

## Antagonistas H<sub>2</sub> da Histamina e Anestesia\*

Marcus Vinicius M Maranhão.TSA<sup>1</sup>; Clélia de Oliveira Machado<sup>2</sup>; Ana Maria Ferreira Holanda de Oliveira<sup>2</sup>; Ana Catarina Pinto Delgado<sup>2</sup>

Maranhão MVM, Machado CO, Oliveira AMFH, Delgado ACP - H<sub>2</sub>Antagonists of Histamine and Anesthesia

KEY WORDS: ANTAGONISTS: Histamine, Cimetidine, Ranitidine, Famotidine; COMPLICATIONS: acid aspiration syndrome

Os antagonistas H<sub>2</sub> da histamina são drogas amplamente utilizadas, isoladamente ou em associação com outros fármacos, como antiácidos, nos estados de hipersecreção cloridopéptica.

A importância do conhecimento da farmacologia desse grupo de drogas para a anestesiologia deve-se as seguintes razões:

Grande parte de nossa população apresenta hipersecreção cloridopéptica e faz uso desses fármacos, freqüentemente por tempo prolongado. Essa população está sujeita à cirurgia para tratamento desse quadro, de suas complicações ou de outras doenças, sendo importante para o anestesiológico o conhecimento do perfil farmacológico dessas drogas, principalmente no que se refere a sua interação com drogas utilizadas em anestesiologia<sup>1-12</sup>.

A Síndrome de Pneumonia Aspirativa (Síndrome de Mendelson)<sup>13</sup> é uma

preocupação durante a indução da anestesia em um paciente com estômago cheio. A aspiração de suco gástrico para a árvore respiratória com pH abaixo de 2,5 em volume superior a 25 ml está associada a alta taxa de mortalidade e morbidade. Nessa situação, freqüentemente o anestesiológico prescreve na medicação pré-anestésica, drogas que aumentam o pH gástrico (antiácidos e antagonistas H<sub>2</sub> da histamina), associados a fármacos que diminuem o tempo de esvaziamento do estômago (metoclopramida) sendo necessário o conhecimento da farmacocinética e farmacodinâmica dessas substâncias<sup>14,15</sup>.

Os antagonistas H<sub>2</sub> da histamina mais utilizados na prática clínica são a cimetidina, ranitidina e famotidina.

### COMPOSIÇÃO QUÍMICA

São análogos da histamina. A cimetidina mantém o anelimidazólico da histamina, o qual é substituído por um furano (ranitidina) ou um tiazol (famotidina) nos compostos mais recentemente desenvolvidos. Esse fato foi importante, pois acreditava-se que o anel imidazólico fosse indispensável para o reconhecimento dos antagonistas H<sub>2</sub>. Essas drogas, quando comparadas aos antagonistas H<sub>1</sub>, são mais hidrofílicas, alcançando o sistema nervoso central (SNC) apenas em grau limitado<sup>1-3,6,11,12,16</sup> (Figura 1).

Trabalho realizado na Disciplina de Farmacologia Fundação Universidade de Pernambuco - FESP/UP - Recife-PE

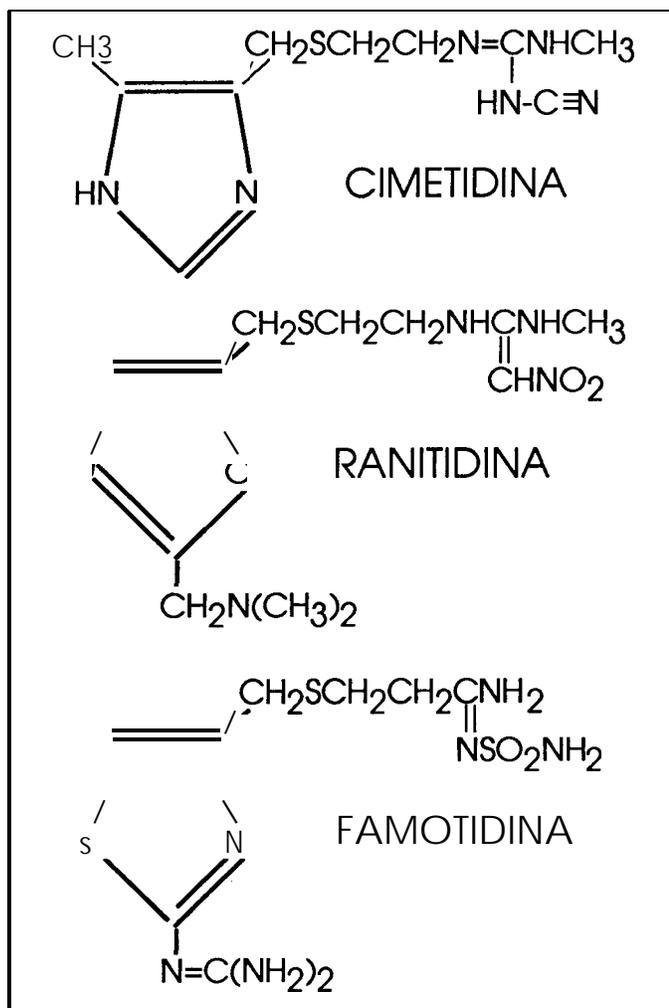
1 Prof Auxiliar da Disciplina de Farmacologia Instituto de Ciências Biológicas, Fundação Universidade de Pernambuco - FESP-UP

