ESTUDO DE UTILIZAÇÃO DE ANTAGONISTAS DE RECEPTORES H_2 DA HISTAMINA E DE INIBIDORES DA BOMBA DE PRÓTONS

FRANCIS SOLANGE VIEIRA TOURINHO
NEYSE PATRÍCIA DO NASCIMENTO MENDES
QUINIDIA LUCIA DUARTE DE ALMEIDA QUITHÉ DE VASCONCELOS
LÍVIA SÊMELE CÂMARA BALDUÍNO
GABRIELA DE SOUSA MARTINS MELO
Programa de Pós-Graduação em Enfermagem/UFRN, Natal/RN, Brasil
E-mail: francistourinho@ufrnet.br

INTRODUÇÃO

Antagonistas dos receptores H2 da histamina e inibidores da bomba de prótons são altamente eficazes no tratamento de distúrbios de hipersecreção de ácido gástrico, tais como úlcera duodenal, úlcera gástrica e refluxo gástrico (BROGDEN et al, 1982). Esses compostos também têm sido amplamente prescritos para a prevenção de lesões gastroduodenais por esteróides (AIE) e não esteróides (AINE), antiinflamatórios e para a profilaxia da hemorragia por úlceras gastroduodenais causadas por estresse. A baixa incidência de reações adversas a estes medicamentos tem contribuído para a utilização generalizada de tais antagonistas e inibidores de dispepsia não ulcerativa e à sua prescrição desnecessária para a profilaxia em doentes que não estão em risco de úlceras de estresse.

Carmona et al (1997) relatou que 40% dos pacientes internados em três hospitais tinham prescrições para antagonista H2. O uso indiscriminado pode expor os pacientes a reações adversas desnecessárias (CHOO, GOLDGERG, PLATT, 1994; GONZALO-GARIJO, REVENGA-ARRANZ, ROVIRA-FARRÉ, 1996; TODD et al, 1995) e interações (BROGDEN et al, 1982; USP DI, 1997), podendo ter um importante impacto econômico.

O objetivo deste estudo foi avaliar a prevalência, padrões e adequação das prescrições de antagonistas H2 (AH2) e Inibidores de bomba de próton (IBP) em pacientes hospitalizados.

MÉTODO

Um estudo transversal foi realizado em três hospitais gerais de atendimento terciário (um hospital de ensino, com 400 leitos e dois privados, sem fins lucrativos com instalações de 247 e 320 camas), no estado de São Paulo, Brasil. As enfermarias de pediatria e de ginecologia / obstetrícia foram excluídas.

Para cada hospital todas as prescrições dos pacientes elegíveis no estudo foram selecionadas para identificar prescrições AH2 e IBP em um dia (prevalência do ponto). As características demográficas (idade e sexo), o número de registro do hospital e o diagnóstico de todos os pacientes do estudo foram registrados. Os diagnósticos foram codificados segundo a CID - Revisão 10. A prevalência da prescrição de antagonistas H2 e omeprazol foi determinada. Além disso, os prescritores responderam uma pergunta aberta sobre o seu motivo (s) para a prescrição de drogas anti-secretoras. Todos os dados dos três hospitais foram analisados.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas. Os resultados foram analisados usando o teste qui-quadrado ou de Fisher, conforme apropriado. Um valor de $p \leq 0,05$ ou menos foi considerado significativo.

RESULTADOS

Dos 418 pacientes internados em três hospitais no dia do estudo, 229 (54,8%) tiveram prescrição de antagonistas H2 ou omeprazol. As características demográficas e os principais diagnósticos desses 229 pacientes estão apresentadas na Tabela 1.

TABELA 1. Características demográficas e os principais diagnósticos dos 229 pacientes com prescrição de antagonistas H2 ou omeprazol.

