



# Inibidores da bomba de prótons: Indicações racionais

Lenita Wannmacher\*

ISSN 1810-0791 Vol. 2, Nº1  
Brasília, Dezembro de 2004

## Resumo

Os inibidores da bomba de prótons (IBP) suprimem fortemente a secreção de ácido gástrico, não demonstrando diferenças terapêuticas significativas entre os representantes do grupo. Há evidências de sua eficácia no tratamento e prevenção de manifestações e complicações de doença péptica e doença do refluxo gastrintestinal. São especialmente indicados em pacientes com hipergastrinemia, síndrome de Zollinger-Ellison e úlceras pépticas duodenais refratárias a antagonistas H<sub>2</sub>. Apesar das controvérsias, há benefício provável no tratamento de dispepsia que se manifesta com pirose e regurgitação. Porém, não há evidência de eficácia em tratamento e prevenção secundária de sangramento digestivo alto (SDA) e em prevenção primária de sangramento digestivo alto por úlcera de estresse. Adicionalmente, esses fármacos, como outros, aumentam o risco de pneumonia nosocomial em pacientes gravemente enfermos. Também se observa uso desmedido desses medicamentos em indivíduos com queixas dispépticas, o que deve ser revisto pelos potenciais efeitos adversos e o custo acarretado. Todos os representantes do grupo têm similar eficácia clínica, embora haja algumas diferenças farmacocinéticas.



## Introdução

Os inibidores da bomba de prótons (IBP) – omeprazol, pantoprazol, lansoprazol, rabeprazol, esomeprazol e tenatoprazol – suprimem a secreção de ácido gástrico por meio da inibição específica da enzima H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase na superfície secretora da célula parietal gástrica. Todos os representantes dessa classe são similares entre si, reduzindo em até 95% a produção diária de ácido gástrico<sup>1</sup>. Tenatoprazol – o mais novo representante – tem meia-vida significativamente mais longa, podendo inibir a secreção ácida durante a noite. Porém, ainda se desconhece a relevância clínica dessa vantagem farmacocinética<sup>2</sup>.

Há definida evidência da eficácia desses fármacos no tratamento de manifestações e complicações de doença péptica e doença do refluxo gastrintestinal.

Em relação à **doença péptica**, os objetivos terapêuticos englobam alívio de dor, promoção de cicatrização da lesão e prevenção de recorrência.

Petéquias, erosões, ulcerações e úlcera péptica, mais comumente gástricas ou duodenais, beneficiam-se do uso de inibidores da bomba de prótons. Isso se observa com úlceras devidas à infecção por *Helicobacter pylori* (que ocorrem em cerca de 90% dos pacientes em países em desenvolvimento)<sup>3</sup> ou com as induzidas por uso continuado de antiinflamatórios não-esteróides (AINE), cuja prevalência atinge 40%<sup>4</sup>.

Inibidores da bomba de prótons são especialmente indicados em pacientes com hipergastrinemia, síndrome de Zollinger-Ellison e úlceras pépticas duodenais refratárias a antagonistas H<sub>2</sub><sup>5</sup>.

Em relação à prevenção de recorrência de úlceras e outras lesões gastrintestinais induzidas por antiinflamatórios não-esteróides (AINEs), especialmente sangramento por úlcera, não há tão definida comprovação de benefício, pois os resultados dos estudos são mais discrepantes.

Em pacientes *H. pylori* negativos, estima-se que 25% das úlceras gástricas e 5% das duodenais associem-se ao uso de AINE<sup>6</sup>. Em sua maioria são assintomáticas, com risco relativo de hemorragia ou perfuração de 3,8 (IC95%: 3,6-4,1)<sup>7</sup>. Ocorrem complicações em 0,9% dos pacientes após seis meses de uso contínuo de AINE<sup>8</sup>. Esse risco é maior em idosos, pacientes com história prévia de úlcera, portadores de doenças cardiopulmonares e fumantes. É mais freqüente nos primeiros três meses de tratamento e sob uso de doses mais altas.

Em pacientes positivos para *H. pylori*, o uso concomitante de IBP e de antibióticos aumenta a possibilidade de alcance total dos objetivos terapêuticos na doença péptica.

A eficácia medicamentosa da doença péptica determinou considerável diminuição na necessidade de abordagem cirúrgica, hoje praticamente reservada a complicações de úlcera ou, muito raramente, a pacientes refratários a tratamento clínico<sup>9</sup>.

Quanto à **doença do refluxo gastroesofágico** (DRGE), há evidências da eficácia dos inibidores da bomba de prótons no alívio de sintomas esofagianos ou típicos (pirose e regurgitação), bastante freqüentes. Pirose é, provavelmente, a queixa mais comum relacionada ao trato gastrintestinal. Um subgrupo de pacientes com DRGE

\* Lenita Wannmacher é professora de Farmacologia Clínica, aposentada da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e atualmente da Universidade de Passo Fundo, RS. Atua como consultora do Núcleo de Assistência Farmacêutica da ENSP/FIOCRUZ para a questão de seleção e uso racional de medicamentos. É membro do Comitê de Especialistas em Seleção e Uso de Medicamentos Essenciais da OMS, Genebra, para o período 200-2004. É autora de três livros de Farmacologia Clínica.

apresenta esofagite, identificada por alterações histopatológicas da mucosa esofágica. As manifestações mais graves são esofagite erosiva, úlcera de esôfago e estenose esofágica.

O tratamento da DRGE objetiva fundamentalmente aliviar sintomas, cicatrizar lesões e prevenir recidivas e complicações.

Os IBP apresentam apenas benefício provável em dispepsia que se manifesta com pirose e regurgitação.

Além do que já foi comentado, IBP são medicamentos usados empiricamente (por prescrição ou automedicação) para tratamento das manifestações digestivas que lembram as das doenças já referidas ou na prevenção do surgimento de tais sintomas, o que acarreta, no mínimo, um custo desnecessário. Além disso, observa-se a substituição comum de omeprazol por novos representantes, sem que haja comprovação de que suas diferenças farmacocinéticas correspondam a vantagens de real relevância clínica.