2 Acadêmicos de Medicina cursando a Disciplina de Farmacologia Instituto de Ciências Biológicas, Fundação Universidade de Pernambuco - FESP-UP

Correspondência para Marcus Vinicius M Maranhão  
R San Fábio de Barros 163- Madalena  
50759-370 Recife - PE

Apresentado em 01 de julho de 1993  
Aceito para publicação em 10 de agosto de 1993

© 1993, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

fig 1- Estrutura química - Antagonistas H<sub>2</sub> da histamina

## FARMACOCINÉTICA

Os antagonistas H<sub>2</sub> da histamina são rapidamente absorvidos após a administração oral. A concentração sanguínea máxima da cimetidina ocorre entre 45 e 90 minutos após sua administração. Apenas 30% da cimetidina são metabolizados pelo sistema de oxigenase de função mista microsomal hepática. O principal metabólito é o sulfóxido que, junto com outros metabólitos, é recuperado em 70% nas primeiras 24 horas após a administração. A curva de eliminação tem um caráter bi-exponencial após a administração venosa e bimodal após a ingestão oral, provavelmente devido à circulação entero-hepática. É excretada principalmente por via renal, a maior parte por filtração glomerular e o

restante secretado pelos túbulos com reabsorção proximal parcial.

A ranitidina apresenta uma ação mais rápida e prolongada quando comparada a cimetidina, sendo 10 vezes mais potente. Apresenta meia-vida de aproximadamente 150 minutos, com níveis plasmáticos máximos dentro de 60 minutos após a ingestão. Após o uso venoso, a meia-vida é de  $1,7 \pm 0,2$  h. Ao contrário da cimetidina, que é principalmente excretada sob forma inalterada na urina, cerca de 50% da ranitidina são eliminados por biotransformação hepática, exibindo conversão pré-sistêmica significativa. Os principais metabólitos são: N-óxido, S-óxido, desmetil derivado e carboxilato de ranitidina. Pacientes idosos e hepatopatas apresentam níveis sanguíneos de ranitidina 50% maiores que os jovens saudáveis. A curva de eliminação apresenta características idênticas à da cimetidina. A excreção renal se faz em altas concentrações por secreção tubular e filtração glomerular.

A famotidina é 20 vezes mais potente que cimetidina e 7,5 vezes mais potente que a ranitidina. Após a administração oral, o início do efeito anti-secretor aparece dentro de uma hora e atinge seu valor máximo dentro de uma a três horas. A bio-disponibilidade de uma dose oral é de 40 a 45%. Cerca de 25 a 30% de uma dose oral e 65 a 70% de uma dose venosa são recuperados em forma inalterada na urina. Ao contrário da cimetidina e de forma idêntica à ranitidina, parece não interferir com a eliminação de drogas metabolizadas pelo fígado (citocromo P450). É excretada pela urina (filtração glomerular e secreção tubular), e pelas fezes. Em pacientes com insuficiência renal grave, a meia-vida de eliminação pode ultrapassar 20 horas, podendo ser necessário o ajuste de dose<sup>1-4,6,11,12</sup>.

