

## Efeitos da desprescrição de inibidores de bomba de prótons

*Effects of description of proton pump inhibitors*

Rebeca Martins de Paula da Mota Silveira<sup>1/+</sup>, Fábio Menezes de Melo<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Estudante de Medicina da Faculdade de Medicina de Olinda – FMO; <sup>2</sup>Especialista de Gastroenterologia e Professor da Faculdade de Medicina de Olinda - FMO

**RESUMO: Introdução:** Entre os medicamentos mais prescritos mundialmente encontram-se os inibidores da bomba de prótons (IBP), que apresentam bastante utilidade no tratamento de doenças gástricas e eficácia pela sua baixa toxicidade e bloqueio da secreção gástrica. Apesar da sua utilidade durante o tratamento, o uso prolongado destes medicamentos pode causar sérias complicações e prejuízos para o paciente que faz uso contínuo desses fármacos. Com o intuito de diminuir a dose ou interromper o uso de medicamentos que possam trazer danos, tem-se investido muito na desprescrição de IBP, que deve ser realizada de modo a considerar os benefícios, a finalidade do tratamento, a comodidade, a idade e também a cooperação do paciente. **Objetivo:** Realizar uma revisão de literatura a respeito dos efeitos negativos e positivos da desprescrição dos inibidores de bomba de prótons. **Métodos:** Revisão narrativa a respeito da desprescrição do IBP realizada na Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) e nos bancos de dados SCIELO, LILACS, usando os descritores: desprescrição, toxicidade, ácido gástrico e esofagite. Foram selecionados 15 artigos publicados nos últimos 12 anos que envolviam os três núcleos temáticos: Ação dos inibidores de bomba de prótons sob a secreção gástrica, complicações pelo uso prolongado de IBP e a importância da desprescrição dos IBPs. **Resultados:** Sabe-se que vários pacientes acabam automedicando-se ou dando continuidade a tratamentos anteriores sem o conhecimento médico; além disso, o uso de muitos fármacos juntos sem uma análise prévia para a patologia pode ocasionar várias complicações. Desse modo, a desprescrição desses medicamentos, especialmente dos IBPs, é uma das maneiras de impedir efeitos indesejados, doenças no paciente e até mesmo complicações de doenças pré-existentes. A importância da desprescrição é evitar que IBPs sejam prescritos por tempo indeterminado e também garantir a segurança do paciente evitando sua exposição a riscos inerentes de reações adversas, erros de medicação, interações medicamentosas e internações em decorrência de complicações para o mesmo. **Conclusão:** Nesse sentido, embora sejam potentes para as doenças gástricas, os IBPs são desnecessários para algumas doenças digestivas, daí a importância de uma equipe multidisciplinar para tratar o paciente e reduzir a prescrição destes IBPs. Concluímos que para realizar a desprescrição é preciso, então, escolher o tratamento que tenha uma abordagem geral e que traga menos prejuízo à saúde e à vida do paciente. **Palavras-chave:** Desprescrição. Toxicidade. Ácido gástrico. Esofagite.