Categorias	Pacientes		p
	N	%	
Gênero			NS
Masculino	127	55.5	
Feminino	102	44.5	
Idade			p< 0.05
14-29	44	19.2	
30-49	68	29.7	
50-64	51	22.3	
≥65	66	28.8	
Principais diagnósticos			NS
Neoplasias	51	22.5	
Doenças do sistema circulatório	31	13.6	
Lesões, envenenamentos, etc	22	9.7	
Doenças do sistema digestivo	24	10.6	
Sinais e sintomas	15	6.6	
Doenças do sistema Nervoso	14	6.2	
Doenças do sistema respiratório	14	6.2	
outros	56	24.7	
Enfermaria			p< 0.05
Clinica Médica	112	48.9	
Clinica Cirúrgica	97	42.4	
UTI	20	8.7	

A maior porcentagem de doentes com drogas anti-secretoras ocorreu nas enfermarias cirúrgicas e envolveu 97 entre os 137 pacientes cirúrgicos (70,8%). Cento e doze dos 247 pacientes, da clínica médica (45,3%), e 20 dos 34 pacientes internados em UTI (58,8%) também tiveram prescrição de drogas anti-secretoras. O percentual de prescrição de medicamentos anti-secretores entre as diferentes alas foi significativamente diferente ($p < 0,05$).

O medicamento anti-secretor mais comumente prescrito foi ranitidina (200 pacientes, 87,3%), seguido de cimetidina (23 pacientes, 10,0%) e, o omeprazol (6 pacientes, 2,6%). Não houve duplicação de antagonistas H2 ou inibidores da bomba de prótons.

Apenas 15 pacientes (6,5%) com prescrições de medicamentos anti-secretores tiveram diagnóstico de condições de hipersecreção gástrica, tais como gastrite, esofagite de refluxo e úlcera duodenal. Nos restantes 214 pacientes com diferentes diagnósticos, fármacos anti-secretores foram prescritos como profilaxia contra lesões gastrintestinais, especialmente a causada por AINE e AIE. Destes 214 pacientes, 59 (27,6%) tiveram uma prescrição de um AINE, 60 (28,0%) e 4 (1,9%) tiveram prescrição de dois AINEs e corticosteróides.

As dosagens e doses diárias para os três fármacos anti-secretores estão resumidas na Tabela 2. As prescrições mais freqüentes foram de ranitidina por via oral (150 mg duas vezes por dia) e ranitidina (50 mg três vezes ao dia). A distribuição da dose diária de ranitidina de acordo com a categoria etária é mostrada na Figura 1, não houve ajuste de dose para pacientes idosos. A dose média diária para a cimetidina oral e intravenosa foi de 600 mg e 900 mg, respectivamente, enquanto as doses correspondentes para omeprazol foram de 20 mg e 80 mg, respectivamente. Novamente, não houve ajuste de dose para os idosos.

TABELA 2: Dose e dosagem diária de medicamentos anti-secretores.

Medicamento	via	Dose (mg)	Dose diária*				paciente
			1x	2x	3x	4x	n
Ranitidina							
	IV	50	1	16	79	2	98
	IV	150	-	2	2	-	4
	Oral	150	11	59	3	1	74
	Oral	300	19	-	1	-	20
Cimetidina							
	Oral	200	-	-	3	1	4
	IV	300	-	2	9	4	15
	Oral	300	-	1	-	-	1
	Oral	400	2	1	-	-	3
Omeprazol							
	Oral	20	4	-	-	-	4
	IV	40	1	-	-	-	1
	Oral	40	-	1	-	-	1

* Um paciente teve uma prescrição de 50 mg de ranitidina, seis vezes por dia.

