

Análise da utilização de inibidores de bomba de prótons em pacientes internados em um hospital universitário do interior de São Paulo

Analysis of the use of proton pump inhibitors in patients admitted to a university hospital in interior of São Paulo

Julia Arruda Da Costa Galvão¹, Vívian Mota Guimarães¹, Bruna Thainá Maricato Veiga¹, Lyu Saotome¹, Luisa Abib Gripp¹ Rafael Alvim Souza¹

RESUMO

Introdução: A crença de que o uso de Inibidores de Bomba de Prótons (IBPs) apresenta baixo risco de toxicidade, resultou em um aumento significativo na sua prescrição em nível mundial, esse fator juntamente com a baixa divulgação de orientações, têm contribuído para o aumento das indicações desnecessárias de inibidores de bomba de prótons em nível hospitalar, principalmente para profilaxia. **Objetivo:** Analisar a utilização dos inibidores de bomba de prótons em pacientes internados nas enfermarias de clínica médica de um Hospital Universitário, visando avaliar suas indicações, tempo de uso, efeitos adversos e impacto financeiro gerado pelo uso inadequado. **Métodos:** Foram analisados prontuários de pacientes que estiveram internados nas enfermarias de clínica médica do Hospital Municipal Universitário de Taubaté (HMUT) durante os meses de maio a julho de 2020. As indicações adequadas do uso de inibidores de bomba de prótons foram baseadas em diretrizes internacionais do *American Journal of Gastroenterology* e do *American Society of Health-System Pharmacy*. **Resultados:** Identificamos que 297 pacientes (79,6%) usaram inibidores de bomba de prótons em algum momento da internação. O uso desse medicamento foi adequadamente prescrito em 49,8% dos casos. Foi encontrado maior prevalência de pneumonia e diarreia nos pacientes que fizeram uso de inibidores de bomba de prótons a longo prazo. O custo anual associado as prescrições indevidas foram de R\$24.736,40. **Conclusão:** Observamos alta prevalência de indicações incorretas dos inibidores de bomba de prótons em ambiente hospitalar, ocasionando gasto desnecessário e possíveis complicações. Faz-se necessário, portanto, elaboração de novos protocolos e maior rigidez nas indicações desses medicamentos no Hospital Municipal Universitário de Taubaté.

Descritores: Inibidores da bomba de prótons; Úlcera péptica hemorrágica; Antiulcerosos/administração & dosagem; Prescrição inadequada/efeitos adversos; Prescrições de medicamentos/estatística e dados numéricos; Custos e análise de custo

ABSTRACT

Introduction: The belief that the use of Proton Pump Inhibitors (PPIs) presents a low risk of toxicity, resulted in a significant increase in its prescription worldwide, this factor combined with the low disclosure of guidelines, have contributed to the increase in unnecessary indications of at the hospital level, especially for prophylaxis. **Objective:** To analyze the use of proton pump inhibitors in patients hospitalized in the medical clinic wards of a University Hospital, in order to evaluate their indications, time of use, adverse effects and financial impact generated by inadequate use. **Methods:** Medical records of patients who were admitted at the Municipal University Hospital of Taubaté during the months of May to July 2020 were analyzed. The appropriate indications for the use of proton pump inhibitors were based on the international guidelines of the American Journal of Gastroenterology and the American Society of Health-System Pharmacy. **Results:** We identified that 297 patients (79.6%) used proton pump inhibitors at some point in hospitalization. The use of this drug was adequately prescribed in 49.8% of the cases. A higher prevalence of pneumonia and diarrhea was found in patients who used proton pump inhibitors in the long term. The annual cost associated with undue prescriptions was R\$24,736.40. **Conclusion:** We observed a high prevalence of incorrect indications of proton pump inhibitors in the hospital environment, causing unnecessary expenses and possible complications. It is necessary, therefore, the elaboration of new protocols and greater rigidity in the indications of these drugs at the Municipal University Hospital of Taubaté.