## Benefício definido

### Em doença péptica

#### Tratamento de lesões gastrointestinais induzidas por antiinflamatórios não-esteróides (AINE)

Pacientes que desenvolvem doença péptica durante uso crônico de AINE devem suspender ou reduzir a dose do antiinflamatório e erradicar o *H. pylori*, se presente. Quando for impraticável alterar o tratamento antiinflamatório, recomenda-se adicionar um anti-secretor<sup>10</sup>. Para consolidar tal decisão, fizeram-se várias comparações entre omeprazol e outros agentes em pacientes que continuam usando AINE.

O estudo ASTRONAUT<sup>11</sup>, randomizado e duplo-cego, comparou omeprazol (20 ou 40 mg/dia, por via oral) com ranitidina (300 mg/dia) em 541 pacientes com erosões ou úlceras em estômago ou duodeno, os quais necessitavam de uso contínuo de AINE. Após oito semanas, a cicatrização em todos os tipos de lesão ocorreu em 80%, 79% e 63% dos pacientes alocados respectivamente para omeprazol 20 mg/dia, omeprazol 40 mg/dia e ranitidina (P<0,001 para a comparação entre omeprazol na menor dose e ranitidina e P=0,001 para a segunda comparação).

O estudo OMNIUM<sup>12</sup>, com desenho similar, comparou omeprazol (20 ou 40 mg/dia, por via oral) com misoprostol (800 microg/dia, por via oral), demonstrando, ao final de oito semanas, taxas de cicatrização de 76%, 75% e 71% nos grupos que receberam respectivamente 20 mg/dia de omeprazol, 40 mg/dia de omeprazol e misoprostol (P=0,14). Mais úlceras gástricas (87%) cicatrizaram com 20 mg/dia de omeprazol (mas não na dose maior) do que com misoprostol (73%; P=0,004). Em pacientes com úlcera duodenal, observou-se cura em 93% daqueles randomizados para 20 mg/dia de omeprazol e em 77% nos alocados para misoprostol (P<0,001). A proporção de cura em pacientes que só apresentavam erosões foi maior com misoprostol.

Sucralfato (2 g, duas vezes ao dia) e omeprazol (20 mg/dia), administrados por 4-8 semanas a 98 pacientes em uso de AINE, foram comparados quanto à cicatrização de úlceras pépticas. O controle endoscópico em oito semanas revelou que as gástricas (100% versus 82%, P=0,04), mas não as duodenais (95% versus 73%), foram mais cicatrizadas por omeprazol. O desaparecimento de sintomas foi similar com o uso dos dois agentes, tanto em quatro quanto em oito semanas. Infecção concomitante com *H. pylori* não modificou as taxas de cicatrização, porém mais pacientes infectados cicatrizaram a úlcera com omeprazol<sup>13</sup>.

#### Prevenção de lesões gastrointestinais induzidas por antiinflamatórios não-esteróides (exceto ácido acetil-salicílico)

Várias estratégias para prevenir as complicações gastrointestinais induzidas por AINE têm sido avaliadas: a administração concomitante de antagonistas H<sup>2</sup>, inibidores da bomba de prótons e misoprostol ou a substituição<sup>2</sup> dos AINE tradicionais por inibidores seletivos de COX-2.

No estudo ASTRONAUT<sup>11</sup>, os 432 pacientes que cicatrizaram as lesões submeteram-se a tratamento de manutenção com omeprazol (20 mg/d) ou ranitidina (300 mg/d) por seis meses. No final desse período, a proporção de pacientes que permaneceu livre de lesão foi de 72% (grupo do omeprazol) versus 59% (grupo da ranitidina) (P< 0,001).

Os 732 pacientes do estudo OMNIUM<sup>12</sup> com úlceras cicatrizadas submeteram-se a tratamento de manutenção por seis meses, sendo alocados para omeprazol (20 mg/dia) ou misoprostol (400 microg/dia) ou placebo. Ambos os fármacos foram mais eficazes que o placebo. Omeprazol mostrou-se superior a misoprostol (48% versus 27%, P = 0,001).

Os resultados da maioria dos estudos que testaram a eficácia de terapias na prevenção de úlceras em usuários de AINE foram criticados porque apresentavam desfechos endoscópicos em vez de desfechos de relevância clínica, não valorizavam a infecção concomitante por *H. pylori*, tinham curto seguimento e misturavam na amostra pacientes que tinham se curado da infecção por *H. pylori* com aqueles que nunca apresentaram a infecção, que determinariam a supervalorização do efeito profilático do omeprazol<sup>14</sup>. Metanálise<sup>15</sup> de 33 estudos randomizados e controlados apontou que misoprostol, na dose de 800 microg/dia, é o único agente capaz de diminuir a incidência de complicações de úlceras (comparativamente a inibidores da bomba e antagonistas H<sup>2</sup>) em usuários de antiinflamatórios.<sup>2</sup>

Silverstein e colaboradores<sup>8</sup> compararam misoprostol com placebo na prevenção de complicações digestivas graves em pacientes com artrite reumatóide sob tratamento com AINE, em estudo com grande poder estatístico (mais de 8 mil pacientes). Houve redução de 40% na incidência de complicações graves (RR=0,598; IC95%: 0,364-0,982; P=0,049). Dada à baixa incidência de complicações, em sua maioria constituída por hemorragia digestiva, o NNT foi de 264 pacientes. Os poucos estudos dirigidos à prevenção de hemorragia digestiva parecem confirmar a tendência geral de prevenção de úlcera péptica em usuários crônicos de AINEs pelo uso conjunto de antiulcerosos.