## MECANISMO DE AÇÃO

A célula parietal possui receptores H<sub>2</sub> sensíveis à histamina, respondendo a quantidades menores que a concentração limiar que atua

sobre os receptores H<sub>2</sub> nos vasos sangüíneos. No homem, a histamina é derivada dos mastócitos ou células contendo histamina semelhante aos mastócitos que se localizam próximo à célula parietal. Há uma liberação basal de histamina que pode ser aumentada pela gastrina e acetilcolina. A ação estimulada de histamina da célula parietal e outros locais envolve a estimulação da adenil-ciclase e aumento do AMP-cíclico<sup>4</sup>.

Os antagonistas H<sub>2</sub> inibem competitivamente a interação da histamina com os receptores H<sub>2</sub>, sendo altamente seletivos. Embora existam receptores H<sub>2</sub> em diversos tecidos (músculos liso vascular e brônquico, coração, útero e provavelmente cérebro), os antagonistas H<sub>2</sub> pouco interfere nas respostas fisiológicas outras além da secreção gástrica. No choque anafilático, a liberação maciça de histamina provoca importante depressão cardiocirculatória, caracterizada por hipotensão arterial, diminuição do retorno venoso e diminuição do débito cardíaco, media das por receptores H<sub>1</sub> e H<sub>2</sub>, o que justifica o uso de antagonistas H<sub>2</sub> associados a antagonistas H<sub>1</sub> na terapêutica secundária deste desequilíbrio. Entretanto a eficácia desta associação necessita de maiores estudos, apresentando no momento resultados ainda inconclusivos<sup>15,17</sup>. Estes fármacos inibem a secreção gástrica estimulada pela histamina e outros agonistas H<sub>2</sub> de forma competitiva e dose dependente. Também inibem a secreção ácida provocada pela gastrina e, em menor grau, por agonistas muscarínicos. Além disso, essas drogas inibem a secreção ácida basal de jejum, noturna, estimulada por alimentos, por distensão fúndica e por vários fármacos, mostrando a importância da histamina na medicação de diversos estímulos. Os antagonistas H<sub>2</sub> diminuem tanto o volume de suco gástrico secretado como sua concentração de (íons H<sup>+</sup>, bem como de pepsina pelas células principais das glândulas gástricas. Não alteram a concentração plasmática de gastrina nas condições de jejum, mas a elevação normal pós-prandial pode ser acentuada devido à redução por "feed-back" da inibição da secreção de gas-

trina que é acionada pelos íons H<sup>+1-6,8,11,12</sup>.

## EFEITOS ADVERSOS

A incidência de efeitos colaterais com o uso dos antagonistas H<sub>2</sub> da histamina é baixa devido à limitada função dos receptores H<sub>2</sub> em outros órgãos além do estômago e também devido à má penetração desses fármacos na barreira hematoencefálica normal. Esses efeitos colaterais são muito mais freqüentes com uso da cimetidina do que com as drogas mais recentes, como a ranitidina e a famotidina.

## CIMETIDINA

- 01- Trato digestivo: são observados efeitos colaterais como diarreia, constipação intestinal, náuseas, vômitos, flatulência e boca seca. O estômago muito hipoclorídrico favorece a formação de bezoares e a multiplicação de microorganismos, podendo eventualmente ocorrer peritonite por cândida. Efeito adverso não se restringe só à cimetidina, podendo ocorrer com outras drogas do grupo.
- 02- Pele: é relatada em alguns pacientes a ocorrência de urticária e prurido.
- 03- Sistema nervoso central: em pacientes muito jovens, idosos, hepatopatas e nefropatas em uso de doses elevadas de cimetidina, podem ocorrer agitação, desorientação, ansiedade, confusão mental, convulsão, paranóia, estafa, apnéia e coma. A ocorrência de delírio parece representar uma ação central anticolinérgica da droga podendo ser tratada com o uso de fisostigmina. Esses efeitos ocorrem de 24 a 48 horas após o início do tratamento, regredindo com a diminuição ou suspensão da droga.
- 04- Sangue: granulocitopenia reversível e trombocitopenia têm sido observadas apenas em portadores de doenças graves e uso concomitante de outras drogas. Os antagonistas H<sub>2</sub> da histamina têm efeito regulador sobre os leucócitos como a inibição da liberação de enzimas lisossômicas, da produção do fator inibidor da migração e da citólise, mediada pelo linfócito T. Assim, os antagonistas dos receptores H<sub>2</sub> poderão teoricamente alterar a

