

Omeprazol vs. Pantoprazol para profilaxia da úlcera de estresse em pacientes críticos: uma análise clínica e de farmacoeconomia

Omeprazole vs. Pantoprazole for stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a clinical and pharmaco-economic analysis

Omeprazol vs. Pantoprazol para la profilaxis de la úlcera por estrés en pacientes críticos: un análisis clínico y de farmacoeconomía

Recebido: 18/09/2024 | Revisado: 29/09/2024 | Aceitado: 30/09/2024 | Publicado: 02/10/2024

Mateus Augusto Barbosa de Negreiros Costa Lima

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4155-1194>

Real Hospital Portugues de Pernambuco, Brasil

E-mail: mateus.costa0011@gmail.com

Mario Diego Teles Correia

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2875-8011>

Real Hospital Portugues de Pernambuco, Brasil

E-mail: mariodiegotc@yahoo.com.br

Natalya Maia de Souza Vicente

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0594-736X>

Real Hospital Portugues de Pernambuco, Brasil

E-mail: natalyamaias@gmail.com

Resumo

Objetivo: Comparar o uso do Omeprazol e Pantoprazol no contexto da profilaxia da lesão aguda de mucosa gástrica sob a perspectiva de desfechos clínicos e de farmacoeconomia no cenário da medicina intensiva no Brasil. **Método:** Foi conduzido um estudo de coorte retrospectivo e de farmacoeconomia nas Unidades de Terapia Intensiva (UTI) de um hospital de alta complexidade na região Nordeste do Brasil, sendo usado como referência os anos de 2021 e 2022. O principal desfecho avaliado foi incidência de hemorragia digestiva alta (HDA). Os desfechos secundários foram o tempo de internamento, mortalidade em 90 dias em UTI e incidência de eventos adversos relacionados a supressão ácida: pneumonia associada à ventilação mecânica (PAVM) e infecção por *Clostridium difficile* (ICD). Ademais, realizou-se um estudo de farmacoeconomia por meio da análise de custo-minimização. **Resultados:** Não houve diferenças significativas na incidência de HDA entre os grupos (2,6% vs. 3,8%, p-valor = 0,999), assim como na incidência de PAVM (15,4% vs. 20,5%, p-valor = 0,999), ICD (2,6% vs. 1,3%, p-valor = 0,989), tempo de internamento em UTI (p-valor = 0,519) e mortalidade em 90 dias em UTI (30,8% vs. 24,4%, p-valor = 0,370). Entretanto, o Omeprazol mostrou-se menos dispendioso que o Pantoprazol, tanto durante o período do estudo (Cost save – min/máx: \$13351,15/\$16398,45) quanto em projeções atuais (Cost save – min/máx: \$17119,02/\$21257,68). **Conclusão:** Nosso estudo demonstra a mesma segurança e eficácia entre o omeprazol e o pantoprazol para profilaxia de LAMG. Considerando os menores custos atrelados, propomos a adoção do omeprazol como medicamento de escolha nesse contexto.

Palavras-chave: Unidades de Terapia Intensiva; Hemorragia gastrointestinal; Inibidores da bomba de prótons; Análise de minimização de custo.

Abstract

Objective: To compare the use of Omeprazole and Pantoprazole in the context of prophylaxis of acute gastric mucosal injury from the perspective of clinical outcomes and pharmaco-economics in the intensive care setting in Brazil. **Method:** A retrospective cohort and pharmaco-economic study was conducted in the Intensive Care Units (ICU) of a high-complexity hospital in the Northeast region of Brazil, using the years 2021 and 2022 as the reference period. The primary outcome assessed was the incidence of upper gastrointestinal bleeding (UGIB). Secondary outcomes included ICU length of stay, 90-day mortality in the ICU, and incidence of adverse events related to acid suppression: ventilator-associated pneumonia (VAP) and *Clostridium difficile* infection (CDI). Additionally, a pharmaco-economic study was performed using a cost-minimization analysis. **Results:** There were no significant differences in the incidence of UGIB between the groups (2.6% vs. 3.8%, p-value = 0.999), nor in the incidence of VAP (15.4% vs. 20.5%, p-value = 0.999), CDI (2.6% vs. 1.3%, p-value = 0.989), ICU length of stay (p-value = 0.519), and 90-day ICU mortality (30.8% vs. 24.4%, p-value = 0.370). However, Omeprazole was found to be less costly than

Pantoprazole, both during the study period (Cost savings – min/max: \$13,351.15/\$16,398.45) and in current projections (Cost savings – min/max: \$17,119.02/\$21,257.68). Conclusion: Our study demonstrates that Omeprazole and Pantoprazole have similar safety and efficacy profiles for the prophylaxis of acute gastric mucosal injury. Considering the lower associated costs, we propose adopting Omeprazole as the preferred medication in this context.

Keywords: Intensive Care Units; Gastrointestinal bleeding; Proton pump inhibitors; Cost-minimization analysis.

Resumen

Objetivo: Comparar el uso de Omeprazol y Pantoprazol en el contexto de la profilaxis de la lesión aguda de la mucosa gástrica desde la perspectiva de los desenlaces clínicos y la farmacoeconomía en el ámbito de la medicina intensiva en Brasil. **Método:** Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo y de farmacoeconomía en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) de un hospital de alta complejidad en la región Nordeste de Brasil, tomando como referencia los años 2021 y 2022. El principal desenlace evaluado fue la incidencia de hemorragia digestiva alta (HDA). Los desenlaces secundarios fueron el tiempo de internación, mortalidad a los 90 días en UCI y la incidencia de eventos adversos relacionados con la supresión ácida: neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAV) e infección por *Clostridium difficile* (ICD). Además, se realizó un estudio de farmacoeconomía mediante el análisis de minimización de costos. **Resultados:** No hubo diferencias significativas en la incidencia de HDA entre los grupos (2,6% vs. 3,8%, valor $p = 0,999$), así como en la incidencia de NAV (15,4% vs. 20,5%, valor $p = 0,999$), ICD (2,6% vs. 1,3%, valor $p = 0,989$), tiempo de internación en UCI (valor $p = 0,519$) y mortalidad a los 90 días en UCI (30,8% vs. 24,4%, valor $p = 0,370$). Sin embargo, el Omeprazol resultó ser menos costoso que el Pantoprazol, tanto durante el período del estudio (Ahorro de costo – mín/máx: \$13351,15/\$16398,45) como en proyecciones actuales (Ahorro de costo – mín/máx: \$17119,02/\$21257,68). **Conclusión:** Nuestro estudio demuestra la misma seguridad y eficacia entre el omeprazol y el pantoprazol para la profilaxis de la LAMG. Considerando los menores costos asociados, proponemos la adopción del omeprazol como el medicamento de elección en este contexto.

Palabras clave: Unidades de Cuidados Intensivos; Hemorragia gastrointestinal; Inhibidores de la bomba de protones; Análisis de minimización de costos.

1. Introdução

Pacientes internados em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) apresentam risco importante de sangramento gastrointestinal com repercussão clínica e comprometimento hemodinâmico em decorrência da fisiopatologia da doença crítica aguda (Krag et al, 2018). Desta forma, a incidência de lesão aguda de mucosa gástrica (LAMG), definida como uma erosão na região gastroduodenal secundária à isquemia por perda da homeostase gástrica pela doença crítica (MacLaren, 2002), varia de acordo com seu tipo: LAMG com sangue oculto (15 – 50%), LAMG com exteriorização de sangramento (1,5 – 8,5%) e LAMG com sangramento com repercussão hemodinâmica (1 – 3%) (Saeed, Bass & Chaisson, 2022). Em decorrência da possibilidade de acontecimento desses eventos e de suas consequências clínicas: hipotensão, transfusão sanguínea e intervenções cirúrgicas (Reynolds & MacLaren, 2019), aproximadamente 81% dos enfermos internados em UTI, têm em sua prescrição algum antiulceroso para a profilaxia da úlcera de estresse (PUE) (van Diepen et al, 2022).

A utilização de antiulcerosos para a profilaxia de LAMG encontra respaldo em evidências recentes, consolidando-se como uma prática bem estabelecida (Finkenstedt, Berger & Joannidis, 2020; Marker et al, 2019), porém ainda se discute qual classe de medicamentos apresenta melhor benefício quando utilizado nesse contexto clínico (Zhou et al, 2019). Atualmente sugere-se que os inibidores da bomba de prótons (IBPs) apresentam maior efetividade na profilaxia quando comparados aos antagonistas de receptores histaminérgicos (H₂), quando avaliado o desfecho de sangramento gastrointestinal (Alshamsi et al, 2016). Em contrapartida, os medicamentos anti-histamínicos apresentaram menor incidência de eventos adversos relacionados a supressão ácida, como por exemplo pneumonia associada à ventilação mecânica (PAVM) e infecção por *Clostridium difficile* além de melhores desfechos econômicos em comparação com os IBPs (Hammond, Kathe & Martin, 2017).

Considerando que os IBPs parecem ser mais efetivos na prevenção de úlceras de estresse (Alshamsi et al, 2016), ainda há pouca discussão sobre qual dos representantes dessa classe de medicamentos apresenta melhores desfechos clínicos com menores dispêndios no contexto da profilaxia da úlcera de estresse nos cuidados intensivos. Sabe-se que em outras condições clínicas gastrointestinais não há superioridade terapêutica entre os supressores ácidos benzimidazólicos (Javed et al, 2020),

entretanto, os dados das despesas atreladas ao uso do Omeprazol nas diversas gastropatias quando comparado aos outros IBPs ainda são escassos no cenário brasileiro.

O objetivo do presente estudo é comparar o uso do Omeprazol e Pantoprazol no contexto da profilaxia da lesão aguda de mucosa gástrica sob a perspectiva de desfechos clínicos e de farmacoeconomia no cenário da medicina intensiva no Brasil.

2. Metodologia

Desenho do estudo

A metodologia científica é importante para que os estudos possam ter reprodutibilidade (Pereira et al., 2018). Nesse contexto, foi realizado um estudo quantitativo com apoio da estatística de coorte, análise estatística e análise econômica (Vieira, 2021; Shitsuka et al, 2016) com os dados relativos ao biênio 2021/2022 nas Unidades de Terapia Intensiva adultas de um hospital de alta complexidade localizado na região nordeste do Brasil o qual dispõe de 130 leitos desta unidade de internamento.

População

Foram elegíveis para o estudo todos os pacientes internados em qualquer unidade de terapia intensiva adulta por mais de 48h com algum dos inibidores da bomba de prótons de interesse presentes em prescrição. Foram incluídos aqueles enfermos que atendiam as indicações clínicas formais para profilaxia de LAMG conforme a estratificação do “Gastrointestinal bleeding prophylaxis for critically ill patients: a clinical practice guideline” (Ye et al, 2022), por ser o conjunto de evidências mais atual e robusta acerca da desta temática. Excluíram-se aqueles que faziam uso prévio de qualquer inibidor da bomba de prótons, que não atendiam as indicações formais para uso da profilaxia LAMG, que em algum momento do internamento necessitaram de doses acima de 40 mg/dia de Omeprazol ou Pantoprazol ou que utilizaram mais de um antiulceroso no período de internamento (Figura 1).

Amostra e coleta de dados

Inicialmente os pacientes foram avaliados com o auxílio do software Business Intelligence (BI®), excluindo nessa primeira análise qualquer paciente com doses de Pantoprazol/Omeprazol acima de 40 mg ou em uso desses medicamentos por via enteral.

O cálculo amostral foi realizado com base em estudos prévios através da seguinte fórmula, considerando $\alpha = 0,10$ e $\beta = 0,20$ (Krag et al, 2018; Kaviani et al, 2003):

$$n = \frac{[Z\alpha \sqrt{P(1-P)\left(\frac{1}{q1} + \frac{1}{q2}\right)} + Z\beta \sqrt{P1(1-P1)\left(\frac{1}{q1}\right) + P2(1-P2)\left(\frac{1}{q2}\right)}]^2}{(P1 - P2)^2}$$

Sendo:

q1 = proporção de sujeitos do grupo 1;

q2 = proporção de sujeitos do grupo 2;

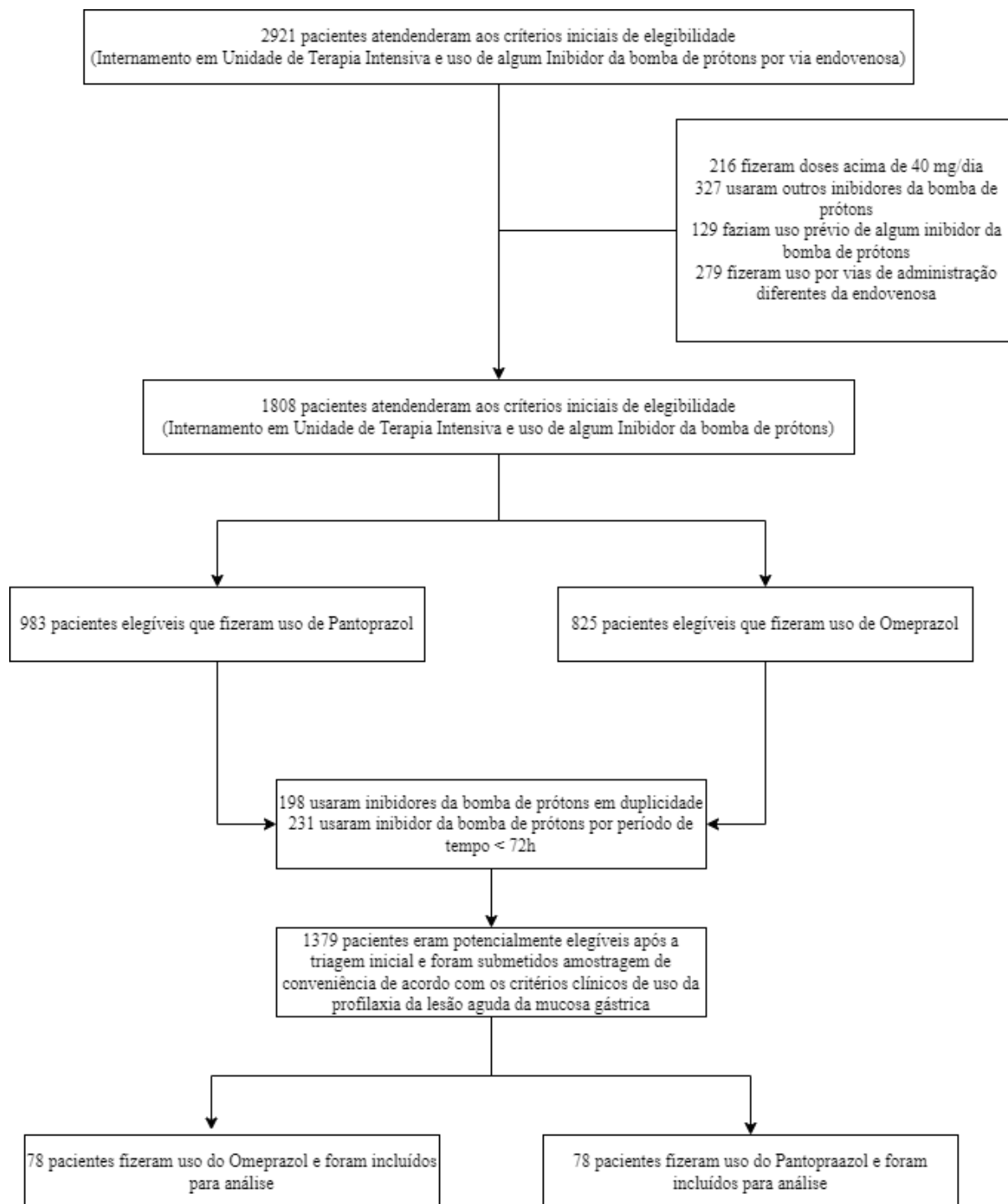
n = número total de sujeitos

$P = q1P1 + q2P2$

Desta forma, procedeu-se então a triagem clínica em concordância com os critérios de elegibilidade na qual 156 pacientes contemplaram a amostra, sendo eles segregados em dois grupos na proporção 1:1. O grupo 1 foi constituído pelos pacientes que fizeram uso de Omeprazol frasco-ampola endovenoso 40 mg/dia e o grupo dois pelos pacientes que fizeram uso

de Pantoprazol frasco-ampola endovenoso 40 mg/dia. Os dados sociodemográficos e clínicos foram coletados através de prontuário eletrônico por meio do software Soul MV® desde o internamento até a alta dos pacientes e os dados de custos mensurados usando como referência os valores de alíquota mínima (0%) e máxima (20%) da tabela CMED referente aos anos de 2021 e 2022 (Figura 1)

Figura 1 - Fluxograma de inclusão de pacientes.



Fonte: Autoria própria (2024).

Desfechos

O desfecho principal avaliado foi a incidência de hemorragia digestiva alta em ambos os grupos estudados. Em relação aos desfechos secundários, avaliou-se a incidência dos principais eventos clínicos adversos relacionados ao uso de inibidores da bomba de prótons descritos na literatura atual: PAVM e infecção por *Clostridium difficile*. Os critérios diagnósticos utilizados para avaliação dos desfechos estão listados na Tabela 1. O desfecho econômico mensurado foi o custo atrelado às terapias, sendo este avaliado pela análise de custo-minimização.

Tabela 1 - Critérios diagnósticos para avaliação dos desfechos clínicos.

Hemorragia digestiva alta (Young et al, 2019)

Melena, hematêmese, sangramento pela sonda nasogástrica e presença de úlcera ativa em endoscopia digestiva alta e;
Queda da pressão arterial sistólica ou diastólica em 20 mmHg ou mais, necessidade de vasopressor para manutenção dos níveis pressóricos ou queda da hemoglobina em pelo menos 2 dg/L.

Pneumonia associada à ventilação mecânica (Li et al, 2022)

Assistência de ventilação mecânica por no mínimo 48h e;
Presença de infiltrado/opacidade, consolidação e/ou cavitação e;
Febre (> 38°C) ou leucopenia (< 4000 cel/mm³)/leucocitose (> 12000 cel/mm³).

Infecção por *Clostridium difficile* (Bagdasarian, Rao & Malani, 2015)

Coprocultura com presença de *Clostridium difficile* ou:
Pesquisa para *Clostridium difficile* com toxinas positivas ou;
Pesquisa para *Clostridium difficile* com antígeno glutamato desidrogenase (GDH) positivo.

Fonte: Autoria própria (2024).

Análise estatística

As variáveis quantitativas foram expressas através de média e desvio padrão enquanto para as variáveis qualitativas utilizou-se proporções para sua expressão. Quanto à análise nas variáveis qualitativas foi aplicado o teste Qui-Quadrado de Pearson ou Exato de Fisher, quando necessário. Para as variáveis quantitativas, primeiramente foi testada a normalidade dos dados pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Nas situações em que a normalidade não foi rejeitada, o teste t-Student foi utilizado e os dados expressos através da média e do desvio padrão, caso contrário utilizou-se o teste não paramétrico de Mann-Whitney e os dados expressos por meio da mediana e o intervalo interquartil para a comparação dos grupos. O nível de significância assumido foi de 5%. As análises estatísticas foram realizadas no software SPSS – Statistical Package for Social Sciences, versão 21.0 (IBM, Armonk, NY).

Análise econômica

A análise econômica foi realizada através de um estudo de custo-minimização, o qual se fundamenta na diferença de custos entre duas ou mais tecnologias de saúde, quando os efeitos clínicos destas são considerados similares (Ribeiro et al, 2016). Considerou-se para fins de análise, os custos diretos atrelados ao medicamento, ou seja, apenas o item de prescrição. Dessa forma, para a estimativa de preço dos medicamentos de interesse, os valores descritos na tabela CMED foram utilizados

como referência. Utilizou-se as alíquotas de 0% e 20% para determinação dos valores mínimo e máximo. Para reduzir possíveis vieses, foi realizada a média dos valores cotados em um período de 12 meses de 2021 e 2022 para ambos os medicamentos. Como base para os cálculos de custo do Omeprazol e do Pantoprazol, foram adotados os valores mínimos (US\$ 7,19 e US\$ 20,23) e máximo (US\$ 9,28 e US\$ 25,29) respectivamente, levando em consideração a cotação do dólar de US\$ 1,00 = R\$ 4,96.

Considerações éticas

O presente estudo foi avaliado pelo Comitê de Ética da instituição na qual se realizou a pesquisa, sendo aprovado para execução através do CAAE nº: 66431623.9.0000.9030.

3. Resultados

Características gerais dos grupos Omeprazol e Pantoprazol

Foram analisados 156 pacientes, divididos em dois grupos distintos os quais receberam diferentes propostas medicamentosas para profilaxia da úlcera de estresse. No grupo dos pacientes submetidos à profilaxia de LAMG com Omeprazol (n 78), observou-se uma prevalência de pacientes do sexo masculino (60,3%), com faixa etária média em anos de $58,65 \pm 16,56$ e como principal motivo de admissão em unidade de terapia intensiva emergências clínicas (41,0%) (Tabela 2). Em relação aos pacientes que utilizaram o Pantoprazol na profilaxia da úlcera de estresse (n 78), a prevalência também foi de indivíduos do sexo masculino (69,2%), com idade média de $62,56 \pm 15,59$ anos, sendo os principais motivos de admissão em UTIs as emergências clínicas e cirurgias eletivas (24%) (Tabela 2). Em ambos os grupos, houve prevalência de risco altíssimo para desenvolvimento de LAMG (Omeprazol – 69,2% e Pantoprazol – 57,7%), tendo como principal fator de risco a associado a ventilação mecânica em nutrição enteral (Omeprazol – 65,4% e Pantoprazol – 53,8%).

Tabela 2 - Descrição do perfil dos pacientes que fizeram uso do Omeprazol para profilaxia da lesão aguda de mucosa gástrica.

Variáveis	Omeprazol	Pantoprazol
Sexo¹		
Masculino	47 (60,3%)	54 (69,2%)
Feminino	31 (39,7%)	24 (30,8%)
Idade	$58,65 \pm 16,56$	$62,56 \pm 15,59$
Comorbidades		
Cardiovascular	50 (64,1%)	62 (79,5%)
Respiratório	9 (11,5%)	6 (7,7%)
Renal	21 (26,9%)	18 (23,1%)
Hepático	23 (29,5%)	5 (6,4%)
Imunossuprimido	2 (2,6%)	1 (1,3%)
Endócrino	25 (32,1%)	23 (29,5%)
Neoplasias	9 (11,5%)	8 (10,3%)
Outros	52 (66,7%)	53 (67,9%)
Charlson comorbidity index	$4,12 \pm 2,53$	$3,69 \pm 2,59$
Motivo da admissão²		
Emergência	32 (41,0%)	24 (30,8%)
Cirurgia eletiva	28 (35,9%)	24 (30,8%)

<i>Cirurgia de urgência</i>	2 (2,6%)	8 (10,3%)
<i>Transferência</i>	16 (20,5%)	22 (28,2%)
SOFA	7,36 ± 3,24	6,65 ± 3,52
SAPS III	55,3 ± 21,51	56,97 ± 19,84
Estratificação do risco		
<i>Altíssimo risco (8 - 10%)</i>	54 (69,2%)	45 (57,7%)
<i>Alto risco (4 - 8%)</i>	24 (30,8%)	33 (42,3%)
Fatores de risco		
<i>Ventilação mecânica sem nutrição enteral</i>	51 (65,4%)	42 (53,8%)
<i>Doença hepática crônica</i>	9 (11,5%)	3 (3,8%)
<i>Coagulopatias</i>	29 (37,2%)	22 (28,2%)
<i>Ventilação mecânica com nutrição enteral</i>	10 (12,8%)	15 (19,2%)
<i>Injúria renal aguda¹</i>	31 (39,7%)	25 (32,1%)
<i>Sepse¹</i>	31 (39,7%)	41 (52,6%)
<i>Choque</i>	42 (53,8%)	36 (46,2%)

¹Considerados como fatores de risco para lesão aguda de mucosa gástrica, apenas se outros dos fatores de risco acima estiverem também presentes. Fonte: Autoria própria (2024).

Diferenças entre os grupos Omeprazol e Pantoprazol

Comparando ambos os grupos que receberem estratégias diferentes para profilaxia da úlcera de estresse pode-se perceber que em termos de prevenção de sangramento gastrointestinal, não houve diferenças significativas (Tabela 3). A incidência de hemorragia digestiva alta foi semelhante nos pacientes que receberam o Omeprazol para profilaxia, assim como naqueles que receberam Pantoprazol (2,6% vs. 3,8%). Em relação a avaliação dos eventos adversos agudos mais comuns associados ao uso de antiulcerosos, não houve diferenças significativas na incidência dessas condições em qualquer um dos grupos: pneumonia associada à ventilação mecânica (15,4% vs. 20,5%) e Infecção por *Clostridium difficile* (2,6% vs. 1,3%). Considerando a mortalidade na UTI em até 90 dias a incidência também foi equivalente em ambos os grupos (30,8% vs. 24,4%).

Tabela 3 - Análise comparativa entres os diferentes grupos que fizeram uso de Omeprazol e Pantoprazol para profilaxia da lesão aguda de mucosa gástrica considerando os desfechos primários e secundários.

Variável	Omeprazol (N 78)	Pantoprazol (N 78)	P-valor
Desfecho primário			
<i>Hemorragia digestiva alta</i>	2 (2,6%)	3 (3,8%)	0,999 ²
Desfechos secundários			
<i>Pneumonia associada à ventilação mecânica</i>	12 (15,4%)	16 (20,5%)	0,404 ¹
<i>Infecção por <i>Clostridium difficile</i></i>	2 (2,6%)	1 (1,3%)	0,989 ²
<i>Mortalidade na UTI em até 90 dias</i>	24 (30,8%)	19 (24,4%)	0,370 ¹
<i>Dias de tratamento</i>	9,0 (6 – 16)	10,5 (6 – 19)	0,282 ⁴
<i>Tempo de internamento</i>	13,0 (7,8 – 23)	12,0 (6,8 – 19)	0,519 ⁴

¹p-valor do teste de Qui-Quadrado de Pearson

²p-valor do teste Exato de Fisher

³p-valor do teste de t-Student

⁴p-valor do teste de Mann-Whitney

Em relação aos custos, foi realizada uma análise de custo-minimização, onde no biênio 2021/22 pode-se observar que o uso do Omeprazol é menos oneroso para economia hospitalar quando comparado ao Pantoprazol, com uma diferença significativa nos custos totais entre os grupos de pacientes, sendo os custos mínimos de US\$ 7.368,26 e máximo de US\$ 9.502,97 para o omeprazol e US\$ 20.719,40 e US\$ 25.901,42 para o pantoprazol, respectivamente. Ainda se observou que uma economia nos custos unitários mínimos (US\$ 13,04) e máximos (US\$ 16,01) quando comparadas ambas as terapias (Tabela 4). Ademais a variação de custos estimada, considerando os valores mínimo e máximo foi entre 173% a 181% (Figura 2).

Tabela 4 - Comparação de custos (US\$) entre os tratamentos propostos.

Ano	Custos (US\$)	Pantoprazol (n = 78)	Omeprazol (n = 78)	Economia
2021/2022 ¹	Mínimo (Unitário)	20,23	7,19	13,04
	Mínimo (Total)	20719,40	7368,25	13351,15
	Máximo (Unitário)	25,29	9,28	16,01
	Máximo (Total)	25901,42	9502,97	16398,45
2024 ²	Mínimo (Unitário)	25,95	9,23	16,72
	Mínimo (Total)	26568,31	9449,29	17119,02
	Máximo (Unitário)	32,64	11,90	20,74
	Máximo (Total)	33422,45	12184,77	21257,68

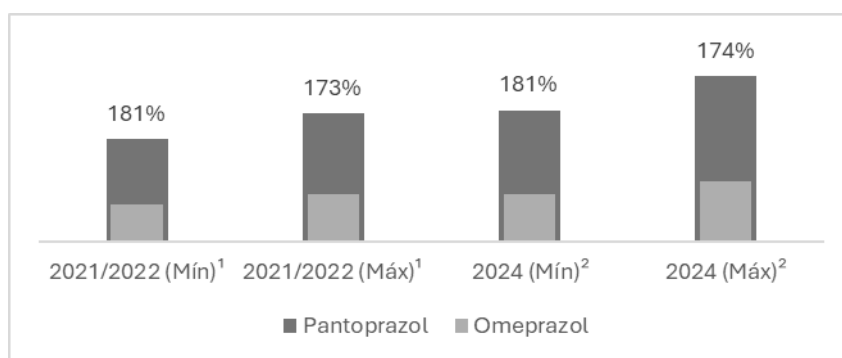
¹Valores mínimos calculados com base na alíquota mínima (0%) e valores máximo com base na alíquota máxima (20%).

²Valores mínimos calculados com base na alíquota mínima (0%) e valores máximo com base na alíquota máxima (20,5%).

Fonte: Autoria própria (2024).

Ao avaliar a superioridade econômica do Omeprazol em relação ao Pantoprazol no mesmo contexto clínico, destaca-se que, no cenário econômico atual, há a possibilidade de uma redução significativa nas despesas com saúde ao optar pelo Omeprazol em substituição ao Pantoprazol. Essa redução reflete tanto nos custos totais, correspondendo a uma margem econômica de US\$17119,02 a US\$ 21.257,68 (Tabela 4) quanto nos custos por paciente (US\$ 16,72 a US\$ 20,74) com uma estimativa de variação de custos entre 174% a 181% (Figura 2).

Figura 2 - Variação percentual de custos dos tratamentos realizados.



Fonte: Autoria própria (2024).

4. Discussão

Nosso estudo demonstra a viabilidade e segurança do uso do Omeprazol como antiulceroso de escolha na profilaxia de LAMG em pacientes críticos. Os resultados sugerem não haver superioridade terapêutica na avaliação dos desfechos clínicos de hemorragia digestiva alta, PAVM, infecção por Clostridium, tempo de internamento em UTI, tempo de tratamento

e mortalidade na UTI em 90 dias quando comparado com o Pantoprazol, porém ratifica haver superioridade em redução de dispêndios através da análise de custo-minimização. Um fato importante a se destacar é que o grupo de pacientes que utilizou Omeprazol como PUE, apresentou SOFA score mais elevado, reforçando a equivalência clínica frente ao Pantoprazol, visto que mesmo sendo utilizado em pacientes mais graves, houve similaridade nos resultados avaliados intergrupos.

Neste contexto, alguns estudos discutem diferentes classes de supressores ácidos para prevenção de úlcera de estresse na medicina intensiva (Pereira et al, 2022; Alhazzani et al, 2013), bem como estudos comparativos entre medicamentos supressores da secreção ácida e placebo no mesmo cenário clínico (Barbateskovic t al, 2019) porém as evidências comparando representantes da mesma classe farmacológicas, nesse contexto, são escassas. Por ser um estudo pioneiro na avaliação de desfechos clínicos e de análise farmacoeconômica com comparação entre os IBPs mais prescritos no cenário brasileiro para fins de prevenção de sangramento gastrointestinal em pacientes de UTI (Huang et al, 2018; Barletta et al, 2016) é de suma importância discussões sobre tecnologias de saúde que apresentem efetividade terapêutica similares porém ao menor custo possível, principalmente considerando os gastos atrelados ao Sistema Único de Saúde (SUS) que no biênio 2021/2022 extrapolaram US\$ 15 bilhões (Oliveira et al, 2022) e ao modelos de assistência em saúde prestados e custeio pela saúde suplementar na esfera terciária de cuidado (Brasil, 2024).

Apesar das evidências limitadas equiparando IBPs na PUE, nossos resultados se assemelham com os obtidos em um ensaio clínico randomizado (ECR) o qual não encontrou superioridade terapêutica entre os benzimidazólicos estudados em pacientes acometidos por esofagite erosiva (Andrade et al, 2023). Ademais, também são condizentes com àqueles apresentados por uma revisão sistemática com meta-análise, onde analisou-se diferentes ECRs sob o cenário de diferentes inibidores da bomba de prótons em diferentes doses e vias de administração para o tratamento de úlcera péptica ativa e não houve diferença dos desfechos avaliados entre os grupos, tanto para sangramento gastrointestinal, quanto para eventos adversos comumente associados ao uso de IBPs: PAVM e infecção por *Clostridium difficile* (Laine, et al 2023) , bem como por um consenso fundamentado por meio de análise crítica da literatura e estudo de meta-análise, o qual não faz recomendações a respeito de um IBP de escolha para o manejo do sangramento gastrointestinal sob a ótica de superioridade terapêutica (Neumann et al, 2013; Stanley & Laine, 2019).

No que diz respeito à farmacoeconomia, nossos resultados quando equiparados aos estudos mais recentes de mesmo escopo, surgem como uma das primeiras evidências dentro do cenário brasileiro. Em estudos envolvendo outras condições da gastroenterologia, o Omeprazol já tem se mostrado como o supressor ácido, da classe dos inibidores da bomba de prótons, de melhor perfil econômico, quando ponderado como desfecho a efetividade do tratamento nas respectivas gastropatias, no panorama nacional (van Hout et al, 2003). Considerando os dados da literatura internacional, há uma divergência em relação aos resultados apresentados em nosso estudo. Tal fenômeno pode se explicar tanto em relação ao tipo de estudo de custo escolhido como método de análise econômica (Sukengtyas, Andayani & Budiarti, 2017), quanto pela variação de preço dos produtos farmacêuticos no mercado global (Zhang et al, 2019; Wang et al, 2022). Outro fato que corrobora fortemente para divergência nos resultados farmacoeconômicos é a variabilidade do cenário clínico dos estudos.

Várias limitações devem ser discutidas em nosso estudo. Uma das principais dessas limitações é a natureza metodológica do estudo, visto que se trata de um desenho retrospectivo, no qual os dados obtidos e analisados são advindos inteiramente de registro de prontuário, podendo assim favorecer a introdução de vieses em decorrência da qualidade de preenchimento desses documentos eletrônicos. No entanto, a fim de tratar esses eventuais infortúnios, os dados coletados foram revisados pelos autores em momentos distintos e de forma independente. Outro ponto importante a ser discutido é a possibilidade de interferência de confundimentos residuais no efeito da análise estatística, podendo assim interferir na representatividade dos resultados. Para isso, os dados coletados foram analisados e tratados por um profissional estatístico

habilitado e independente, utilizando o software SPSS – Statistical Package for Social Sciences, versão 21.0. Uma última discussão, porém, não menos importante, é que um dos nossos anos de inclusão do estudo aconteceu durante a pandemia, o que pode ter sido influenciado a proporção de admissões por cirurgias eletivas, contudo parece não ter tido interferências significativas na avaliação dos desfechos estudados.

5. Conclusão e Sugestões

Nossos achados sugerem que o uso do Omeprazol, em pacientes críticos internados em unidades de terapia intensiva que tenham indicação de profilaxia de lesão aguda de mucosa gástrica não é inferior tampouco superior ao uso do Pantoprazol nesse cenário clínico em relação ao desfecho de prevenção de hemorragia digestiva alta e incidência de PAVM e infecção por *C. difficile*, porém apresentou menores custos atrelados à terapia quando comparado ao seu congêner. Contudo é necessário o desenvolvimento de mais pesquisas envolvendo o mesmo escopo clínico, estudos de não-inferioridade e ensaios clínicos randomizados para investigar melhor a efetividade entre as terapias, além de estudos de custo-efetividade para averiguação mais ampla de desfechos econômicos no cenário brasileiro.

Agradecimentos

O suporte para o desenvolvimento desse estudo foi fornecido pelo Dr. Alan Lucena, gerente farmacêutico do Real Hospital Português e pela equipe de farmácia clínica deste serviço. O suporte para a análise estatística e delimitações éticas foi fornecido pelo Instituto de Ensino e Pesquisa Alberto Ferreira da Costa, através da Dr. Camila Sarteschi e Srt^a Vitória Carolina.

Conflito de Interesse

Os autores declaram que não houveram conflitos de interesse.

Referências

- Alhazzani, W., Alenezi, F., Jaeschke, R. Z., Moayyedi, P., & Cook, D. J. (2013). Proton pump inhibitors versus histamine 2 receptor antagonists for stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Critical care medicine*, 41(3), 693-705.
- Alshamsi, F., Belley-Cote, E., Cook, D., Almenawer, S. A., Alqahtani, Z., Perri, D. et al. (2016). Efficacy and safety of proton pump inhibitors for stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Critical Care*, 20, 1-12.
- Andrade, M. V., Marinho, C., Nunes, L., & Colares, F. (2024). Price setting in the Brazilian private health insurance sector. *International Journal of Health Economics and Management*, 24(1), 57-80.
- Bagdasarian, N., Rao, K., & Malani, P. N. (2015). Diagnosis and treatment of *Clostridium difficile* in adults: a systematic review. *Jama*, 313(4), 398-408.
- Barbateskovic, M., Marker, S., Granholm, A., Anthon, C. T., Krag, M., Jakobsen, J. C. et al. (2019). Stress ulcer prophylaxis with proton pump inhibitors or histamin-2 receptor antagonists in adult intensive care patients: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive care medicine*, 45, 143-158.
- Barletta, J. F., Bruno, J. J., Buckley, M. S., & Cook, D. J. (2016). Stress ulcer prophylaxis. *Critical care medicine*, 44(7), 1395-1405.
- Brasil. Controladoria Geral da União. Portal da Transparência: Saúde.
- Finkenstedt, A., Berger, M. M., & Joannidis, M. (2020). Stress ulcer prophylaxis: Is mortality a useful endpoint?. *Intensive care medicine*, 46, 2058-2060.
- Hammond, D. A., Kathe, N., Shah, A., & Martin, B. C. (2017). Cost-effectiveness of histamine2 receptor antagonists versus proton pump inhibitors for stress ulcer prophylaxis in critically ill patients. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 37(1), 43-53.
- Javed, M., Ali, M. H., Tanveer, M. S., & Tanveer, M. H. (2020). Omeprazole vs lansoprazole in the management of gastroesophageal reflux disease: A systematic literature review. *Journal of Medical Research and Innovation*, 4(2), e000204-e000204.
- Kaviani, M. J., Hashemi, M. R., Kazemifar, A. R., Roozitalab, S., Mostaghni, A. A., Merat, S. et al. (2003). Effect of oral omeprazole in reducing re-bleeding in bleeding peptic ulcers: a prospective, double-blind, randomized, clinical trial. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 17(2), 211-216.

- Krag, M., Marker, S., Perner, A., Wetterslev, J., Wise, M. P., Schefold, J. C. et al. (2018). Pantoprazole in patients at risk for gastrointestinal bleeding in the ICU. *New England Journal of Medicine*, 379(23), 2199-2208.
- Laine, L., DeVault, K., Katz, P., Mitev, S., Lowe, J., Hunt, B., & Spechler, S. (2023). Vonoprazan versus lansoprazole for healing and maintenance of healing of erosive esophagitis: a randomized trial. *Gastroenterology*, 164(1), 61-71.
- Li, F., Liu, H., Zhang, L., Huang, X., Liu, Y., Li, B. et al. (2022). Effects of gastric acid secretion inhibitors for ventilator-associated pneumonia. *Frontiers in Pharmacology*, 13, 898422.
- MacLaren, R. (2002). A review of stress ulcer prophylaxis. *Journal of Pharmacy Practice*, 15(2), 147-157.
- Marker, S., Perner, A., Wetterslev, J., Krag, M., Lange, T., Wise, M. P. et al. (2019). Pantoprazole prophylaxis in ICU patients with high severity of disease: a post hoc analysis of the placebo-controlled SUP-ICU trial. *Intensive care medicine*, 45, 609-618.
- Neumann, I., Letelier, L. M., Rada, G., Claro, J. C., Martin, J., Howden, C. W. et al. (2013). Comparison of different regimens of proton pump inhibitors for acute peptic ulcer bleeding. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (6).
- Oliveira, R. C. C. D., Malafaia, O., Tabushi, F. I., Naufel Junior, C. R., Lourenco, E. S., & Tabushi, F. Y. (2022). Intensive care unit prescriptions must fit risk factors to prevent stress ulcer bleeding. *ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)*, 34, e1587.
- Pereira, A. S., Shitsuka, D. M., Parreira, F. J., & Shitsuka, R. (2018). Metodologia da pesquisa científica.
- Pereira, F. A., Fábio Filho, M. H. S., de Azevedo, A. R., de Oliveira, G. L., Flores-Ortiz, R., Valencia, L. I. O. et al. (2022). Profile of COVID-19 in Brazil—risk factors and socioeconomic vulnerability associated with disease outcome: retrospective analysis of population-based registers. *BMJ Global Health*, 7(12), e009489.
- Reynolds, P. M., & MacLaren, R. (2019). Re-evaluating the utility of stress ulcer prophylaxis in the critically ill patient: a clinical scenario-based meta-analysis. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 39(3), 408-420.
- Ribeiro, R. A., Neyeloff, J. L., Itria, A., Santos, V. C. C., Vianna, C. M. D. M., Silva, E. N. D. et al. (2016). Diretriz metodológica para estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde no Brasil.
- Saeed, M., Bass, S., & Chaisson, N. F. (2022). Which ICU patients need stress ulcer prophylaxis?. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 89(7), 363-367.
- Shitsuka, R. et al. (2016). Matemática fundamental para tecnologia. (3ed.). Editora Erica.
- Stanley, A. J., & Laine, L. (2019). Management of acute upper gastrointestinal bleeding. *Bmj*, 364.
- Sukengtyas, D. A. T., Andayani, T. M., & Budiarti, L. E. (2017). Effectivity and Cost Analysis of Omeprazole and Pantoprazole for Stress Related Mucosal Disease Prophylaxis in ICU. *JURNAL MANAJEMEN DAN PELAYANAN FARMASI (Journal of Management and Pharmacy Practice)*, 7(2), 57-64.
- Van Diepen, S., Coulson, T., Wang, X., Oppenorth, D., Zuege, D. J., Harris, J. et al. (2022). Efficacy and safety of proton pump inhibitors versus histamine-2 receptor blockers in the cardiac surgical population: insights from the PEPTIC trial. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 62(2), ezac124.
- van Hout, B. A., Klok, R. M., Brouwers, J. R., & Postma, M. J. (2003). A pharmacoeconomic comparison of the efficacy and costs of pantoprazole and omeprazole for the treatment of peptic ulcer or gastroesophageal reflux disease in the Netherlands. *Clinical therapeutics*, 25(2), 635-646.
- Vieira, S. (2021). Introdução à bioestatística. (6.ed.). Ed. GEN/Guanabara Koogan.
- Wang, Z., Sun, R., Sheng, Y., Qu, S., Dong, L., & Wu, B. (2022). Cost-effectiveness analysis of vonoprazan versus proton pump inhibitors in the treatment of reflux esophagitis in China. *Annals of Translational Medicine*, 10(8).
- Ye, Z., Blaser, A. R., Lytvyn, L., Wang, Y., Guyatt, G. H., Mikita, J. S. et al. (2020). Gastrointestinal bleeding prophylaxis for critically ill patients: a clinical practice guideline. *Bmj*, 368.
- Young, P. J., Bagshaw, S. M., Forbes, A. B., Nichol, A. D., Wright, S. E., Bailey, M. et al. (2020). Effect of stress ulcer prophylaxis with proton pump inhibitors vs histamine-2 receptor blockers on in-hospital mortality among ICU patients receiving invasive mechanical ventilation: the PEPTIC randomized clinical trial. *Jama*, 323(7), 616-626.
- Zhang, J., Ge, L., Hill, M., Liang, Y., Xie, J., Cui, D. et al. (2019). Standard-dose proton pump inhibitors in the initial non-eradication treatment of duodenal ulcer: systematic review, network meta-analysis, and cost-effectiveness analysis. *Frontiers in Pharmacology*, 9, 1512.
- Zhou, X., Fang, H., Xu, J., Chen, P., Hu, X., Chen, B. et al. (2019). Stress ulcer prophylaxis with proton pump inhibitors or histamine 2 receptor antagonists in critically ill adults—a meta-analysis of randomized controlled trials with trial sequential analysis. *BMC gastroenterology*, 19, 1-14.