Chan e colaboradores<sup>16</sup> compararam celecoxib à associação de diclofenaco e omeprazol na redução de risco de sangramento induzido por úlcera em pacientes com artrite e alto risco de sangramento. Após a cicatrização das úlceras, os pacientes foram alocados para um de dois esquemas, por seis meses. A recorrência de sangramento por úlcera ocorreu em sete pacientes que receberam celecoxib e em nove que receberam diclofenaco + omeprazol (4,9% versus 6,4%; diferença = -1,5 pontos percentuais). Efeitos adversos renais ocorreram nos dois grupos.

#### Prevenção de lesões gastrointestinais induzidas por ácido acetil-salicílico

O uso crônico de ácido acetil-salicílico, mesmo em baixas doses, associa-se a risco de complicações gastrointestinais, principalmente sangramento digestivo alto (OR = 2,4; IC95%: 1,8- 3,3). A administração concomitante de terapia anti-secretora (antagonistas H<sup>2</sup> ou inibidores de bomba) diminui o risco de sangramento digestivo<sup>2</sup> alto induzido por baixas doses de ácido acetil-salicílico (OR = 0,6; IC95%: 0,4-0,8)<sup>17</sup>.

## Associação à terapia de erradicação do *Helicobacter pylori*

A erradicação desse microrganismo é realizada por diferentes esquemas de antibióticos em associação, já que a monoterapia antimicrobiana induz altos níveis de resistência bacteriana. A acidez gástrica diminui a eficácia de alguns dos antimicrobianos usados, pelo que se empregam inibidores da bomba de prótons como adjuvantes em todos os esquemas de antibioticoterapia, o que determina definido benefício na redução de recorrência de úlceras pépticas.

Dois estudos randomizados e controlados<sup>18,19</sup> compararam omeprazol versus antagonistas H<sup>2</sup> como adjuvantes na erradicação de *H. pylori*, chegando a resultados discrepantes, talvez por empregarem esquemas diferentes. Reuniões de consenso ou diretrizes<sup>20-22</sup> não recomendam mais antagonistas H<sup>2</sup> como adjuvantes do esquema antimicrobiano para tratamento da infecção por *H. pylori*.

Estudo prospectivo, randomizado e multicêntrico (n=150)<sup>23</sup>, demonstrou que sucralfato tem eficácia similar a lansoprazol como coadjuvante da associação amoxicilina + claritromicina na erradicação do *H. pylori*.

Metanálise<sup>24</sup> de 12 estudos – que compararam pantoprazol (n=534) e outros IBP (n=603), prescritos concomitantemente com antibióticos destinados a erradicação do *H. pylori* – não mostrou diferenças significativas de eficácia, quer quando se comparou lansoprazol com o conjunto dos outros IBP ou em sub-análises individualizadas (com omeprazol e lansoprazol).

Outra metanálise<sup>25</sup> avaliou a eficácia de esomeprazol como coadjuvante na terapia tripla de erradicação de *H. pylori*, comparando-o a omeprazol. Não houve diferença entre os fármacos.

## Em doença do refluxo gastroesofágico (DRGE)

Inibidores da bomba de prótons têm benefício definido no tratamento da DRGE, tanto em sintomas esofagianos como extra-esofagianos<sup>26</sup>. Essa doença acomete 10% da população adulta e compreende manifestações que diferem em intensidade e frequência. As comumente relatadas são pirose e regurgitação (sintomas típicos). Porém mais de 50% dos pacientes com e sem comprovação endoscópica de esofagite sofrem de sintomas outros, tais como laringite, rouquidão, tosse crônica, asma ou dor no peito de origem não-cardíaca. Uma parcela de pacientes com DRGE tem esofagite comprovada, caracterizada por alterações histopatológicas da mucosa esofágica.

Os resultados de estudos comparativos de anti-secretores com placebo e deles entre si no manejo de pacientes com DRGE são, às vezes, discrepantes, pois a eficácia depende da existência e da gravidade das manifestações, variáveis nem sempre especificadas nos ensaios clínicos. Uma maneira de comparar os resultados dos estudos é considerar a taxa de resposta com placebo, como indicativa da gravidade da esofagite, e o ganho terapêutico observado em relação ao placebo, como indicativo da eficácia do medicamento<sup>27</sup>. Assim fazendo, observou-se que antagonistas H<sup>2</sup> (cimetidina, ranitidina, famotidina, nizatidina) determinam ganho terapêutico de 10% a 24% em comparação com placebo. Já inibidores de bomba (omeprazol, lansoprazol, rabeprazol) apresentam ganho terapêutico de até 75%, mais evidente em pacientes com esofagite grave<sup>27</sup>.

Ensaio clínico<sup>28</sup>, realizado em pacientes com esofagite erosiva, evidenciou que pantoprazol (20 e 40 mg/dia), prescrito até oito semanas, aumentou significativamente a taxa de cicatrização (P < 0,05), bem como diminuiu sintomas (P < 0,05), em relação a nizatidina (300 mg/dia).

Ensaio clínico compararam IBP entre si em pessoas com esofagite de refluxo. Em uma revisão sistemática de oito estudos<sup>29</sup> não foram encontradas diferenças significativas entre esomeprazol (40 mg/dia), omeprazol (20 mg/dia), lansoprazol (30 mg/dia) e pantoprazol (40 mg/dia) no aumento de cicatrização em quatro semanas (taxas entre 70 e 80%).

Omeprazol (20 mg/dia), rabeprazol (20 mg/dia) e lansoprazol (30 mg/dia) administrados por oito semanas aliviaram os sintomas e curaram esofagite de refluxo, sem que houvesse diferença entre eles, exceto mais rápido alívio sintomático com rabeprazol<sup>30</sup>.

Ensaio clínico compararam a eficácia de esomeprazol (40 mg/dia, por oito semanas) às de omeprazol (20 mg/dia)<sup>31</sup> e lansoprazol (30 mg/dia)<sup>32</sup> no tratamento de esofagite de refluxo. Esomeprazol superou estatisticamente omeprazol (94,1% versus 86,9%; P<0,001) e lansoprazol (92,6% versus 88,8%, P=0,0001). Porém a significância farmacológico-clínica dessas diferenças é discutível.

