

O fim do jogo para Pantoprazol na UTI? Não tão rápido...

The End-Game for Pantoprazole in ICU? Not so fast...

Rodrigo Biondi

Instituto de Cardiologia do Distrito Federal. Brasília, Distrito Federal, Brasil. ORCID: 0000-0002-9242-6062. rodrigobiondi.md@gmail.com

O uso de Inibidores de Bombas de Prótons (IBP) como profilaxia de sangramento gastrointestinal (SGI) é prática corriqueira no mundo. Entretanto não há evidências consistentes que demonstrem a redução de mortalidade relacionada a essa prática. O artigo analisado aqui (SUP-ICU), que tinha como objetivo avaliar a redução da mortalidade relacionada a essa profilaxia, teve resultado negativo. Veremos que apesar do resultado apresentado, podemos ter outra interpretação ao analisarmos os dados com mais cuidado.

O artigo intitulado “Pantoprazole in Patients at Risk for Gastrointestinal Bleeding in the ICU¹”, publicado no NEJM em outubro de 2018 pelo grupo dinamarquês SUP-ICU, é um artigo randomizado, cego, controlado por placebo, multicêntrico europeu, com objetivo de avaliar o efeito do uso de Pantoprazol profilático em pacientes de alto risco para sangramento gastro-intestinal (SGI), internados em UTI. A hipótese do estudo era de que o uso de pantoprazol profilático estaria associado a menor incidência de sangramento gastrointestinal, mas com maiores taxas de infecções nosocomiais e isquemia miocárdica, quando comparado ao grupo que recebeu placebo.

O protocolo foi previamente inserido no site ClinicalTrials.gov sob número NCT02467621 e publicado em 2016². O estudo foi financiado pelo *Innovation Fund Denmark*, que não teve nenhum papel no desenho ou condução do projeto. Não houve qualquer suporte comercial ao projeto.

Esta análise visa avaliar o resultado apresentado pelo artigo quanto à veracidade científica e sua aplicabilidade na prática clínica.

Pela avaliação da probabilidade pré-teste do estudo, percebemos que a hipótese é plausível. Desde a década de 90 estudos vêm demonstrando o benefício do uso de Inibidores de Bombas de Prótons (IBP) na prevenção de SGI. Sabe-se que o SGI está associado a piora nos resultados, inclusive na mortalidade. Pacientes em ventilação mecânica, portadores de coagulopatia, falência hepática ou renal estariam sob maior risco de sangramento. Apesar de amplamente utilizado, não há fortes evidências que justifiquem o uso rotineiro de IBP profilático, mesmo em pacientes considerados de alto risco. Além das dúvidas sobre os benefícios, há dúvidas acerca dos potenciais malefícios, mormente relacionados ao aumento da incidência de infecções por *Clostridium difficile* e isquemia miocárdica.

A justificativa para o estudo demonstra-se adequada, com suficiente plausibilidade biológica que corroborem resultado positivo.

Esse estudo, entretanto, teve resultado negativo. Na avaliação de um estudo negativo devemos procurar alguns pontos na análise, entre eles o tamanho da amostra, que gera baixo poder estatístico, ou mesmo uso inadequado do tratamento. É exatamente aqui que temos um dos pontos primordiais desse estudo. A intervenção analisada não foi um tratamento, mas uma profilaxia. Sabe-se que profilaxias podem reduzir a mortalidade, através da redução de uma doença grave.

No protocolo foi pré-especificado que a diferença entre os grupos deveria ser de $p < 0.05$ para poder ser considerada significativa (evitar erro Tipo I). Foi definido que o Poder estatístico, afim de evitar o erro Tipo II, seria de 90%. Para tanto, foi calculado uma amostra de 3350 participantes, para detectar uma diferença de 5% na mortalidade, considerando uma mortalidade no grupo controle de 25%, com conseqüente redução do risco relativo de 20%.

Os critérios de inclusão foram pacientes adultos, admitidos na UTI, com pelo menos 1 fator de risco para SGI grave, incluindo choque, uso de agentes anti-coagulantes, hemodiálise, ventilação mecânica por mais de 24h, histórico de doença hepática e coagulopatia. Critérios de exclusão foram contraindicação ao uso de IBP, pacientes em tratamento prévio com IBP ou Antagonistas de receptores Histamínico H2 (ARH2), qualquer SGI durante a internação antes da randomização, pacientes submetidos a transplantes de órgãos, cuidados paliativos ou morte encefálica, mulheres grávidas e paciente sem devido Termo de Consentimento, de acordo com as regras do país do centro participante. Todos os critérios citados, de inclusão e exclusão, foram bem definidos nas pag. 62-64 do Protocolo de Pesquisa³.

