

# Indicações Terapêuticas e Profiláticas de Uso de Inibidores da Bomba de Protões e Prescrição Inadequada

## *Therapeutic and Prophylactic Indications for Use of Proton Pump Inhibitors and Inappropriate Prescribing*

Clara Jorge (<https://orcid.org/0000-0003-1106-0749>), Célia Tuna1(<https://orcid.org/0000-0001-5731-7736>), Pedro Carlos (<https://orcid.org/0000-0002-3537-7057>), Sara Ferreira(<https://orcid.org/0000-0003-0140-6048>), Renato Gonçalves (<https://orcid.org/0000-0002-7849-6451>), Marlene Louro (<https://orcid.org/0000-0002-3187-286X>)

### Resumo:

**Introdução:** Os inibidores da bomba de protões representam uma das classes medicamentosas mais prescritas, e são muitas vezes mantidos sem reavaliação da necessidade de tratamento. Os objetivos deste estudo foram identificar as indicações terapêuticas e profiláticas de uso, analisar as características demográficas dos doentes e a frequência relativa do uso inadequado.

**Material e Métodos:** Estudo retrospectivo, observacional do tipo transversal, onde foram consultados os processos clínicos dos doentes internados no Serviço de Medicina Interna de um Hospital distrital universitário no período de Junho a Outubro de 2020, e cuja medicação habitual incluía um inibidor da bomba de protões.

**Resultados:** 76,4% dos doentes (n = 233) encontravam-se sob inibidores da bomba de protões sem indicação.

**Conclusão:** O facto de não estarem sujeitos a receita médica, contribuiu para o consumo excessivo e crescente, sem parecer médico. No entanto, é fundamental avaliar as indicações de tratamento e uso inapropriado, uma vez que vários estudos expuseram potenciais reações adversas associadas à exposição prolongada.

**Palavras-chave:** Inibidores da Bomba de Protões/uso terapêutico; Prescrição Inadequada.

### Abstract:

**Introduction:** Proton pump inhibitors represent one of the most prescribed drug classes, often maintained without reevaluation of the need for treatment. The goals for this study were to identify the therapeutic and prophylactic indications of use, analyze the demographic characteristics of patients and the relative frequency of inappropriate use.

**Material and Methods:** Retrospective, observational, cross-sectional study, which consulted the clinical files of patients admitted in Internal Medicine Services of a District

Hospital from June to October 2020, and whose usual medication included a proton pump inhibitor.

**Results:** 76.4% of patients (n = 233) were under proton pump inhibitors with no indication.

**Conclusion:** The fact that they are not subjected to a prescription, contributed to their excessive and growing consumption without medical opinion. However, it is essential to evaluate the indications for treatment and inappropriate use as several studies have exposed potential adverse reactions associated with prolonged exposure.

**Keywords:** Inappropriate Prescribing; Proton Pump Inhibitors/therapeutic use.

### Introdução

Os inibidores da bomba de protões (IBP) têm como função inibir a secreção de ácido pelas células parietais do estômago, por inibição irreversível da enzima H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> - ATPase responsável pelo transporte ativo de protões até ao lúmen gastrointestinal.<sup>1,2</sup>

Desde a sua entrada no mercado em 1989, os IBP tornaram-se um dos grupos de fármacos mais utilizados a nível mundial, gerando um consumo anual superior a 11 bilhões de dólares.<sup>3,4</sup> De acordo com o relatório do Infarmed de Janeiro a Abril 2020, os modificadores da secreção gástrica foram a sexta classe terapêutica mais utilizada, predominando na população adulta. A sua eficácia e tolerabilidade há muito acreditadas, a aparente ausência de reações adversas graves e o facto de não estarem sujeitos a receita médica, bem como o seu baixo custo, contribuíram para o seu consumo excessivo e crescente.<sup>1,5,6</sup>

Os critérios de utilização de IBP<sup>7</sup> estão bem definidos na Tabela 1.

A profilaxia da toxicidade gastroduodenal induzida por anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) está indicada em doentes de risco acrescido.<sup>7</sup> As indicações profiláticas do uso de IBP centram-se em doentes sob AINEs por tempo prolongado ou em doses elevadas que apresentem 1 ou mais fatores de risco para hemorragia (Tabela 2).

