

FRANCIS SOLANGE VIEIRA TOURINHO PEREIRA

***ESTUDO MULTICÊNTRICO DA PRESCRIÇÃO
DE ANTAGONISTAS DE RECEPTORES H_2 DA
HISTAMINA
E DE INIBIDORES DA BOMBA DE PRÓTONS***

Campinas, 2000.

FRANCIS SOLANGE VIEIRA TOURINHO PEREIRA

***ESTUDO MULTICÊNTRICO DA PRESCRIÇÃO
DE ANTAGONISTAS DE RECEPTORES H_2 DA
HISTAMINA
E DE INIBIDORES DA BOMBA DE PRÓTONS***

Dissertação de Mestrado apresentada
à Pós-Graduação da Faculdade de
Ciências Médicas da Universidade
Estadual de Campinas para obtenção
do título de Mestre em Farmacologia.

Orientadora: Profa. Dra. Gun Birgitta Bergsten Mendes

Campinas, 2000.

UNICAMP

BIBLIOTECA CENTRAL

SEÇÃO CIRCULANTE



UNIDADE	BC
N.º CHAMADA:	UNICAMP
	P414e
V.	Ex.
TOMBO BC/	43752
PROC.	16-392107
C	☐
D	☒
PREC.	R\$ 11,00
DATA	13/02/01
N.º CPD	

CM-00153936-1

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP**

P414e

Pereira, Francis Solange Vieira Tourinho

Estudo multicentrico da prescrição de antagonistas de receptores H₂ da histamina e de inibidores da bomba de prótons / Francis Solange Vieira Tourinho Pereira. Campinas, SP : [s.n.], 2000.

Orientador : Gun Birgitta Bergsten Mendes

Tese (Mestrado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.

1. Medicamentos. 2. Medicamentos prescrição. 3. Farmacologia. 4. Epidemiologia. I. Gun Birgitta Bergsten Mendes. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Banca Examinadora da Dissertação de Mestrado

Orientador:

Prof. Dr. Gun Birgitta Bergsten Mendes

Membros:

1. Prof. Dr. Gun Birgitta Bergsten Mendes

2. Prof. Dr. Joan-Ramon Laporte

3. Prof. Dr. José Geraldo Paraiso Ferraz

Programa de Pós-Graduação em Farmacologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data: 30/11/2000

*“Feliz aquele que transfere
o que sabe e aprende
o que ensina”.*

Cora Coralina

Ao meu Marido,

Fernando

que com seu apoio e inesgotável
carinho incentivou-me e
compartilhou todas as fases deste
trabalho;

Aos meus filhos,

Caio e Thiago

pelo amor puro, fazendo tudo valer
a pena.

Com muito carinho,

Dedico.

À Profa. Dra. *Gun Birgitta Bergsten Mendes*,
pela confiança, incentivo, apoio, amizade,
compreensão e orientação, ensinando-me
a caminhar pela Farmacoepidemiologia,
Agradeço.

Aos Superintendentes, Diretores Clínicos, corpo clínico, enfermeiros, farmacêuticos e funcionários do Hospital de Clínicas da Unicamp, Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Limeira, Hospital Santa Casa de Araras, pela receptividade;

À Farmacêutica Kátia, à Enfermeira Marinei, à Marta da estatística, do Hospital Santa Casa de Araras, pelo grande apoio;

Ao departamento de Farmacologia pela oportunidade de realizar esta dissertação de mestrado;

Aos funcionários do departamento de Farmacologia, pela atenção e amizade;

À Flávia Daniele Vieira Tourinho, grande fonte de energia positiva, apoio, amizade, paciência e pureza de coração;

À minha mãe Carmem e ao meu pai Francisco pelo apoio e incentivo no início de minha carreira;

Aos colegas de pós-graduação, Raquel, Maria Aparecida, Márcia Domiciano, Márcia Fonseca, Grace, Thaís, pelos momentos de convívio;

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), pela concessão de bolsa de Mestrado;

À Cleide e Helymar pelo auxílio nas análises estatísticas;

À todos aqueles que direta ou indiretamente contribuíram para a realização desse trabalho.

AGRADECIMENTOS

SUMÁRIO

RESUMO	<i>i</i>
INTRODUÇÃO	<i>1</i>
1.1. Farmacoepidemiologia. Conceitos e abrangência	2
1.2. Estudo de utilização de medicamentos	4
1.3. Medicamentos antissecretores gástricos	9
1.3.1. Antagonistas dos receptores H₂ da histamina	10
1.3.1.1. Farmacodinâmica dos antagonistas de receptores H ₂ da histamina	10
1.3.1.2. Farmacocinética dos antagonistas de receptores H ₂ da histamina	11
1.3.1.3. Eficácia clínica dos antagonistas de receptores H ₂ da histamina	11
1.3.1.4. Reações adversas e interações medicamentosas dos antagonistas de receptores H ₂ da histamina	12
1.3.2. Inibidores da bomba de prótons	13
1.3.2.1. Farmacodinâmica dos inibidores da bomba de prótons	13
1.3.2.2. Farmacocinética dos inibidores da bomba de prótons	14
1.3.2.3. Eficácia clínica dos inibidores da bomba de prótons	14
1.3.2.4. Reações adversas e interações medicamentosas dos inibidores da bomba de prótons	14
1.3.3. Fármacos antissecretores e profilaxia da úlcera de estresse	15
1.4. Prescrição racional	18
PUBLICAÇÃO	<i>21</i>
DISCUSSÃO	<i>42</i>
SUMMARY	<i>50</i>
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	<i>52</i>
ANEXO	<i>65</i>

RESUMO

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL
SEÇÃO CIRCULANTE

Os antagonistas de receptores H_2 da histamina (AH_2) e os inibidores da bomba de prótons (IBP) são efetivos no tratamento de condições clínicas que se acompanham de hipersecreção ácida gástrica, sendo amplamente utilizados na prevenção de dano gastroduodenal por fármacos antiinflamatórios e de úlcera de estresse. É muito freqüente o uso destes fármacos em contexto hospitalar. Um estudo transversal determinou a prevalência de prescrição de AH_2 e de IBP em três hospitais de atenção terciária, gerais: um universitário e dois filantrópicos. Foram incluídos todos os pacientes internados e com prescrição destes dia do estudo. Foram excluídos do estudo os pacientes da pediatria e da tocoginecologia. Ao prescritor foi dirigida uma pergunta aberta sobre o motivo da prescrição. No dia do estudo 229 pacientes estavam recebendo AH_2 ou IBP, o que representa 54,8% do total de pacientes internados. Dentre os pacientes do estudo 55,5% eram do sexo masculino, 28,8% tinham idade ≥ 65 anos. Os principais diagnósticos dos pacientes do estudo foram: neoplasias (22,5%), doenças cardiovasculares (13,9%), envenenamentos e outras causas externas (9,7%), doenças gastrintestinais (10,6%). A ranitidina foi o fármaco antissecretor mais prescrito (200 pacientes, 87,3%). Pacientes com idade ≥ 65 anos receberam significativamente mais prescrições de fármacos antissecretores, e não se observou ajuste da dose destes fármacos para pacientes deste estrato etário. Os prescritores de 121 pacientes (52,9%) deram as seguintes justificativas para as prescrições de AH_2 ou IBP: profilaxia de úlcera de estresse (28,0%), uso concomitante de antiinflamatórios esteróides (24,8%), uso concomitante de antiinflamatórios não esteroidais (15,7%), tratamento de doenças gastrintestinais (14,0%). Algumas indicações profiláticas encontradas não correspondem às recomendadas na literatura. Intervenções educativas parecem necessárias para promover o uso racional destes medicamentos.

INTRODUÇÃO

1.1 Farmacoepidemiologia. Conceitos e abrangência.

Ao estudo dos medicamentos como determinantes de saúde e doença na população é dado o nome de Farmacoepidemiologia. Esta é uma nova ciência, ponte entre a farmacologia clínica e a epidemiologia utilizando o método epidemiológico para estudar o uso e os efeitos dos medicamentos em populações humanas [Spitzer, 1991]. Ou dito de outro modo, Farmacoepidemiologia é a aplicação do raciocínio, do método e do conhecimento epidemiológicos ao estudo do uso e dos efeitos, benéficos e adversos, de medicamentos em populações humanas [Porta, Hartzema, Tilson, 1998].

A terapia com fármacos é relativamente recente. No primeiro terço do século XX deu-se a introdução de alguns medicamentos, porém, após os anos 40, iniciou-se a introdução de um grande número de novos fármacos, fazendo com que os medicamentos se tornassem um essencial recurso na terapia de doenças para os profissionais de saúde trazendo possibilidades de cura antes não existentes [Laporte e Tognoni, 1993].

O grande aumento do consumo de medicamentos, consequência de diversos fatores como o desenvolvimento econômico, a estruturação de sistemas de previdência social, e a pressão dos fabricantes, não vem sendo uniforme em todo o mundo. Dados da Organização Mundial da Saúde [WHO, 1988] mostram que a população que vivia em países em desenvolvimento constituía 75% da população mundial, e consumia 21% dos medicamentos, e, portanto, os países mais desenvolvidos e industrializados onde vivia 25% da população mundial, consumia 79% dos medicamentos produzidos no mundo, observando-se freqüentemente um uso excessivo de tratamentos desnecessários, o que além

de causar uma verdadeira epidemia de doenças induzidas por fármacos, aumenta de modo significativo os custos dos sistemas de saúde [Laporte e Tognoni, 1993].

A introdução dos medicamentos modificou profundamente a história natural de muitas doenças. Exemplos muito expressivos são os antibióticos, as vacinas, os antagonistas dos receptores H_2 de histamina, e os medicamentos anti-hipertensivos [Spitzer, 1991]. Mas embora sem sombra de dúvida os medicamentos tenham contribuído de forma importante para a saúde da população, é importante lembrar que não é só dos medicamentos que depende a saúde, mas principalmente de importantes fatores como o estado nutricional da população, condições de moradia, condições de trabalho, de educação, de hábitos sociais, da qualidade do meio ambiente, de culturas regionais [Laporte e Tognoni, 1993].

Se por um lado é inegável a crescente contribuição dos medicamentos para a saúde, é também crescente a preocupação com os danos que acompanham a farmacoterapia. Se voltarmos na história, podemos ver que Paracelsus já falava dos potenciais efeitos tóxicos de todo medicamento. Uma intoxicação digitalica relatada por Withering em 1785, foi uma das primeiras descrições de reações adversas. Ainda no século XIX foram investigadas as mortes súbitas em pacientes anestesiados com clorofórmio. Em 1922 foram descritos casos de icterícia atribuídos ao uso de arsênico para o tratamento de sífilis [Barros, 1995].

Apesar de ser antigo o conceito de que medicamentos podem causar reações adversas, foi o desastre da talidomida no início dos anos 60 que sensibilizou a opinião pública mundial para a necessidade de se ter garantida a segurança dos medicamentos, abrindo caminho para a criação em diversos países de uma legislação mais restritiva dirigida para esses aspectos. Foi também sentida a necessidade de se conhecer não apenas quais medicamentos são utilizados, mas também de que modo e em que quantidade se dá o

seu uso, a fim de permitir a previsão dos riscos que são inerentes a esse uso. Surgiram então os primeiros estudos de utilização de medicamentos [Laporte e Tognoni, 1993; Laporte, Baksaas, Lunde, 1993; Barros, 1995].

A Organização Mundial da Saúde define utilização de medicamentos como: “comercialização, distribuição, prescrição e uso de medicamentos em uma sociedade, com ênfase especial sobre as consequências médicas, sociais e econômicas resultantes” [WHO, 1977].

