.5935/0103-507X.20200007

INTRODUÇÃO

Pacientes críticos apresentam risco de hemorragia digestiva alta (HDA) em razão de úlcera de estresse.⁽¹⁻³⁾ A fisiopatologia ainda não é totalmente compreendida: formulou-se a hipótese de que a hipoperfusão esplâncnica, o comprometimento da microcirculação e o estado pró-inflamatório predispoem os pacientes à ruptura da barreira mucosa gástrica e à ocorrência de úlcera de estresse.^(4,5)

Um HDA significante em pacientes na unidade de terapia intensiva (UTI) se associa com desfechos adversos graves, inclusive aumento do risco de óbito e maior tempo de permanência na UTI.^(1,2)

A profilaxia de úlcera de estresse (PUE) foi introduzida para prevenção de HDA há mais de 40 anos.⁽⁶⁾ As diretrizes recomendam que se utilizem supressores de acidez nos pacientes com alto risco de HDA.⁽⁷⁻⁹⁾ Contudo, as preocupações relativas a potenciais riscos da supressão de acidez para o microbioma gastrointestinal⁽¹⁰⁾ vêm aumentando, dada sua associação com complicações infecciosas, como pneumonia nosocomial⁽¹¹⁻¹³⁾ e infecções por *Clostridioides difficile*.⁽¹⁴⁻¹⁸⁾ Mais ainda, o uso de PUE pode se associar com trombocitopenia induzida por fármacos,⁽¹⁹⁾ infarto do miocárdio,^(20,21) hipomagnesemia⁽²²⁾ e risco de interação medicamentosa.

As metanálises atuais – incluindo estudos com evidência de baixa qualidade – demonstraram que a PUE reduz a incidência de sangramento manifesto, mas sem efeitos na mortalidade,^(23,24) levantando dúvidas a respeito de sua custo-efetividade. Recentemente, um estudo clínico multicêntrico e randomizado, com quase 3.300 pacientes críticos, demonstrou que o uso de pantoprazol reduziu a incidência de HDA sem redução da mortalidade em comparação ao placebo.⁽²⁵⁾ Logo, considerando que o uso de PUE pode reduzir a ocorrência de sangramento gastrointestinal em pacientes críticos, mas é possivelmente associado a efeitos adversos significativos e aumento dos custos, o conhecimento a respeito da adesão adequada às recomendações para PUE é fundamental para adequado tratamento de alto valor. Em concordância com publicações prévias,^(26,27) nossa hipótese é a de que a prescrição de PUE é inadequada nesta coorte de pacientes críticos.

Conduzimos este estudo para avaliar a adesão à PUE em pacientes críticos. Como desfecho secundário, avaliamos a incidência de HDA e os fatores associados com utilização adequada de PUE nesta população.

MÉTODOS

Este foi um estudo de coorte prospectivo observacional em centro único que envolveu oito UTIs clínicas e cirúrgicas do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP). Seu objetivo foi avaliar a adesão à PUE em pacientes críticos. Este hospital de ensino é um dos maiores complexos hospitalares na América Latina, com 2.400 leitos ativos, e atua como centro de referência na cidade de São Paulo. O protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (número do processo: 2.822.929).

Levando-se em conta a natureza observacional do estudo, obteve-se dispensa da necessidade de assinatura de um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Todos os pacientes com idade de 18 anos ou mais, admitidos a qualquer das oito unidades de terapia intensiva do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP no período compreendido entre 2 de julho e 31 de julho de 2018, foram considerados elegíveis para inclusão. Os pacientes admitidos com sangramento gastrointestinal foram excluídos.

O desfecho primário foi adesão ao protocolo de PUE. Os desfechos secundários incluíram a incidência de HDA e avaliação de fatores associados com uso apropriado de PUE.

Dados iniciais, como sexo, idade, índice de comorbidade de Charlson, diagnóstico inicial e *Simplified Acute Physiology Score 3* (SAPS 3)⁽²⁸⁾ foram colhidos por ocasião da admissão. Durante a permanência na UTI, colheram-se diariamente dados sobre indicações de PUE, uso de PUE, ocorrência de HDA, e presença de fatores de risco para HDA. As medicações recomendadas para PUE pelo nosso protocolo institucional foram omeprazol e ranitidina. Ambas as medicações poderiam ser administradas por via endovenosa ou em formulação enteral.