Nas diretrizes do American College of Gastroenterology

**Tabela 1:** Critérios de utilização de inibidores da bomba de protões

Tratamento da úlcera duodenal e da úlcera gástrica
Tratamento da esofagite de refluxo
Doença do refluxo gastroesofágico sintomática
Erradicação do <i>Helicobacter pylori</i>
Estádios graves de doença do refluxo gastroesofágico (esofagite erosiva, esófago de Barrett)
Síndrome de Zollinger-Ellison

**Tabela 2:** Fatores de risco com indicação profilática para uso de inibidores da bomba de protões

Antecedente de úlcera péptica, hemorragia gastrointestinal ou perfuração gastroduodenal
Uso simultâneo de anticoagulantes orais, corticoesteróides ou outro AINE
Mais de 65 anos
Hipertensão arterial
Diabetes <i>mellitus</i>
Doença cardiovascular
Doença hepática grave
Tratamento concomitante com um antiagregante plaquetar
Doença renal

AINE: anti-inflamatório não esteróide

(ACG),<sup>8,9</sup> os pacientes sob AINEs foram classificados de acordo com o grau de risco de toxicidade gastroduodenal (alto, moderado ou baixo) na presença e junção de determinados fatores de risco: história de úlcera não complicada, idade superior a 65 anos, terapia com AINEs em alta dose e uso concomitante de aspirina (incluindo glucocorticóides ou anticoagulantes) (Tabela 3).

Os objetivos deste estudo foram identificar e caracterizar as indicações de tratamento e profiláticas de uso de IBP, analisar as características demográficas dos doentes, bem como a frequência relativa do uso inadequado.

**Tabela 3:** Risco de toxicidade gastroduodenal

<b>Alto risco:</b> história de úlcera complicada ou $\geq 3$ fatores de risco
<b>Moderado risco:</b> presença de 1 ou 2 fatores de risco
<b>Baixo risco:</b> nenhum dos 4 fatores de risco

## Material e Métodos

Estudo retrospectivo, observacional do tipo transversal. Recorrendo aos programas informáticos Sclínico, Registo de Saúde Eletrónico (RSE) e Prescrição Eletrónica de Medicamentos (PEM), foram consultados todos os processos clínicos dos doentes internados no Serviço de Medicina Interna de um Hospital Distrital Universitário, com idade superior ou igual a 18 anos, no período de junho a outubro de 2020 inclusive, e cuja medicação habitual incluía um IBP, tendo sido excluídos os restantes doentes. No caso de existirem várias admissões para um mesmo doente, foram contabilizados todos os internamentos. De salientar, que o Serviço de Medicina onde foi realizado este estudo é constituído por duas enfermarias, com uma lotação de 34 e 31 camas, respetivamente.

Foram examinadas as indicações formais e profiláticas para a utilização dos IBP nos registos clínicos de cada doente (Tabelas 1 e 2 supra-apresentadas).<sup>7</sup> Foi recolhida a idade e o género dos doentes admitidos nas enfermarias e avaliado o tempo de prescrição: < 3 meses, 3 - 6 meses, 6 - 12 meses, 1 - 2 anos, 2 - 3 anos e > 3 anos.

Relativamente à persistência de sintomatologia na doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), foi analisado o processo clínico de cada doente quanto à presença de pirose, refluxo gastroesofágico, síndrome postural (em decúbito dorsal) ou em anteflexão e agravamento dos sintomas em pós-prandial.

Foram ainda consultados os resultados das endoscopias digestivas altas (EDAs) efetuadas ao longo dos anos.

A análise estatística foi realizada através do programa *IBM SPSS Statistics Subscription® version 25.0*, sendo essencialmente descritiva.

## Resultados

Estiveram internados 567 doentes no Serviço de Medicina Interna, tendo sido consultados todos os processos no período de 5 meses, verificando-se que 305 doentes faziam diariamente IBP.

### CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES:

Dos 305 utilizadores de IBP, 39,7% (n = 121) eram do género masculino e 60,3% (n = 184) do género feminino, sendo que a proporção de mulheres *versus* homens foi de 1,5. Obteve-se ainda que 49,2% (n = 150) dos doentes apresentavam uma idade superior ou igual a 65 anos (Tabela 4).

### TEMPO DE PRESCRIÇÃO DOS INIBIDORES DA BOMBA DE PROTÕES:

Relativamente ao tempo de prescrição dos IBP, constatou-se que 75,7% (n = 231) faziam IBP há mais de 3 anos (Tabela 4).