Antes da comercialização de um medicamento, poucas informações são disponíveis sobre a natureza e a quantidade de seus possíveis efeitos desejáveis ou indesejáveis. Com isso a necessidade de conhecer como está sendo utilizado o medicamento e quais os efeitos que este produz realmente é indiscutível [Laporte e Tognoni, 1993].

A Farmacovigilância, ou vigilância pós-comercialização ou monitorização de medicamentos pode ser definida como notificação, registro, e avaliação de reações adversas a medicamentos disponíveis com ou sem prescrição [WHO, 1969].

A Farmacoepidemiologia compreende, principalmente, os estudos de utilização de medicamentos e de farmacovigilância.

1.2. Estudos de utilização de medicamentos

Os estudos de utilização de medicamentos têm como objetivos: “a identificação e a análise dos problemas ligados a medicamentos em relação à sua importância, causas e

consequências, estabelecendo bases ponderadas para decisões sobre as soluções destes problemas, e avaliação dos resultados das ações [Baksaas e Lunde, 1986].

Estudos de utilização de medicamentos são valiosas ferramentas, e podem ser utilizados na avaliação de políticas de saúde e na tomada de decisões[Baksaas e Lunde, 1986]. Podem representar um instrumento para a promoção de uma farmacoterapia adequada, bem como para organizar intervenções no próprio sistema de atenção à saúde, no qual o medicamento tem um papel destacado [Barros, 1995].

Os estudos de utilização de medicamentos possuem potencialidades extremamente ricas, e ainda, não totalmente exploradas, mas são de grande utilidade para evidenciar o papel dos medicamentos na sociedade e desta forma proporcionar uma base médico-social e econômica para as atividades e outras decisões importantes no campo da política de medicamentos [Barros, 1995].

A prescrição médica não é o único determinante dos efeitos finais do medicamento. A percepção cultural que o usuário tem dos medicamentos, sua adesão ou não ao tratamento, são fatores importantes.

Os estudo de utilização de medicamentos podem ser classificados em:

- Estudos de consumo, descrevem quais os medicamentos são utilizados e em que quantidade;
- Estudos de prescrição-indicação, descrevem as indicações de utilização de um determinado fármaco ou grupo de fármacos;
- Estudos de indicação-prescrição, descrevem os fármacos para uma determinada indicação ou grupo de indicações;

- Estudos sobre o esquema terapêutico, descrevem as características da utilização prática dos medicamentos (doses, acompanhamento dos níveis plasmáticos, duração do tratamento, observância etc.);
 - Estudos dos fatores que condicionam os hábitos de prescrição e dispensação, descrevem características dos prescritores, dos dispensadores, dos pacientes e de outros elementos atinentes aos medicamentos e sua relação com os hábitos de prescrição e dispensação;
 - Estudos sobre as conseqüências práticas da utilização de medicamentos, descrevem benefícios, efeitos indesejáveis e custos reais do tratamento farmacológico;
 - Estudos de intervenção; descrevem as características da utilização dos medicamentos vinculados a um programa de intervenção concreta sobre seu uso.
- [Barros, 1995]

Os estudos de utilização de medicamentos também podem ser classificados em quantitativos ou qualitativos.

Os estudos quantitativos são utilizados em diferentes níveis do sistema de saúde: nacional, regional, local ou institucional. Determinam as tendências do uso do medicamento usando estimativas da utilização de um medicamento na população por exemplo por idade, sexo, classe social, e outras características, e identifica áreas de possível consumo elevado ou diminuído. São úteis nas áreas administrativas e de nas políticas de saúde. Podem ser utilizados como medida da intensidade de exposição em estudo de farmacovigilância, para estimativa da prevalência de doenças, para determinar gastos com medicamentos, e para planejar diferentes medidas administrativas ligadas a medicamentos [Lee e Bergman, 1994].

Os estudos qualitativos incluem a avaliação da adequação da utilização de medicamentos. Estabelecem critérios para avaliação da qualidade da prescrição e de sua necessidade médica. Esses critérios podem incluir vários parâmetros como indicação do uso, dose diária ou duração da terapia [Lee e Bergman, 1994].

Com os estudos de utilização de medicamentos podem-se explorar diferentes aspectos ligados ao uso de medicamentos como aspectos médicos, aspectos sociais e aspectos econômicos [Baksaas e Lunde, 1986].

Nos aspectos médicos podem-se destacar: benefícios, como eficácia para prevenção, para alívio e cura das doenças e de seus sintomas e complicações; riscos, como efeitos adversos a curto e longo prazo; fatores especiais de risco, como determinação genética, doenças, idade, sexo, gravidez, alimentação etc; relação risco/benefício, avaliando até onde a prescrição e o uso inapropriados reduzem os benefícios e incrementam os riscos.

Os aspectos sociais correspondem às atitudes em relação aos fármacos e à saúde; tendências na “cultura do medicamento” versus medicina tradicional; abuso e dependência; determinantes do mau uso dos medicamentos, por exemplo, não adesão e fármacos sem indicação; discriminação e injustiça social, por exemplo, não disponibilidade de medicamentos para os que deles necessitam; efeitos da informação e de medidas regulamentadoras [Baksaas e Lunde, 1986].

Os aspectos econômicos incluem preços e custos dos medicamentos; produção local versus importação; custos de novos fármacos em comparação aos já existentes e aos medicamentos genéricos; custos de tratamentos farmacológicos versus não farmacológicos; relação custo/ eficácia/ segurança em comparação com os aspectos assinalados; distribuição atual e alocação futura de recursos nacionais (verbas, pessoal, instalações) para medicamentos no orçamento para a saúde [Baksaas e Lunde, 1986].

Desde os primeiros estudos de utilização de medicamentos notou-se a necessidade de um sistema único, internacional de classificação de medicamentos, que permitisse a comparação dos resultados de diferentes estudos em diferentes países.

No ano de 1969, um Simpósio do Escritório Regional Europeu da Organização Mundial da Saúde em Oslo forneceu bases para o surgimento do WHO Drug Utilization Research Group (DURG), e o desenvolvimento de uma metodologia comum para os estudos de medicamentos [Dukes, 1993].

Este grupo e os investigadores e institutos associados têm desenvolvido e testado os instrumentos e métodos essenciais para que os estudos de utilização de medicamentos sejam realizados de forma segura e em modelos racionalmente criteriosos [Dukes, 1993].

Com a finalidade de fornecer critérios para uma comparação internacional dos estudos de utilização de medicamentos o Nordic Council on Medicines adotou a classificação Anatomico-terapêutica-química (ATC). Este é o sistema utilizado nos países nórdicos e recomendado pelo DURG da Organização Mundial da Saúde para ser utilizado em estudos de utilização de medicamentos [Capellà e Laporte, 1993; Capellà, 1993].

Os medicamentos são classificados em níveis. Os três primeiros níveis de classificação são comuns. O primeiro indica o órgão ou sistema onde o medicamento age, o segundo qual o seu grupo terapêutico principal, e o terceiro o seu subgrupo terapêutico. Mas cada classificação ATC inclui dois níveis adicionais; um quarto nível que corresponde ao subgrupo químico terapêutico e um quinto nível para o princípio ativo. Como exemplo a ranitidina: A = Aparelho digestivo e metabolismo; AO2= Antiácidos, antiflatulentos, antiulcerosos; AO2B= Antiulcerosos; AO2BA= Antagonistas dos receptores H₂ de histamina; AO2BA02= Ranitidina [Capellà e Laporte, 1993; Capellà, 1993].

Para a quantificação do consumo de medicamentos foi definida uma unidade de consumo de medicamentos conhecida como “ Dose Diária Definida” (DDD). Ela permite fazer comparações entre um período e outro dentro de um mesmo país, permite comparações internacionais e dá uma idéia sobre a proporção de população tratada. Esta é utilizada pelo Nordic Council on Medicines, e é recomendada pelo WHO-DURG. A DDD é definida para cada princípio ativo, e representa a dose diária média de cada fármaco na sua indicação principal [Capellà e Laporte, 1993; Capellà, 1993].

Seguindo os preceitos do DURG, foi criado em 1991, uma rede formada por profissionais de saúde da América Latina, para o intercâmbio de experiências em investigação, docência, serviços e atividades reguladoras relacionadas com os medicamentos, o DURG-LA.

Os estudos de utilização de medicamentos feitos no meio hospitalar podem fornecer informações importantes , tais como o padrão de prescrição e utilização dos medicamentos , orientando o custo com medicamentos para a farmácia hospitalar e revelando dados para uma prescrição racional, contribuindo para a educação dos prescrevedores [Britton e Lurvey, 1991; Barros et alii, 1982; Bergman et alii, 1980; Skegg et alii, 1977; Tomson et alii, 1994].

1.3. Medicamentos antissecretores gástricos

1.3.1. Antagonistas dos receptores H_2 da histamina.

Em 1972 os antagonistas dos receptores H_2 da histamina (AH_2), foram descobertos na Inglaterra por Sir James Black. Esta descoberta forneceu a evidência da importância da histamina endógena para o controle fisiológico da secreção ácida gástrica, dando origem a uma eficaz terapêutica para hipersecreções gástricas [Hardman et alii, 1995; Castro, 1988]. A cimetidina foi o primeiro AH_2 a ser introduzido na prática médica no tratamento de úlceras ou outros estados de hipersecreção gástrica, e obteve rápida aceitação, tornando-se em pouco tempo uma das drogas mais prescritas na prática médica [Castro, 1988].

A ranitidina foi o segundo AH_2 a ser comercializado. É cinco vezes mais potente que a cimetidina, em base molecular [Castro, 1988].

Os outros AH_2 comercializados atualmente são a famotidina e nizatidina.

1.3.1.1. Farmacodinâmica dos antagonistas de receptores H_2 da histamina.

Os AH_2 são antagonistas competitivos das ações da histamina nos receptores H_2 das células parietais. São altamente seletivos em sua ação e praticamente não possuem efeito sobre os receptores H_1 ou até mesmo nos receptores de outras drogas ou substâncias endógenas. A histamina atuando nos receptores H_2 estimula a secreção gástrica de ácido, e a importância dos AH_2 está em serem capazes de inibir este efeito de modo dose-dependente. Os AH_2 inibem a secreção ácida gástrica basal e noturna, provocada pela histamina e outros agonistas H_2 . O grau de inibição é paralelo à concentração plasmática da

droga em ampla margem de concentração. Também inibem a secreção gástrica provocada por agonistas muscarínicos ou pela gastrina, por alimentos, betazole, cafeína, insulina e reflexo vagal fisiológico [Hardman et alii, 1995; USP DI, 1997].

1.3.1.2. Farmacocinética dos antagonistas de receptores H_2 da histamina.

A biodisponibilidade dos H_2 é de 30% a 60% pelo efeito de primeira passagem. Administrados por via oral, registra-se o pico de concentração plasmática em 1 a 3 horas. São excretados no leite, atravessam a barreira hemato-encefálica e placentária. A metabolização dos H_2 é hepática e em parte são excretados *in natura* pelos rins [Brogden et alii, 1982; Katzung, 1994; Rang & Dale, 1995]. Assim, a dose dos H_2 deve ser reduzida em 50% na presença de insuficiência renal e na insuficiência hepática, situações clínicas que prolongam a meia-vida plasmática destes fármacos.