Definiu-se HDA manifesta como presença de melena, hematêmese ou evidência endoscópica de sangramento gastrointestinal ativo. Entretanto, não se realizaram rotineiramente avaliações endoscópicas, a menos que mandatórias para o diagnóstico.

Os fatores de risco para sangramento gastrointestinal, segundo o protocolo institucional e em conformidade com recente estudo clínico randomizado, foram:⁽²⁵⁾ choque (se fosse necessário utilizar vasopressores ou inotrópicos); ventilação mecânica com previsão de durar mais de 24 horas; terapia de substituição renal; uso de agentes anticoagulantes (excluídas doses profiláticas); hepatopatia crônica (cirrose e hipertensão portal); e coagulopatia em curso (razão normalizada internacional – RNI acima de 1,5; contagem de plaquetas abaixo de 50.000).

A densidade da oportunidade de utilização de PUE foi calculada como a soma do número de dias com presença de pelo menos um fator de risco entre todos os pacientes incluídos no estudo, e a unidade métrica apresentada foi pacientes-dias.

A densidade de utilização apropriada de PUE foi calculada como a soma do número de dias de utilização de PUE entre os pacientes com pelo menos um fator de risco para HDA. A densidade para o uso impróprio de PUE foi a soma do número de dias de utilização de PUE entre pacientes sem fatores de risco para HDA.

O uso global de PUE foi considerado como a soma do uso correto de PUE (tanto próprio quanto impróprio) por todos os pacientes. A adesão ao uso de PUE foi calculada como a proporção entre a densidade de uso adequado de PUE e a densidade da oportunidade de utilização de PUE.

Análise estatística

As análises estatísticas descritivas são apresentadas como número (percentagem), mediana (P25 - P75) ou média (\pm desvio padrão).

Para as análises secundárias, avaliamos, por meio de regressão logística binária múltipla, quais fatores de risco se associaram com prescrição apropriada de PUE. Embora todos os fatores de risco sejam, a priori, uma indicação para prescrever PUE, é possível que um fator individual tenha sido considerado pelo médico responsável mais relevante para a ocorrência de HDA do que outros.

As variáveis foram incluídas no modelo com base em sua importância clínica. Os resultados são apresentados como estimativas pontuais com intervalos ajustados de confiança de 95%. Não realizamos imputações para os dados faltantes. Para todas as análises, utilizamos o programa STATA versão 15.1.

RESULTADOS

No período compreendido entre 2 de julho e 31 de julho de 2018 incluímos no estudo 234 pacientes (Figura 1). Ocorreu sangramento gastrointestinal superior em 30 pacientes (12,8%). As características demográficas dos pacientes na avaliação basal foram similares entre os pacientes com e sem HDA (Tabela 1).

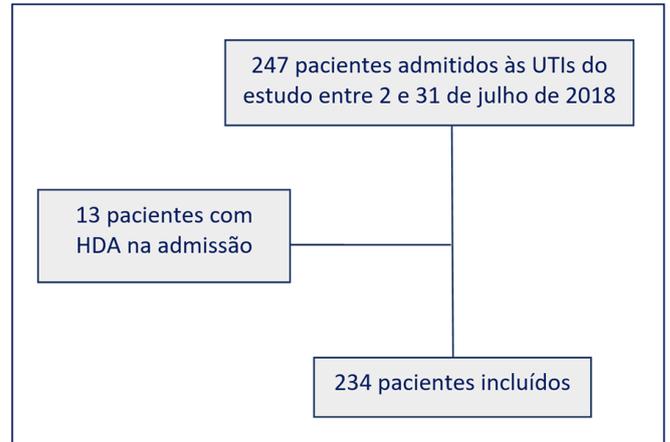


Figura 1 - Fluxograma do estudo. UTI - unidade de terapia intensiva; HDA - hemorragia digestiva alta

A densidade da oportunidade de PUE foi de 1.499 pacientes-dias. Em 1.069 deles esteve presente pelo menos um fator de HDA, porém apenas 777 pacientes-dias tiveram prescrição de PUE (adesão de 73%). Dentre os 430 pacientes sem pelo menos um fator de risco para HDA, 242 pacientes-dias incluíram o uso de profilaxia (56% de uso inadequado). O total de pacientes com uso adequado foi de 64%, considerando que 965 pacientes-dias tiveram uso adequado de PUE.