A randomização foi central, com ordem gerada por computador com alocação estratificada por centro. A randomização bem realizada evita os efeitos de confusão. Os paciente foram randomizados para receber Pantoprazol 40mg venoso diluído em SF0,9% 10ml 1 vez/dia ou placebo (SF0,9% 10ml) 1 vez/dia, até a alta da UTI. Foram incluídos pacientes de

33 UTIs europeias, sendo a maioria da Dinamarca, sede do grupo de estudos SUP-ICU, entre janeiro de 2016 a outubro de 2017. Houve pequenas diferenças entre os grupos no que tange a pacientes portadores de doenças respiratórias crônicas, coagulopatia e cirurgias de emergência. Importante salientar que a dieta enteral, reconhecida como fator protetor de lesão de mucosa gástrica, foi iniciada no 1º dia em 58,2% dos pacientes do grupo intervenção e em 56,4% dos pacientes do grupo placebo (Tabela S3, Apêndice⁴). Com base na Tabela 1 do artigo, podemos observar que os pacientes incluídos realmente tinham gravidade elevada (SAPS III entre 48-49, SOFA score 9), o que justifica a alta mortalidade nos grupos.

O estudo foi devidamente mascarado. Todas as amostras foram preparadas, estocadas e distribuídas aos centros participantes (Figura S1, Apêndice⁴). O desfecho primário foi de mortalidade em 90 dias, numa análise por intenção de tratar. Como análise exploratória, foi realizado análise *per protocol*, mas esses resultados não foram publicados no artigo original. As violações ao protocolo foram muito baixas, de 2,7% ao todo, igualmente distribuídas entre os grupos (Tabela S2, Apêndice⁴). Violações e cross-over excessivo são fatores que poderiam explicar resultados falso negativos, mas neste estudo não parece ter apresentado grande impacto nos resultados. Foram definidos como desfechos secundários hemorragia gastrointestinal importante (definida como sangramento evidente associado a pelo menos 1 dos 4 sinais abaixo: queda na pressão sistólica, diastólica ou média maior que 20mmHg; início de vasopressor ou aumento de 20% na dose prévia; queda da Hb em pelo menos 2g/dl; ou necessidade de transfusão de 2 ou mais concentrados de hemácias), nova pneumonia, infecção por *Clostridium difficile*, eventos adversos graves ou isquemia miocárdica aguda (IAM com supra de ST, IAM sem supra de ST ou angina instável definidos pelo quadro clínico e marcadores de necrose elevados). Os critérios definidores de eventos secundários estão bem definidos nas páginas 7-9 do Apêndice⁴.

Na análise dos critérios de triagem, seleção e randomização dos participantes, expostos na figura 1, há concordância com os critérios dos Guidelines da Consort⁵. Observa-se seguimento de participantes

numa taxa adequada e baixo cross-over entre os grupos, que fortalecem o poder do estudo.

Em relação aos resultados, os autores cumprem adequadamente o preceito científico e responde a pergunta do objetivo primário: não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos intervenção e placebo. Ao apresentar os dados de desfechos secundários, conforme pré-definido no protocolo, não foram realizados ajustes para múltiplas comparações e não foi apresentado p valor dessas análises. Os resultados de desfechos secundários e subgrupos devem ser analisados como geradores de hipótese e, pelo princípio dos múltiplos testes, mesmo um resultado espúrio poderia surgir com diferença significativa entre os grupos. Para evitar esse risco os autores não fizeram essas análises.

Diante dos dados apresentados podemos concluir que o estudo foi adequadamente desenhado, apresentado e conduzido. Seus resultados devem ser considerados verdadeiros.

Questiona-se a necessidade de desfecho “morte” num estudo desta complexidade. Apesar desse desfecho ser isento de questionamentos quanto à sua importância, pacientes críticos são em geral muito complexos e a chance de uma intervenção isolada reduzir a mortalidade nesse contexto é muito baixa. Como referido acima, se considerarmos que a intervenção é um profilaxia, e como tal a chance dela gerar impacto significativo na mortalidade é ainda menor. Esse estudo foi negativo para o desfecho primário. Entretanto, mesmo com todas as limitações de uma análise deste porte, se considerarmos os desfechos secundários, houve redução de sangramento gastrointestinal, com redução do risco relativo de 0,58 (IC 95% 0,40 – 0,86). Isso gera um NNT (*number needed to treat*) de 58 pacientes (para desfecho de sangramento gastrointestinal evidente), ou seja precisaríamos tratar 58 pacientes para evitar 1 SGI evidente.