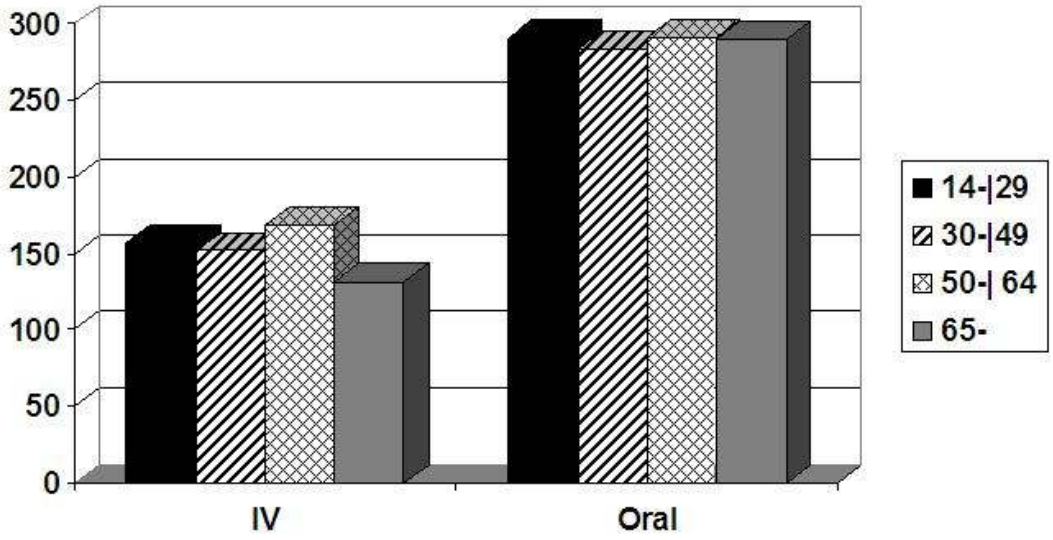

FIGURA 1: Distribuição da media da dosagem diária de ranitidina de acordo com a idade.

Embora os prescritores de apenas 121 (52,9%) dos pacientes foram entrevistados, nenhum deles recusou-se a indicar a razão para a sua prescrição. Assim, os prescritores para 47,4% dos pacientes cirúrgicos, 51,8% dos pacientes médicos e 85,0% dos pacientes da UTI foram avaliados. Das 121 respostas, 13 foram para o tratamento e 108 foram para a profilaxia. As razões mais freqüentes para a prescrição de drogas anti-secretoras, identificadas de acordo com a enfermaria, incluía profilaxia das lesões gástricas em 34 (28,1%) pacientes, o uso concomitante de SAID em 30 (24,8%), o uso concomitante de AINE em 19 (15,7%), doenças gastrointestinais em 17 (14,0%), insuficiência respiratória em 12 (9,9%), trauma na cabeça em 7 (5,8%), choque em 1 (0,8%) e politraumatismo em 1 (0,8%). A profilaxia das lesões gástricas incluía situações como desconforto gástrico causado por macrolideos e outros antibióticos, estresse psíquico resultante da internação ou imobilidade prolongada no leito, e recuperação de acidente vascular cerebral.

TABELA 3. Razões para a prescrição de medicamentos anti-secretores de acordo com enfermaria.

	Razão para a prescrição								
	Falência Resp.	AINE	Choque	AIE	TCE	Politrauma	Doença Gástrica	Profilaxia	Total
Enfermaria									
Cirúrgica	0	14	0	8	5	1	5	13	**46**
Clínica Médica	3	5	0	21	1	0	12	16	**58**
UTI	9	0	1	1	1	0	0	5	**17**
Total	12	19	1	30	7	1	17	34	**121**

DISCUSSÃO

Em média, mais da metade dos pacientes nos três hospitais receberam prescrição de medicamentos anti-secretores, principalmente a ranitidina. Esta porcentagem foi ainda maior do que o relatado por Carmona, et al (1997). Os pacientes cirúrgicos apresentaram maior probabilidade de terem prescritos medicamentos anti-secretores (Tabela 1).