As indicações para utilização de PUE associadas com adesão à PUE foram: ventilação mecânica (razão de chance - RC = 2,13; intervalo de confiança de 95% - IC95% 1,64 - 2,75) e coagulopatia (RC = 2,77; IC95% 1,66 - 4,60). Por outro lado, o uso de anticoagulantes associou-se de forma negativa com a prescrição de PUE (RC = 0,47;

Tabela 1 - Características dos pacientes

| Características | Todos pacientes (n = 234) | HDA (n = 30) | Sem HDA (n = 204) | Valor de p |
|-------------------------|---------------------------|------------------|-------------------|------------|
| Idade (anos) | 52 (\pm 20) | 51 (\pm 19) | 52 (\pm 19) | 0,72 |
| Masculino | 123 (52) | 14 (52) | 109 (53) | 0,41 |
| Charlson mediano | 1 (0 - 3,0) | 1 (0 - 3,5) | 1 (0 - 2,0) | 0,63 |
| SAPS 3 | 52 (\pm 20) | 58 (\pm 19) | 52 (\pm 20) | 0,42 |
| Admissão cirúrgica | 125 (53) | 18 (67) | 76 (36) | 0,21 |
| Ventilação mecânica | 94 (40) | 18 (67) | 76 (36) | 0,07 |
| Fármaco vasoativo | 96 (41) | 14 (52) | 82 (40) | 0,29 |
| Nutrição enteral | 99 (42) | 11 (41) | 88 (42) | 0,86 |
| Permanência na UTI | 7 (4,0 - 16,0) | 13 (9,0 - 19,0) | 6 (3,0 - 16,0) | 0,04 |
| Mortalidade na UTI | 64 (27) | 11 (36) | 53(26) | 0,95 |
| Permanência no hospital | 16 (9,0 - 32,0) | 16 (12,0 - 38,0) | 16 (8,0 - 32,0) | 0,89 |
| Mortalidade hospitalar | 78 (33) | 13 (43) | 65 (32) | 0,81 |

HDA - hemorragia digestiva alta; SAPS 3 - *Simplified Acute Physiology Score 3*; UTI - unidade de terapia intensiva; IQR - variação interquartis. O valor de p representa a comparação entre ambos os grupos para cada variável. Resultados expressos por média (\pm desvio padrão), n (%) ou n (variação interquartis).

Tabela 2 - Fatores associados com uso adequado de profilaxia de úlcera de estresse

| Indicações de PUE | Odds ratio (IC95%) | Valor de p |
|---------------------|--------------------|------------|
| Choque | 0,89 (0,67 - 1,17) | 0,42 |
| Anticoagulantes | 0,49 (0,29 - 0,84) | 0,009 |
| Substituição renal | 1,12 (0,84 - 1,50) | 0,41 |
| Ventilação mecânica | 2,13 (1,64 - 2,75) | 0,001 |
| Coagulopatia | 2,77 (1,66 - 4,60) | 0,001 |
| Hepatopatia | 0,47 (0,15 - 1,43) | 0,18 |

PUE - profilaxia de úlcera de estresse; IC95% - intervalo de confiança de 95%.

IC95% 0,29 - 0,84) (Tabela 2). Ocorreu HDA manifesto em 30 pacientes, correspondendo à incidência de 12,8%.

DISCUSSÃO

A adesão ao protocolo de PUE foi baixa nesta coorte de pacientes críticos, e, para cada três pacientes na UTI, um deixou de receber a profilaxia adequada. Talvez isto tenha ocorrido porque as indicações de PUE em geral diferem entre as diretrizes de sociedades médicas, e os estudos clínicos não contemplam algumas das condições associadas com a úlcera de estresse (por exemplo, traumatismo cranioencefálico, queimaduras).^(29,30)