1.3.1.3. Eficácia clínica dos antagonistas de receptores H_2 da histamina

A cicatrização da úlcera péptica ocorre de 70% a 80% dos casos após 4 semanas de tratamento e de 85% a 90% após 8 semanas de tratamento. Pode ocorrer tolerância após 7 dias de tratamento e rebote após 1 a 9 meses de uso, até 5 dias após a suspensão do medicamento [Brogden et alii, 1982].

Estes medicamentos possuem como indicação clínica o tratamento estados clínicos que se acompanham de hipersecreção ácida gástrica tais como úlcera duodenal, úlcera

gástrica, síndrome de Zollinger-Ellinson, refluxo gastroesofágico. São utilizados também na profilaxia de hemorragia gastrointestinal por úlceras agudas em pacientes gravemente enfermos, lesões duodenais associadas a antiinflamatórios não-esteroidais em pacientes com artrite reumatóide, prevenção de úlceras gástricas e duodenais recorrentes [Brogden et alii, 1982; Graham, 1989; USP DI, 1997; Wadibia, 1997].

1.3.1.4. Reações adversas e interações medicamentosas dos antagonistas de receptores H_2 da histamina.

Os efeitos anti-androgênicos da cimetidina constituem um grupo potencialmente importante de reações adversas. A cimetidina bloqueia a liberação de gonadotrofina e estimula rápido aumento dos níveis séricos de prolactina. Tem sido relatada diminuição do número de espermatozóides no esperma, assim como diminuição da libido e impotência, ginecomastia e galactorréia. A ginecomastia ocorre em menos de 1 entre 200 pacientes tratados com cimetidina, mas pode ocorrer de 1 a 25 pacientes com síndrome de Zollinger-Ellinson, em uso prolongado de altas doses [Castro, 1988; USP DI, 1997].

Outros efeitos relatados são a hipersensitividade do sistema imune (células T supressoras), polimiosite, nefrite intersticial, erupção cutânea, mielosupressão, trombocitopenia, neutropenia, anemia, pancitopenia, anemia hemolítica. Ainda estão relatados sonolência, convulsão, cefaléia, distúrbios gastrintestinais como diarreia, fotossensibilidade, cansaço, apnéia, elevação de aspartato transferase (AST) e alamino transferase (ALT).

Um aspecto clinicamente relevante é a interação com medicamentos administrados simultaneamente, pois os AH₂ podem inibir o sistema do citocromo P450, diminuindo a metabolização hepática de muitos fármacos que conseqüentemente têm a biodisponibilidade aumentada, a meia-vida prolongada e a concentração plasmática elevada. Isto acontece, por exemplo, com benzodiazepínicos, como o alprazolam, clordiazepóxido, diazepam, halazepam, prazepam e clorazepato, com a fenitoína, lidocaína, quinidina, warfarina, imipramina, propranolol, teofilina. Este efeito é mais marcante com a cimetidina, mas pode também ser observado com a ranitidina [Brogden, 1982; Castro, 1988; Choo et alii, 1994; Gonzalo-Garijo et alii, 1996; Todd et alii, 1995; USP DI, 1997]. Além disto as AH₂ podem reduzir o fluxo sanguíneo hepático, com conseqüente diminuição do metabolismo de fármacos altamente extraíveis durante a primeira passagem, e podem inibir a secreção tubular renal de bases fracas [Brogden, 1982; Katzung, 1994; Klotz, 1991].

Outra interação medicamentosa potencialmente importante é a diminuição da absorção gastrintestinal do cetoconazol e de outros antifúngicos como consequência do pH gástrico elevado, diminuindo a eficácia terapêutica desses compostos.

1.3.2. Inibidores da bomba de prótons.

1.3.2.1. Farmacodinâmica dos inibidores da bomba de prótons

As células parietais secretam ácido por meio de uma bomba da membrana, identificada como H⁺, K⁺ - ATPase, que troca íons de hidrogênio por íons de potássio.

Esta bomba pode ser inibida por um grupo de derivados benzimidazólicos substituídos, os inibidores da bomba de prótons (IBP), representados pelo omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol e esoneprazol [Berardi e Welace, 1998; Castro, 1988].

A característica destes medicamentos é de agir no processo final da produção de ácido. Estes se ligam com o H_3 e formam uma ligação covalente com a cisteína, ocorrendo uma alteração morfológica no canalículo de liberação do HCl, impedindo sua liberação.

1.3.2.2. Farmacocinética dos inibidores da bomba de prótons

Seu pico plasmático ocorre de 30 minutos a 3 horas após administração, e apresenta um tempo de meia vida de uma hora. Possui metabolismo hepático, portanto seu tempo de meia vida está prolongado na presença de insuficiência hepática.

1.3.2.3. Eficácia clínica dos inibidores da bomba de prótons.

Apresenta um bom perfil de segurança. A cicatrização da úlcera ocorre de 60% a 90% em 2 semanas de uso e de 80% a 100% com 4 semanas de uso [Berardi e Welace, 1998].

1.3.2.4. Reações adversas e interações medicamentosas dos inibidores da bomba de prótons.

Os IBP podem interagir com outros medicamentos pelo aumento do pH intragástrico, inibindo o metabolismo da enzima hepática citocromo P450, ou induzindo isoformas específicas do sistema hepático citocromo P450. Por aumento do pH intragástrico, os IBP podem teoricamente alterar a absorção de medicamentos que são labeis em meio ácido ou alcalino, ácidos ou bases fracas, ou que apresentam características de liberação dependentes do pH [Castro, 1988; Berardi e Welace, 1998; Katzung, 1994; Hardman et alii, 1995; Rang & Dale, 1995].

O tipo de interação, aumento ou diminuição da absorção, e a magnitude da mudança são dependentes de características físico-químicas e de liberação do medicamento co-administrado ou de sua dose. Por exemplo, um aumento na absorção da aspirina, didanosina, nifedipina, midazolam, furosemida e digoxina tem sido reportado com a co-administração de omeprazol e AH_2 [Berardi e Welace, 1998].

Um aumento do pH intragástrico pode resultar na diminuição da absorção de bases fracas, como cetoconazol, itraconazol. Com relação ao potencial de interação, o pantoprazol tem menor potencial, que o omeprazol e o lansoprazol [Berardi e Welace, 1998].

1.3.3. Fármacos antissecretores e profilaxia da úlcera de estresse.

A profilaxia farmacológica para hemorragia gastrointestinal relacionada ao estresse, é freqüentemente usada para pacientes admitidos em unidades de terapia intensiva [Ben-Menachem et alii, 1996; Erstad et alii, 1997].

A utilidade deste enfoque tem sido questionada, porque a incidência e gravidade de hemorragias gastrintestinais relacionadas ao estresse tem decaído, provavelmente pelos avanços nos cuidados intensivos de pacientes críticos [Ben-Menachem et alii, 1996].

A necessidade da profilaxia gera dúvidas, uma vez que encontramos controvérsias em vários estudos. Também não podemos esquecer que a fisiopatologia da doença péptica em pacientes graves é diferente comparando com os outros pacientes, o que pode somar fatores de confundimento na prescrição. Os fatores de risco para sangramento por úlcera de estresse em pacientes críticos são: insuficiência respiratória (com ventilação mecânica por mais de 24 horas), insuficiência renal aguda(creatinina sérica maior que 3 mg/dl , clearance de creatinina menor que 52 ml/minuto), insuficiência hepática(bilirrubina sérica maior que 3 mg/dl, alanina transferase / aspartato transferase maior que 300%), coagulopatia(tempo de protombina/ tempo de tromboplastina parcial maior que 10%, trombocitopenia menor que $50 \times 10^9/L$), choque, queimadura com 25% ou mais do total de superfície corpórea, politrauma, traumatismo crânio encefálico, pancreatite aguda, peritonite, grandes procedimentos cirúrgicos, septicemia grave, múltiplos fatores de risco (dois ou mais fatores) [Cook et alii, 1991; Erstad, 1997; Kleiman et alii, 1988; Peters II et alii, 1991; Tryba, 1997; Wilcox, 1988].

A fisiopatologia da lesão relacionada ao estresse em pacientes críticos envolve a interrupção dos mecanismos usuais de proteção gástrica. Esta interrupção ocorre por uma desigualdade entre os fatores agressivos e defensivos da mucosa. Os fatores agressivos compreendem em ácido gástrico e refluxo de bile para o estômago, e os fatores defensivos compreendem em permeabilidade da mucosa, fluxo sanguíneo da mucosa, muco gástrico, prostaglandinas e renovação de células epiteliais [Geus e Lamers, 1990; Kleiman et alii, 1988; Smythe e Zarowitz, 1994].

Está demonstrado que ácido gástrico é pré-requisito para o desenvolvimento do dano à mucosa gástrica. Pacientes em sepsis aumentam a secreção ácida gástrica. O refluxo de bile para o estômago é mais comum entre pacientes em estado crítico [Geus e Lamers, 1990].

Estudos em animais mostraram que o estresse causa uma rápida redução no fluxo sanguíneo da mucosa gástrica, resultando em isquemia da mucosa. Esta isquemia gera uma alteração nas concentrações do ATP da mucosa, ao mesmo tempo em que aumenta o retorno da difusão de íons de hidrogênio na mucosa e prejudica o mecanismo defensivo da mucosa.

O desenvolvimento de sangramentos maciços por dano na mucosa relacionado ao estresse esta altamente correlacionado com acidose intramural.

O epitélio gástrico é normalmente revestido de uma fina camada de gel mucoso e é este muco que impede a difusão de prótons. O papel desta barreira de muco no dano da mucosa gástrica relacionado com o estresse continua mal definido.

Estudos mostraram que os corticosteróides diminuem a hexosamina, maior componente do muco gástrico. A rápida resposta fisiológica ao estresse faz aumentar os níveis de corticosteróides circulantes, o que pode contribuir para o desenvolvimento de dano na mucosa gástrica de pacientes críticos ou politraumatizados.

Altas concentrações de prostaglandinas PGE_2 e PGI_2 são presentes na mucosa gástrica. Estas prostaglandinas aumentam o fluxo sanguíneo na mucosa gástrica e estimulam a secreção de muco e bicarbonato. As prostaglandinas também induzem uma diminuição da secreção gástrica de ácidos. Estes efeitos são dose dependentes. As prostaglandinas protegem a mucosa gástrica contra efeitos danosos de agentes como indometacina, aspirina e álcool. Estudos mostraram que a PGE_2 não exerce efeito benéfico na prevenção de úlceras

por estresse. Experimentalmente, mostrou-se que durante o estresse a mucosa gástrica apresenta diminuição da taxa de proliferação celular e de síntese DNA [Geus e Lamers, 1990].

Os antagonistas de receptores H_2 da histamina são amplamente utilizados no ambiente hospitalar. Carmona et alii [1997], mostraram que mais de 40% dos pacientes admitidos em enfermarias médico-cirúrgicas, receberam algum AH_2 .

Carmona et alii [1997], citam um estudo realizado por Gullotta, mostrando que entre pacientes internados em enfermarias, excluindo as de gastroenterologia, 23% recebia algum inibidor de acidez gástrica ou agente citoprotetor. Em outro citado por Carmona, também de Gullotta, a avaliação da indicação mostrou que em 75% dos casos a indicação comoera a prevenção de dano gastrintestinal.

Alguns estudos mostraram a prescrição de AH_2 feita com indicações não aprovadas, de forma empírica e sem objetividade [Cocco e Cocco, 1981; Schade e Donaldson, 1981].

A prescrição irracional de medicamentos antissecretores gástricos, além de expor o paciente a risco de reações adversas, gera também impacto econômico, aumentando os custos da atenção à saúde desnecessariamente [Wadibia et alii, 1997; Jönsson, 1994].