A discussão cai sobre a escolha do desfecho primário desse estudo. O uso do desfecho morte tem a grande vantagem por ser considerado um desfecho duro, definitivo, sem questionamento diagnóstico. É o desfecho mais relevante. Mas em intervenções como a avaliada neste estudo, a mortalidade torna-se

distante do impacto imediato da terapia, que é a redução de SGI. No contexto das UTIs, com pacientes extremamente graves (mortalidade nos grupos em torno de 30%) torna-se improvável a possibilidade que uma intervenção profilática tenha impacto profundo na mortalidade. Por outro lado, a escolha do desfecho em prevenção de sangramento gastrointestinal seria muito mais apropriada, muito mais sensível à intervenção proposta.

Esse desfecho de redução de SGI pode ser considerado relevante? Sim, é um desfecho relevante pois pode provocar novas intervenções como endoscopia, transfusão sanguínea, aumento no tempo de internação. Essas novas intervenções para tratamento do SGI podem, por sua vez, gerar incremento de custos na internação. Importante frisar que toda essa análise foi feita com base no desfecho secundário. Cabe salientar que o NNT é calculado pela Redução do Risco Absoluto, que tem relação com a risco de cada paciente. Isso significa dizer que pacientes com risco baixo de SGI, sem a gravidade encontrada neste ensaio, teriam um benefício muito menos evidente diante da implantação dessa profilaxia. Essa conclusão é reforçada pela análise de subgrupo de pacientes com SAPS III acima de 53, tendendo a benefício, quando comparado aos pacientes com SAP III abaixo desse valor. Desta forma, trata-se de uma hipótese que deveria ser adequadamente testada num trial bem desenhado, randomizado, controlado por placebo, duplo-cego e multicêntrico, cujo desfecho primário seria sangramento gastrointestinal.

Esse estudo tem o potencial de ser modificador de conduta? Depende do prisma da pergunta. Se a pergunta é sobre mortalidade, a resposta é “sim”, deveríamos abandonar o uso indiscriminado de IBP nas UTIs. Mas provavelmente a pergunta mais adequada seria a respeito da redução de SGI. Neste caso a resposta seria “não”. Em pacientes com alto risco de sangramento gastro-intestinal, o uso de IBP pode prevenir eventos hemorrágicos, sem aumentar eventos adversos relacionados. Em estratos de pacientes de menor gravidade, entretanto, esse potencial benefício é ainda mais questionável, pois o risco de SGI é mais reduzido.

Conclusão

O estudo SUP-ICU, que avaliou a profilaxia com Pantoprazol 40mg 1x/dia em pacientes de alto risco internados em UTI, não demonstrou redução de mortalidade, quando comparado ao placebo. O estudo foi de boa qualidade. Chama atenção para desfecho secundário, gerando a hipótese de que, nesta população de alto risco, a profilaxia com Pantoprazol 40mg 1 vez/dia, possa gerar redução no SGI importante. Considerando que a população estudada era de elevada gravidade, o uso indiscriminado, sem a real ponderação dos fatores de risco para SGI, não se justifica.

5. Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 Statement: Updated Guidelines for Reporting Parallel Group Randomized Trials. *Ann Intern Med.* 2010;152(11):726-32. doi: [10.7326/0003-4819-152-11-201006010-00232](https://doi.org/10.7326/0003-4819-152-11-201006010-00232)

Conflitos de interesses

O Dr. Santos Biondi relata honorários pessoais e o apoio não financeiro da Werfen-Rotem, fora do trabalho apresentado, na forma de palestras pagas e participação em conselho consultivo. Nenhum outro conflito financeiro, legal ou político envolvendo terceiros (governo, empresas e fundações privadas, etc.) foi declarado para nenhum aspecto do trabalho submetido.

Referências

1. Krag M, Marker A, Perner A, Wetterslev J, Schefold JC, Wise MP et al. Pantoprazole in Patients at Risk for Gastrointestinal Bleeding in the ICU. *N Engl J Med.* 2018;379(3):2199-2208. doi: [10.1056/NEJMoa1714919](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1714919)
2. Krag M, Perner A, Wetterslev J, Wise MP, Borthwick M, Bendel S et al. Stress ulcer prophylaxis with a proton pump inhibitor versus placebo in critically ill patients (SUP-ICU trial): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials.* 2016;1-18. doi: [10.1186/s13063-016-1331-3](https://doi.org/10.1186/s13063-016-1331-3)
3. Krag M, Perner A, Møller MH. Protocol for: Krag M, Marker S, Perner A, Wetterslev J, Wise MP, Schefold JC. Pantoprazole in patients at risk for gastrointestinal bleeding in the ICU. [Internet]. Disponível em: https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1714919/suppl_file/nejmoa1714919_protocol.pdf
4. Krag M, Perner A, Møller MH. Supplementary Appendix for: Krag M, Marker S, Perner A, Wetterslev J, Wise MP, Schefold JC. Pantoprazole in patients at risk for gastrointestinal bleeding in the ICU. [Internet]. Disponível em: https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1714919/suppl_file/nejmoa1714919_appendix.pdf