Adicionalmente, mais de metade dos pacientes sem indicações para PUE utilizaram profilaxia. Esta é uma questão importante, já que significativa porção dos pacientes que começaram a utilização de profilaxia na UTI continuam sua utilização inadequada nas enfermarias e até mesmo após a alta hospitalar.^(31,32) Além disto, o uso inadequado de PUE pode associar-se com custos mais elevados, potenciais eventos adversos e possíveis interações medicamentosas indesejadas.^(26,27,33) Já se demonstrou previamente que a melhora da conscientização quanto à prescrição por meio do envolvimento de farmacêuticos clínicos, educação interdisciplinar e adesão aos protocolos institucionais é eficaz e poderia ser uma abordagem coerente para reduzir o uso inadequado de PUE.^(34,35)

Nosso estudo apresenta achados semelhantes aos de estudos prévios,^(36,37) que também relataram elevada incidência de prescrição inadequada de PUE. Em uma coorte de pacientes admitidos à enfermaria geral de um hospital de ensino, apenas 28,8% das prescrições de PUE estavam em conformidade com a política local, e um grande número de pacientes continuou a utilizar PUE mesmo após a alta.⁽³⁷⁾

É interessante observar que ainda não se conhece o momento apropriado para descontinuar o uso profilático em pacientes que não mais apresentam

fatores de risco para úlcera de estresse na UTI. Alguns relatos mantiveram o uso de PUE até a alta da UTI,^(25,32) enquanto outros estudos cessaram sua utilização imediatamente após o desaparecimento do fator de risco.^(38,39) Em nossa coorte, escolhemos avaliar diariamente a presença de fatores de risco e consequentes indicações para PUE. Isto pode explicar a baixa adesão ao protocolo de PUE, já que o protocolo institucional não define o momento da cessação da PUE.

Finalmente, em nossa coorte, ventilação mecânica invasiva e coagulopatia se associaram com alta adesão ao uso de PUE. Por outro lado, o uso de anticoagulantes teve associação negativa com a prescrição de PUE. Isto pode ter ocorrido em razão de que estudos iniciais relatam apenas a associação de ventilação mecânica e coagulopatia com a ocorrência de úlcera de estresse, sem mostrar anticoagulação como fator de risco⁽³⁾ e porque os primeiros são fatores de risco amplamente conhecidos na prática clínica.

Nosso estudo tem diversas limitações. Primeiramente, trata-se de um estudo observacional em centro único, de forma que sua validade externa é uma preocupação importante. Entretanto, é um estudo representativo de oito diferentes UTIs, com diferentes práticas de terapia intensiva e intensivistas de diferentes especialidades de origem. Em segundo lugar, não avaliamos qualquer evento adverso relacionado ao uso da profilaxia. Finalmente, a ausência de uma avaliação endoscópica pode nos ter levado a superestimar a incidência da úlcera de estresse em nossa coorte. Contudo, a incidência de qualquer HDA em um recente estudo randomizado e controlado foi de 9% no grupo controle, o que é similar à taxa nesta coorte de pacientes críticos.⁽²⁵⁾

CONCLUSÃO

A adesão ao protocolo de profilaxia de úlcera de estresse foi baixa, e o uso impróprio de profilaxia de úlcera de estresse foi comum nesta coorte de pacientes críticos.

ABSTRACT

Objective: To evaluate adherence to the stress ulcer prophylaxis protocol in critically ill patients at a tertiary university hospital.

Methods: In this prospective cohort study, we included all adult patients admitted to the medical and surgical intensive care units of an academic tertiary hospital. Our sole exclusion criterion was upper gastrointestinal bleeding at intensive care unit admission. We collected baseline variables and stress ulcer prophylaxis indications according to the institutional protocol and use of prophylaxis. Our primary outcome was adherence to the stress ulcer prophylaxis protocol. Secondary outcomes were appropriate use of stress ulcer prophylaxis, upper gastrointestinal bleeding incidence and factors associated with appropriate use of stress ulcer prophylaxis.

Results: Two hundred thirty-four patients were enrolled from July 2nd through July 31st, 2018. Patients were 52 ± 20 years old,

125 (53%) were surgical patients, and the mean SAPS 3 was 52 ± 20 . In the longitudinal follow-up, 1499 patient-days were studied; 1069 patient-days had stress ulcer prophylaxis indications, and 777 patient-days contained prophylaxis use (73% stress ulcer prophylaxis protocol adherence). Of the 430 patient-days without stress ulcer prophylaxis indications, 242 involved prophylaxis (56% inappropriate stress ulcer prophylaxis use). The overall appropriate use of stress ulcer prophylaxis was 64%. Factors associated with proper stress ulcer prophylaxis prescription were mechanical ventilation OR 2.13 (95%CI 1.64 - 2.75) and coagulopathy OR 2.77 (95%CI 1.66 - 4.60). The upper gastrointestinal bleeding incidence was 12.8%.