- função leucocitária e a imunidade retardada.
- 05- Rins: é relatado o aumento da creatinina plasmática, devendo esta droga ser utilizada com cautela em pacientes nefropatas.
- 06- Sistema endócrino: é relatada ocorrência de perda de libido, impotência, ginecomastia e galactorrêia, principalmente com o uso de altas doses e terapia a longo prazo. A etiologia destes efeitos deve-se ao aumento da secreção de prolactina e de sua ligação inibitória a receptores androgênicos. Além disso, a inibição da hidroxilação do estradiol catalizado pelo citocromo P450 aumenta a concentração plasmática do estradiol em pacientes masculinos, podendo contribuir para exacerbação dos efeitos acima. Outro aspecto é que esta droga tem capacidade de bloquear a liberação de gonadotrofina. Relatos contraditórios demonstram aumento do hormônio luteinizante, da tireotrofina e redução na contagem de espermatozóide com o uso da cimetidina.
- 07- Fígado: tem sido demonstrado aumento das transaminases e ocorrência de hepatite. O aumento da concentração da cimetidina nos cirróticos provoca o prolongamento da meia-vida da droga em virtude da diminuição do clearance.
- 08- Sistema imunológico: alterações pouco significativas. Alguns autores relatam aumento da resposta imunológica celular aos antígenos comuns.
- 09- Sistema cardiovascular: bradicardia, hipotensão arterial e parada cardíaca têm sido observada após administração venosa rápida, em pacientes debilitados.
- 10- Pâncreas: alguns pacientes podem apresentar pancreatite devido a uma reação de hipersensibilidade.
- 11- Fator intrínseco: é relatada a ocorrência de diminuição do fator intrínseco. Entretanto, não houve alteração na absorção da vitamina B<sub>12</sub>. Além disso, pode ocorrer uma deficiente absorção de ferro na dieta, não ligado ao heme, embora não significativo clinicamente. Esse último aspecto é observado no estômago muito hipoclorídrico.
- 12- Malignização: existem especulações não comprovadas.

13- Outros efeitos: depressão reversível da medula óssea e anafilaxia têm sido muito raramente observadas<sup>1-6,9-12</sup>.

## RANITIDINA

Apresenta uma incidência de efeitos colaterais bem menor do que a cimetidina, sendo os mais freqüentes cefaléia, tontura, náuseas, sonolência e aumento de apetite. Raramente pode ocorrer hepatotoxicidade (0, 1%), aumento da creatinina, trombocitopenia e distúrbios do sistema nervoso central, principalmente em idosos e com uso de altas doses. A ranitidina não altera a contagem leucocitária<sup>1-6,10</sup>.

## FAMOTIDINA

É a droga mais recente do grupo dos antagonistas H<sub>2</sub> da histamina, sendo os efeitos colaterais mais relatados cefaléia, tontura, constipação ou diarréia. Estudos realizados em cobaias em esquema de administração aguda, subaguda e crônica mostraram efeitos toxicológicos apenas com dose extremamente elevada durante longos períodos de administração. Não houve evidência de nenhum efeito teratogênico, mutagênico ou carcinogênico, assim como alterações da função reprodutiva. Avaliações feitas com relação às alterações clínicas e laboratoriais revelaram que as manifestações adversas que ocorrem durante a terapêutica com a famotidina são semelhantes àquelas que ocorrem com o placebo<sup>1,3,11</sup>.

## INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA

Os antagonistas H<sub>2</sub> da histamina apresentam três modos de interação: efeitos sobre o pH gástrico, inibição enzimática e diminuição do fluxo sanguíneo hepático.

- a) Efeito sobre o pH gástrico: o aumento do pH gástrico poderá alterar a ionização de um

fármaco que fosse uma base fraca, conseqüentemente diminuindo sua captação pela mucosa gástrica como, por exemplo, o cetoconazol. Uma substância que seja um ácido fraco também poderia ter sua captação pela mucosa gástrica diminuída. Isto foi observado com o midazolam oral.

- b) Inibição enzimática e diminuição do fluxo sangüíneo hepático: a cimetidina e, em menor proporção, a ranitidina ligam-se ao citocromo P450 microsomal hepático. Esse sistema microsomal hepático é fundamental na degradação de muitos fármacos e sua inibição produziria níveis sangüíneos mais altos que o esperado do agente, com conseqüentes maiores efeitos tóxicos. Entretanto, se a toxicidade é decorrente de um subproduto metabólico do fármaco, a inibição da degradação pode diminuir a toxicidade. Alguns estudos experimentais mostram que a cimetidina protege contra os efeitos hepáticos tóxicos do halotano<sup>7</sup>. Os antagonistas H<sub>2</sub>, cimetidina e ranitidina diminuem o fluxo sangüíneo hepático. Conseqüentemente, um fármaco com depuração hepática substancial mostrará uma grande redução fluxo dependente desse processo, como por exemplo o propranolol.

Alguns grupos farmacológicos de uso habitual em anestesia apresentam interações importantes com os antagonistas H<sub>2</sub> da histamina. Essas drogas potencializam os efeitos dos hipnoanalgésicos, principalmente a morfina e o fentanil. Em pacientes em uso de antagonistas H<sub>2</sub>, as doses de hipnoanalgésicos deverão ser diminuídas, podendo, mesmo em pequenas doses, causar importante depressão respiratória. Do mesmo modo que os hipnoanalgésicos, os benzodiazepínicos, em particular o diazepam e o clordiazepóxido, mostram níveis plasmáticos crescentes após o uso de cimetidina aprofundando e prolongando a sedação, devendo ser utilizado com cautela em pacientes idosos ou debilitados.

Outras drogas apresentam interação medicamentosa com os antagonistas H<sub>2</sub>, tais como anestésicos locais amino-amidas, warfarin, dife-

nilhidantoína e teofilina<sup>1-9,12</sup>.

## INDICAÇÕES

- Úlcera duodenal
- Síndrome de Zollinger - Ellison
- Esofagite de refluxo
- Gastrite erosiva
- Ulceração e hemorragia de estress
- Profilaxia da Síndrome de Mendelson

A pneumonia aspirativa representa de 1 a 20% de todas as mortes em anestesia. A mortalidade varia de 3 a 70%, com uma média de 30%<sup>15</sup>. Além disso, a morbidade (abscesso pulmonar, infarto do miocárdio e insuficiência renal) prolonga o período de hospitalização, com uma média de 21 dias. Portanto, a profilaxia da Síndrome de Mendelson deverá ser realizada em todos os pacientes que apresentam o risco de aspiração do conteúdo gástrico pela árvore-brônquica. Os antagonistas H<sub>2</sub> da histamina **diminuem** a secreção ácida gástrica basal, noturna e estimulada. Na profilaxia da Síndrome de Mendelson a cimetidina e a ranitidina são os antagonistas H<sub>2</sub> mais utilizados. Atualmente a ranitidina parece ser uma melhor opção quando comparada à cimetidina, em virtude de sua maior potência, maior duração de ação, menores efeitos adversos e menor interação medicamentosa. Os regimes de doses múltiplas na noite anterior e na manhã da anestesia (1 a 1,5 hora antes da indução da anestesia) são mais eficazes no aumento do pH gástrico. Normalmente a cimetidina é utilizada por via oral (300 mg) na noite de cirurgia e por via intramuscular (300 mg) uma hora antes da cirurgia. Com relação à ranitidina, a posologia freqüentemente utilizada é 150 mg, por via oral, na noite anterior à cirurgia e 150 mg via oral, na manhã da cirurgia. Para obtenção de um efeito mais rápido, poderá ser utilizada a via venosa, cimetidina 300 mg, ou ranitidina 50 mg, 20 a 30 minutos antes da anestesia, sendo importante lembrar que a injeção venosa de cimetidina, principalmente em pacientes debilitados, esta associada à ocorrência de bradicardia, hipotensão arterial e pa-

rada cardíaca. A famotidina, na noite anterior à cirurgia, e na manhã da cirurgia, na dose de 20 a 40 mg, por via oral, tem-se mostrado eficaz na elevação do pH gástrico. É importante ressaltar que os antagonistas H<sub>2</sub> da histamina não exercem nenhuma ação no que se refere ao esvaziamento gástrico, sendo importante a associação de uma droga que apresente esta característica, como a metoclopramida. Os antiácidos não-particulados, como o citrato de sódio, também são uma opção na profilaxia da Síndrome de Mendelson, por sua capacidade em aumentar o pH gástrico. Entretanto, não apresentam vantagens quando comparados com os antagonistas H<sub>2</sub> da histamina<sup>1,2,56,8,10,14,18,20</sup>.

Maranhão MVM, Machado CO, Oliveira AMFH, Delgado ACP - Antagonistas H<sub>2</sub> da Histamina

UNITERMOS: ANTAGONISTAS: histamina, cimetidina, ranitidina, famotidina; COMPLICAÇÕES: aspiração, pneumonite

### REFERÊNCIAS

01. Silva Penildon - Farmacologia. 3ª Ed Rio de Janeiro. Editora Guanabara Koogan, 1989; 844-847.
02. Gilman AG, Rall TW, Nies AS, Taylor P - As Bases Farmacológicas da Terapêutica. 8ª Ed Rio de Janeiro, Editora Guanabara Koogan, 1991; 592-594.
03. Kalant H, Roschlau WHE - Princípios de Farmacologia Médica. 5ª Ed Rio de Janeiro, Editora Guanabara Koogan, 1991; 421-422.
04. Rang HP, Dale MM - Farmacologia. 2ª Ed Rio de Janeiro, Editora Guanabara Koogan, 1993; 274-277.
05. Fuchs FD, Wahmmacher L- Farmacologia Clínica. 1ª Ed Rio de Janeiro, Editora Guanabara Koogan, 1992; 501-509.
06. Gillies HC, Rogers HJ, Spector RG, Troumce JR - Farmacologia Clínica. 2ª Ed Rio de Janeiro, Editora Guanabara Koogan, 1991; 312-313.
07. Smith HT, Corbascio AN - Interações Medicamentosas em Anestesia. 2ª Ed Rio de Janeiro, Editora Revinter Ltda, 1992; 173-175.
08. Ciresi SA - Gastrointestinal Pharmacology- Review and Anesthetic Application to the Combat Casualty-Military Medicine, 1989; 154:555-559.
09. Bettarello P- Manual de Gastroenterologia Clínica, 1ª Ed São Paulo, Editora Livraria Rota Ltda, 1988; 71:173-213.
10. Rozenfeld S, Edais V LR - Guia Terapêutico Ambulatorial, Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz, Porto Alegre. Editora Artes Médicas, 1992; 108-109.
11. Dani R, Castro LP - Gastroenterologia Clínica. 2ª Ed Rio de Janeiro, Editora Guanabara Koogan, 1988; 442-444.
12. Berk JE, Haubrich WS, Kaiser MH - Gastroenterologia. 1ª Ed São Paulo, Editora Livraria Santos, 1991; 555-556.
13. Mendelson CL-The aspiration of stomach contents into the lungs during obstetric anesthesia. Am J Obstet Gynecol, 1946; 52:191.
14. Barash PG, Cullem BF, Stoelting RK - Manual de Anestesiologia Clínica. 1ª Ed, São Paulo, Editora Manole Ltda, 1991; 29.
15. Miller RD - Tratado de Anestesia. 2ª Ed, São Paulo, Editora Manole Ltda, 1989; 396-397, 2095-2193.
16. Zanini AC, Oga S - Farmacologia Aplicada. 4ª Ed, São Paulo, Atheneu Editora, 1989; 395-396.
17. Barash PG, Cullem BF, Stoelting RK - Tratado de Anestesiologia. 1ª Ed, São Paulo, Editora Manole Ltda, 1993; 597-599, 1669-1685.
18. Camerini S, Cantarelli A, Spotti M, Nolli M - Comparison of the Efficacy of Famotidine and Cimetidine in Prophylaxis of Mendelson's Syndrome in Elective Surgery - Minerva Anestesiol, 1991; 57:155-159.
19. Villa P, Vail EJ, Canet J, Melero A, Vidal F - Acid Aspiration Prophylaxis in Morbidly Obese patients: Famotidine vs Ranitidine. Anesthesia, 1991; 46: 967-969.
20. Firestone LL, Lebowitz PW, Cook CE - Anestesiologia Clínica. 3ª Ed Rio de Janeiro, Editora Médica e Científica Ltda, 1991; 11.