**ABSTRACT: Introduction:** Among the most prescribed drugs worldwide are proton pump inhibitors (PPIs), which are very useful in the treatment of gastric diseases and are effective because of their low toxicity and blockage of gastric secretion. Despite its usefulness during treatment, the prolonged use of these drugs can cause serious complications and losses for the patient who makes continuous use of these drugs. In order to reduce the dose or interrupt the use of drugs that can cause harm, much has been invested in the description of PPI, which must be carried out in order to consider the benefits, the purpose of the treatment, the convenience, the age and also patient cooperation. **Objective:** To carry out a literature review regarding the negative and positive effects of the description of proton pump inhibitors. **Methods:** Narrative review regarding the description of the IBP carried out at the Virtual Health: Library (VHL) and in the SCIELO, LILACS databases, using the descriptors: description, toxicity, gastric acid and esophagitis. 15 articles published in the last 12 years were selected, involving the three thematic nuclei: Action of proton pump inhibitors under gastric secretion, complications due to the prolonged use of PPIs and the importance of the description of PPIs. **Results:** It is known that several patients end up self-medicating or continuing previous treatments without medical knowledge; in addition, the use of many drugs together without prior analysis for the pathology can cause several complications. Thus, the prescription of these drugs, especially PPIs, is one of the ways to prevent unwanted effects, diseases in the patient and even complications of pre-existing diseases. The importance of prescribing is to prevent PPIs from being prescribed indefinitely and also to ensure patient safety by avoiding exposure to the inherent risks of adverse reactions, medication errors, drug interactions and hospitalizations due to complications for the same. **Conclusion:** In this sense, although PPIs are potent for gastric diseases, they are unnecessary for some digestive diseases, hence the importance of a multidisciplinary team to treat the patient and reduce the prescription of these PPIs. We conclude that, in order to perform the description, it is necessary, then, to choose the treatment that has a general approach and that brings less harm to the patient's health and life. **Keywords:** Description, Toxicity, Gastric acid, Esophagitis.

<sup>\*</sup>Correspondência do autor: revistaanaifmo@fmo.edu.br

## INTRODUÇÃO

A utilização de alguns medicamentos em um só paciente tem se mostrado em muitos casos eficiente e necessária para resolução do problema do mesmo, no entanto destacou-se que o potencial de causar danos a ele é maior do que o benefício e isso gerou uma preocupação incluída em uma das três categorias prioritárias do Terceiro Desafio Global de Segurança do Paciente.<sup>1</sup>

Esse desafio consiste em desconstruir o conceito da polifarmácia, utilizada, por exemplo, para pacientes com tratamento de doenças gástricas, através da desprescrição desses fármacos. Essa desprescrição, na verdade, é uma das estratégias empregadas para diminuir a polifarmácia e, conseqüentemente, seus riscos associados.<sup>2,3</sup>

Dentre os fármacos mais prescritos mundialmente encontram-se os inibidores de bomba de prótons (IBP). Esses medicamentos, com utilidade no tratamento de doenças gástricas, têm se revelado eficazes devido a sua baixa toxicidade e bloqueio da secreção gástrica.<sup>4</sup>

Embora a sua utilidade seja viável durante o tratamento, deve-se levar em consideração que o uso prolongado destes medicamentos pode causar sérias complicações, visto que alguns minerais e vitaminas são absorvidos pelo organismo na presença da secreção gástrica e sem essa secreção os prejuízos são visíveis para o paciente que faz uso contínuo desses fármacos. Além disso, alguns fármacos não são absorvidos quando o paciente está em uso de IBP, devido à alteração do PH estomacal.<sup>5</sup>

A fim de reduzir a dose ou interromper o uso de medicamentos que possam causar danos ou não proporcionar benefícios, tem-se investido muito na desprescrição de IBP. Essa

desprescrição deve ser realizada de modo a considerar que os benefícios se sobreponham aos riscos, devendo também levar em consideração o medicamento, a finalidade do tratamento, a idade do paciente, a comodidade e também a cooperação do paciente.<sup>6</sup>

Percebe-se então que a desprescrição não é uma tomada de decisão aleatória, é preciso na prática desse processo identificar e descontinuar o uso de fármacos desnecessários, sem efetividade, inseguros ou potencialmente inadequados; assim, apesar de mostrarem-se benéficos, os IBP quando utilizados concomitantemente com outros medicamentos, podem tornar-se ineficientes e apresentar efeitos deletérios ao organismo.

A presente pesquisa se justifica através de evidências científicas e de observação empírica, de que mesmo sendo um tratamento temporário, os pacientes insistem em tomar medicamentos continuamente sem, no entanto, saber seus efeitos futuros. Trata-se, portanto de uma pesquisa narrativa, na qual se procurou reunir conhecimento de dados secundários acerca do uso dos IBP e discorrer sobre este aspecto.