Conclusion: Adherence to the stress ulcer prophylaxis protocol was low and inappropriate use of stress ulcer prophylaxis was frequent in this cohort of critically ill patients.

Keywords: Therapeutic adherence compliance; Anti-ulcer agents; Peptic ulcer; Gastrointestinal hemorrhage; Critical care; Critical illness

REFERÊNCIAS

- 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.
- Cook DJ, Griffith LE, Walter SD, Guyatt GH, Meade MO, Heyland DK, Kirby A, Tryba M; Canadian Critical Care Trials Group. The attributable mortality and length of intensive care unit stay of clinically important gastrointestinal bleeding in critically ill patients. *Crit Care.* 2001;5(6):368-75.
- 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.
- Plummer MP, Blaser AR, Deane AM. Stress ulceration: prevalence, pathology and association with adverse outcomes. *Crit Care.* 2014;18(2):213.
- Cook D, Guyatt G. Prophylaxis against upper gastrointestinal bleeding in hospitalized patients. *N Engl J Med.* 2018;378(26):2506-16.
- McAlhany JC Jr, Colmic L, Czaja AJ, Pruitt BA Jr. Antacid control of complications from acute gastroduodenal disease after burns. *J Trauma.* 1976;16(8):645-8.
- 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.
- 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.
- Madsen KR, Lorentzen K, Clausen N, Oberg E, Kirkegaard PR, Maymann-Holler N, Møller MH; Danish Society of Intensive Care Medicine; Danish Society of Anesthesiology and Intensive Care Medicine. Guideline for stress ulcer prophylaxis in the intensive care unit. *Dan Med J.* 2014;61(3):C4811.
- Freedberg DE, Leibold B, Abrams JA. The impact of proton pump inhibitors on the human gastrointestinal microbiome. *Clin Lab Med.* 2014;34(4):771-85.
- 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.
- 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.
- Prod'hom G, Leuenberger P, Koerfer J, Blum A, Chiolerio R, Schaller MD, et al. Nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients receiving antacid, ranitidine, or sucralfate as prophylaxis for stress ulcer. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med.* 1994;120(8):653-62.
- Buendgens L, Bruensing J, Matthes M, Dücker H, Luedde T, Trautwein C, et al. Administration of proton pump inhibitors in critically ill medical patients is associated with increased risk of developing Clostridium difficile-associated diarrhea. *J Crit Care.* 2014;29(4):696.e11-5.
- 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.
- 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.
- Trifan A, Stanciu C, Girleanu I, Stoica OC, Singeap AM, Maxim R, et al. Proton pump inhibitors therapy and risk of Clostridium difficile infection: Systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2017;23(35):6500-15.
- Howell MD, Novack V, Grgurich P, Souliard D, Novack L, Pencina M, et al. Iatrogenic gastric acid suppression and the risk of nosocomial Clostridium difficile infection. *Arch Intern Med.* 2010;170(9):784-90.
- Watson TD, Stark JE, Vesta KS. Pantoprazole-induced thrombocytopenia. *Ann Pharmacother.* 2006;40(4):758-61.
- Shah NH, LePendou P, Bauer-Mehren A, Ghebremariam YT, Iyer SV, Marcus J, et al. Proton pump inhibitor usage and the risk of myocardial infarction in the general population. *PLoS One.* 2015;10(6):e0124653.
- Freedberg DE, Yang YX, Abrams JA. Proton pump inhibitors and myocardial infarction. *Gastroenterology.* 2015;149(4):830-3.