Keywords: Proton pump inhibitors; Peptic ulcer hemorrhage; Anti-ulcer agents/administration & dosage; Inappropriate prescribing/adverse effects; Drug prescription/statistics & numerical data; Costs and cost analysis

¹ Universidade de Taubaté (Unitau), Taubaté - São Paulo

Autor correspondente: Julia Arruda da Costa Galvão. Rua Barão da Pedra Negra 200. Taubaté. SP. Brasil. Tel: (18) 99106-327 - E-mail: julia.arrudagalvao@gmail.com

Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa: da Universidade de Taubaté. (aprovação 42666920.8.0000.5501).

Conflitos de interesse: nenhum. **Fonte de auxílio à pesquisa:** nenhuma.

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE): A obtenção de consentimento informado não foi necessária visto que o estudo se baseou apenas na observação do processo clínico e terapêutico dos pacientes. Ressaltando que em nenhum momento foi exposto a identificação de pacientes.

INTRODUÇÃO

Os inibidores de bomba de prótons (IBP) são pró-fármacos que exigem ativação em meio ácido ligando-se de modo covalente a grupos sulfidrila na bomba H⁺/K⁺/ATPase, inativando-a irreversivelmente. Esses medicamentos suprimem a secreção de ácido gástrico por meio de inibição específica da enzima H⁺/K⁺-ATPase na superfície secretora da célula parietal gástrica. Embora haja diferenças farmacocinéticas, todos os representantes dessa classe são similares entre si, reduzindo em até 95% a produção diária de ácido gástrico.⁽¹⁾

Observa-se que a porcentagem de pacientes que recebem IBP aumenta proporcionalmente com o número de medicamentos prescritos, sendo mais frequente em idosos.⁽²⁾ A ampla prevalência de doenças gastrointestinais associadas às descrições da eficácia dos IBPs na proteção gástrica e a crença de que o uso dessa classe de medicamentos apresenta baixo risco de toxicidade resultou em um aumento significativo na sua prescrição, esses fatores, juntamente com a baixa divulgação de orientações sobre seu uso correto, têm contribuído para o aumento das indicações desnecessárias de IBP nas internações, principalmente como profilático.⁽³⁾

É de suma importância avaliar a necessidade do uso de IBPs, visto que existem complicações relacionadas ao uso desses fármacos, como o risco duas vezes maior de adquirir pneumonias, e também uma propensão para adquirir doenças relacionadas ao *Clostridium difficile*.⁽⁴⁾ Uma vez que são poucos os relatos disponíveis na literatura brasileira sobre o uso apropriado dos IBPs fora da unidade de terapia intensiva, conduzimos um estudo em um hospital universitário a fim de analisar sua adequação e os impactos financeiros associados.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal, observacional e retrospectivo realizado nas enfermarias de clínica médica do Hospital Municipal Universitário de Taubaté (HMUT), no estado de São Paulo. A obtenção de consentimento informado não foi necessária visto que o estudo se baseou apenas na observação do processo clínico e terapêutico dos pacientes.

Foram analisados prontuários de pacientes com idade superior a 18 anos consecutivamente, que estiveram internados nas enfermarias do serviço de clínica médica do HMUT, nos períodos de maio, junho e julho de 2020. O critério de exclusão foi caracterizado pelos questionários preenchidos de forma incompleta ou inadequada.

Foram consideradas indicações adequadas ao uso dos IBP para tratamento de comorbidades: tratamento da doença ulcerosa péptica (DUP), tratamento da doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), tratamento das úl-

ceras pépticas (DUP) secundárias à Síndrome de Zollinger-Ellison, Esôfago de Barrett, hemorragia digestiva alta ou outras situações condizentes com estudos do *American Journal of Gastroenterology*⁽⁵⁾ e para profilaxia de úlcera, conforme as diretrizes internacionais do *American College of Gastroenterology* e do *American Society of Health-System Pharmacy*.⁽⁶⁾

A coleta dos dados ocorreu de forma online por meio do link do protocolo do Google Forms através de dados disponibilizados no sistema de gerenciamento do Hospital Municipal Universitário de Taubaté.

O Índice de Comorbidades de Charlson (ICC) foi calculado a partir dos dados coletados no momento da admissão dos pacientes. Esse índice foi desenvolvido para padronizar a avaliação de comorbidades e a mortalidade por qualquer causa em um ano.⁽⁷⁾

Os registros das farmácias foram levantados com o intuito de diferenciar as formas administradas de IBP (oral e venosa) e a respectiva duração, além de possibilitar a análise dos custos associados ao uso indevido desses medicamentos.

Os dados foram analisados por meio do software *Statistical Package for the Social Sciences*. Inicialmente foram empregadas estatísticas descritivas para caracterização da amostra através do Microsoft Excel. Na sequência foram adotadas estatísticas inferenciais para verificar as correlações entre os construtos por meio de Correlação de Pearson, Teste Qui-quadrado, potencial explicativo por meio de análise de regressão linear com método e possíveis diferenças de médias em função das variáveis demográficas.

RESULTADOS

Em um total de 373 prontuários analisados, identificamos que 50,6% eram do gênero masculino, com uma média de idade de 60 anos. O tempo médio de internação foi de 8,41 dias ($\pm 6,8$). A doença cardiovascular foi um dos motivos de internação predominante. Na tabela 1 encontram-se os dados demográficos e clínicos da população analisada.

O Índice de Comorbidades de Charlson (ICC) teve como valor mediano de 2,12. A correlação entre o ICC e o uso do IBP não foi estatisticamente significante, tendo o $p=0,8757$ (dados não demonstrados).

Em relação ao uso de IBP, identificamos que 297 pacientes (79,6%) usaram IBP em algum momento da internação e 77,1% destes, utilizaram durante todo o tempo em que ficaram internados. A análise das indicações de uso do IBP se mostrou adequada em 49,8% dos casos, sendo que destes, 128 pacientes ou 86% utilizaram para a profilaxia de úlcera, e 20 (14%) para tratamento de comorbidade. Naqueles que tiveram indicação para profilaxia, 86 (67%) foram para doença ulcerosa péptica e 42 (33%) para úlcera de estresse. (Tabela 2).

Sobre os efeitos colaterais relacionados ao uso prolongado de IBP foi observado que dos 35 pacientes que fizeram o uso de IBP por um tempo maior ou igual a 11 dias, correlacionou-se com a presença de diarreia em 20% ($p=0,0018$) e de pneumonia foi de 25,7% ($p=0,0005$) (Tabelas 3 e 4).

Tabela 1. Dados demográficos e clínicos

Dados demográficos	
Idade*	60,8 anos
Gênero	
Masculino	50,67%
Feminino	49,33%
Dados clínicos	
Charlson**	2,12
Tempo de Internação (dias) *	8,41 dias \pm 6,7
Principais Motivos de Internação:	
Doença Cardiovascular	14,25%
Infecção do Trato Urinário	12,10%
Distúrbio Sanguíneo	11,83%
Doença Infectocontagiosa	9,95%
Pneumonia	9,95%
Tempo de uso de IBP (dias)**	7,98 \pm 7,8
Indicação correta de IBP	49,83%

* média; ** média \pm desvio padrão.

Tabela 2. Análise da utilização correta dos IBPs

Tiveram indicação correta, sendo para:		
Profilaxia	128	86,5%
Tratamento de comorbidades	20	13,5%
Total	148	100,0%
Tiveram indicação correta de IBP, para profilaxia de:		
Doença ulcerosa péptica	86	67,2%
Úlcera de estresse	42	32,8%
Total	128	100,0%

Tabela 3. Correlação entre tempo de uso de IBP e PNM

Tempo de uso de IBP	Apresentou PNM	Não apresentou PNM
até 10 dias	19	199
11 dias ou mais	12	37
P*	0,0018	

* teste Qui quadrado

Tabela 4. Correlação entre tempo de uso de IBP e diarreia

Tempo de uso de IBP	Apresentou diarreia	Não apresentou diarreia
até 10 dias	123	124
11 dias ou mais	25	24
P*	0,0005	

* teste Qui quadrado

Por fim, fizemos uma análise de custo gerado pelas prescrições indevidas dos IBPs e pela escolha incorreta das vias de administração. Estima-se que o custo associado com a profilaxia inapropriada foi de R\$6184,10 nos 3 meses do estudo, sendo R\$171,60 referente ao omeprazol 40mg comprimido para uso em via oral; e a quantia majoritária de R\$6012,50 referente ao omeprazol 40 mg ampola para uso endovenoso.

DISCUSSÃO

Diretrizes básicas afirmam que a profilaxia de úlcera de estresse não é recomendada para pacientes em ambientes não Unidade de Terapia Intensiva (UTI) com menos de dois fatores de risco para sangramento clinicamente significativo, incluindo sepse, sangramento oculto ou evidente por 6 ou mais dias, história de ulceração gástrica ou sangramento durante 1 ano antes da admissão, insuficiência hepática, lesão da medula espinal, hepatectomia parcial, lesão térmica envolvendo mais de 35% da superfície corporal área ou ferimento na cabeça com pontuação de coma de Glasgow menor que ou igual a 10.⁽⁴⁾

Ao longo da pesquisa procuramos encontrar fatores que justificassem o amplo uso de inibidores de bomba de prótons em nossas enfermarias de clínica médica, para isso utilizamos o índice de Charlson como um preditor de gravidade dos pacientes e o relacionamos com o uso de IBP, no entanto não encontramos correlação estatisticamente significante entre eles, corroborando com a hipótese de que não existiu um critério de seleção legítimo para a prescrição do IBP.

Observamos que, 79,6% dos pacientes internados em nosso serviço no período analisado, fizeram uso de IBP. Apesar do alto índice de prescrição de IBP, mais da metade dos pacientes internados (50,2%) fizeram o uso deste medicamento de forma indevida, sem justificativa embasada na literatura.^(5,6) Dados semelhantes também foram encontrados em outro Hospital Universitário Brasileiro, com 50,8% das indicações inadequadas.⁽³⁾ Porcentagens mais elevadas foram identificadas em uma população europeia com 81,2% de prescrições inadequadas.⁽⁸⁾

Ao analisarmos a associação do uso do omeprazol com a presença de pneumonia e diarreia, identificamos que, o uso do omeprazol por um tempo maior ou igual a 11 dias, apresentou correlação com a presença de diarreia em 20% e de pneumonia em 25,7%, ambos com relevância estatística. Semelhante ao que encontramos em nossa população, os autores do estudo publicado no *Journal of American Medical Association*,⁽⁹⁾ que identificaram que, os usuários de supressores de ácido

(IBP e antagonistas de H2) tiveram taxas dobradas de frequência de pneumonia em relação aos usuários que não fizeram o uso dessa droga. Da mesma forma, existem evidências suficientes para sugerir que os IBPs aumentam a incidência de diarreia por *Clostridium difficile*. Uma meta-análise publicada no *American Journal Of Gastroenterology* demonstrou um aumento de 65% na incidência entre usuários de IBP's.⁽¹⁰⁾

A análise dos gastos econômicos oriundos das prescrições inadequadas dos IBPs em nosso serviço, assumindo um padrão anual de prescrições igual a quantificada durante os 3 meses analisados, pode ser estimada em R\$686,40 para omeprazol comprimido e R\$24.050,00 para uso endovenoso, totalizando um custo anual de R\$24.736,40. Análise semelhante foi realizada em um grande hospital terciário da Ásia que estimou em um ano, gasto de aproximadamente \$120.000 com prescrições inadequadas de IBPs.⁽¹¹⁾

Segundo o *Jornal Europeu de Medicina Interna* o custo desse uso inadequado em nível mundial tornou-se alarmante e precisa ser controlado através do planejamento de iniciativas educacionais que orientem médicos generalistas e especialistas ao uso correto de IBP em suas práticas diárias, de acordo com as diretrizes publicadas mundialmente.⁽¹²⁾

CONCLUSÃO

O trabalho apresentou uma taxa elevada de prescrições inadequadas de inibidores de bomba de prótons em nosso serviço, com uma correlação significativa do uso prolongado de IBP e a presença de pneumonia e diarreia. O prejuízo está não só na presença destas complicações, mas também no impacto econômico que esta frequente prática pode acarretar.

Protocolos e diretrizes são necessárias para melhor prescrição de supressores ácidos em pacientes não críticos, não só para benefício do paciente, como também para a instituição de saúde que o assiste.

REFERÊNCIAS

1. Toporovski MS. Inibidores de bomba de prótons (IBP) [Internet]. São Paulo; Sociedade de Pediatria de São Paulo; 2008 November/December [cited 2020 Jun 22]. Available from: spsp.org.br/2009/01/15/inibidores_de_bomba_de_protons_ibp/
2. Voukelatou P, Vrettos I, Emmanouilidou G, Dodos K, Skotsimara G, Kontogeorgou D, et al. Predictors of inappropriate proton pump inhibitors use in elderly patients. *Curr Gerontol Geriatr Res* [Internet]. 2019[cited 2021 Jun 21];2019:7591045. Available from: Predictors of Inappropriate Proton Pump Inhibitors Use in Elderly Patients - PubMed (nih.gov)
3. Matoso AG, Silva TT. Proton pump inhibitor indications in a Brazilian tertiary hospital. *Rev Assoc Méd Bras* [Internet]. 2020 [cited 2020 Mar 09];66(7):913-7. Available from: SciELO - Brasil - Proton pump inhibitor indications in a Brazilian tertiary hospital Proton pump inhibitor indications in a Brazilian tertiary hospital
4. Grube RR, May DB. Stress ulcer prophylaxis in hospitalized patients not in intensive care units. *Am J Health Syst Pharm*. 2007;64(13):1396-400.
5. Guda NM, Noonan M, Kreiner MJ, Partington S, Vakli N. Use of intravenous proton pump inhibitors in community practice: an explanation for the shortage? *Am J Gastroenterol*. 2004;99:1233-7
6. Allen ME, Kopp BJ, Erstad BL. Stress ulcer prophylaxis in the postoperative period. *Am J Health Syst Pharm*. 2004;61(6):588-96.
7. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5): 373-83.
8. Ntaios G, Chatzinikolaou A, Kaiafa G, Savopoulos C, Hatzitolios A, Karamitsos D. Evaluation of use of proton pump inhibitors in Greece. *Eur J Intern Med*. 2009;20(2):171-3.
9. Laheij RJ, Sturkenboom MC, Hassing RJ, Dieleman J, Stricker BH, Jansen JB. Risk of community-acquired pneumonia and use of gastric acid-suppressive drugs. *JAMA*. 2004;292(16):1955-60. Comment in: *JAMA*. 2004;292(16):2012-3. *JAMA*. 2005;293(7):795-6; author reply 796.
10. Lanza FL, Chan FK, Quigley EM; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(3):728-38.
11. Sattayalertyanyong O, Thitilertdecha P, Auesomwang C. The inappropriate use of proton pump inhibitors during admission and after discharge: a prospective cross-sectional study. *Int J Clin Pharm*. 2020;42(1):174-83.
12. Savarino V, Dulbecco P, de Bortoli N, Ottonello A, Savarino E. The appropriate use of proton pump inhibitors (PPIs): Need for a reappraisal. *Eur J Intern Med*. 2017;37:19-24.