A pesquisa torna-se importante por que reforça o conhecimento, acrescenta novas opiniões acerca da temática, e reforça a convicção de que a prescrição inadequada de IBP causados e compromete a saúde do paciente.

## MÉTODOS

O presente estudo trata-se de uma revisão narrativa. Os dados apresentados provêm de artigos científicos publicados entre os anos de 2007 e 2019. Foram também considerados, para efeito de embasamento teórico/histórico e aprofundamento da discussão, livros, teses de doutorado e manual do Ministério da Saúde publicado e artigos em inglês.

A busca de artigos científicos foi realizada na Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) e nos bancos de dados SCIELO e LILACS. Foram estabelecidos para a pesquisa nos referidos banco de dados os seguintes descritores: desprescrição, toxicidade, ácido gástrico, esofagite. Em seguida procedeu-se à leitura dos resumos dos artigos e foram selecionados aqueles que atenderam aos limites assim definidos: artigos publicados nos últimos 12 anos a contar da data de pesquisa e disponíveis online, em inglês.

Nessa perspectiva emergiram três núcleos temáticos: Ação dos inibidores de bomba de prótons sob a secreção gástrica, complicações pelo uso prolongado de IBP e a importância da desprescrição dos IBPs.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### ***Ação dos inibidores de bomba de prótons sob a secreção gástrica***

A enzima H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>ATPase (bomba de prótons) realiza a secreção de ácido clorídrico no lúmen estomacal. Essas enzimas são ativadas por meio de impulsos diferentes gerados pela histamina, gastrina e acetilcolina e é responsável pela produção ácida onde ocorre na troca de H<sup>+</sup> (hidrogênio) e K<sup>+</sup> (potássio), em um processo que consome energia (ATP).<sup>4</sup>

Os IBP agem inibindo a produção do ácido gástrico tornando dessa forma o Potencial de Hidrogênio -PH estomacal básico. Assim, nas doenças gástricas esses medicamentos agem bloqueando a última fase do processo de produção do ácido clorídrico. Essa execução confere elevada potência adstringente, levando esses fármacos a serem a primeira escolha terapêutica.<sup>7</sup>

Além disso, a ligação covalente impede a ação da enzima que se funde com resíduo de cisteína, chamado de inibidores irreversíveis. Após essa atividade, a bomba de prótons não se regenera, e a produção de ácido será garantida somente após a síntese de uma nova enzima. Esse impedimento é irreversível e garante de 24 a 48 horas de ação<sup>6</sup>.

### ***Complicações: uso prolongado dos IBP***

Existe no mercado farmacêutico atualmente sete IBP comercializados, os quais são conhecidos como omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, esoprazol, dexlansoprazol e rabeprazol.<sup>3</sup> Dentre estes medicamentos verifica-se que o omeprazol é o mais utilizado em prescrições médicas<sup>8</sup> para tratamento de patologias do sistema digestivo como as úlceras gástricas e duodenais, doença do refluxo gastroesofágico e esofagite erosiva.<sup>9</sup>

Pesquisadores realizaram estudo na Alemanha, com 74 mil idosos na faixa etária de 75 anos, encontrou uma alta prevalência de demência em pacientes com uso contínuo de IBP. Dentre os IBP mais comumente utilizados encontram-se: omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol ou rabeprazol.<sup>10</sup>

O uso crônico, às vezes por anos, pode resultar em aumento do risco de fraturas<sup>11</sup>, isso ocorre devido os IBP também inibirem a bomba de prótons dos osteoclastos interferindo no metabolismo ósseo.<sup>12</sup>

Estudo retrospectivo realizado na Pensilvânia, constatou que a utilização por período prolongado de IBP causa efeitos danosos reduzindo a absorção de cálcio pelo organismo, resultando em um enfraquecimento progressivo dos ossos, sendo as chances de fratura na região coccigeana ser de 44% em pacientes com mais de um ano de tratamento<sup>13</sup>.

Estudo realizado por Herzin *et al.*, constatou que a redução da acidez estomacal pode levar a uma proliferação bacteriana e causar pneumonia, tanto em pacientes ambulatoriais como pacientes internos<sup>12</sup>. A multiplicação dos microrganismos acontece por que o PH básico no estômago permanece alto (PH>4), o que facilita essa proliferação, por outro lado, voltando o PH a sua acidez, o crescimento dos microrganismos acaba sendo inibido.

Com relação às alterações gástricas é importante destacar que os IBP são indicados no tratamento da ulcera péptica (duodenal e gástrica), esofagite de refluxo e a síndrome de Zollinger-Ellison. No entanto existem controvérsias sobre o uso de IBP, sabe-se que os mesmos causam alterações proliferativas gástricas<sup>14</sup>.

Destaca-se que o uso desses inibidores de prótons juntamente com outras medicações utilizadas para tratar o *Helicobacter pylori* podem causar câncer de estômago, por causar mudança de uma gastrite crônica do antro gástrico para uma gastrite crônica predominante no corpo gástrico, sendo então essa mudança fator de risco para o desenvolvimento de neoplasia no estômago<sup>15</sup>.

Outros minerais que podem ser afetados pelo uso contínuo do IBP é a vitamina B12 e o ferro, ou seja, a absorção destes diminui em virtude da redução da acidez gástrica<sup>15</sup>. Em pacientes idosos que já possuem atrofia gástrica, possivelmente por infecção de *H. pylori*, o uso crônico de IBP pode reduzir a concentração sérica de vitamina B12<sup>15</sup>. A deficiência de vitamina B12 contribui para acelerar doenças como as demências, especialmente em pacientes idosos<sup>10</sup>.

Quanto ao ferro orgânico e não orgânico a sua absorção duodenal também pode ser prejudicada com o tratamento em longo prazo<sup>16</sup>. No entanto, este efeito é pequeno, não estando associado com um aumento no risco de deficiência de ferro<sup>15</sup>.

### **Importância da desprescrição do IBP**

Sabe-se que muitos pacientes acabam automedicando-se ou dando continuidade a tratamentos anteriores sem o conhecimento médico, além disso o uso de vários fármacos juntos sem uma análise prévia para a patologia pode interferir, como dito anteriormente, em várias complicações.

Assim, uma das formas de se evitar efeitos indesejados, doenças no paciente e até mesmo complicar doenças pré-existentes, é a desprescrição desses medicamentos, especialmente dos IBP. A desprescrição é um processo que deve seguir etapas, portanto é uma decisão médica que deve ser planejada e também supervisionada, visto que a redução de dose e interrupção abrupta também pode causar consequências, como o reaparecimento dos sintomas<sup>3</sup>.

Desse modo, o objetivo desta conduta é também o de unir as equipes interdisciplinares de profissionais de saúde nesse processo, bem como o monitoramento de reações adversas de abstinência de medicamentos em pacientes idosos<sup>11</sup>.

A importância da desprescrição consiste no fato de evitar que IBPs sejam prescritos por tempo indeterminado sem conhecimento do paciente e o porquê do mesmo utilizar esse tratamento. Também garante a segurança do paciente evitando sua exposição a riscos inerentes de reações adversas, erros de medicação e interações medicamentosas e

internações em decorrência de complicações para o mesmo<sup>2</sup>.

A recomendação é que ao fazer a desprescrição deve-se levar em consideração também a idade do paciente, sendo importante considerar que o mesmo tenha completado um tratamento mínimo de quatro semanas de tratamento com IBP e reduzir a dose diária, parar ou mudar para uso conforme necessário, além de considerar um antagonista de receptor H2 como uma possibilidade alternativa ao IBP<sup>5</sup>.

### CONSIDERAÇÕES FINAIS

Pelas distintas reflexões até aqui analisadas, percebe-se que os inibidores da bomba de prótons compreendem os fármacos utilizados empiricamente através da prescrição e da automedicação, para tratar as doenças digestivas ou a prevenção das mesmas.

No tratamento das doenças digestivas é a farmacoterapêutica mais avançada, pois os IBPs são os inibidores mais potentes da secreção ácida e, portanto, tornam-se fundamentais no tratamento de várias patologias gástricas.

Embora seja potente para as doenças gástricas é desnecessário também para algumas doenças digestivas, daí a importância de uma equipe multidisciplinar para tratar o paciente e reduzir a prescrição destes inibidores de secreção gástrica.

Concluimos que para ocorrer a desprescrição é preciso realizar uma abordagem geral sobre o tratamento do paciente e escolher o que menos prejuízo causará à saúde do mesmo.

### REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Medication Without Harm – Global Patient Safety Challenge on Medication Safety. Geneva: World Health Organization; 2017.
2. Garfinkel D, Ilhan B, Bahat G. Routine deprescribing of chronic medications to combat polypharmacy. *Therapeutic Advances in Drug Safety* 2015; 6: 212-33.
3. Mcgrath K, Hajjar ER, Kumar C, Hwang C, Salzman B. Deprescribing: a simple method for reducing polypharmacy. *J Fam Pract* 2017; 66: 436-45.
4. Morschel CF, Mafra D, Carraro EJC. Inibidores da bomba de prótons e sua relação com a doença renal. *J. Bras. Nefrol.* 2018, 40(3):301-6.
5. Strand DS, Kim D, Peura DA. 25 Years of Proton Pump Inhibitors: a comprehensive review. *Gut Liver.* 2017; 11: 27-37.
6. Brinkworth MD, Aouthmany M, Sheeha NM. Histamine 2 Receptor Antagonists and Proton Pump Inhibitors. *Dermatitis* 2016; 27: 100-9.
7. Braga MP, Silva CB, Adams AIH. Inibidores da bomba de prótons: revisão e análise farmacoeconômica. *Saúde.* 2011; 37: 19-32.
8. Brewster UC, Perazella, MA. Lesão renal aguda após terapia com inibidor da bomba de prótons. *Kidney Int.* 2007; 71: 589-93.
9. Nadri Q, Althaf MM. Granulomatous tubulointerstitial nephritis secondary to omeprazole. *BMJ Case Rep* 2014;2014. pii: bcr2014203842
10. Gomm W, von Holt K, Thomé F, Broich K, Maier W, Fink A, et al. Association of proton pump inhibitors with risk of dementia: a pharmacoepidemiological claims data analysis. *JAMA Neurol* 2016.
11. Kuller L. Do proton pump inhibitors increase the risk of dementia? *JAMA Neurol* 2016.
12. Herzig SJ, Howell M, Ngo LH, Marcantonio ER. Acid-suppressive medication. Use and the risk for hospital-acquired pneumonia. *J Am Med Assoc.* 2009; 301: 2120-8.
13. Ho PM, Maddox TM, Wang L, Fihn S, Jesse R, Peterson ED, et al. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *J Am Med Assoc.* 2009; 301: 937-44.
14. Menegassi VS, Czezko LEA, Czezko LSG, Ioshii SO, Pisani JC, Ramos Júnior O. Prevalência de alterações proliferativas gástricas em pacientes com uso crônico de inibidores de bomba de prótons. *Arq Bras Cir Dig*:2010; 23: 145-9.
15. Thomson AB, Sauve MD, Kassam N, Kamitakahara H. Safety of the long-term use of proton pump inhibitors. *World J Gastroenterol.* 2010; 19: 2323-30.
16. Sohaily SA, Duggan A. Long term management of patients taking proton pump inhibitors. *Austr Pres.* 31: 5-7, 2008.