22. William JH, Danziger J. Proton-pump inhibitor-induced hypomagnesemia: Current research and proposed mechanisms. *World J Nephrol.* 2016;5(2):152-7.
23. Krag M, Perner A, Wetterslev J, Wise MP, Hylander Møller M. Stress ulcer prophylaxis versus placebo or no prophylaxis in critically ill patients. A systematic review of randomised clinical trials with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med.* 2014;40(1):11-22.
24. 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.
25. Krag M, Marker S, Perner A, Wetterslev J, Wise MP, Schefold JC, Keus F, Guttormsen AB, Bendel S, Borthwick M, Lange T, Rasmussen BS, Siegemund M, Bundgaard H, Elkmann T, Jensen JV, Nielsen RD, Liboriussen L, Bestle MH, Elkjær JM, Palmqvist DF, Bäcklund M, Laake JH, Bådstøløkken PM, Grönlund J, Breum O, Walli A, Winding R, Iversen S, Jarnvig IL, White JO, Brand B, Madsen MB, Quist L, Thornberg KJ, Møller A, Wiis J, Granholm A, Anthon CT, Meyhoff TS, Hjortrup PB, Aagaard SR, Andreasen JB, Sørensen CA, Haure P, Hauge J, Hollinger A, Scheuzger J, Tuchscherer D, Vuillomenet T, Takala J, Jakob SM, Vang ML, Pælestik KB, Andersen KL, van der Horst IC, Dieperink W, Fjølner J, Kjer CK, Sølling C, Sølling CG, Karttunen J, Morgan MP, Sjøbø B, Engstrøm J, Agerholm-Larsen B, Møller MH; SUP-ICU trial group. Pantoprazole in patients at risk for gastrointestinal bleeding in the ICU. *N Engl J Med.* 2018;379(23):2199-208.
26. Perwaiz MK, Posner G, Hammoudeh F, Schmidt F, Neupane N, Enriquez D, et al. Inappropriate use of intravenous PPI for stress ulcer prophylaxis in an Inner City Community Hospital. *J Clin Med Res.* 2010;2(5):215-9.
27. Issa IA, Soubra O, Nakkash H, Soubra L. Variables associated with stress ulcer prophylaxis misuse: a retrospective analysis. *Dig Dis Sci.* 2012;57(10):2633-41.
28. Moreno RP, Metnitz PG, Almeida E, Jordan B, Bauer P, Campos RA, Lapichino G, Edbrooke D, Capuzzo M, Le Gall JR; SAPS 3 Investigators. SAPS 3--From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 2: Development of a prognostic model for hospital mortality at ICU admission. *Intensive Care Med.* 2005;31(10):1345-55.
29. Hatton J, Lu WY, Rhoney DH, Tibbs PA, Dempsey RJ, Young B. A step-wise protocol for stress ulcer prophylaxis in the neurosurgical intensive care unit. *Surg Neurol.* 1996;46(5):493-9.
30. Choi YH, Lee JH, Shin JJ, Cho YS. A revised risk analysis of stress ulcers in burn patients receiving ulcer prophylaxis. *Clin Exp Emerg Med.* 2015;2(4):250-5.
31. 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.
32. Hatch JB, Schulz L, Fish JT. Stress ulcer prophylaxis: reducing non-indicated prescribing after hospital discharge. *Ann Pharmacother.* 2010;44(10):1565-71.
33. Horsa BA, Ayele Y, Ayalew MB. Assessment of pharmacologic prophylaxis use against stress ulcer in the medical wards of University of Gondar Hospital. *SAGE Open Med.* 2019;7:2050312119827409.
34. Masood U, Sharma A, Bhatti Z, Carroll J, Bhardwaj A, Sivalingam D, et al. A Successful Pharmacist-Based Quality Initiative to Reduce Inappropriate Stress Ulcer Prophylaxis Use in an Academic Medical Intensive Care Unit. *Inquiry.* 2018;55:46958018759116.
35. Mousavi M, Dashti-Khavidaki S, Khalili H, Farshchi A, Gatmiri M. Impact of clinical pharmacy services on stress ulcer prophylaxis prescribing and related cost in patients with renal insufficiency. *Int J Pharm Pract.* 2013;21(4):263-9.
36. Farsaei S, Ghorbani S, Adibi P. Variables Associated with Adherence to Stress Ulcer Prophylaxis in Patients Admitted to the General Hospital Wards: A Prospective Study. *Adv Pharm Bull.* 2017;7(1):73-80.
37. Masoompour SM, Kasaee R, Mahdaviazad H. Evaluation of Adherence to American Society of Health-System Pharmacists Guidelines: Stress Ulcer Prophylaxis in Shiraz, Iran. *Gastroenterol Nurs.* 2017;40(6):491-5.
38. 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.
39. 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.