Outro ensaio clínico<sup>33</sup> não mostrou diferença significativa entre rabeprazol (20 mg/dia) e omeprazol (40 mg/dia) no completo alívio de pirose, regurgitação e dor epigástrica.

Pacientes com pirose tratados empiricamente, ou seja, não submetidos à endoscopia digestiva, beneficiam-se mais com inibidores de bomba do que com antagonistas H<sup>2</sup> ou placebo. Entretanto, naqueles com pirose e endoscopia digestiva normal, a eficácia dos inibidores de bomba é similar à dos antagonistas H<sup>2</sup><sup>34</sup>.

Metanálise<sup>35</sup> de 43 ensaios clínicos, mono ou duplo-cegos, envolvendo 7.635 adultos com esofagite erosiva graus II a IV, mostrou que a taxa de resolução com inibidores de bomba (83,6% ± 11,4%; IC95% = 79,1-88,1) foi significativamente maior que a observada com antagonistas H<sup>2</sup> (51,9% ± 17,1%; IC95% = 46,9-56,9) e placebo (28,2% ± 15,6%; IC95% = 19,2 – 37,2; P<0,0005 entre os grupos).

Disfagia é sintoma que pode coexistir com esofagite erosiva. A eficácia de tratamento diário com esomeprazol 40 mg (n = 5068), esomeprazol 20 mg (n = 1243), omeprazol 20 mg (n = 3018) ou lansoprazol 30 mg (n = 2616) por oito semanas foi avaliada em cinco ensaios clínicos randomizados e duplo-cegos. Os IBP determinaram resolução da disfagia em 83% dos pacientes depois de quatro semanas, em associação com taxa média de cicatrização de 90% com todos os tratamentos. Em 17% dos pacientes a disfagia persistiu.

Nos pacientes com DRGE, recorrência dos sintomas nos seis meses após suspensão do tratamento é a regra. O uso de inibidores de bomba, por longos períodos, parece ser bastante seguro<sup>27</sup>.

## Benefício questionável

### Em sintomas dispépticos

Na prática clínica é comum o uso empírico de doses padrões de IBP para alívio de sintomas relacionados à acidez gástrica. Um estudo<sup>37</sup> avaliou o efeito sintomático de omeprazol (20 e 40 mg/dia) em comparação a placebo, após duas semanas de uso. A incidência de recidivas e a procura por serviço de saúde foram computadas após 12 meses. O alívio completo do sintoma predominante foi obtido em 66%, 63% e 35% dos pacientes tratados respectivamente com omeprazol 40 mg, omeprazol 20 mg e placebo. As recidivas foram frequentes no decorrer de um ano, não se relacionando à dose de omeprazol ou à presença de *H. pylori*. As duas doses foram eficazes no alívio dos sintomas (NNT = 3,2 para 40 mg e 3,7 para 20 mg), o que se traduziu em menor procura pelos serviços de saúde.

## Em dispepsia

O emprego empírico de IBP em dispepsia permanece controverso. As respostas dependem do padrão de sintomas apresentados. Os IPB mostram-se eficazes quando há pirose ou regurgitação. Já pacientes com dor abdominal ou com dispepsia tipo-úlcera respondem mal a omeprazol<sup>38</sup>.

Em estudo randomizado e controlado por placebo<sup>39</sup>, 921 pacientes com **dispepsia funcional** (definida como desconforto persistente ou recorrente em abdômen superior) foram alocados para receber lansoprazol (15 ou 30 mg) ou placebo por oito semanas. Ao fim desse período, os sintomas reduziram-se em 35% (lansoprazol 15 mg), 34% (lansoprazol 30 mg) e 19% (placebo) dos pacientes ( $P < 0,001$ ). A resolução completa dos sintomas ocorreu em 44% (lansoprazol nas duas doses) e 29% (placebo) dos pacientes ( $P < 0,001$ ). O benefício foi visto apenas em pacientes que tinham pirose previamente ao estudo.

Revisão Cochrane<sup>40</sup> comparou a eficácia de antiácidos, antagonistas H2, inibidores de bomba de prótons, agentes pró-cinéticos, protetores de mucosa gástrica e antimuscarínicos na melhora dos sintomas e nos escores de qualidade de vida de pacientes com **dispepsia de tipo não-úlcera**. Pró-cinéticos superaram os antagonistas H2, e estes foram mais eficazes que inibidores de bomba. Só essas três classes foram estatisticamente superiores ao placebo. Com relação aos pró-cinéticos, os autores comentam que os resultados podem dever-se a viés de publicação. Os autores recomendam terapias que sejam bem toleradas e de baixo custo.

Estudo<sup>41</sup>, que avaliou diferentes estratégias para alívio de sintomas de 199 pacientes atendidos em serviços de atenção primária à saúde, concluiu que o emprego empírico de omeprazol, seguido de erradicação de *H. pylori* nos casos pertinentes, produziu alívio completo dos sintomas em seis meses ( $P = 0,05$ ) e teve menor custo, em comparação com imediata realização de endoscopia digestiva ou estudo radiológico de trato gastrointestinal superior.

Revisão Cochrane<sup>42</sup> avaliou a combinação de terapia empírica e procedimentos de investigação inicial em pacientes com pirose e dor epigástrica. IBP foram significativamente mais eficazes do que antagonistas H2 e antiácidos em reduzir a recorrência de sintomas. Endoscopia inicial e teste para *H. pylori* levam a pequena redução de risco de recorrência em comparação com tratamento inicial. A estratégia de testar para *H. pylori* e tratar supera a supressão ácida exclusiva.