1.4. Prescrição racional

A prescrição irracional é um problema de dimensões globais. Vários estudos realizados em países desenvolvidos e em desenvolvimento descrevem um panorama que inclui

polifarmácia, uso de medicamentos não relacionados com o diagnóstico do paciente, uso de medicamentos desnecessários, uso inapropriado de antibióticos, automedicação irracional com medicamentos frequentemente em sub-dose [Hogerziel, 1995].

Estes estudos demonstram que medidas educativas podem contribuir para uma prescrição racional, e conseqüentemente a diminuição de custos com a prescrição de medicamentos [Barnhart, 1996; Ekedahl, 1995; Erstad, 1997; Vries, 1995].

Para promover a prescrição racional podemos utilizar algumas intervenções junto aos prescritores e, estas são classificadas em educacionais, administrativas e regulatórias [Hogerziel, 1995].

As estratégias educacionais incluem materiais impressos, seminários, boletins e intervenções face-a-face.

Os métodos administrativos utilizam medidas restritivas como padronização de medicamentos, número máximo de medicamentos por prescrição, restrições de custo ou orçamento, autorização de especialistas qualificados e hierarquicamente superiores, prescrições estruturadas, duração máxima da prescrição por paciente internado, etc

As medidas regulatórias incluem procedimentos para uma avaliação crítica dos medicamentos e informação de produtos após a concessão da aprovação de venda, listando os medicamentos por diferentes níveis de venda (venda livre, venda somente com prescrição) e especificando para cada medicamento um nível mínimo de prescritores ou nível de assistência de saúde, por exemplo, o não uso de antibióticos injetáveis em postos de saúde.

O que se observa é que o comportamento dos prescritores não é mudado de forma rápida. Apenas a impressão de materiais e outras medidas de curta duração não conseguem mudar de imediato o comportamento na prescrição.

O impacto da educação médica no comportamento de prescrição é difícil de mensurar. Porém acreditamos que através do ensino da farmacologia clínica o aluno pode receber a formação necessária para vir a exercer de modo racional seu direito de prescrever [Hogerziel, 1995].

Acredita-se que para a implementação de medidas educativas é necessário um diagnóstico do local onde se deseja executar essas medidas. Assim os estudos de utilização de medicamentos descrevendo diferentes aspectos do uso dos medicamentos, orientam na implementação de medidas para a busca da qualidade terapêutica [Tomson et alli, 1994; Provencio, 1996].

Os estudos de utilização de medicamentos representam um potencial de avaliação da racionalidade e da adequação das prescrições. Através destes estudos podemos identificar problemas, propondo medidas para a melhoria da assistência ao paciente. Além disto possuem um importante papel didático proporcionando o conhecimento e perfil de prescrição do local estudado, ajudando na formação dos prescritores.

Um estudo da utilização da ranitidina é importante para que seja conhecido o padrão de seu uso, já que é uma medicação bastante difundida nos nossos hospitais e dita de baixo risco para o paciente.

O objetivo deste estudo foi caracterizar o padrão de prescrição de medicamentos antissecretores gástricos em três hospitais no período 1999, utilizando metodologia farmacoepidemiológica.

Artigo Submetido à Revista Arquivos de Gastroenterologia/ Archives of Gastroenterology

**USE OF HISTAMINE H₂ RECEPTOR ANTAGONISTS AND PROTON PUMP
INHIBITORS: A MULTICENTRIC STUDY**

**USO DE ANTAGONISTAS DE RECEPTORES H₂ DA HISTAMINA E DE
INIBIDORES DA BOMBA DE PRÓTONS: UM ESTUDO MULTICÊNTRICO**

Francis Solange V. Tourinho Pereira *RN, Gun Bergsten-Mendes** MD, PhD

Department of Pharmacology, Faculty of Medical Sciences, State University of Campinas
(UNICAMP), Campinas, São Paulo, Brazil.

*MSc student. Recipient of a CNPQ scholarship

**Assistant Professor

Corresponding author: Gun Bergsten-Mendes, Department of Pharmacology, Faculty of
Medical Sciences, State University of Campinas (UNICAMP), P.O. Box 6111, CEP13083-
970,

Campinas, São Paulo, Brazil.

Telephone: (19) 3788-7185 Fax: (19) 3289-2968

e-mail: gbmendes@osite.com.br

RESUMO - Os antagonistas de receptores H_2 da histamina (AH_2) e os inibidores da bomba de prótons (IBP) são efetivos no tratamento de condições clínicas que se acompanham de hipersecreção ácida gástrica, são amplamente utilizados na prevenção de dano gastroduodenal por fármacos antiinflamatórios e de úlcera de estresse, sendo muito freqüente seu uso em contexto hospitalar. Um estudo transversal determinou a prevalência de prescrição de AH_2 e de IBP em três hospitais gerais: um universitário e dois filantrópicos. Foram incluídos todos os pacientes internados e com prescrição de antiulcerosos no dia do estudo. Foram excluídos do estudo os pacientes da pediatria e da tocoginecologia. Ao prescritor foi dirigida uma pergunta aberta sobre o motivo da prescrição. No dia do estudo 229 pacientes estavam recebendo AH_2 ou IBP, o que representa 54,8% do total de pacientes internados. Dentre os pacientes do estudo 55,5% eram do sexo masculino, 28,8% tinham idade ≥ 65 anos. Os principais diagnósticos dos pacientes do estudo foram: neoplasias (22,5%), doenças cardiovasculares (13,9%), envenenamentos e outras causas externas (9,7%), doenças gastrintestinais (10,6%). A ranitidina foi o fármaco antissecretor mais prescrito (200 pacientes, 87,3%). Pacientes com idade ≥ 65 anos receberam significativamente mais prescrições de fármacos antissecretores, e não se observou ajuste da dose destes fármacos para estes pacientes idosos. Os prescritores de 121 pacientes (52,9%) deram as seguintes justificativas para as prescrições de AH_2 ou IBP: profilaxia de úlcera de estresse (28,0%), uso concomitante de antiinflamatórios esteróides (24,8%), uso concomitante de antiinflamatórios não esteroidais (15,7%), tratamento de doenças gastrintestinais (14,0%). Algumas indicações profiláticas encontradas não correspondem às recomendadas na literatura. Intervenções educativas parecem necessárias para promover o uso racional destes medicamentos.

DESCRITORES: bloqueadores dos receptores H_2 de histamina, inibidores de bomba de prótons, ranitidina, omeprazol, profilaxia de úlcera de estresse, hospital

ABSTRACT: Histamine H₂ receptor antagonists and proton pump inhibitors are highly effective in the treatment of gastric hypersecretory disorders and are widely prescribed for the prevention of gastroduodenal damage by nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAID) and steroidal antiinflammatory drugs (SAID) and of upper digestive bleeding from stress ulcer. This cross-sectional study evaluated the frequency, patterns and appropriateness of prescriptions for H₂ antagonists and omeprazole among inpatients. The study was conducted in one teaching hospital and two private non-profit hospitals . Pediatric wards and gynecology/obstetrics departments were excluded. All inpatients on H₂ antagonists or omeprazole on the study day were included. The indications, as well as the type and dose of each drug were investigated. The prescribers were asked their reasons for prescribing these medications. Among the 418 inpatients on the study day, 229 (54.8%) were on H₂ blockers or omeprazole. Of these 229 patients, 55.5% were male and 28.8% were ≥ 65 years old. The most common diagnoses were neoplasms (22.5%), diseases of the circulatory system (13.9%), injury, poisoning and other consequences of external causes (9.7%) and diseases of the digestive system (10.6%). Ranitidine was the most prescribed antisecretory drug (83.7%). Patients ≥ 65 years old received significantly more prescriptions of these drugs, and there was no dose adjustment for elderly patients. The prescribers of 121 patients (52.9%) reported stress ulcer prophylaxis (28,0%), the concomitant use of SAID (24.8%), the concomitant use of NSAID (15.7%) and the treatment of gastrointestinal diseases (14.0%) as reasons for prescribing H₂ antagonists or omeprazole. Some of the prophylactic indications did not agree with current guidelines. Educative interventions are necessary to promote the rational use of these drugs.

HEADINGS: Histamine H₂ antagonists, ranitidine, proton bomb inhibitors, omeprazole, stress ulcer prophylaxis, inpatients, hospital

INTRODUCTION

Histamine H₂ receptor antagonists and proton pump inhibitors are highly effective in the treatment of gastric acid hypersecretory disorders such as duodenal ulcer, gastric ulcer and gastroesophageal reflux². These compounds have also been widely prescribed for the prevention of gastroduodenal injury by steroidal (SAID) and nonsteroidal (NSAID) antiinflammatory drugs and for the prophylaxis of gastroduodenal bleeding caused by stress ulcers. The low incidence of serious adverse drug reactions has contributed to the widespread use of such antagonists and inhibitors for non-ulcer dyspepsia and to their unnecessary prescription for prophylaxis in patients not at risk from stress ulcers. Carmona et al. reported that 40% of the inpatients in three hospitals had prescriptions for H₂ antagonists³. This indiscriminate use may expose the patients to needless adverse drug reactions^{5,10,25} and interactions^{2,27}, and may have an important economic impact.

The aim of this study was to evaluate the prevalence, patterns and appropriateness of prescriptions for H₂ antagonists and omeprazole among hospitalized patients.

METHOD

A cross sectional study was done in three general tertiary care hospitals (one teaching hospital with 400 beds and two private, non-profit facilities with 247 and 320 beds) in the state of São Paulo, Brazil, during May and June 1999. The pediatric wards and the gynecology/obstetrics departments were excluded. For each hospital all prescriptions of the eligible inpatients on one study day were screened for Histamine H₂ receptor antagonists and proton pump inhibitors prescriptions. The demographic characteristics (age and gender), the hospital record number and the diagnosis of all patients on ranitidine, cimetidine or omeprazole on the day of the study were recorded. The diagnoses were coded according to ICD - 10th Revision. The point prevalence of prescriptions for H₂ antagonists and omeprazole was determined . In addition, the prescribers answered an open question about their reason(s) for prescribing antisecretory drugs. The data of the three hospitals were analyzed all together as their medical staff is partly the same.

The study was approved by the Ethics Committee of the Faculty of Medical Sciences, State University of Campinas. The results were analyzed using the chi-square test or Fisher test as appropriate. A *p* value ≤ 0.05 or less was considered to be significant.

RESULTS

Of the 418 inpatients in the three hospitals on the day of the study, 229 (54.8%) had prescriptions for H₂ antagonists or omeprazole. The demographic characteristics and main diagnoses of these 229 patients are shown in Table 1.

The highest percentage of patients on antiseecretory drugs occurred in the surgical wards and involved 97 of the among the 137 surgical patients (70.8%). One hundred and twelve of the 247 medical patients (45.3%), and 20 of the 34 ICU patients (58.8%) also had prescriptions for antiseecretory drugs. The percentage of antiseecretory drug prescriptions among the different wards was significantly different ($p < 0.05$).

The most commonly prescribed antiseecretory drug was ranitidine (200 patients, 87.3%) followed by cimetidine (23 patients, 10.0%) and finally, omeprazole (6 patients, 2.6%). There was no duplication of H₂ antagonists or proton pump inhibitors.