### INDICAÇÕES FORMAIS DE USO DE IBP:

A primeira abordagem dos processos clínicos dos pacientes, baseada nos antecedentes pessoais e medicação

**Tabela 4:** Características dos consumidores/utilizadores de inibidores da bomba de protões

	Total (n = 305) n (%)
<b>Género</b>	
Feminino	184 (60,3)
Masculino	121 (39,7)
<b>Idade</b>	
[18-25[	1 (0,3)
[25-45[	2 (0,6)
[45-65[	28 (9,2)
[65-75[	31 (10,2)
[75-85[	93 (30,5)
≥ 85	150 (49,2)
<b>Duração do tratamento</b>	
< 3 meses	15 (5)
3-6 meses	n = 7 (2,3)
6-12 meses	n = 8 (2,6)
1-2 anos	n = 20 (6,5)
2-3 anos	n = 24 (7,9)
> 3 anos	n = 231 (75,7)

habitual, serviu para avaliar as indicações de tratamento. Contabilizaram-se no total 91 indicações formais de uso, sendo que 51,6% (n = 47) apresentava DRGE sintomática e 20,9% (n = 19) esofagite de refluxo. De ressaltar, no entanto, que apenas 25,2% (n = 77/ n total = 305) doentes tinham indicação para tratamento, visto que 14,3% (n = 12) dos doentes apresentavam simultaneamente 2 critérios e 1,3% (n = 1) possuía 3. (Tabela 5)

#### INDICAÇÕES PROFILÁTICAS DE USO DE IBP:

Verificou-se que 23 doentes apresentavam indicação profilática de uso, sendo que dos fatores de risco encontrados para o uso de IBP, o mais frequente foi idade superior a 65 anos (26,8%; n = 19), seguido pela presença de hipertensão arterial (25,4%; n = 18) (Tabela 5).

#### USO INAPROPRIADO DE IBP:

Após reavaliação do processo de cada doente, incidindo na sintomatologia persistente, tempo de prescrição e EDA realizadas, verificou-se que apenas 49 doentes (63,6%) dos

77 inicialmente contabilizados, mantinham indicação formal de toma de forma prolongada (com apenas 1 critério identificado) (Tabela 5).

#### PERSISTÊNCIA DA SINTOMATOLOGIA DA DRGE:

Apurou-se que 10,2% dos doentes (n = 31) apresentavam sintomas associados à DRGE: pirose (32,8%), ardor retroesternal/ refluxo (34,5%), e agravamento dos sintomas em pós-prandial (27,2%), em decúbito dorsal ou em anteflexão (5,5%). Dos restantes, 51,8% (n = 158) eram assintomáticos e 38% (n = 116) tinham demência, pelo que não foi possível averiguar a existência ou persistência de sintomas nessa tranche de doentes.

#### RISCO DE TOXICIDADE GASTRODUODENAL:

De acordo com as diretrizes do American College of Gastroenterology, 8,7% (n = 2) dos doentes foram considerados de alto risco e 91,3% (n = 21) de risco moderado, evidenciando-se 69,6% (n = 16) doentes com 3 ou mais fatores de risco para hemorragia.

#### Discussão

De acordo com os objetivos traçados neste estudo, foi objetivado que 49 (16,1%) doentes mantinha indicação de tratamento após reavaliação, somado aos 23 (7,5%) com critérios profiláticos que se encontravam cronicamente sob IBP. Em suma, 233 (76,4%) doentes dos 305 consumidores de IBP, não tinham critérios para o consumo.

Apesar de várias diretrizes e muitos relatórios publicados destacando a importância do uso adequado de IBP e potenciais desvantagens associadas à prescrição inapropriada, o uso de IBP permaneceu na prática clínica.<sup>10</sup> Na literatura, vários estudos corroboram os resultados aqui expostos. Giannini *et al*<sup>11</sup> relataram que os IBP eram inadequadamente prescritos em cerca de 40% dos pacientes em ambulatório, já Thomas *et al*<sup>12</sup> estimaram um uso inapropriado em 68,8% dos pacientes estudados. O estudo de Liu *et al*, demonstrou que 50% das prescrições de IBP eram inadequadas.<sup>10</sup>

Schnoll-Sussman *et al* relataram que os IBP são frequentemente prescritos de forma excessiva, por vezes em doses superiores às recomendadas, e por períodos mais longos do que o indicado, sendo particularmente visível em doentes tratados empiricamente apenas com base na clínica.<sup>13</sup>

A população abrangida no estudo é definida como idosa, visto 89,8% (n = 274) dos doentes terem uma idade superior ou igual a 65 anos, com uma média de idade de 84 anos (mínimo de 21 e máximo de 104 anos). Foi descrito num estudo anterior que a proporção da população sob IBP aumenta com a idade, tendo sido prescritos em menos de 10% dos doentes com menos de 40 anos, enquanto aumenta para aproximadamente 30% nos mais de 80 anos.<sup>14,15</sup>