Um estudo com duração de dois anos<sup>43</sup> randomizou 1552 pacientes dispépticos para receber três tratamentos: teste para *Helicobacter pylori* e, nos pacientes positivos (583), terapia de erradicação (omeprazol, amoxicilina e metronidazol) ou omeprazol (20 mg /dia) por 10 dias; nos pacientes com testes negativos, 20 mg omeprazol (20 mg/dia) por dez dias. A primeira estratégia reduziu significativamente doença ulcerosa péptica, melhorou os sintomas dispépticos e a qualidade de vida.

## Sugerida ineficácia e risco

### Em tratamento de sangramento digestivo alto (SDA)

Freqüentemente inibidores da bomba de prótons são empregados em SDA. No entanto, tem sido difícil aferir a eficácia das intervenções nesse distúrbio por dificuldades metodológicas. Por exemplo, é necessário considerar a homogeneidade da amostra, pois o sucesso de tratamento pode verificar-se ante uma causa de sangramento

(úlcera péptica) e não perante outra (varizes esofágicas). Também o fato de a maioria dos pacientes parar de sangrar espontaneamente exige amostras muito grandes para evidenciar redução de 20% (???? Acho que é %, mas é melhor confirmar) na mortalidade de SDA propiciada por uma terapia. Em função da cessação espontânea da hemorragia, aproximadamente 70% dos pacientes que recebem placebo em estudos comparativos param de sangrar. Essas limitações exigem que os ensaios clínicos sejam muito bem desenhados e tenham adequado poder estatístico, características inexistentes em muitos dos publicados até hoje<sup>44</sup>.

Ante episódios de sangramento digestivo agudo, a equipe de saúde sente-se pressionada a usar medidas terapêuticas imediatas e eficazes, desconhecendo que a maioria dos episódios cessa espontaneamente.

Inúmeros ensaios clínicos randomizados não evidenciaram que diversas intervenções medicamentosas – antiácidos, bloqueadores H2 e prostaglandinas – fossem superiores a placebo no tratamento de SDA<sup>45</sup>. Mesmo eficazes inibidores da secreção ácida, como omeprazol e congêneres, não se mostraram mais eficazes do que placebo nesse contexto.

Daneshmend e colaboradores<sup>46</sup>, em ensaio clínico randomizado com grande número de pacientes não-selecionados, demonstraram a absoluta equivalência entre omeprazol e placebo no controle de hemorragia digestiva instalada.

Martin<sup>47</sup> revisou 15 estudos originais sobre o uso de IBP injetáveis no tratamento de hemorragia gastrointestinal alta. Mostrou que há fraca evidência sobre sua eficácia, não se justificando o alto custo de uso dessas preparações.

### Profilaxia de sangramento digestivo alto (SDA)

Pacientes criticamente doentes, especialmente os que requerem ventilação mecânica ou têm coagulopatia, apresentam risco aumentado de hemorragia gastrointestinal. A profilaxia de sangramento digestivo alto por **úlcera de estresse** é feita primariamente pelo controle de fatores de risco modificáveis. A incidência daquele distúrbio em pacientes graves diminui quando se previnem hipovolemia, desnutrição, anemia, hipoalbuminemia, sepse e acidose sistêmica. O adequado manejo de pacientes em unidades de tratamento intensivo possivelmente diminui a incidência de úlceras de estresse, seu sangramento e a mortalidade daí decorrente<sup>44</sup>.

A profilaxia medicamentosa objetiva neutralizar ou eliminar a secreção cloridopéptica no estômago, prática que se incorporou a rotinas médicas no manejo de pacientes de alto risco. No entanto, há dados conflitantes sobre eficácia e riscos dos vários tratamentos profiláticos.

Há algumas décadas se realizam ensaios clínicos comparativos entre antagonistas e bloqueadores da secreção ácida – antiácidos, bloqueadores H2 e, mais recentemente, bloqueadores da bomba de prótons – e placebo na prevenção de SDA. A relativamente baixa incidência de hemorragia digestiva nos estudos determinou que grande número deles tivesse baixo poder estatístico, havendo os que apresentam diferenças significativas e outros que mostram resultados negativos. Fruto desse fato e da diversidade de pacientes e medicamentos testados, até metanálises apresentam resultados contraditórios. O potencial benefício da profilaxia primária com antagonistas da secreção ácida deve ser cotejado com o risco aumentado de colonização de bactérias Gram negativas, capazes de causar septicemia e pneumonia nosocomial em pacientes já gravemente enfermos. A incidência dessa complicação também foi aferida de forma insatisfatória por ensaios clínicos isolados.

As melhores estimativas de benefício e risco extraídas desses estudos provêm da revisão de Cook e colaboradores<sup>48</sup> que evidenciaram serem os bloqueadores H2 eficazes em prevenir episódios de hemorragia digestiva alta em aproximadamente 50% dos casos. O benefício absoluto, entretanto, foi discreto, pois aproximadamente 150 pacientes necessitam fazer uso da profilaxia para prevenir-se um caso de sangramento relevante (NNT=150). Além disso, o emprego de bloqueadores H2 aumenta em aproximadamente 25% o risco de pneumonia nosocomial nesses pacientes. Como o risco basal de pneumonia é mais alto (em torno de 15%), aquele aumento relativo traduz-se por uma pneumonia causada pelo uso da medicação a cada 30 pacientes tratados com bloqueadores H2 (NND=30).

Uma metanálise<sup>49</sup> avaliou ranitidina e sucralfato em relação a placebo quanto à eficácia em reduzir sangramento digestivo. Adicionalmente, comparou ranitidina com sucralfato para medir o risco de induzir pneumonia nosocomial. A ranitidina não foi mais eficaz que o placebo. O sucralfato não pode ser avaliado. Em relação ao placebo, os dois fármacos não influenciaram as taxas de infecção nosocomial. Em comparação a sucralfato, ranitidina induziu mais pneumonia nosocomial (P=0,012). Nesse estudo, os autores não

observaram diferenças na incidência de pneumonia associada à ventilação mecânica e na mortalidade.