Only 15 patients (6.5%) on prescriptions for antiseecretory drugs had diagnoses of gastric hypersecretory conditions such as gastritis, reflux esophagitis and duodenal ulcer. In the remaining 214 patients with differing diagnoses, antiseecretory drugs were prescribed as prophylaxis against gastrointestinal injury, particularly that caused by NSAID and SAID. Of these 214 patients, 59 (27.6%) had a prescription for one NSAID, 60 (28.0%) had a prescription for SAID, and 4 (1.9%) had prescriptions for both NSAID and corticosteroids.

The doses and daily dosing for the three antiseecretory drugs are summarized in Table 2. The most frequent prescriptions were for oral ranitidine (150 mg twice a day), and intravenous ranitidine (50 mg thrice a day). The distribution of the daily dosing of ranitidine according to age category is shown in Figure 1; there was no dose adjustment for elderly patients. The mean daily dose for oral and intravenous cimetidine was 600 mg and

900 mg, respectively, whereas the corresponding doses for omeprazole were 20 mg and 80 mg, respectively. Again, there was no dose adjustment for the elderly.

Although the prescribers for only 121 (52.9%) of the patients were interviewed, none of them refused to state the reason for their prescription. Thus, the prescribers for 47.4% of the surgical patients, 51.8% of the medical patients, and 85.0% of the ICU patients were evaluated. Of the 121 replies, 13 were for treatment and 108 were for prophylaxis. The most frequent reasons for prescribing antisecretory drugs, identified according to the ward, included prophylaxis of gastric injury in 34 (28.1%) patients, concomitant use of SAID in 30 (24.8%), concomitant use of NSAID in 19 (15.7%), gastrointestinal diseases in 17 (14.0%), respiratory failure in 12 (9.9%), head trauma in 7 (5.8%), shock in 1 (0.8%) and polytrauma in 1 (0.8%). The prophylaxis of gastric injury included situations like gastric distress caused by macrolides and other antibiotics, psychic stress resulting from hospitalization or prolonged immobility in bed, and recovery from stroke.

DISCUSSION

On average, more than half of the patients in the three hospitals received prescriptions for antiseecretory drugs, mainly for ranitidine. This percentage was even greater than that reported by Carmona et al³. Surgical patients had the highest probability of being prescribed antiseecretory drugs (Table1).

Patients ≥ 65 years old received significantly more prescriptions for antiseecretory drugs (Table 1) at the same dose as the non-elderly groups (Figure 1). Ranitidine and cimetidine are partly metabolized in the liver, although most is excreted in the urine without being metabolized. For these reasons the dose of these two drugs needs to be adjusted for hepatic dysfunction, renal impairment, and for an age-related decline in hepatic and renal function^{7,27}. Omeprazole is also cleared by hepatic metabolism, and its half-life is prolonged by hepatic dysfunction. Again, the dose for elderly patients must be adjusted²⁷.

The high prescription frequency of antiseecretory drugs along with steroidal antiinflammatory drugs is questionable. Carson et al⁴ studied the risk of gastroduodenal bleeding with corticosteroid therapy in outpatients with asthma and dermatitis and concluded that the incidence of bleeding was very low and that prophylactic antacids or H₂ antagonist therapy should be restricted to high-risk patients, if used at all⁴. The incidence of peptic ulcer has been estimated at 2% in the patients on steroid therapy. Such a low incidence does not justify the prescription of antiseecretory drugs for all patients²⁴.

The toxicity of NSAID to the gastrointestinal tract is well documented, but the incidence of NSAID-induced gastrointestinal complications is relatively low. NSAID produce mucosal injury by local irritative effects and by systemic actions mediated through

cyclooxygenase inhibition²¹. H₂ antagonists prevent the duodenal damage by NSAID, and the gastric and duodenal injury can be prevented by omeprazole. Considering the widespread use of NSAID and the low incidence of gastrointestinal complications with these drugs, the cost of the prophylaxis for all patients exposed to NSAID should be prohibitive. This prophylaxis should be restricted to risk populations, such as patients receiving high-doses and/or multiple NSAID therapy, aged patients, especially elderly women, and patients with rheumatoid arthritis, previous ulcer disease, or concomitant corticosteroid therapy^{6,9,11,12,13,14,20,21,29}.

Although the prescribers claimed their prescriptions were for prophylaxis of stress ulcers, this use frequently did not agree with current guidelines. Thus, the answers given by the prescribers indicated that many times the specific pathophysiology of stress ulcers was inappropriately extended to patients who were not critically ill, and that stress ulcer prophylaxis was prescribed for non-risk clinical conditions, especially when the term *stress* was used to define psychic stress, and for any kind of epigastric distress. The pathogenesis of stress ulceration in the critically ill involves disruption of the usual mechanisms of gastric mucosal integrity^{17,22,26,30}. The risk factors for stress ulcer bleeding include respiratory failure (requiring mechanical ventilation for > 24 h), acute renal failure (blood creatinine >3 mg/dl, creatinine clearance <25 ml/min), hepatic failure (blood bilirubin >3 mg/dl, ALT/AST >300%), coagulopathy (elevated PT/PTT >130%, thrombocytopenia <50 x 10⁹/L), shock, extensive burns (≥25% of total body surface area), polytrauma, severe head trauma, acute pancreatitis, peritonitis, major surgical procedures, severe sepsis, and multiple risk factors (two or more of the above factors)^{17,26,30}. The relationship between psychological distress and peptic ulcer is still controversial, particularly because risk

factors such as *Helicobacter pylori* were not controlled for¹⁸. Cost-effectiveness analysis has shown that the cost of prophylaxis is substantial, and may be prohibitive in ICU patients with a low risk of developing stress-related hemorrhage²⁸.

Irrational prescribing is a global problem. Numerous studies in developed and developing countries have shown a pattern that includes polypharmacy, the use of drugs unrelated to the diagnosis or unnecessarily expensive, the inappropriate use of antibiotics and irrational self-medication¹⁵.

In conclusion, educative interventions such as properly introduced consensus treatment protocols based on wide consultation, with a possibility of feed-back, face-to-face discussions focused on a particular prescribing problem with selected individuals, structured order forms and educational campaigns focused on specific drug problems provide different strategies for promoting the rational use of drugs^{8,15,19}. Positive results may be anticipated in prescribing practices, with significant reductions in the cost of medication^{1,16,23}.

REFERENCES

1. Barnhart MR. Effect of physician education on omeprazole use at a small public hospital. **Am J Health-Syst Pharm**, 53:1334, 1996.
2. Brogden RN, Carmine AA, Heel RC, Speight TM, Avery GS. Ranitidine: a review of its pharmacology and therapeutic use in peptic ulcer disease and other allied diseases. **Drugs**, 24:267, 1982.
3. Carmona-Sanches R, Suazo-Barahona J, Gonzáles A, Carmona-Sánchez L, Uscanga-Domínguez L. Uso y abuso de los bloqueadores de los receptores H₂ de la histamina en pacientes hospitalizados. **Rev Gastroenterol Méx**, 62:84, 1997.
4. Carson FL, Strom BL, Schinnar R, Duff A, Sim E. The low risk of upper gastrointestinal bleeding in patients dispensed corticosteroids. **Am J Med**, 91:223, 1991.
5. Choo PW, Goldgerg JH, Platt R. Ranitidine-associated autoimmune hemolytic anemia in a health maintenance organization population. **J Clin Epidemiol**, 47:1175, 1994.
6. Dijkmans BAC, Janssen M, Vandenbroucke JP, Lamers CBHW. NSAID-associated upper gastrointestinal damage in patients with rheumatoid arthritis. **Scand J Gastroenterol**, 30(suppl 212):105, 1995.
7. Drayer DE, Romankiewicz J, Lorenzo B, Reidenberg MM. Age and renal clearance of cimetidine. **Clin Pharmacol Ther**, 31:45, 1982.
8. Ekedahl A, Andersson SI, Hovellius B, Mölstad S, Liedholm H, Melander A. Drug prescription attitudes and behaviour of general practitioners. Effects of a problem-oriented educational programme. **Eur J Clin Pharmacol**, 47:381, 1995.
9. Fries JF, Williams CA, Bloch DA, Michel BA. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastropathy: Incidence and risk factor models. **Am J Med**, 91:213, 1991.
10. Gonzalo-Garijo MA, Revenga-Arranz F, Rovira-Farré I. Cutaneous delayed reaction to ranitidine. **Allergy**, 51:659, 1996.
11. Graham DY. Prevention of gastroduodenal injury induced by chronic nonsteroidal antiinflammatory drug therapy. **Gastroenterology**, 96:675, 1989.
12. Hawkey CJ. Non-steroidal anti-inflammatory drug gastropathy: causes and treatment. **Scand J Gastroenterol**, 31(supl 220):124, 1996.

13. Hawkey CJ. Progress in prophylaxis against nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated ulcers and erosions. **Am J Med**, 104:67s, 1998.
14. Hawkey CJ. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and peptic ulcers. **BMJ**, 300:278, 1990.
15. Hogerzeil HV. Promoting rational prescribing: an international perspective. **Br J Clin Pharmacol**, 39:1, 1995.
16. Jensen DM. Economic and health aspects of peptic ulcer disease and H₂-receptor antagonists. **Am J Med**, 81(suppl 4B):42, 1986.
17. Kleiman RL, Adair CG, Ephgrave KS. Stress ulcers: current understanding of pathogenesis and prophylaxis. **Drug Intell Clin Pharm**, 22:452, 1988.
18. Levenstein S, Prantera C, Scribano ML, Varvo V, Berto E, Spinella S. Psychologic predictors of duodenal ulcer healing. **J Clin Gastroenterol**, 22:84, 1996.
19. Meyer BR. Improving medical education in therapeutics. **Ann Intern Med**, 108:1, 1988.
20. Robinson MG, Griffin JW, Bowers J, Kogan FJ, Kogut DG, Lanza FL, Warner CW. Effect of ranitidine gastroduodenal mucosal damage induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. **Dig Dis Sci**, 34:424, 1989.
21. Scheiman JM. NSAIDs, gastrointestinal injury, and cytoprotection. **Gastroenterol Clin North Am**, 25:279, 1996.
22. Smythe MA, Zarowitz BJ. Changing perspectives of stress gastritis prophylaxis. **Ann Pharmacother**, 28:1073, 1994.
23. Soumerai SB, Avorn J. Principles of educational outreach ("Academic Detailing") to improve clinical decision making. **JAMA**, 263:549, 1990.
24. Spiro HM. Is the steroid ulcer a myth? **N Engl J Med**, 309:45, 1983.
25. Todd P, Norris P, Hawk JLM, Du Vivier AWP. Ranitidine-induced photosensitivity. **Clin Exp Dermatol**, 20:146, 1995.
26. Tryba M, Cook D. Current guidelines on stress ulcer prophylaxis. **Drugs**, 54:581, 1997.
27. USP DI, Drug Information for use by the Health Care Professional- United States Pharmacopeial Convention, Inc. 17th ed., 1997.

28. Wadibia EC, Lucas BD, Hilleman DE, Mooss AN. Economic impact of inappropriate histamine₂- receptor antagonist use. **Clin Ther**, 19:1085, 1997.
29. Wallace JL. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and gastroenteropathy: the second hundred years. **Gastroenterology**, 112:1000, 1997.
30. Wilcox CM, Spenny JG. Stress ulcer prophylaxis in medical patients: who, what, and how much? **Am J Gastroenterol**, 83:1199, 1988.

TABLE 1. The demographic characteristics and main diagnoses of the 229 patients with prescriptions for H₂ antagonists or omeprazole.