Tendo em conta que vários estudos revelaram que os IBP não são medicamentos de “risco 0”, é por isso essencial

**Tabela 5:** Caracterização das indicações formais e profiláticas de uso, e reavaliação da necessidade de prescrição de IBP

Indicações Formais	Total n = 91 n (%)	Reavaliação das Indicações Formais	Total n = 49 n (%)
Tratamento da úlcera duodenal e da úlcera gástrica	18 (19,8)	Tratamento da úlcera duodenal e da úlcera gástrica	6 (12,2)
DRGE sintomática	47 (51,6)	DRGE sintomática	36 (73,5)
Erradicação do <i>Helicobacter pylori</i>	5 (5,5)	Estádios graves de DRGE (esofagites erosiva, esófago de Barrett)	2 (4,1)
Tratamento da esofagite de refluxo	19 (20,9)	Tratamento da esofagite de refluxo	5 (10,2)
Estádios graves de DRGE (esofagites erosiva, esófago de Barrett)	2 (2,2%)		
Indicações profiláticas de uso de IBP			Total n = 71 n (%)
Antecedente de úlcera péptica, hemorragia gastrointestinal ou perfuração gastroduodenal			6 (12,2)
Uso simultâneo de anticoagulantes orais, corticoesteróides ou outro AINE			36 (73,5)
Mais de 65 anos			19 (26,8)
Hipertensão arterial			18 (25,4)
Diabetes <i>mellitus</i>			5 (7)
Doença cardiovascular			9 (12,7)
Doença hepática grave			2 (2,8)
Tratamento concomitante com um antiagregante plaquetar			4 (5,5)
Doença renal			7 (9,9)

IBP: inibidor da bomba de prótons; DRGE: doença do refluxo gastroesofágico

analisar a relação benefício/ risco caso a caso antes de os prescrever e descontinuí-los sempre que o seu uso não estiver recomendado. Vários estudos analisaram a exposição a longo prazo dos IBP e revelaram a existência de reações adversas medicamentosas (com mais ou menos evidência), entre as quais se destacaram: alterações na absorção com défice vitamínico e iónico, o risco de infeção e risco de toxicidade renal, entre outros.

Nos doentes com IBP prescritos a longo prazo, existe um risco significativo de hipersecreção ácida após interrupção abrupta dos mesmos. Nos casos em que vinham sendo prescritos por mais de 8 semanas e que seja considerado desnecessário a sua manutenção, deve ser feito o desmame gradual. Caso a terapia com IBP seja inferior a 8 semanas, poderão ser descontinuados sem efeito *rebound* expectável.<sup>16,17</sup>

Algumas mudanças no estilo de vida são recomendadas e devem ser privilegiadas, nomeadamente: perda ponderal e elevação da cabeceira da cama de 15-20 cm por forma a reduzir o refluxo; não usar almofadas adicionais pois aumenta a pressão gástrica e agrava o refluxo ácido; evitar alimentos precipitantes de sintomas (cafeína, chocolate, álcool,

hortelã-pimenta e alimentos gordurosos) que causem relaxamento da porção inferior do esfíncter esofágico; incentivar a cessação tabágica visto que o tabaco provoca redução da pressão na parte distal do esfíncter esofágico e tosse, causando episódios de RGE.<sup>18</sup>

De ressaltar, no entanto, neste estudo, que 7,8% (n = 6/ n total = 77) dos doentes carecem de reavaliação endoscópica após introdução do IBP, não sendo possível categorizá-los. Visto tratar-se de um estudo retrospectivo, não foi possível aceder à totalidade da informação necessária em 5,2% dos doentes (n = 4), pelo facto dos doentes já terem falecido no momento da colheita de dados, não sendo possível reavaliar a necessidade de manutenção dos critérios formais.

## Conclusão

Os IBP mantêm-se há décadas entre os medicamentos mais prescritos na nossa prática clínica. Após a realização deste estudo, os resultados demonstram a existência do elevado número de doentes sob terapêutica com IBP de forma inapropriada, carecendo de uma reavaliação mais rigorosa da sua prescrição. ■

**Declaração de Contribuição / Contributorship Statement:**

C. Jorge, C. Tuna, P. Carlos, S. Ferreira, R. Gonçalves - Recolha de dados e Redação do artigo.

**Responsabilidades Éticas**

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

Proteção de Pessoas e Animais: Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

**Ethical Disclosures**

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship

Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

Protection of Human and Animal Subjects: The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki).

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPMI 2022. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPMI Journal 2022. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

**Correspondence / Correspondência:**

Clara Jorge – clara.ferre.jorge@gmail.com

Serviço de Medicina Interna, Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira, Covilhã, Portugal.

Alameda Pêro da Covilhã, 6200-251 Covilhã

Received / Recebido: 05/06/2021

Accepted / Aceite: 12/01/2022

Publicado / Published: 22/03/2022

**REFERÊNCIAS**

- de la Coba Ortiz C, Argüelles Arias F, Martín de Argila de Prados C, Júdez Gutiérrez J, Linares Rodríguez A, Ortega Alonso A, et al. Proton-pump inhibitors adverse effects: a review of the evidence and position statement by the Sociedad Española de Patología Digestiva. *Rev Esp Enferm Dig.* 2016;108:207-24. doi: 10.17235/reed.2016.4232/2016.
- Brayfield A. *Martindale: The Complete Drug Reference.* 38th ed. London: Pharmaceutical Press; 2014;
- Nehra AK, Alexander JA, Loftus CG, Nehra V. Proton pump inhibitors: review of emerging concerns. *Mayo Clin Proc.* 2018;93:240-6;
- Lehault WB, Hughes DM. Review of the long-term effects of proton pump inhibitors. *Federal Practitioner.* 2017;34:19-23;
- WeMeRec Bulletin. Proton pump inhibitors. November 2015. <https://www.wemerec.org/Documents/Bulletins/PPIBulletinOnline.pdf>
- Yadlapati R, Kahrilas PJ. When is proton pump inhibitor use appropriate? *BioMed Central.* 2017;15:36.
- Comissão de Farmácia e Terapêutica da Administração Regional de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo. *Boletim terapêutico nº 1/ Janeiro 2016.* Lisboa: ARSLVT; 2016. /
- Vilela S, Magalhães AL, Neto GA, Silva PI, Morais FG, Magalhães AC, et al. O uso de AINES, incluindo aspirina, na prevenção primária da toxicidade gastroduodenal. *Brazil J Surg Clin Res.* 2021;34:42-7.
- 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; 104:728.
- Liu Y, Zhu X, Li R, Zhang J, Zhang F. Proton pump inhibitor utilisation and potentially inappropriate prescribing analysis: insights from a single-centred retrospective study. *BMJ Open.* 2020;10:e040473. doi: 10.1136/bmjopen-2020-040473.
- Giannini EG, Crespi M, Djahandideh A, Demarzo MG, Moscatelli A, Bodini G, et al. Appropriateness of proton pump inhibitors treatment in clinical practice: prospective evaluation in outpatients and perspective assessment of drug optimisation. *Dig Liver Dis.* 2020;52:862-8. doi: 10.1016/j.dld.2020.05.005
- Thomas L, Culley EJ, Gladowski P, off V, Fong J, Marche SM. Longitudinal analysis of the costs associated with inpatient initiation and subsequent outpatient continuation of proton pump inhibitor therapy for stress ulcer prophylaxis in a large managed care organization. *J Manag Care Pharm* 2010;16:122-9. doi: 10.18553/jmcp.2010.16.2.122.
- Schnoll-Sussman F, Niec R, Katz P. Proton Pump Inhibitors: The Good, Bad, and Ugly. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2020;30:239251.
- Kanno T, Moayyedi P. Proton Pump Inhibitors in the Elderly, Balancing Risk and Benefit: an Age-Old Problem. *Curr Gastroenterol Rep.* 2019;21:65. doi: 10.1007/s11894-019-0732-3.
- Halfdanarson OO, Pottegard A, Bjornsson ES, Lund SH, Ogmundsdottir MH, Steingrímsson E, et al. Proton-pump inhibitors among adults: a nationwide drug-utilization study. *Therap Adv Gastroenterol.* 2018;11:1-11.
- Farrell B, Pottie K, Thompson W, Boghossian T, Pizzola L, Rashid FJ, et al. Deprescribing proton pump inhibitors: evidence-based clinical practice guideline. *Can Fam Physician.* 2017;63:354-64.
- Reimer C, Sondergaard B, Hilsted L, Bytzer P. Proton-pump inhibitor therapy induces acid-related symptoms in healthy volunteers after withdrawal of therapy. *Gastroenterology.* 2009;137:80-7.
- Kahrilas PJ. Patient education: Gastroesophageal reflux disease in adults (Beyond the Basics). Uptodate [consultado Abril 2020] Disponível em: <http://www.uptodate.com>