Pacientes ≥ 65 anos de idade receberam significantemente mais prescrições de medicamentos anti-secretores (Tabela 1) com a mesma dose como os grupos não-idosos (Figura 1). Ranitidina e cimetidina são parcialmente metabolizados no fígado, embora a maioria é excretada na urina sem ser metabolizado. Por estas razões, a dose destes dois medicamentos deve ser ajustada para a disfunção hepática, insuficiência renal, e para o declínio das funções hepáticas e renais relacionadas à idade (DRAYER et al, 1982; USP DI,1997). Omeprazol também é eliminado pelo metabolismo hepático e sua meia-vida é prolongada pela disfunção hepática. Novamente, a dose para pacientes idosos deve ser ajustada (USP DI,1997).

A alta freqüência de prescrição de medicamentos anti-secretoras, juntamente com antiinflamatórios não esteróides, é questionável. Carson et al (1991), estudou o risco de sangramento gastroduodenal com corticosteróide em pacientes ambulatoriais com asma e dermatite e concluiu que a incidência de sangramento foi muito baixa e que profilaxia antiácida ou terapia com antagonistas H2 deve ser restrita a pacientes de alto risco. A incidência de úlcera péptica foi estimada em 2% nos pacientes em terapia esteróide. A baixa incidência não justifica a prescrição de drogas anti-secretoras para todos pacientes (SPIRO, 1983).

A toxicidade dos AINEs para o trato gastrointestinal está bem documentada, mas a incidência de complicações gastrointestinais induzidas por AINE é relativamente baixa. O AINE produz lesão local na mucosa por efeito irritativo e ações sistêmicas mediadas através da inibição de ciclooxigenase (SCHEIMAN, 1996). Antagonistas H2 previnem dano duodenal por AINE, e as lesões gástricas e duodenais podem ser prevenidas com omeprazol. Considerando o uso difundido de AINE e a baixa incidência de complicações gastrintestinais com estes medicamentos, o custo da profilaxia para todos os pacientes expostos à AINE deve ser proibitivo. Esta profilaxia deve ser restrita a populações de risco, como pacientes que recebem altas doses e / ou terapia com múltiplos AINEs, os idosos, especialmente mulheres idosas, e doentes com artrite reumatóide, doença anterior de úlcera, ou terapia concomitante com corticosteróides (DIJKMANS et al, 1995; FRIES et al, 1991; GRAHAM 1989; HAWKEY 1996; HAWKEY 1998; HAWKEY 1990; ROBINSON et al, 1989; SCHEIMAN 1996; WALLCE 1997).

Embora os médicos tenham alegado que suas prescrições foram para a profilaxia de úlceras de estresse, este uso não está de acordo com as diretrizes atuais. Assim, as respostas dadas pelos médicos indicaram que muitas vezes a fisiopatologia específica da úlcera de estresse foi indevidamente extendida para pacientes que não estavam em estado crítico, e que a profilaxia da úlcera de estresse foi prescrita para condições clínicas de não risco, especialmente quando o termo estresse foi utilizado para definir o estresse psíquico, e para qualquer tipo de dor epigástrica. A patogênese da úlcera de estresse em estado crítico envolve a ruptura dos mecanismos habituais de integridade da mucosa gástrica (KLEIMAN, ADAIR,

EPHGRAVE, 1988; SMYTHE, ZAROWITZ, 1994; TRYBA, COOK, 1997; WILCOX, SPENNEY,1988). Os fatores de risco para o sangramento da úlcera de estresse incluem insuficiência respiratória (ventilação mecânica por > 24 h), insuficiência renal aguda (creatinina sérica> 3 mg / dl, clearance de creatinina <25 ml / min), insuficiência hepática (bilirrubina no sangue> 3 mg / dl, ALT / AST> 300%), coagulopatia PT (elevação / PTT> 130%, trombocitopenia <50 x 109 / L), choque, queimaduras extensas (≥ 25% da superfície total do corpo), politrauma, trauma craniano grave, pancreatite aguda, peritonite, procedimentos cirúrgicos, sepse grave e fatores de risco múltiplos (dois ou mais dos fatores acima) (KLEIMAN, ADAIR, EPHGRAVE, 1988; TRYBA, COOK, 1997; WILCOX, SPENNEY, 1988). A relação entre sofrimento psíquico e úlcera péptica é ainda controversa, especialmente porque os fatores de risco tais como Helicobacter pylori não foram controlados (LEVENSTEIN et al, 1996). Análise de custo-efetividade tem demonstrado que o custo da profilaxia é substancial, e pode ser proibitivo em pacientes internados na UTI com um baixo risco de desenvolver hemorragias relacionadas ao estresse (WADIBIA et al, 1997).

Prescrição irracional é um problema global. Numerosos estudos em países desenvolvidos e em desenvolvimento têm mostrado um padrão que inclui a polifarmácia, uso de drogas não relacionadas com o diagnóstico ou desnecessariamente caro, o uso inadequado de antibióticos e de auto-medicação irracional (HOGERZEIL, 1995).

CONCLUSÃO

Em conclusão, a intervenção educativa, como a aplicação adequada de protocolos de tratamento com base no consenso de uma ampla consulta, com a possibilidade de "feed-back", debates voltados para a prescrição de indivíduos selecionados, formulários de prescrições estruturados e campanhas educativas centradas em objetivos específicos como problemas com medicamentos, são diferentes estratégias para a promoção do uso racional de medicamentos. Os resultados positivos podem ser antecipados em boas práticas de prescrição, com reduções significativas no custo de medicação.

REFERENCIAS

BARNHART M.R. **Effect of physician education on omeprazole use at a small public hospital.** Am J Health-Syst Pharm**,** 53:1334, 1996.

BROGDEN R.N, CARMINE A.A, HEEL R.C, SPEIGHT T.M, AVERY G.S. **Ranitidine**: a review of its pharmacology and therapeutic us e in peptic ulcer disease and other allied diseases. Drugs**,** 24:267, 1982.

CARMONA-SANCHES R, SUAZO-BARAHONA J, GONZÁLES A, CARMONA-SÁNCHES L, USCANGA-DOMÍNGUEZ L. **Uso y abuso de los bloqueadores de los receptores H_2 de la histamina en pacientes hospitalizados**. Rev Gastroenterol Méx**,** 62:84,1997.

CARSON F.L, STROM B.L, SCHINNAR R, DUFF A, SIM E. **The low risk of upper gastrointestinal bleeding in patients dispensed corticosteroids**. Am J Med**,** 91:223, 1991.

CHOO P.W, GOLDGERG J.H, PLATT R. **Ranitidine-associated autoimmune hemolytic anemia in a health maintenance organization population**. J Clin Epidemiol**,** 47:1175, 1994.

DIJKMANS B.A.C, JANSSEN M, VANDENBROUCKE J.P, LAMERS C.B.H.W. **NSAID-associated upper gastrointestinal damage in patients with rheumatoid arthritis**. Scand J Gastroenterol**,** 30(suppl 212):105, 1995.

DRAYER D.E, ROMANKIEWICZ J, LORENZO B, REIDENBERG M.M. **Age and renal clearence of cimetidine**. Clin Pharmacol Ther, 31:45,1982.

EKEDAHL A, ANDERSSON S.I, HOVELIUS B, MOLSTAD S, LIEDHOLM H, MELANDER A. **Drug prescription attitudes and behaviour of general parctioners**. Effects of a problem-oriented educational programme. Eur J Clin Pharmacol**,** 47:381, 1995.

FRIES J.F, WILLIAMS C.A, BLOCH D.A, MICHEL B.A. **Nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastropathy**: Incidence and risk factor models. Am J Med**,** 91:213, 1991.

GONZALO-GARIJO M.A, REVENGA-ARRANZ F, ROVIRA-FARRÉ I. **Cutaneous delayed reaction to ranitidine.** Allergy**,** 51:659, 1996.
GRAHAM D.Y. **Prevention of gastroduodenal injury induced by chronic nonsteroidal antiinflammatory drug therapy.** Gastroenterology**,** 96:675, 1989.
HAWKEY C.J. **Non-steroidal anti-inflammatory drug gastropathy: causes and treatment.** Scand J Gastroenterol**,** 31(supl 220):124, 1996.
HAWKEY C.J. **Progress in prophylaxis against nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated ulcers and erosions.** Am J Med**,** 104:67s, 1998.
HAWKEY C.J. **Non-steroidal anti-inflammatory drugs and peptic ulcers**. BMJ**,** 300:278, 1990.
HOGERZEIL H.V. **Promoting rational prescribing**: an international perspective. Br J Clin Pharmacol, 39:1, 1995.
JENSEN D.M. **Economic and health aspects of peptic ulcer disease and H_2-receptor antagonists**. Am J Med**,** 81(suppl 4B):42, 1986.
KLEIMAN R.L, ADAIR C.G, EPHGRAVE K.S. **Stress ulcers**: current understanding of pathogenesis and prophylaxis**.** Drug Intell Clin Pharm, 22:452, 1988.
LEVENSTEIN S, PRANTERA C, SCRIBANO M.L, VARVO V, BERTO E, SPINELLA S. **Psychologic predictors of duodenal ulcer healing**. J Clin Gastroenterol, 22:84, 1996.
MEYER B.R. **Improving medical education in therapeutics**. Ann Intern Med**,** 108:1, 1988.
ROBINSON M.G, GRIFFIN J.W, BOWERS J, KOGAN F.J, KOGUT D.G, LANZA F.L, WARNER C.W. **Effect of ranitidine gastroduodenal mucosal damage induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs**. Dig Dis Sci**,** 34:424, 1989.
SCHEIMAN J.M. **NSAIDs, gastrointestinal injury, and cytoprotection**. Gastroenterol Clin North Am, 25:279, 1996.
SMYTHE M.A, ZAROWITZ B.J. **Changing perspectives of stress gastritis prophylaxis**. Ann Pharmacother**,** 28:1073, 1994.
SOUMERAI S.B, AVORM J. **Principles of educational outreach ("Academic Detailing") to improve clinical decision making**. JAMA**,** 263:549, 1990.
SPIRO H.M. **Is the steroid ulcer a myth?** N Engl J Med, 309:45, 1983.
TODD P, NORRIS P, HAWK J.L.M, DU VIVIER A.W.P. **Ranitidine-induced photosensitivity**. Clin Exp Dermatol, 20:146, 1995.
TRYBA M, COOK D. **Current guidelines on stress ulcer prophylaxis**. Drugs, 54:581, 1997.
USP DI, Drug Information for use by the Health Care Professional- United States Pharmacopeial Convention, Inc. 17th ed., 1997.
WADIBIA E.C, LUCAS B.D, HILLEMAN D.E, MOOSS A.N. **Economic impact of inappropriate histamine2- receptor antagonist use**. Clin Ther, 19:1085, 1997.
WALLCE J.L. **Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and gastroenteropathy: the second hundred years**. Gastroenterology, 112:1000, 1997.
WILCOX C.M, SPENNEY J.G. **Stress ulcer prophylaxis in medical patients**: who, what, and how much? Am J Gastroenterol, 83:1199, 1988.

Autor Principal:
FRANCIS SOLANGE VIEIRA TOURINHO. Campus Universitário Lagoa Nova CEP 59072-970 Natal - RN – Brasil. Email: francistourinho@ufrnet.br.

Co- autores:
NEYSE PATRÍCIA DO NASCIMENTO MENDES: neyse.paty@yahoo.com.br
QUINIDIA LUCIA DUARTE DE ALMEIDA Q. DE VASCONCELOS: quinidia@hotmail.com
LÍVIA SÊMELE CÂMARA BALDUÍNO. E-mail: liviasemele@hotmail.com
GABRIELA DE SOUSA MARTINS MELO: gabrielasmm@hotmail.com