Categories	Patients		p
	f	%	
Gender			NS
Male	127	55.5	
Female	102	44.5	
Age			p < 0.05
14-29	44	19.2	
30-49	68	29.7	
50-64	51	22.3	
≥65	66	28.8	
Main diagnoses			NS
Neoplasms	51	22.5	
Diseases of the circulatory system	31	13.6	
Injury, poisoning, etc	22	9.7	
Diseases of the digestive system	24	10.6	
Symptoms and signs	15	6.6	
Diseases of the nervous system	14	6.2	
Diseases of the respiratory system	14	6.2	
Other	56	24.7	
Ward			p < 0.05
Medical	112	48.9	
Surgical	97	42.4	
ICU	20	8.7	

TABLE 2: Dose and daily dosing for antisecretory drugs.

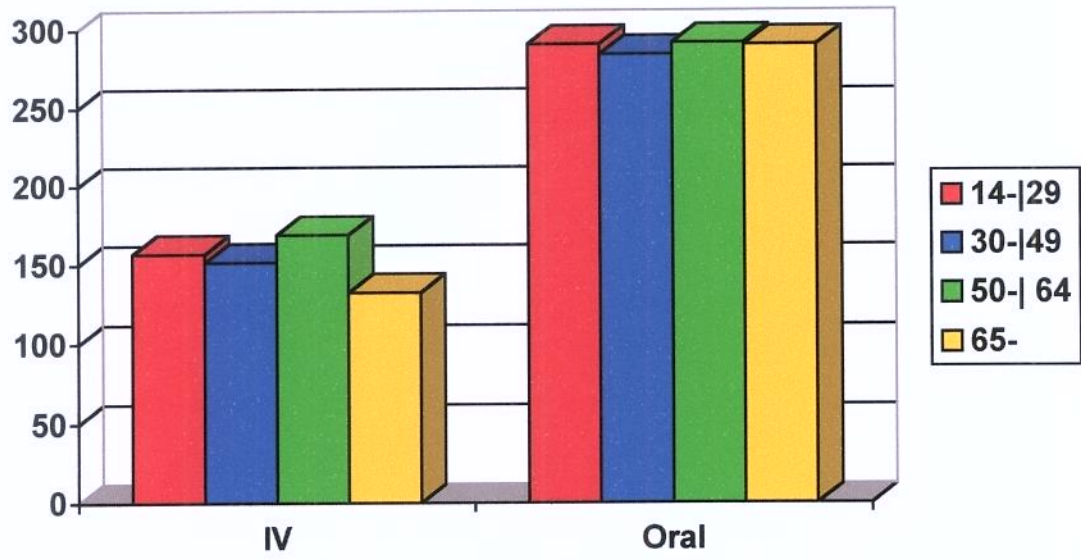
Drug	Route	Dose (mg)	Daily Dosing*				Patients n
			1x	2x	3x	4x	
Ranitidine							
	IV	50	1	16	79	2	98
	IV	150	-	2	2	-	4
	Oral	150	11	59	3	1	74
	Oral	300	19	-	1	-	20
Cimetidine							
	Oral	200	-	-	3	1	4
	IV	300	-	2	9	4	15
	Oral	300	-	1	-	-	1
	Oral	400	2	1	-	-	3
Omeprazole							
	Oral	20	4	-	-	-	4
	IV	40	1	-	-	-	1
	Oral	40	-	1	-	-	1

*One patient had a prescription for 50 mg of ranitidine, six times a day.

TABLE 3. The reasons for antisecretory drug prescriptions according to the ward.

Ward	Reason for prescription								Total
	Resp. failure	NSAID	Shock	SAID	Head trauma	Polytrauma	Gastric diseases	Prophy - laxis	
Surgical	0	14	0	8	5	1	5	13	46
Medical	3	5	0	21	1	0	12	16	58
ICU	9	0	1	1	1	0	0	5	17
Total	12	19	1	30	7	1	17	34	121

FIGURE 1:



LEGEND OF FIGURE 1:

Distribution of the mean daily dose of ranitidine according to age interval.

DISCUSSÃO

Mais da metade dos pacientes internados nos três hospitais no dia do estudo estavam recebendo medicamentos para diminuir a secreção ácida gástrica. A média de 54,8% pacientes com prescrição de um destes fármacos antissecretores é ainda maior que o relatado em outros estudos, como por exemplo o de Carmona et alii [1997] que encontraram 40%. Observamos neste estudo que os pacientes internados em enfermarias cirúrgicas receberam mais prescrições de AH_2 e IBP que os internados nas enfermarias clínicas e sobretudo nas unidades de terapia intensiva, onde é esperado encontrar pacientes com fatores de risco para úlcera gástrica por estresse e por isso estarem com prescrição profilática. Apesar de Carmona et alii [1997], não ter incluído as unidades de terapia intensiva no seu estudo, quando retiramos estes pacientes de nosso estudo observamos que o percentual continua maior que o estudo citado (54.42%).

A frequência de prescrição de AH_2 e de IBP foi maior para os pacientes idosos que para os demais estratos etários e não foi observado ajuste da dose destes medicamentos para estes pacientes com idade maior ou igual à 65 anos.

Os idosos em geral pesam menos, tem menor proporção de água corporal e de massa muscular, e maior proporção de tecido adiposo. Isto faz com que possam ocorrer importantes diferenças na meia vida e no volume de distribuição de muitos medicamentos. A capacidade de metabolização do fígado diminui com o envelhecimento e principalmente em idosos com disfunção hepática primária e secundária. Entre os 40 e 80 anos de idade o fluxo sanguíneo renal pode diminuir 50% e o clearance da creatinina 25%. Devido à perda de massa muscular que ocorre com o envelhecimento. A concentração de creatinina sérica sofre proporcionalmente menor alteração. Esta diminuição progressiva das funções hepática e renal afeta a eliminação de muitos medicamentos. Pode ainda aumentar a

biodisponibilidade de medicamentos sujeitos ao efeito de primeira passagem [Drayer, 1982; Rozenfeld e Pepe, 1992].

Como os AH_2 são metabolizados no fígado e excretados pelos rins, nos pacientes idosos a dose deve ser reduzida, pois o tempo de meia vida destes medicamentos se encontra prolongado. O ajuste da dose para idosos deve ser considerado também na administração de IBP, pois estes medicamentos eliminam-se por metabolismo hepático.

Os prescritores de 49 pacientes (40,5% do total das respostas) apontam o uso de anti-inflamatórios não esteroidais ou corticosteróides como motivo de suas prescrições. O uso rotineiro de medicamentos antissecretores gástricos em pacientes tratados com corticosteróides é questionável. O estudo realizado por Carson et alli [1991], mostrou que a incidência de sangramento gastrointestinal por uso de corticosteróides em pacientes ambulatoriais que apresentavam asma ou dermatites foi muito baixa, sugerindo que a profilaxia com AH_2 seja restrita aos pacientes que apresentam fatores de risco pré-existentes. A incidência de úlcera péptica está estimada em 2% dos pacientes que recebem terapia com esteróides. Esta baixa incidência não justifica a prescrição de medicamentos anti-secretores para todos os pacientes [Castro, 1988; Spiro, 1983].

O dano da mucosa gastrointestinal pelos anti-inflamatórios não esteroidais(AINE) é amplamente documentado. Os AINE produzem dano na mucosa por efeitos irritativos locais e por via sistêmica inibindo da ciclo oxigenase . A incidência de complicações gastrointestinais induzidas por AINE é relativamente baixa, porém o grande número de pacientes expostos aos AINE dá relevância clínica ao problema. Para pacientes que apresentam doenças reumáticas e que também apresentam doença úlcero-péptica os AINEs são preferencialmente contra-indicados. Os AH_2 previnem o dano duodenal, e os IBP os danos gástrico e duodenal, causados pelo o uso de AINE. Considerando o grande uso dos

AINEs , o custo para prescrição de profilaxia para todos os pacientes deve ser bem avaliado. O uso da profilaxia para prevenção de dano gástrico por uso de AINE é principalmente indicado para pacientes que apresentam fatores de risco úlcera. Estes fatores de risco são idade superior a 60 anos, principalmente mulheres idosas, doença gastrintestinal prévia, com hipersecreção ácida gástrica, uso concomitante de corticosteróides, uso de altas doses de AINE, terapia com múltiplos AINEs. Alguns estudos defendem que se evite ao máximo o uso de AINE, quando não há doença articular ou quando a doença articular é inativa e a artrite é branda, especialmente em mulheres idosas [Dijkmans et alii, 1995; Fries et alii, 1991; Graham, 1989; Hawkey, 1990; Hawkey, 1996; Hawkey, 1997; Hawkey, 1998; MacCarthy, 1989; Rosenfeld e Pepe, 1992; Robinson et alii, 1989; Sheiman, 1996; Yeomans, 1998].

Os médicos não se negaram a dar o motivo de suas prescrições de AINE e IBP, mas apenas os prescritores de 121 pacientes foram localizados. Em 28.1% das respostas a razão da prescrição foi a profilaxia de úlcera de estresse em situações clínicas diversas como hospitalização por longo tempo, paciente idoso, imobilidade no leito, estresse psíquico pela internação, protocolo pós-cirúrgico, uso de antibióticos, esquema duplo para HIV, uso prévio de corticosteróide por mais de 10 dias, paciente com acidente vascular cerebral.

As justificativas dadas para a prescrição de fármacos antissecretores sugerem que em alguns casos o conceito de úlcera de estresse foi estendido a situações em que o termo estresse se aplica sem que exista risco de úlcera de estresse como o estresse psíquico por vários motivos.

A patogênese da ulceração por estresse em pacientes críticos envolve a interrupção dos mecanismos usuais de manutenção da integridade da mucosa gástrica. Por outro lado a teoria psicogênica da doença ulcerosa é tão antiga quanto a própria doença [Castro, 1988].

Ainda não foi respondida a questão de como o estado psíquico atua sobre a mucosa gástrica. As evidências científicas são extremamente frágeis e questionáveis, pois em diversos estudos fatores como a presença de *Helicobacter pylori* e de fatores fisiológicos não foram adequadamente controlados e portanto, esses estudos não são conclusivos [Castro, 1988; Levenstein, 1996]. Assim, os antissecretores gástricos precisam ser muito bem indicados: que sejam prescritos quando pacientes críticos apresentarem risco real de úlcera de estresse, e que não sejam prescritos para situações em que não tiveram sua eficácia comprovada pois a participação da hipersecreção ácida gástrica não foi demonstrada.

Um exemplo desta questão é o estudo citado por Castro, 1988 realizado nos EUA, sobre as doenças mais prevalente em controladores de tráfego aéreo, que se caracteriza por ser uma das profissões mais estressantes, revelou que a incidência de úlcera péptica não foi maior que a encontrada na população geral [Castro, 1988].

Estudos que analisaram custo-efetividade da profilaxia de úlcera de estresse, mostraram que o custo é substancial. O custo se mostra minimizado quando há melhor adequação da profilaxia. Os estudos sugerem que a profilaxia deve ser restrita a pacientes críticos e com múltiplos fatores de risco. O custo da profilaxia indiscriminada para todos os pacientes de unidades de terapia intensiva, incluindo aqueles com baixo risco de sangramento por úlcera de estresse, é muito elevado, e não se justifica [Ben-Menachem et alii, 1996; Erstad, 1997; Jensen, 1986; Jönsson, 1994].

Desde que foram introduzidos no mercado os AH_2 obtiveram uma ampla e rápida aceitação, o que levou à proliferação de especialidades farmacêuticas contendo estes compostos. Para garantir a expansão deste mercado, as indústrias investiram na sua

produção e no preparo de informativos para a classe médica sobre os benefícios e aplicações clínicas destes medicamentos [Carmona, 1997].