Cogitou-se se o uso de IBP também induzia pneumonia nosocomial, já que o risco pode estar aumentado pela importante supressão ácida gástrica. Estudo observacional<sup>50</sup> de 22 meses de duração comparou uso de famotidina e omeprazol em 80 pacientes criticamente doentes por trauma. A incidência de infecção nosocomial foi similar entre o IBP e o antagonista H2 (P = 0,87).

Estudo clínico randomizado e controlado por placebo<sup>51</sup>, realizado em 287 pacientes de alto risco para hemorragia, comparou três fármacos profiláticos (omeprazol 40 mg/dia, por via intravenosa; famotidina 40 mg, duas vezes ao dia; sucralfato 1 g, a cada 6 horas) com placebo. Sangramento gastrointestinal foi observado em 1%, 3%, 4% e 1% dos pacientes alocados para receber omeprazol, famotidina, sucralfato e placebo, respectivamente (P > 0,28). Pneumonia nosocomial ocorreu em 11%, 10, 9% e 7% dos pacientes em uso de omeprazol, famotidina, sucralfato e placebo (P> 0,34). Por esses dados, conclui-se que a profilaxia de rotina, mesmo em pacientes de alto risco, não se justifica.

## Evidências contemporâneas sobre intervenções com inibidores da bomba de prótons

<b>Benefício definido</b>
Tratamento sintomático e cicatrização de úlceras pépticas induzidas por uso crônico de AINE: omeprazol > ranitidina, misoprostol e sucralfato
Prevenção de lesões gastrointestinais induzidas por uso crônico de AINE: ranitidina < omeprazol > misoprostol.
Papel coadjuvante na redução de recorrência de úlceras pépticas induzidas por H. pylori: IBP e sucralfato
Tratamento de esofagite ou sintomas associados à doença do refluxo gastroesofágico : IBP
<b>Benefício provável</b>
Tratamento da dispepsia com pirose e regurgitação
<b>Sugerida ineficácia</b>
Tratamento do sangramento digestivo alto por úlcera péptica
Profilaxia primária de sangramento digestivo alto por úlcera de estresse

## Referências Bibliográficas

- STEDMAN, C.A.M; BARCLAY, M.L. Review article: comparison of the pharmacokinetics, acid suppression and efficacy of proton pump inhibitors. **Aliment Pharmacol Ther**, Oxford, v.14, p.963-978, 2000. [\[Full text\]](#)
- GALMICHE, J. P. et al. Tenatoprazole, a novel proton pump inhibitor with a prolonged plasma half-life: effects on intragastric pH and comparison with esomeprazole in healthy volunteers. **Aliment Pharmacol Ther**, Oxford, v. 19, p.655-662, 2004. [\[Full text\]](#)
- COELHO, L.G; CASTRO, L.P. Helicobacter pylori – desafios para sua erradicação em países em desenvolvimento. In: ROSA, H; DANI, R; ALVES, J.G. eds. **Terapêutica em gastroenterologia**. São Paulo: Lemos, 2002. p. 51-59.
- STALNIKOWICZ, R; RACHMILEWITZ, D. NSAID-induced gastroduodenal damage: is prevention needed? A review and metaanalysis. **J Clin Gastroenterol**, New York, v. 17, p. 238-243, 1993.
- BRANDÃO, A.B.M. Fármacos usados em úlcera péptica e doença do refluxo gastroesofágico. In: FUCHS FD, WANNMACHER L, FERREIRA MBC, eds. **Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. p. 788-800.
- MARSHALL, B.J. Helicobacter pylori. **Am J Gastroenterol**, New York, v. 89, Suplemento, p. S116-S128, 1994.
- HERNÁNDEZ-DÍAZ, S; RODRÍGUEZ, L.A. Association between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper gastrointestinal tract bleeding/perforation. An overview of epidemiologic studies published in the 1990s. **Arch Intern Med**, Chicago, v.160, p.2093-2099, 2000. [\[Full text\]](#)
- SILVERSTEIN, F.E. et al. Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Ann Intern Med**, Philadelphia,

v.123, p.241-249, 1995. [\[Full text\]](#)

- REGE, R.V.; JONES, D. Current role of surgery in peptic ulcer disease. In: FELDMAN, M.; FRIEDMAN, L.S.; SLEISENGER, M.H. (eds.). **Sleisenger & Fordtran's gastrointestinal and liver disease: pathophysiology/diagnosis/management**. 7 ed. Philadelphia: Saunders, 2002. p. 797-809.
- SOLL, A.H. Consensus conference. Medical treatment of peptic ulcer disease. Practice guidelines. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. **JAMA**, Chicago, v. 275, p. 622-629, 1996. [\[Full text - abstract\]](#)
- YEOMANS, N.D. et al. A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. **N Engl J Med**, Boston, v. 338, p.719-726, 1998. [\[Full text\]](#)
- HAWKEY, C.J. et al. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. **N Engl J Med**, Boston, v. 338, p.727-734, 1998. [\[Full text\]](#)
- BIANCHI PORRO, G; LAZZARONI, M; MANZIONNA, G; PETRILLO, M. Omeprazole and sucralfate in the treatment of NSAID-induced gastric and duodenal ulcer. **Aliment Pharmacol Ther**, Oxford, v.12, p.355-360, 1998. [\[Full text\]](#)
- GRAHAM, D.Y. NSAIDs, Helicobacter pylori, and the Pandora's Box [Editorial]. **N Engl J Med**, Boston, v. 347, p. 2162-2164, 2002. [\[Full text\]](#)
- LEWIS, J.D. et al. Hospitalization and mortality rates from peptic ulcer disease and GI bleeding in the 1990s: Relationship to sales of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and acid suppression medications. **Am J Gastroenterol**, New York, v. 97, p. 2540-2549, 2002. [\[Full text\]](#)
- CHAN, F.K.L. et al. Celecoxib versus diclofenac and omeprazole in reducing the risk of recurrent ulcer bleeding in patients with arthritis. **N Engl J Med**, Boston, v. 347, p. 2104-2110, 2002. [\[Full text\]](#)
- LANAS, A. et al. Nitrovasodilators, low-dose aspirin, other nonsteroidal antiinflammatory drugs and the risk of upper gastrointestinal bleeding. **N Engl J Med**, Boston, v. 343, p.834-839, 2000. [\[Full text\]](#)

