



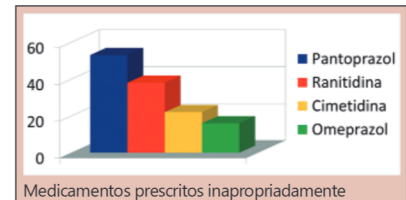
PRESCRIÇÕES EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA DEVEM ADEQUAR-SE AOS FATORES DE RISCO NA PREVENÇÃO DE SANGRAMENTO POR ÚLCERA DE ESTRESSE

Intensive care unit prescriptions must fit risk factors to prevent bleeding by stress ulcer

Rodolfo Castro Cesar de OLIVEIRA^{1,2}, Osvaldo MALAFAIA¹, Fernando Issamu TABUSHI¹, Carlos Roberto NAUFEL JUNIOR², Elora Sampaio LOURENCO², Felipe Yoshio TABUSHI²

RESUMO - Racional: O estresse fisiológico dos pacientes críticos pode desencadear várias complicações, entre elas o sangramento digestivo por úlcera de estresse (SDUE). O uso de supressores da secreção ácida para reduzir sua incidência passou a ser amplamente utilizado, mas com o atual entendimento dos riscos destes medicamentos sua utilização, como profilaxia em doentes críticos, está limitada aos pacientes com fatores de risco estabelecidos. **Objetivos:** Determinar a adequação do uso de profilaxia para sangramento por úlcera de estresse em pacientes agudamente enfermos internados em unidades de terapia intensiva e analisar a associação dos fatores de risco com a adesão à diretriz de profilaxia. **Métodos:** Estudo retrospectivo, analítico, realizado em três unidades de terapia intensiva gerais de adultos. Os prontuários eletrônicos foram analisados para dados epidemiológicos, fatores de risco para SDUE, uso de profilaxia para SDUE, ocorrência de qualquer sangramento digestivo e de SDUE confirmado. A análise diária dos fatores de risco e uso de profilaxia foram de acordo com critérios baseados nas Diretrizes da Sociedade Portuguesa de Cuidados Intensivos para profilaxia da úlcera de estresse. **Resultados:** foram incluídos 105 pacientes. Dos pacientes-dia com oportunidade de prescrição de profilaxia, foi observada adesão em 95,1%. Dos dias de prescrição foram considerados de uso apropriado 82,35%. Sangramento digestivo visível ocorreu em 3,81% dos incluídos. A ocorrência de SDUE confirmado foi identificada em 0,95%. A análise multivariada por regressão logística não identificou fatores de risco independentemente associados com a adesão à diretriz, mas identificou fatores de risco com associação negativa, que foram lesão da medula espinhal (OR 0.02 p<0,01) e choque (OR 0.36 p=0.024). **Conclusão:** O presente estudo evidenciou alta taxa de adesão à profilaxia para SDUE, mas com uso inadequado ainda significativo. Na indicação de profilaxia deve-se ter atenção aos pacientes com lesão de medula espinhal e choque.

DESCRITORES: Estresse fisiológico. Hemorragia. Úlcera péptica. Cuidados críticos. Prevenção de doenças.



Mensagem central

A profilaxia para sangramento digestivo por úlcera de estresse em pacientes hospitalizados é frequentemente utilizada de forma inapropriada. Deve-se observar os fatores de risco estabelecidos na literatura.

Perspectiva

O presente estudo evidencia alta adesão às diretrizes para profilaxia de sangramento digestivo por úlcera de estresse em UTI e taxa de uso apropriado de 82,35%. Considerando-se a alta frequência de uso destes medicamentos e os potenciais eventos adversos, identifica-se oportunidade de melhoria.

ABSTRACT - Background: The physiological stress of critically ill patients can trigger several complications, including digestive bleeding due to stress ulcers (DBSU). The use of acid secretion suppressants to reduce their incidence has become widely used, but with the current understanding of the risks of these drugs, their use, as prophylaxis in critically ill patients, is limited to the patients with established risk factors. **Aim:** To determine the appropriateness of the use of prophylaxis for stress ulcer bleeding in acutely ill patients admitted to intensive care units and to analyze the association of risk factors with adherence to the prophylaxis guideline. **Methods:** Retrospective, analytical study carried out in three general adult intensive care units. Electronic medical records were analyzed for epidemiological data, risk factors for DBSU, use of stress ulcer prophylaxis, occurrence of any digestive bleeding and confirmed DBSU. The daily analysis of risk factors and prophylaxis use were in accordance with criteria based on the Guidelines of the Portuguese Society of Intensive Care for stress ulcer prophylaxis. **Results:** One hundred and five patients were included. Of the patient days with the opportunity to prescribe prophylaxis, compliance was observed in 95.1%. Of the prescription days, 82.35% were considered to be of appropriate use. Overt digestive bleeding occurred in 3.81% of those included. The occurrence of confirmed DBSU was identified at 0.95%. Multivariate analysis by logistic regression did not identify risk factors independently associated with adherence to the guideline, but identified risk factors with a negative association, which were spinal cord injury (OR 0.02 p < 0.01) and shock (OR 0.36 p=0.024). **Conclusion:** The present study showed a high rate of adherence to stress ulcer prophylaxis, but with inappropriate use still significant. In the indication of prophylaxis, attention should be paid to patients with spinal cord injury and in shock.

HEADINGS - Stress, physiological. Hemorrhage. Peptic ulcer. Critical care. Primary prevention.



www.facebook.com/abcdrevista



www.instagram.com/abcdrevista



www.twitter.com/abcdrevista

Trabalho realizado no ¹Programa de Pós-Graduação em Princípios da Cirurgia, Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, Curitiba, PR, Brasil; ²Hospital Universitário Evangélico Mackenzie, Curitiba PR, Brasil.

Como citar esse artigo: De Oliveira RCC Malafaia O, Tabushi FT, Naufel Junior CR, Lourenco ES, Tabushi FY. Prescrições em unidade de terapia intensiva devem adequar-se aos fatores de risco na prevenção de sangramento por úlcera de estresse. ABCD Arq Bras Cir Dig. 2021;34(3):e1587. DOI: /10.1590/0102-672020210001e1587

Correspondência:

Rodolfo Castro Cesar de Oliveira
E-mail: dr.rodolfo.oliveira@tutanota.com

Fonte de financiamento: Este estudo foi financiado em parte pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

Conflito de interesse: não há

Recebido para publicação: 16/11/2020

Aceito para publicação: 08/02/2021



INTRODUÇÃO

Em 1935 Hans Selye, baseado em experimentação em ratos, observou o que chamou na ocasião de “síndrome de adaptação geral”, que ocorria quando o organismo sofre dano agudo e severo por agente não específico e que, em seu primeiro estágio (6-48 h), tinha como uma das manifestações a formação de erosões agudas do trato digestivo⁸. Mais tarde o autor passou a usar o termo estresse, como em sua monografia “The Physiology and Pathology of Exposure to Stress” de 1950.

Em pacientes críticos, fatores que prejudicam a integridade da mucosa gástrica estão presentes¹. Com isso pode ocorrer lesão aguda da mucosa gástrica (úlceras de estresse) ou sangramento por úlcera de estresse. Com a observação dessa ocorrência tornou-se disseminada a prática de utilização de agentes farmacológicos para a prevenção de sangramento digestivo por úlcera de estresse (SDUE) em pacientes críticos. Tal uso tem riscos e, portanto, deve ser indicado em pacientes com perfil de risco-benefício adequado. Atualmente, nos pacientes críticos hospitalizados por doença aguda, apenas os de maior risco para SDUE têm indicação de farmacoprofilaxia¹⁰. Mesmo assim, estudos mostram que o uso inapropriado ainda ocorre frequentemente⁷.

O objetivo deste estudo foi determinar a adequação do uso de profilaxia para SDUE em pacientes agudamente enfermos internados em unidades de terapia intensiva (UTI) e analisar a associação dos fatores de risco com a adesão à profilaxia para SDUE.

MÉTODOS

Trata-se de pesquisa retrospectiva, analítica, realizada em três UTIs gerais do Hospital Universitário Evangélico Mackenzie (HUEM), Curitiba, PR, Brasil, com pacientes adultos. A amostra foi composta por todos os pacientes que saíram, por transferência ou óbito, das três UTIs entre 01/02/2020 e 29/03/2020.

Os critérios de inclusão foram: idade acima de 18 anos e internamento com alta dentro do período estabelecido.

Os critérios de exclusão foram: idade inferior a 18 anos; pacientes com indicação convincente de supressão ácida não profilática quando da internação; e os internados eletivamente nas UTIs após procedimentos.

Coleta de dados

Os prontuários eletrônicos foram analisados para obtenção dos seguintes dados: 1) gênero; 2) idade; 3) dados da entrada na UTI; 4) setor de internamento; 5) diagnóstico do internamento; 6) comorbidades, grau de dependência pela escala de Fungulin; índice de comorbidade de Charlson; 7) presença de fatores de risco para SDUE; 8) prescrição de medicação profilática para SDUE; 9) medicação utilizada para profilaxia de SDUE (fármaco, dose, via e frequência); 10) sangramento digestivo visível e SDUE endoscopicamente confirmado na UTI; 11) tempo de internamento; e 12) tipo de saída da UTI (óbito ou transferência).

Os dados de fatores de risco e uso de profilaxia para SDUE foram registrados individualmente para cada dia de internamento. Os pacientes-dia deixaram de ser registrados nos casos em que evoluíssem para indicação de supressão ácida não profilática ou para palição (em que a profilaxia para SDUE poderia ser considerada futilidade terapêutica).

Indicações de uso de profilaxia farmacológica para SDUE foram baseadas nas diretrizes da Sociedade Portuguesa de Cuidados Intensivos para Profilaxia da Úlcera de Estresse na Unidade de Terapia Intensiva. Foi considerada profilaxia para SDUE a prescrição de inibidor de bomba de prótons por via enteral ou parenteral, antagonistas H2 por via enteral ou parenteral na ausência de indicação terapêutica.

Análise estatística

A análise estatística foi realizada através do teste Qui-quadrado e teste de Fisher para comparação de variáveis categóricas. Análise multivariada com regressão logística dos fatores de risco com p menor ou igual a 0,1. Foram adotados intervalos de confiança de 95%. Para a análise foi utilizado o software Epi Info v 7.2 (<https://www.cdc.gov/epiinfo/index.html>).

RESULTADOS

Houve saída de 173 pacientes das UTIs estudadas. Destes, 68 foram excluídos sendo 32 por indicação de supressão ácida não profilática (Tabela 1), 35 por internamento eletivo em UTI após procedimentos terapêuticos e 1 por idade menor que 18 anos na admissão.

TABELA 1 - Indicações convincentes para uso de antagonistas H2 ou IBPs dos pacientes excluídos do estudo

Indicação	n	% do total de excluídos
Hemorragia digestiva alta suspeita ou confirmada	13	37,14%
Terapia antiplaquetária dupla ou anticoagulante concomitante	11	31,43%
Uso crônico de IBP ou antagonista H2	5	14,29%
Doença péptica conhecida em fase de cicatrização e manutenção	3	8,57%
DRGE e complicações associadas à acidez	3	8,57%

Após as exclusões, 105 sujeitos foram incluídos. Algumas características da população estudada estão descritas na Tabela 2.

TABELA 2 - Características da população estudada

Característica	% ou média (min-max, mediana)	Desvio-padrão
Idade (anos)	50,38 (18-87, 51)	18,74
Gênero masculino	77,14%	
Permanência na UTI (dias)	8,71 (0-62, 5)	10,05
Óbito na UTI	46,67%	
Internamento cirúrgico	67,62%	
Escore de Fungulin na entrada	32,51 (11-42, 34)	5,76
Índice de comorbidade de Charlson	2,27 (0-9, 2)	2,51

Os diagnósticos de entrada mais comuns foram: politrauma (n=17, 16,19%), queimadura (n=13, 12,38%), sepse (n=13, 12,38%), trauma cranioencefálico (n=9, 8,57%) e acidente vascular encefálico hemorrágico (n=7, 6,67%, Tabela 3).

As comorbidades mais frequentes foram hipertensão arterial sistêmica (24,76%), diabetes mellitus (13,33%), alcoolismo (10,48%) e doença pulmonar obstrutiva crônica (7,62%, Tabela 3).

Foram identificadas quatro ocorrências de sangramento digestivo visível (3,81%, IC 95% 1,05-9,47). Dois destes pacientes realizaram endoscopia digestiva alta sendo que um apresentou diagnóstico de isquemia esofagogastroduodenal e outro de úlcera de estresse, o que representa incidência de sangramento confirmado por úlcera de estresse de 0,95% (IC 95% 0,02-5,19).

Foram analisados 803 pacientes-dia. Destes foram identificados 633 pacientes-dia com oportunidade de prescrição de profilaxia para SDUE com adesão em 95,1% (IC95% 93,13-96,53).

Houve 731 pacientes-dia com prescrição de profilaxia para SDUE. Destes, em 56,77% foram prescritos IBPs, em 42,82% antagonistas H2 e em 0,41% associação de IBP e antagonista H2 (Tabela 4).

TABELA 3 - Diagnósticos e comorbidades na entrada dos pacientes

Diagnóstico	n	%
Politrauma	17	16,19%
Queimadura	13	12,38%
Sepse	13	12,38%
Trauma cranioencefálico	9	8,57%
Acidente vascular encefálico hemorrágico	7	6,67%
Pneumonia	4	3,81%
Abdome agudo	3	2,86%
Acidente vascular encefálico isquêmico	3	2,86%
Crise convulsiva	3	2,86%
Estado de mal epilético	3	2,86%
Insuficiência respiratória	3	2,86%
Edema agudo do pulmão	2	1,9%
Ferimento por arma branca	2	1,9%
Insuficiência renal aguda	2	1,9%
Neoplasia do sistema nervoso central	2	1,9%
Abcesso retrofaríngeo	1	0,95%
Abcesso do sistema nervoso central	1	0,95%
Choque	1	0,95%
Colangite	1	0,95%
Coma	1	0,95%
Ferimento por arma de fogo	1	0,95%
Síndrome de Fournier	1	0,95%
Hematoma subdural	1	0,95%
Hemoptise	1	0,95%
Hemorragia subaracnoide	1	0,95%
Hidrocefalia normobárica	1	0,95%
Hipertensão arterial	1	0,95%
Nefrolitíase	1	0,95%
Oclusão arterial aguda	1	0,95%
Pancreatite	1	0,95%
Pé diabético	1	0,95%
Pneumotórax	1	0,95%
Sangramento vesical pós cirurgia oncológica	1	0,95%
Trauma de face	1	0,95%
Total	105	100%
Comorbidade	n	%
Hipertensão arterial sistêmica	26	24,76%
Diabete melito	14	13,33%
Alcoolismo	11	10,48%
Doença pulmonar obstrutiva crônica	8	7,62%
Acidente vascular encefálico	6	5,71%
Dislipidemia	6	5,71%
Epilepsia	6	5,71%
Insuficiência renal crônica	6	5,71%
Hipotireoidismo	5	4,76%
Neoplasia metastática	5	4,76%
Doença arterial coronariana	4	3,81%
Obesidade	4	3,81%
Drogadição	3	2,86%
Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana	3	2,86%
Nefrolitíase	3	2,86%
Tabagismo	3	2,86%
Asma	2	1,90%
Doença de chagas	2	1,90%
Demência	1	0,95%
Depressão	1	0,95%
Doença arterial obstrutiva periférica	1	0,95%
Doença de Parkinson	1	0,95%
Espondilite	1	0,95%
Esquizofrenia	1	0,95%
Fibrilação atrial	1	0,95%
Fratura de coluna	1	0,95%
Hepatite viral crônica	1	0,95%
Infarto agudo do miocárdio prévio	1	0,95%
Insuficiência cardíaca congestiva	1	0,95%
Leucemia	1	0,95%
Linfoma	1	0,95%
Paralisia cerebral	1	0,95%
Síndrome de Klinefelter	1	0,95%
Trombose venosa periférica	1	0,95%
Tuberculose extrapulmonar	1	0,95%

TABELA 4 - Doses dos medicamentos prescritos para profilaxia de SDUE

Medicamento	Dose, via e aprazamento	Dias de prescrição
Pantoprazol	40mg IV 24/24h	382
Pantoprazol	40mg IV 12/12h	7
Ranitidina	50mg IV 8/8h	156
Ranitidina	150mg SG 12/12h	29
Ranitidina	50mg IV 12/12h	24
Ranitidina	150mg VO 12/12h	10
Ranitidina	50mg IV 24/24h	2
Cimetidina	300mg IV 8/8h	73
Cimetidina	300mg IV 12/12h	13
Cimetidina	300mg IV 6/6h	6
Omeprazol	20mg VO 24/24h	24
Omeprazol	20mg SG 24/24h	1
Omeprazol	40mg VO 24/24h	1
Pantoprazol + Ranitidina	40mg IV 24/24h + 50mg IV 8/8h	3

Dos dias de prescrição de profilaxia para SDUE foram considerados de uso apropriado 82,35% (IC 95% 79,42-84,95) e os demais inapropriados.

A análise de associação fatores de risco para SDUE com a adesão à profilaxia em pacientes com indicação encontra-se na Tabela 5.

TABELA 5 - Análise da associação dos fatores de risco para SDUE e adesão à profilaxia

Fator de risco	OR	p
Ventilação mecânica	1,48	0,392
Coagulopatia significativa	0,36	0,056
Sepse	1,36	0,437
Queimadura >35%	3,95	0,042
Lesão da medula espinhal	0,06	0,003
Trauma cranioencefálico com escala de coma de Glasgow menor que 9	0,39	0,026
Insuficiência renal aguda ou crônica em terapia de substituição renal	0,52	0,203
Uso de corticosteróide >hidrocortisona 250 mg ao dia ou equivalente	0,71	0,571
Politrauma com índice de severidade do trauma 16 pontos ou mais	0,47	0,053
Choque	0,51	0,079

A análise multivariada da associação dos fatores de risco para SDUE evidenciou associação negativa de lesão da medula espinhal (OR=0,02 p<0,001) e choque (OR=0,36 p=0,024) com a adesão à profilaxia de SDUE. Queimadura >35% e traumatismo cranioencefálico resultaram em OR=3,03, p=0,144 e OR=0,18, p=0,06, respectivamente.

DISCUSSÃO

A população analisada foi de pacientes adultos, agudamente enfermos hospitalizados em UTI. Da análise dos dados epidemiológicos observa-se que os pacientes eram predominantemente cirúrgicos e homens, com idade média de 50 anos. Considerando-se que a mediana do escore de Fungulin foi 34, entende-se que a maioria apresentava grau de dependência compatível com cuidados intensivos e semi-intensivos³.

Em relação à ocorrência de sangramento digestivo, observou-se o registro de quatro sangramentos visíveis, ou seja 3,81% (IC 95% 1,05-9,47), sendo que em apenas dois casos realizou-se endoscopia digestiva alta, e um caso confirmado de sangramento digestivo por úlcera de estresse (0,95%).

Considerando a metodologia retrospectiva da pesquisa e baseada apenas no prontuário eletrônico, não se pode afirmar que se tratam somente estes casos de sangramento digestivo, pois podem ter ocorrido sangramentos que não foram devidamente registrados.

A confirmação diagnóstica da etiologia dos sangramentos pode apresentar dificuldades na população de pacientes criticamente enfermos, tendo em vista o risco no deslocamento e complicações durante a transferência entre a UTI e o setor de diagnóstico. Estudos que se basearam na avaliação endoscópica encontraram dados mais elevados do que no presente estudo, como Kumar & Sudhakar⁴ que identificaram 4,35% de SDUE clinicamente evidente.

Nos pacientes com indicação para uso de profilaxia para SDUE, observou-se aqui alta adesão (95,1%); estes dados mostram-se semelhantes aos observados por outros autores, contudo sempre com altos índices percentuais^{6,7,9}. Em relação a adequação do uso de profilaxia para SDUE 82,35% foram consideradas apropriadas, mas identifica-se oportunidade de melhoria em relação a adequação de uso tendo em vista que dos 803 pacientes-dia analisados, 129, ou 16% do total de pacientes-dia apresentavam prescrição inapropriada.

Como toda medicação, a profilaxia medicamentosa para SDUE deve ser indicada considerando-se o perfil de risco-benefício. A prescrição inapropriada tem vários problemas potenciais, como o risco de eventos adversos relacionados aos fármacos utilizados (e com estes o dano aos pacientes, custo de tratamento dos eventos adversos e ocupação de leito para este tratamento), bem como o custo destas medicações que, apesar de individualmente não ser elevado, tendo em vista a frequência de uso, pode somar um montante significativo à instituição e ao sistema de saúde.

Considerando-se que as medicações de escolha para a profilaxia de SDUE nas diretrizes mais recentes são os IBPs, a predominância do uso deles, especialmente o pantoprazol, é esperada^{5,10}. Observou-se que a predominância do uso de IBPs manteve-se também no subgrupo das prescrições consideradas inapropriadas.

Observou-se várias posologias diferentes por fármaco. Algumas podem ser explicadas tendo em vista condições próprias dos pacientes, como ajustes de dose de antagonistas H2 em caso de insuficiência renal.

Existem fatores de risco mais amplamente conhecidos. A análise da associação dos fatores de risco para SDUE com a adesão à profilaxia identificou queimaduras > 35% da superfície corporal como fator associado à adesão, mas tal associação não se manteve após a análise multivariada. Pacientes queimados foram, desde o início dos estudos com SDUE identificados como de risco, tanto que em seu estudo publicado em 1994, Cook et al² buscaram identificar fatores de risco e excluíram a orientação de não utilizar profilaxia para SDUE em pacientes com queimaduras > 30%.

Com a análise multivariada dos fatores de risco, a presença de lesão de medula e choque demonstraram associação independente

e negativa com a adesão à prescrição de profilaxia de SDUE. Santos et al.⁷ observaram em seu estudo associação da adesão com ventilação mecânica e coagulopatia, e negativa com anticoagulação. No presente estudo, os pacientes em anticoagulação foram excluídos pois entendeu-se que a sua utilização seria indicação convincente para uso de antagonistas H2 ou IBPs.

CONCLUSÃO

O presente estudo evidenciou alta taxa de adesão à profilaxia para SDUE, mas com uso inapropriado ainda significativo. Na indicação de profilaxia deve-se ter especial atenção aos pacientes com lesão de medula espinhal e choque.

REFERÊNCIAS

1. Cook D, Guyatt G. Prophylaxis against upper gastrointestinal bleeding in hospitalized patients. *New England Journal of Medicine*, v. 378, n. 26, p. 2506–2516, 2018. DOI: 10.1056/NEJMra1605507
2. Cook DJ, et al. Risk Factors for Gastrointestinal Bleeding in Critically Ill Patients. *New England Journal of Medicine*, v. 330, n. 6, p. 377–381, 1994. DOI: 10.1056/NEJM199402103300601
3. Fugulin FMT, Gaidzinski RR, Kurcgant P. Sistema de classificação de pacientes: identificação do perfil assistencial dos pacientes das unidades de internação do HU-USP. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, v. 13, n. 1, p. 72–78, 2005. DOI: 10.1590/s0104-11692005000100012
4. Kumar A, Sudhakar G. Upper gastrointestinal lesions and bleed in burn injuries: An endoscopic evaluation. *Indian Journal of Burns*, v. 22, n. 1, p. 72, 2014. DOI: 10.4103/0971-653x.147012
5. Mendes JJ, et al. Sociedade Portuguesa de Cuidados Intensivos guidelines for stress ulcer prophylaxis in the intensive care unit. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, v. 31, n. 1, p. 5–14, 2019. DOI: 10.5935/0103-507X.20190002
6. Rafinazari N, et al. Adherence to stress-related mucosal damage prophylaxis guideline in patients admitted to the Intensive Care Unit. *Journal of Research in Pharmacy Practice*, v. 5, n. 3, p. 186, 2016. DOI: 10.4103/2279-042x.185728
7. Santos Y, de AP dos et al. Adesão a um protocolo de profilaxia de úlcera de estresse em pacientes críticos: estudo de coorte prospectiva. *Revista Brasileira de terapia intensiva*, v. 32, n. 1, p. 37–42, 2020. DOI: 10.5935/0103-507x.20200007
8. Selye HA. Syndrome produced by Diverse Nocuous Agents. *Nature*, v. 138, n. 3479, p. 32–32, 1936. DOI: 10.1038/138032a0
9. Shahbazi F, Karimpur H, Hosseini E. Implementation of Stress Ulcer Prophylaxis (SUP) in an Intensive Care Unit (ICU). *Journal of Pharmaceutical Research International*, v. 31, n. 6, p. 1–7, 2019. DOI: 10.9734/jpri/2019/v31i630326
10. Ye Z, et al. Gastrointestinal bleeding prophylaxis for critically ill patients: A clinical practice guideline. *The BMJ*, v. 368, 2020. DOI: 10.1136/bmj.l6722