Os gastos efetuados pela indústria farmacêutica em atividades de promoção são bastante elevados. Muitos estudos mostram que a indústria farmacêutica gasta em média 25% de seu faturamento global em publicidade, isto representa o dobro ou triplo do que se destina à investigação e desenvolvimento de novos fármacos [Barros, 1995; Arnau e Laporte, 1993]. Isto deve ser um sinal de que o objetivo da propaganda deve ser, a ampliação de vendas, influenciando o público em geral e, sobretudo, tentando alterar os hábitos de prescrições dos médicos [Barros, 1995].

Barros[1995], lança uma questão pertinente: “os gastos realizados pela indústria com atividades promocionais são imprescindíveis para gerar os lucros inerentes à lógica de mercado capitalista e assim estariam na realidade promovendo a prescrição e o uso irracional dos medicamentos, ou são indispensáveis para a continuidade e desenvolvimento de novos fármacos?”

Ainda que os médicos neguem a influencia das propagandas de medicamentos sobre as prescrições, existem evidências de que há uma relação direta entre os medicamentos mais anunciados e a frequência de sua prescrição. Em um estudo realizado em Boston, sobre os hábitos de prescrição, 85 médicos foram entrevistados sobre a importância que para eles tinha a publicidade comercial de medicamentos. Para 68% dos entrevistados a influência dos anúncios de medicamentos era mínima, para 28%, moderada, e apenas 3% reconhecia que a importância era grande. Consistentemente com estas respostas, 62% responderam que os artigos científicos eram a principal fonte de informação, 34% que a informação científica era moderadamente importante, e para 1%, a informação científica era minimamente importante. Todavia quando foi perguntado sobre a eficácia de

vasodilatadores cerebrais no tratamento da demência senil, 32% afirmaram que estes eram úteis nesta condição clínica, contrariando a informação veiculada em artigos científicos, mas em harmonia com a propaganda de medicamentos pela indústria [Avorn, 1982].

A propaganda pode exercer influência, pois as técnicas publicitárias, utilizam recursos, baseados na psicologia, onde a imagem e os anúncios não verbais causam maior impacto, ao contrário do formato dos textos médico-científicos, mais formais e sem estímulos desta mesma ordem [Avorn, 1982; Barros, 1995; Chren, 1994].

Alguns estudos recentes mostram que a expectativa dos pacientes influencia a prescrição de fármacos durante a consulta, exercendo pressão sobre o médico [Greenhalgh e Gill, 1997].

O ato de prescrever envolve um complexo acúmulo de decisões. Atuam em conjunto o médico e o paciente na relação médico-paciente influenciadas pelo contexto social, incluindo adversidades, incentivos e desincentivos de todas as partes [Greenhalgh e Gill, 1997].

Concluindo, intervenções educativas mostraram-se necessárias e efetivas na promoção da prescrição racional. Estas medidas, como textos de farmacologia e ou terapêutica, boletins mostrando os problemas locais de prescrição, informações dirigidas, centros de informações de medicamentos, guias terapêuticos, já foi provado que podem contribuir com o objetivo da prescrição racional [Barros, 1995; Barnhart, 1996; Ekedahl, 1995; Foulke e Siepler, 1990; Arnau e Laporte, 1993; Meyer, 1988; Nierenberg et alii, 1992; Rozenfeld e Pepe, 1992; Soumerai e Avorn, 1990; Vries, 1995]. Considera-se importante o ensino aos estudantes do pensamento crítico e racional na prescrição. Este ensino deve ocorrer durante todo o curso médico em todas as especialidades e iniciado na

farmacologia clínica, para assim começar a ocorrer mudanças, com racionalidade na prescrição [Soumerai e Avorn, 1990].

SUMMARY

A cross sectional study was conducted in three general hospitals in state of São Paulo, Brazil: one teaching hospital and two private non profit hospitals. In 1999, age, gender, the diagnosis, concomitant use of NSAIDs or corticosteroids and the prescription of all patients on histamine ₂ receptor antagonists and proton pump inhibitors on the study day were recorded. The indications, as well as the type, dose of these drugs were investigated. The prescribers were asked about the reasons for prescribing these medications. The aim of this study was to evaluate the prescription patterns and evaluates the appropriateness of H₂ blockers and proton pump inhibitors. Among the 418 patients evaluated 229 (54.8%) received H₂ blockers and proton pump inhibitors prescriptions. Among these 229 patients, 55.5% were male and 28.8% were $\geq$ 65 years old. The most common diagnoses were: neoplasms (22.5%); diseases of the circulatory system (13.6%); injury, poisoning and certain other consequences of external causes (9.7%); diseases of the digestive system (10.6%). Ranitidine was the most prescribed drug (83.7%). None of the prescribers refused to give the reason for the prescription, but only in 52.9% of the patients the prescribers were found for interview. The most common justifications were stress ulcer prophylaxis (28.1%); concomitant use of corticosteroids (24.8%); concomitant use of NSAIDs (15.7%); treatment of gastrointestinal diseases (14.0%). Some of the prophylactic indications did not agree with current guidelines. Educative interventions seem to be necessary to promote rational use of these drugs.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ARNAU, J.M. & LAPORTE, J.R. Promoción del uso racional de los medicamentos y preparación de guías farmacológicas. In: LAPORTE, J.R.& TOGNONI, T., ed. - **Principios de epidemiología del medicamento**. 2ªed. Barcelona, Masson,Salvat, 1993. p. 49-66.
2. AVORN, J.; CHEN, M.; HARTLEY, R. - Scientific versus commercial sources of influence on the prescribing behavior of physicians. **Am. J. Med.**,73:4-8,1982.
3. BAKSAAS, I.; LUNDE, P.K.M. - National drug policies: the need for drug utilization studies. **Trends Pharmacol. Sci.**, 7:331-334, 1986.
4. BARNHART, M.R. - Effect of physician education on omeprazole use at small public hospital. **Am. J. Health System Pharm.**,53:1334-36, 1996.
5. BARROS, H.M.T.; ALBUQUERQUE, B.M.; CLAUSELT, N.O.; CORLETA, O.C.; KLINK,C.; ROSSI FILHO, R.I.; VELHO, A.V. - Prescrições de medicamentos em um hospital escola de Porto Alegre. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, 28:238-240,1982.
6. BARROS, J.A.C. - **Propaganda de medicamentos. Atentado a saúde?** São Paulo, Hucitec, SOBRAVIME, 1995. p. 21-69.
7. BEN-MENACHEM, T.; MCCARTHY, B.D.; FOGEL, R.; SCHIFFMAN, R.M.; PATEL, R.V.; ZAROWITZ, B.J.; NERENZ, D.R.; BRESALIER, R.S. -

Prophylaxis for stress-related gastrointestinal hemorrhage: A cost effectiveness analysis. **Crit. Care Med.**, 24:338-345, 1996.

8. BERARDI, R.R.; WELACE, L.S. - Proton-pump inhibitors in acid-related diseases. **Am. J. Health System Pharm.**, 55:2289-98, 1998.

9. BERGMAN, U.; CHRISTENSON, I.; JANSSON, B; WIHOLM, B-E. - Auditing hospital drug utilisation by means of defined daily doses per bed-day, A methodological study. **Eur. J. Clin. Pharmacol.**, 17:183-187, 1980.

10. BRITTON, M.L.; LURVEY, P.L. - Impact of medication profile review on prescribing in a general medicine clinic. **Am. J. Hosp. Pharm.**, 48:265-270, 1991.

11. BROGDEN, R.N.; CARMINE, A.A., HEEL, R.C.; SPEIGHT, T.M.; AVERY, G.S. - Ranitidine: A review of its pharmacology and therapeutic use in peptic ulcer disease and other allied diseases. **Drugs**, 24:267-303, 1982.

12. CAPELLÀ, D. - Descriptive tools and analysis. In: DUKES, M.N.G.(ed) **Drug utilization studies: methods and uses**. Copenhagen, WHO Regional Publications, 1993. p. 55-78.(European Series, 45)

13. CAPELLÀ, D.; LAPORTE, J.R. - Métodos aplicados en estudios descriptivos de utilización de medicamentos. In: LAPORTE, J.R.& TOGNONI, T., ed. -

Principios de epidemiología del medicamento. 2ªed. Barcelona, Masson,Salvat, 1993. p 67-93.

14. CARMONA-SANCHES, R.; SUAZO- BARAHONA J.; GONZÁLES, A.; CARMONA-SÁNCHEZ, L.; USCANGA-DOMÍNGUEZ, L. - Uso y abuso de los bloqueadores de los receptores H2 de la histamina en pacientes hospitalizados. **Rev. Gastroenterol. Méx.**, 62:84-88, 1997.
15. CARSON, F.L.; STROM, B.L.; SCHINNAR, R.; DUFF, A.; SIM, E. - The low risk of upper gastrointestinal bleeding in patients dispensed corticosteroids. **Am. J. Med.**, 91:223-228,1991.
16. CASTRO, L.P. - Úlcera péptica gastroduodenal. In: DANI, R & CASTRO, L.P. **Gastroenterología Clínica.** Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, v. 1, 1988. p. 425-460.
17. CHOO, P.W.; GOLDGERG, J.H.; PLATT, R. - Ranitidine-associated autoimmune hemolytic anemia in a health maintenance organization population. **J. Clin. Epidemiol.**, 47:1175-79, 1994.
18. CHREN, M-M; LANDEFELD, C.S. - Physicians' behavior and their interactions with drug companies. A controlled study of physicians who requested additions to a hospital drug formulary. **JAMA**, 271:684-689, 1994.

19. COCCO, A . E.; COCCO, D.V. - A survey of cimetidine prescribing. **N. Engl. J. Med.**, **304**:1281, 1981.
20. COOK, D.J.; WITT, L.G.; COOK, R.J.; GUYATT, G.H. - Stress ulcer prophylaxis in the critically ill: a meta-analysis. **Am.J.Med.**, **91**:519-527, 1991.
21. DIJKMANS, B.A.C.; JANSSEM, M.; VANDENBROUCKE, J.P.; LAMERS, C.B.H.W. - NSAID-associated upper gastrointestinal damage in patients with rheumatoid arthritis. **Scand. J. Gastroenterol.**, **30**(suppl 212):105-108, 1995.
22. DRAYER, D.E.; ROMANKIEWICZ, J.; LORENZO, B.; REIDENBERG, M.M. - Age and renal clearance of cimetidine. **Clin. Pharmacol. Ther.**, **31**:45-50, 1982.
23. DUKES, M.N.G.- Introduction. In:DUKES, M.N.G.ed. - **Drug utilization studies: methods and uses**. Copenhagen, WHO Regional Publications, 1993. p.1-4. (European Series, 45)
24. EKEDAHN, A.; ANDERSSON, S.I.; HOVELIUS, B.; MÖLSTAD, S.; LIEDHOLM, H.; MELANDER, A. - Drug prescription attitudes and behaviour of general practitioners. Effects of a problem-oriented educational programme. **Eur. J. Clin. Pharmacol.**, **47**:381-387, 1995.