18. ELL, C. et al. The AMOR Study: a randomized, double-blinded trial of omeprazole versus ranitidine together with amoxicillin and metronidazole for eradication of *Helicobacter pylori*. **Eur J Gastroenterol Hepatol**, London, v. 13, p. 685-691, 2000. [Full text]
19. HSU, C.C. et al. Famotidine versus omeprazole, in combination with amoxicillin and tinidazole, for eradication of *Helicobacter pylori* infection. **Eur J Gastroenterol Hepatol**, London, v. 13, p. 921-926, 2001. [Full text]
20. COELHO, L.C.; LÉON-BARÚA, R.; QUIGLEY, E.; Representatives of the Latin-American National Gastroenterological Societies affiliated with the Inter-American Associations of Gastroenterology (AIGE). Latin-American Consensus Conference on *Helicobacter pylori* Infection. **Am J Gastroenterol**, New York, v.95, p.2688-2691, 2000. [Full text]
21. AMERICAN SOCIETY OF HEALTH-SYSTEM PHARMACISTS. ASHP therapeutic position statement on the identification and treatment of *Helicobacter pylori*-associated peptic ulcer disease in adults. **Am J Health Syst Pharm**, v. 58, p. 331-337, 2001.
22. MALFERTHEINER, P. et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection – The Maastricht 2-2000 Consensus Report. **Aliment Pharmacol Ther**, Oxford, v.16, p.167-180, 2002. [Full text]
23. ADACHI, K. et al. Efficacy of sucralfate for *Helicobacter pylori* eradication triple therapy in comparison with a lansoprazole-based regimen. **Aliment Pharmacol Ther**, Oxford, v.14, p.919-922, 2000. [Full text]
24. GISBERT, J.P. et al. **Pantoprazole based therapies in *Helicobacter pylori* eradication: a systematic review and meta-analysis.** **Eur J Gastroenterol Hepatol**, London, v.16, p.89-99, 2004. [Full text]
25. GISBERT, J.P.; PAJARES, J.M. Esomeprazole-based therapy in *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis. **Dig Liver Dis**, Roma, v. 36, p. 253-259, 2004. [Full text]
26. JASPERSEN, D. Extra-esophageal disorders in gastroesophageal reflux disease. **Dig Dis**, Basel, v. 22, p. 115-119, 2004. [Full text]
27. KAHRILAS, P.J.; PANDOLFINO, J.E. Gastroesophageal reflux disease and its complications, including Barrett's metaplasia. In: FELDMAN, M.; FRIEDMAN, L.S.; SLEISENGER, M.H. eds. **Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology/Diagnosis/Management**. 7 ed. Philadelphia: Saunders, 2002. p. 599-622
28. KOVACS, T.O. et al. Comparison of the efficacy of pantoprazole vs. nizatidine in the treatment of erosive esophagitis: a randomized, active-controlled, double-blind study. **Aliment Pharmacol Ther**, Oxford, v.16, p.2043-2052, 2002. [Full text]
29. EDWARDS, S.J.; LIND, T.; LUNDELL, L. Systematic review of proton pump inhibitors for the acute treatment of reflux oesophagitis. **Aliment Pharmacol Ther**, Oxford, v.15, p.1729-1736, 2001. [Full text]
30. ADACHI, K. et al. Symptom relief in patients with reflux esophagitis: comparative study of omeprazole, lansoprazole, and rabeprazole. **J Gastroenterol Hepatol**, Melbourne, v.18, p.1392-1398, 2003. [Full text]
31. KAHRILAS, P.J. et al. Esomeprazole improves healing and symptom resolution as compared with omeprazole in reflux esophagitis patients: a randomized, controlled trial. The Esomeprazole Study Investigators. **Aliment Pharmacol Ther**, Oxford, v.14, p.1249-1258, 2000. [Full text]
32. CASTELL, D.O. et al. Esomeprazole (40 mg) compared with lansoprazole (30 mg) in the treatment of erosive esophagitis. **Am J Gastroenterol**, New York, v.97, p.575-583, 2002. [Full text]
33. HOLTSMANN, G. et al. A randomized, double blind, comparative study of standard dose rabeprazole and high dose omeprazole in gastro-oesophageal reflux disease. **Aliment Pharmacol Ther**, Oxford, v.16, p.479-485, 2002. [Full text]
34. VAN PINXTEREN, B.; NUMANS, M.E.; BONIS, P.A.; LAU, J. Short-term treatment with proton pump inhibitors, H<sub>2</sub>-receptor antagonists and prokinetics for gastro-esophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease. In: **The Cochrane Library**, 1ed. Oxford: Update Software, 2003.
35. CHIBA N. DE GARA, C.; WILKINSON, J.M.; HUNT, R.H. Speed of healing and symptom relief in grade II to IV gastroesophageal reflux disease: A meta-analysis. **Gastroenterology**, Baltimore, v.112, p.1798-1810, 1997. [Full text]
36. VAKIL, N.B.; TRAXLER, B.; LEVINE, D. Dysphagia in patients with erosive esophagitis: prevalence, severity, and response to proton pump inhibitor treatment. **Clin Gastroenterol Hepatol**, v.2, p.665-668, 2004.
37. MEINICHE-SCHMIDT, V. Empiric treatment with high and standard dose of omeprazole in general practice: two-week randomized placebo-controlled trial and 12-month follow-up of health-care consumption. **Am J Gastroenterol**, New York, v.99, p.1050-1058, 2004. [Full text]
38. \_\_\_\_\_. Classification of dyspepsia and response to treatment with proton-pump inhibitors. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, Oxford, v.20, p.1171, 2004. [Full text]
39. PEURA, D.A. et al. Lansoprazole in the treatment of functional dyspepsia: two double-blind, randomized, placebo-controlled trials. **Am J Med**, v.116, p. : 740-748, 2004. [Full text]
40. MOAYYEDI, P. et al. Pharmacological interventions for non-ulcer dyspepsia (Cochrane Review). In: **The Cochrane Library**, 4ed. Oxford: Update Software, 2004.
41. LAHELJ, R.J., et al. Empirical treatment followed by a test-and-treat strategy is more cost-effective in comparison with prompt endoscopy or radiography in patients with dyspeptic symptoms: a randomized trial in a primary care setting. **Fam Pract**, Oxford, v.21, p.238-243, 2004. [Full text]
42. DELANEY, B.C.; MOAYYEDI, P.; FORMAN, D. Initial management strategies for dyspepsia (Cochrane Review). In: **The Cochrane Library**. 4ed. Oxford: Update Software, 2004.
43. FARKKILA, M. et al. Study Group. Does the 'test-and-treat' strategy work in primary health care for management of uninvestigated dyspepsia? A prospective two-year follow-up study of 1552 patients. **Scand J Gastroenterol**, Oslo, v. 39, p.327-335, 2004. [Full text]
44. MORAES, R.S.; FUCHS, F.D. Fármacos utilizados em sangramento digestivo alto. In: FUCHS, F.D.; WANNMACHER, L.; FERREIRA, M.B.C. ed. **Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional**. 3ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. p.824-830.
45. KANDEL, G. Management of nonvariceal upper GI hemorrhage. **Hosp Pract**, New York, v. 1, p. 171-182, 1990.
46. DANESHMEND, T.K. et al. Omeprazole versus placebo for acute upper gastrointestinal bleeding: randomised double blind controlled trial. **BMJ**, London, v.304, p.143-147, 1992.
47. MARTIN, R. A. Utility of proton pump inhibitors in the treatment of gastrointestinal hemorrhage. **Conn Med**, New Haven, v. 68, p. 435-438, 2004.
48. COOK, D. et al. Stress ulcer prophylaxis in critically ill patients. Resolving discordant meta-analyses. **JAMA**, Chicago, v. 275, p.308-314, 1996. [Full text - abstract]
49. MESSORI, A. et al. Bleeding and pneumonia in intensive care patients given ranitidine and sucralfate for prevention of stress ulcer: meta-analysis of randomised controlled trials. **BMJ**, London, v. 321, p.1103-1106, 2000. [Full text]
50. MALLOW, S. et al. Do proton pump inhibitors increase the incidence of nosocomial pneumonia and related infectious complications when compared with histamine-2 receptor antagonists in critically ill trauma patients? **Curr Surg**, Philadelphia, v. 61, p. 452-458, 2004. [Full text]
51. KANTOROVA, I. et al. Stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a randomized controlled trial. **Hepatogastroenterology**, Stuttgart, v.51, p.757-761, 2004.

## Nº 2 - Inibidores seletivos de ciclooxigenase-2

© Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde - Brasil, 2004. Todos os direitos reservados.  
É permitida a reprodução total ou parcial desta obra, desde que seja citada a fonte e não seja para venda ou qualquer fim comercial.  
As opiniões expressas no documento por autores denominados são de sua inteira responsabilidade.

Endereço: SEN lote 19, Brasília - DF, CEP 70800-400  
Site: <http://www.opas.org.br/medicamentos>  
E-mail: [webmaster.hse@bra.ops-oms.org](mailto:webmaster.hse@bra.ops-oms.org)

Responsável pelo projeto de Medicamentos e Tecnologias:  
Nelly Marin Jaramillo - OPAS/OMS

Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos:  
Luiz Carlos Bueno de Lima - Ministério da Saúde

Coordenação da publicação: Adriana Mitsue Ivama - OPAS/OMS

Texto e pesquisa: Lenita Wannmacher e Andry Fiterman Costa

Revisão de Texto: Ana Beatriz Marinho de Noronha

Consultor de Comunicação: Carlos Wilson de Andrade Filho - OPAS/OMS

Normalização: Fábio Lima Cordeiro - Centro de Documentação(CEDOC)-OPAS/OMS

Layout e Diagramação: Formatos Design

Conselho Editorial:

Antonio de Pádua Python Cyrino (UNESP), Cláudia Osório de Castro (NAF/ENSP/FIO-CRUZ), Paulo Picon (UFRGS), Paulo Sérgio Dourado Arrais (UFC), Rogério Hoefler (CEBRIM).

Uso Racional de Medicamentos: Temas Selecionados

é uma publicação do Projeto de Medicamentos e Tecnologias da Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde - Representação do Brasil e do Departamento de Assistência Farmacêutica, da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde.



**Organização  
Pan-Americana  
da Saúde**

Escritório Regional para as Américas da  
Organização Mundial da Saúde

Ministério  
da Saúde



ISSN 1810-0791

Este Boletim é direcionado aos profissionais de saúde, com linguagem simplificada, de fácil compreensão. Representa a opinião de quem capta a informação em sólidas e éticas pesquisas disponíveis, analisa e interpreta criticamente seus resultados e determina sua aplicabilidade e relevância clínica no contexto nacional. Tal opinião se guia pela hierarquia da evidência, internacionalmente estabelecida e aceita. Assim, revisões sistemáticas, metanálises e ensaios clínicos de muito bom padrão metodológico são mais considerados que estudos quase-experimentais, estes, mais do que estudos observacionais (coortes, estudos de casos e controles, estudos transversais), e ainda estes, mais do que a opinião de especialistas (consensos, diretrizes, sér□