25. ERSTAD, B.L.; CAMANO, J.M.; MILLER, M.J.; WEBBER, A.M.; FORTUNE, J.
- Impacting cost and appropriateness of stress ulcer prophylaxis at a university
medical center. **Crit. Care Med.**, 25:1678-1684, 1997.
26. FRIES, J.F.; WILLIAMS, C.A.; BLOCH, D.A.; MICHEL, B.A. - Nonsteroidal anti-
inflammatory drug-associated gastropathy: Incidence and risk factor models.
Am. J. Med., 91:213-222, 1991.
27. FOULKE, G.E. & SIEPLER, J.- Antiulcer therapy: An exercise in formulary
management. **J. Clin. Gastroenterol.**, 12 (suppl.2):S64-S68, 1990.
28. GEUS, W.P.; LAMERS, B.H. - Prevention of stress ulcer bleeding: A review.
Scand. J. Gastroenterol., 25 (suppl. 178):32-41, 1990.
29. GONZALO-GARIJO, M.A.; REVENGA-ARRANZ, F.; ROVIRA-FARRÉ, I. -
Cutaneous delayed reaction to ranitidine. **Allergy**, 51:659-69, 1996.
30. GRAHAM, D.Y. - Prevention of gastroduodenal injury induced by chronic
nonsteroidal antiinflammatory drug therapy. **Gastroenterology**, 96:675-81,
1989.
31. GREENHALGH, T.; GILL, P. - Pressure to prescribe. Involves a complex interplay
of factors. **BMJ**, 315:1482-1483, 1997.

32. HARDMAN, J.G.; LIMBIRD, L.E.; MOLINOFF, P.B.; RAYMOND, W.R.; GOODMAN-GILMAN, A.- **Goodman & Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics** . Laurence L. Brunton, 1995, p. 899-916.
33. HAWKEY, C.J.- Non-steroidal anti-inflammatory drugs and peptic ulcers. **BMJ**, **300**:278-284, 1990.
34. HAWKEY, C.J. - Non-steroidal anti-inflammatory drug gastropathy: causes and treatment. **Scand. J. Gastroenterol.**, **31**(suppl. 220):124-127, 1996.
35. HAWKEY, C.J. - Progress in prophylaxis against nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated ulcers and erosions. **Am. J. Med.**, **104**: 67-74, 1998.
36. HAWKEY, C.J. - The gastroenterologist's caseload: contribution of the rheumatologist. **Semin. Arthritis Rheum.**, **26** (suppl. 1):11-15, 1997.
37. HOGERZEIL, H.V. - Promoting rational prescribing: an international perspective. **Br. J. Clin. Pharmacol.**, **39**:1-6, 1995.
38. JENSEN, D.M. - Economic and health aspects of peptic ulcer disease and H₂-receptor antagonists. **Am. J. Med.**, **81** (suppl. 4b):42-48, 1986.

39. JÖNSSON, B. Economic evaluation of new medical technology. **Scand. J. Gastroenterol.**, **29** (suppl 201):87-90, 1994.
40. KATZUNG, B.G. **Farmacología básica e clínica**. 5ª ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1994.
41. KLEIMAN, R.L.; ADAIR, C.G.; EPHGRAVE, K.S. - Stress ulcers: current understanding of pathogenesis and prophylaxis. **Drug Intell. Clin. Pharm.**, **22**:452-60, 1988.
42. KLOTZ, U. & KROEMER, K. - The drug interaction potencial of ranitidine: an update. **Pharm. Ther.**, **50**:233-244, 1991.
43. LAPORTE, J.R. & TOGNONI, G. - Estudios de utilización de medicamentos y de farmacovigilancia. In: LAPORTE, J.R. & TOGNONI, T., ed. - **Principios de epidemiología del medicamento**. 2ªed. Barcelona, Masson, Salvat, 1993. p. 1-24.
44. LAPORTE, J.R.; BAKSAAS, I.; LUNDE, P.K.M.- General background. In: DUKES, M.N.G. ed. - **Drug utilization studies: methods and uses**. Copenhagen, WHO Regional Publications, 1993. p. 5-22.(European Series, 45)

45. LAPORTE, J.R.; PORTA, M.; CAPELLÀ, D. Drug utilization studies: a tool for determining the effectiveness of drug use. **Br. J. Clin. Pharmacol.**, 16:301-304, 1983.
46. LEE, D. & BERGMAN, U. - Studies of drug utilization. In: STROM, B.L.ed. - **Pharmacoepidemiology**. 2nd ed. Chichester, John Wiley & Sons, 1994. p. 379-393.
47. LEVENSTEIN, S.; PRANTERA, C.; SCRIBANO, M.L.; VARVO, V.; BERTO, E.; SPINELLA, S. - Psychologic predictors of duodenal ulcer healing. **J. Clin. Gastroenterol.**, 22:84-89, 1996.
48. McCARTHY, D.M. - Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced ulcers: management by tradicional therapies. **Gastroenterology**, 96:662-674, 1989.
49. MEYER, B.R. - Improving medical education in therapeutics. **Ann. Intern. Med.** 108:145-147,1988.
50. NIERENBERG, D.W. & MELMON, K.L. - Introduction to clinical pharmacology. In: MELMON, K.L. et al, ed.- **Melmon and Morrelli's Clinical Pharmacology. Basic Principles in Therapeutics**. 3rd ed. New York, McGraw-Hill, 1992. p. 1-51.

51. PETESR II, M.D. et al - Criteria for stress prophylaxis in intensive-care patients.
Clin. Pharm., 10: 787-791, 1991.

52. PORTA M.; HARTEZMA AG.; TILSON H.H. - The contribution of epidemiology to the study of drug uses and effects. In: HARTZEMA AG.; PORTA M.; TILSON H.H. ed. - **Pharmacoepidemiology. An Introduction**, 3rd ed. Cincinnatti, Harvey Whitney, 1998. p.1-28.

53. PROVENCIO, R.M.- Drug utilization studies. **Rev. Neurol**, 24:397-9, 1996.

54. RANG, H.P.; DALE, M.M.; RITTER, J.M. - **Pharmacology**. 3rd ed. New York, Churchill Livingstone, 1995, p. 385-402.

55. ROBINSON, M.G.; GRIFFIN, J.W.; BOWERS, J.; KOGAN, F.J.; KOGUT, D.G.; LANZA, F.L.; WARNER, C.W. - Effect of ranitidine on gastroduodenal mucosal damage induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. **Dig. Dis. Sci.**, 34:424-428, 1989.

56. ROZENFELD, S.; PEPE V.L.E. - **Guia terapêutico ambulatorial**. Porto Alegre, Artes Médicas, 1992.

57. SCHADE, R.R.; DONALDSON, R.M. - How physicians use cimetidine. A survey of hospitalized patients and published cases. **N. Engl. J. Med.**, 304:1281-1284, 1981.

58. SCHEIMAN, J.M. - NSAIDs, gastrointestinal injury, and cytoprotection. **Gastroenterol. Clin. North Am.**, **25**:279-299, 1996.
59. SKEGG, D.C.G.; DOLL, R. ; PERRY, J. - Use of medicines in general practice. **Br. Med. J.**, 1561-63, 1977.
60. SMYTHE, M.A.; ZAROWITZ, B.J. - Changing perspectives of stress gastritis prophylaxis. **Ann. Pharmacother.**, **28**:1073-85, 1994.
61. SOUMERAI, S.B.; AVORN, J. - Principles of educational outreach ("academic detailing") to improve clinical decision making. **JAMA**, **263**:549-556, 1990.
62. SPIRO, H.M. - Is the steroid ulcer a myth? **N. Engl. J. Med.**, **309**:45-47, 1983.
63. SPITZER, W. O. - Drugs as determinants of health and disease in the population , an orientation to the bridge science of pharmacoepidemiology. **J. Clin. Epidemiol.**, **44**:823-830, 1991.
64. STROM, B.L. - What is Pharmacoepidemiology?. In: STROM, B.L. ed. **Pharmacoepidemiology**. 2nd ed. Chichester, John Wiley, 1994. p 3-13.
65. TODD, P.; NORRIS, P.; HAWK, J.L.M.; DU VIVIER, A.W.P. - Ranitidine-induced photosensitivity. **Clin. Exp. Dermatol.**, **20**:146-148, 1995.

66. TOMSON, Y. ; WESSLING, A.; TOMSON, G. - General practitioners for rational use of drugs, examples from Sweden. **Eur. J. Clin. Pharmacol**, **47**:213-219, 1994.
67. TRYBA, M.; COOK, D. - Current guidelines on stress ulcer prophylaxis. **Drugs**, **54**:581-596, 1997.
68. USP DI, Drug Information for use the Health Care Professional- United States Pharmacopeial Convention, Inc. 17th ed., 1997.
69. VRIES, T.P.G.M.; HENNING, R.H.; HOGERZEIL, H.V.; FRESLE, D.A. - **Guide to good prescribing. A practical manual**. Geneva, World Health Organization, 1995.
70. WADIBIA, E.C.; LUCAS, B.D.; HILLEMANN, D.E.; MOOSS, A.N. - Economic impact of inappropriate histamine₂- receptor antagonist use. **Clin. Ther.**, **19**: 1085-1091, 1997.
71. WILCOX, C.M.; SPENNEY, J.G.- Stress ulcer prophylaxis in medical patients: who, what, and how much? **Am. J. Gastroenterol.**, **83**:1199-1211, 1988.
72. YEOMANS, N.D. - New data on healing of nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated ulcers and erosions. **Am. J. Med.**, **104**:56-61, 1998.

73. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **International Drug Monitoring. The Role of the Hospital.** Geneva, World Health Organization, 1969. (Technical Report Series, 425)
74. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **The selection of essential drugs.** Geneva, World Health Organization, 1977. (Technical Report Series, 615)
75. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **The World Drug Situation.** Geneva, World Health Organization, 1988. 123p.

PROTOCOLO ESTUDO DE UTILIZAÇÃO DE AH2 e IBP

Nº _____

HOSPITAL: [1] [2] [3]

DATA: _____

NOME: _____ ENFERMARIA: [CIR] [CLI] [UTI] _____

LEITO: _____ PRONTUARIO: _____ PROCEDÊNCIA: _____

IDADE: _____ 14 - 29 [] 30 - 49 [] 50 - 64 [] 65 - [] SEXO: FEM [] MAS []

HD: _____ CID: _____

RANITIDINA [] DOSE: 50mg [] 150 mg [] 300 mg [] FREQ.: 4X/DIA [] 3X/DIA [] 2X/DIA [] 1X/DIA [] VIA: EV [] VO []

CIMEFIDINA [] DOSE: 200mg [] 300mg [] 400mg [] 800mg [] FREQ.: 4X/DIA [] 3X/DIA [] 2X/DIA [] 1X/DIA [] VIA: EV [] VO []

FAMOTIDINA [] DOSE: 10mg [] 20 mg [] 40 mg [] FREQ.: 1X/DIA [] 2X/DIA VIA: EV [] VO []

OUTROS ANTAG. H2 NOME _____ DOSE _____ VIA: VO [] EV [] FREQ.: _____

OMEPRAZOL [] DOSE 10 mg [] 20 mg [] 40mg [] VIA: VO [] EV [] FREQ.: _____

LANSOPRASOL [] DOSE 30 mg [] VIA: VO [] FREQ.: _____

OUTROS INIBID. B. PRÓTONS [] NOME _____ DOSE _____ VIA: VO [] EV [] FREQ.: _____

AINE [] NOME _____ DOSE _____ VIA: VO [] EV [] IM [] FREQ.: _____

CORTICOSTERÓIDE [] NOME _____ DOSE _____ VIA: VO [] EV [] FREQ.: _____

JUSTIFICATIVA DA PRESCRIÇÃO :

OUTRAS PRESCRIÇÕES:

	ATC	FÁRMACO	DOSE	FREQ.	VIA	APRESENT.	ADM.? FREQ.
1.							
2.							
3.							

Checado: [] Digitado: [] Ass :

Fsvtp/98.: