

CIMETIDINA

Beatriz Corrêa SAMPAIO*

David FEDER*

Marília Tavares Campos de OLIVEIRA*

Abraham HAMAQUI **

1. NOME DO FÁRMACO: cimetidina.
2. NOME QUÍMICO: N''-ciano-N-metil-N'-2''(5-metil-1H-imidazol-4 il) metil'tio'guanidina. (7)
3. GRUPO FARMACOLÓGICO: antagonistas dos receptores H₂.
4. COMPOSTOS PRINCIPAIS DO GRUPO: cimetidina, metiamida (15, 19, 21, 23) e burimamida. (5) (Fig. 1).
5. CONCEITUAÇÃO: É um composto recentemente sintetizado, que inibe competitivamente a ação da histamina em seus receptores H₂.
6. AÇÕES FARMACOLÓGICAS: Inibição competitiva da histamina nos receptores H₂ (estômago, músculo cardíaco de cobaia e músculo uterino de rato). Isto resulta numa diminuição efetiva de secreção ácida gástrica estimulada pelo alimento (22) ou pela infusão de pentagastrina (1,2), histamina (9) ou infusão de 0,03 µg/kg de insulina (11) ou cafeína (10). A cimetidiana reduz a produção de pepsina: (19,11,17,18)
7. AÇÃO TERAPÊUTICA:
 - a - tratamento da úlcera duodenal - pacientes tratados com cimetidina por 4 a 6 semanas tiveram melhora dos sintomas gerais e da úlcera. (8) De 94 pacientes tratados com cimetidina na dose diária de 800 a 1200 mg, 62% melhoraram da úlcera em 4 semanas de tratamento. (8)
 - b - prevenção da úlcera recorrente - a recorrência da úlcera duodenal poderá ser reduzida pela terapêutica de manutenção com cimetidina na dosagem de 400 mg (5,6) ou 800 mg diariamente. (14,3,20)

c - tratamento da úlcera gástrica - o valor da cimetidina no tratamento da úlcera não está muito bem esclarecido. (8)

d - esofagite - estudos realizados sugerem que a cimetidina poderá ser usada no tratamento de esofagite, mas não há provas de sua eficácia. (8)

e - síndrome de Zollinger-Ellison - a cimetidina usada em pacientes com síndrome de Zollinger-Ellison nas doses de 1 a 2g diárias evidenciaram melhora dos sintomas em muitos casos. (8)

f - hemorragia gastrointestinal aguda - a cimetidina pode ser usada no tratamento de hemorragia esofágica, gástrica e duodenal. Isto tem particular valor nos pacientes idosos ou naqueles em que o risco de cirurgia é grande. Até se obter melhores informações a respeito desse emprego da cimetidina, a indicação cirúrgica para o tratamento da hemorragia gastroduodenal deverá ser seguida (8).

8. EFEITOS COLATERAIS: os efeitos colaterais mais frequentemente relatados são: cefaléia, fadiga, diarreia, dor muscular, erupções da pele, vertigem, constipação (8), alterações nas mamas, incluindo dor e ginecomastia (13) (principalmente durante o tratamento da síndrome de Zollinger-Ellison), galactorrêia (13,4), aumento da prolactina plasmática (13), neutropenia (25) e agranulocitose (12)

9. RELAÇÃO ESTRUTURA E ATIVIDADE:

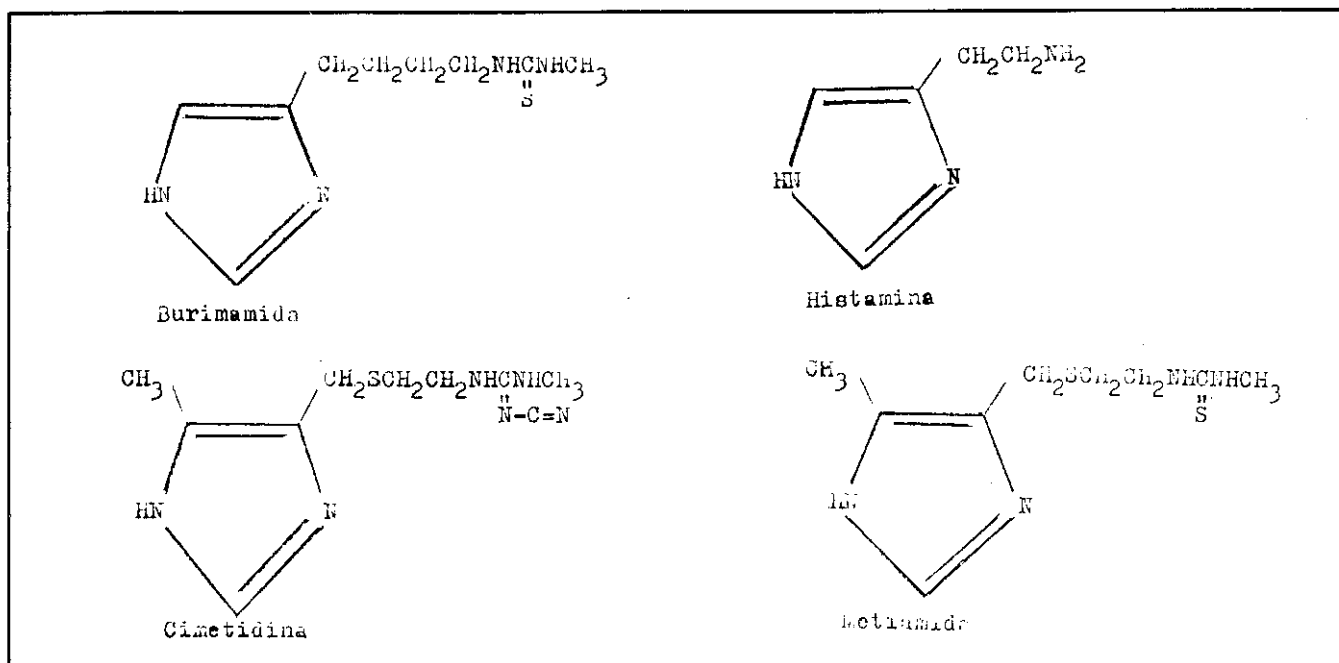


Fig. 1- Fórmula estrutural da histamina e de seus antagonistas nos receptores H₂.

* Acadêmico; monitor da Disciplina de Farmacologia da FMFUABC

** Professor assistente da Disciplina de Farmacologia da FMFUABC

Como os antihistamínicos usuais não bloqueavam a ação da histamina sobre a acidez gástrica, era necessário o desenvolvimento de antagonistas anti H₂. Os antihistamínicos H₁ não são semelhantes estruturalmente à histamina, daí os autores seguirem a idéia bem sucedida de procurar moléculas semelhantes estruturalmente à histamina para o bloqueio H₂. Basicamente, adicionaram diversos radicais ao núcleo básico da histamina, que é o anel imidazólico. O alongamento do radical R² já levava ao bloqueio e, associado a um radical metila na posição R¹ (Fig. 2), já produzia o primeiro antagonista efetivamente potente, a burimamida.

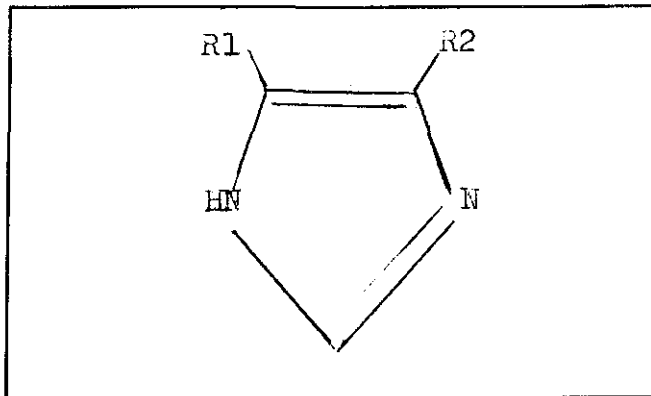


Fig. 2- Fórmula estrutural do anel imidazólico.

O problema deste composto foi no seu efeito colateral grave, agranulocitose, o que foi resolvido alterando-se o radical R² de tiouréia para cianoguanidina, obtendo o produtocimetidina (Fig. 1). O peso molecular da cimetidina é 252,34 e o seu peso molecular como cloridrato é 288,79. O pKa tanto da cimetidina base quanto do cloridrato é 7,11. ⁽⁷⁾

10. VIAS DE ADMINISTRAÇÃO: oral e parenteral (endovenosa).

11. DISTRIBUIÇÃO: há poucos dados relatados sobre esse assunto no homem, mas a extensa distribuição em ratos e o aparente grande volume de distribuição no homem sugerem que a cimetidina é largamente distribuída. No rato as concentrações na bile 1 e 2 horas após uma dose de 800 mg de cimetidina foram respectivamente de 12,2 e 40,2 µg/ml, enquanto as concentrações no sangue portal e venoso foram respectivamente de 3,5 e 12 e 2 e 7 µg/ml. Apesar da alta concentração na bile em relação ao sangue venoso, a média total de cimetidina excretada em 6 horas de bile coletada foi somente de 1,2mg ⁽⁸⁾.

12. METABOLIZAÇÃO: cerca de 15% de dose de cimetidina marcada está presente na urina como derivado 5-hidroxi metil e cerca de 10% como sulfóxido de cimetidina, independente da via de administração e da dose oral administrada. ⁽⁸⁾ . Cerca de 7 a 20% da radioatividade aplicada é um material polar não identificado, possivelmente conjugado após a administração endovenosa de pequena dose ⁽⁹⁾ ou na dose oral de 400 a 800mg o material não identificado corresponde a 24 45%. Após a administração de cimetidina marcada (50 a 117mg), cerca de 70% da radioatividade recuperada na urina é como cimetidina inalterada. ⁽⁹⁾ . A porcentagem de cime-

tidina inalterada variou segundo a dose utilizada por via oral. ⁽²⁴⁾

13. MEIA VIDA: a meia vida da cimetidina após uma injeção endovenosa é de duas horas ⁽⁸⁾ em indivíduos com função renal normal, mas está aumentada para 5 horas em pacientes com função renal mínima (clearance de creatinina menor que 1 a 2 ml/min) ⁽⁸⁾

14. EXCREÇÃO: em indivíduos sadios, 70% da dose oral de 200 mg de cimetidina é recuperada na urina em 24 horas. ⁽⁹⁾ . Encontrou-se 10% de radioatividade fecal na dose de 400 a 800mg e 2% na dose endovenosa de 60mg de cimetidina ⁽⁸⁾ .

15. DOSE EFETIVA: é necessário 0,25 a 0,5 µg/ml ⁽⁹⁾ ou 1 µg/ml de concentração sanguínea para inibir 50% da secreção ácida estimulada.

16. DOSE LETAL 50%: no rato e no cão a DL50 oral é aproximadamente 1000 vezes maior que a DE50 que antagoniza a secreção gástrica máxima estimulada pela histamina. Em camundongos os valores de DL50 para administração intravenosa, intraperitoneal e oral são respectivamente 150,470 e 2500 mg/kg de peso. Os valores correspondentes no rato são 106, 650 e 5000 mg/kg de peso. A DL50 oral do cão é 2600 mg/kg de peso ⁽⁸⁾ .

17. EFEITOS TÓXICOS: A intoxicação sub-aguda e crônica foi estudada em animais de laboratório. Foram observadas as seguintes alterações: salivação excessiva, leve aumento do fígado, degeneração centro lobular hepática, necrose tubular renal, ocasionais elevação da transaminase sérica e fosfatase alcalina, aumento do colesterol plasmático, vômito, perda de peso, taquicardia, manchas perineais, redução reversível do tamanho da próstata e vesícula seminal. Esses estudos foram feitos com doses, vias e tempo de administração variáveis. ⁽⁸⁾

18. TRATAMENTO DA SUPER DOSAGEM:

- respiração artificial (Bird)
- se tiver taquicardia, controlar com β-bloqueador, pois a cimetidina leva à vasodilatação. ⁽¹⁶⁾

19. FATORES QUE ALTERAM AS AÇÕES:

a) Apresença de neoplasia gastrointestinal maligna contra-indica o uso da cimetidina para o tratamento de sintomas de ulceração péptica. ⁽⁸⁾

b) Devido ao fato da cimetidina ser excretada na urina, pacientes com marcada alteração da função renal deverão receber uma dose reduzida. A cimetidina será removida por hemodiálise. ⁽⁸⁾

c) A cimetidina não deverá normalmente ser usada em gestantes. Como ela é excretada pelo leite em animais, a droga deverá ser dada com precaução para mães que estejam amamentando. ⁽⁸⁾

d) Até o momento, as experiências foram obtidas em pacientes tratados por 6 semanas e por isso não se sabe a eficácia do uso profilático prolongado da droga. Entretanto, isto não impede seu uso durante longo tempo em doenças como a síndrome de Zollinger-Ellison e em úlceras severas onde a cirurgia não seja possível. ⁽⁸⁾

e) Em provas terapêuticas, a cimetidina foi administrada concomitantemente com sedativos, analgésicos, diuréticos tiazídicos, broncodilatadores, digoxina e propranolol, sem evidência de significativa interação da droga. ⁽⁸⁾

20. DROGAS SINÉRGICAS:

- Meprobamato - diminui a DL50 quando associada à cimetidina.

- Trimetobenzamina
- Cefalotina sódica ⁽¹⁶⁾

21. PRODUTOS COMERCIAIS:

NOME COM	LABORAT	APRESENT	FÓRMULA
Climatidine	Climax	cart.-40cp.	Cimetidina-200mg
Prometidine	Buller	cx.-40cp.	Cimetidina-200mg
Stomakon	Andrômaco	vd.-24cp.	Cimetidina-200mg
		vd.-40cp.	
Tagamet	SK&F	tb-40cp.	Cimetidina-200mg
		cx.-6amp.2ml	Cimetidina-300mg
Ulcedine	ICN Usafarma	cx.-40cp.	Cimetidina-200mg
Ulcimet	Farmasa	cx-40cp.	Cimetidina-200mg

23. DOSE USUAL NO ADULTO, VIA E HORÁRIO DE ADMINISTRAÇÃO:

a) Administração oral

A dosagem da cimetidina varia. Os estudos sugerem 200mg para patologias gástricas benignas e para ulceração duodenal é 200 a 300mg 3 vezes/dia durante as refeições e 400mg antes de dormir. O tratamento deverá ser continuado até que ocorra a cura da úlcera ou se a reavaliação não for possível depois de 4 a 6 semanas.

Se a úlcera não reduzir seu tamanho em 50% após 3 semanas de tratamento (avaliação por RX baritado ou endoscopia em úlcera gástrica e endoscopia em úlcera duodenal), o diagnóstico e programa terapêutico deverão ser revistos. Acharmos mais válidos os seguimentos com endoscopia.

Na síndrome de Zollinger-Ellison e outros casos de alta secreção gástrica, a dosagem usual é maior, e em alguns casos é necessário aumentar a dose para 1,6g/dia ou 2g/dia, em doses divididas.

A dose máxima é 2,4mg. ⁽⁸⁾

b) Administração parenteral

Para injeção EV a dose usual é de 200mg com intervalos de 4 a 6 horas numa dose diária máxima de 2g. No Brasil a ampola de cimetidina contém 300mg e a dose EV recomendada é de 300mg cada 6 horas.

A cimetidina deverá ser diluída em solução fisiológica para um volume total de 20 ml e injetada vagorosamente durante um período de 1 a 2 minutos.

Se dada por infusão EV, a dose usual é de 100mg/h por 2 horas, repetida com intervalos de 4 a 6 horas. Normalmente, a dose não deve exceder de 150mg/h ou 2mg/kg de peso/h. Se dado por infusão EV contínua, esta normalmente não deverá exceder 75mg/h durante 24 horas. Infusões intermitentes de 300mg em 100ml de solução infundida por 15 a 20 minutos a cada 6 horas foram usadas. Se for necessário aumentar a dose, poderá ser feita uma administração mais frequente de 300mg, num máximo de 2,4g/dia. ⁽⁸⁾

c) Dosagem em casos de alteração da função renal

Pacientes com moderada ou severa alteração renal

deverão receber uma dose inicial de 200mg a 300mg cada 12 horas oralmente ou por injeção EV. Infusão EV constante não é recomendada. Se um aumento na dosagem for necessário, isto será melhor executado pelo aumento da frequência de administração de doses de 200mg a 300mg. Para pacientes fazendo hemodiálise, a diálise deverá ser feita anteriormente à próxima dose programada, já que parte da droga será removida pela diálise. ⁽⁸⁾

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AADLAND, E. et al. Effect of cimetidine on pentagastrin-stimulated gastric secretion in healthy man. *Scand. J.Gastr.* 12:501,1977.
2. BANK, S. et al. Serum gastrin levels before and after 6 weeks of cimetidine therapy in patients with duodenal ulcer. *Digestion*, 15:157,1977.
3. BARDHAN, K.D. et al. Long-term treatment with cimetidine in duodenal ulceration. *Lancet*, 1:901, 1977.
4. BATESON, M.C. et al. Galactorrhea with cimetidine. *Lancet*, 2:247,1977.
5. BLACK, J. W. et al. Definition and antagonism of histamine H2-receptors. *Nature (Lond.)*, 236:385,1972.
6. BODEMAR, G. Cimetidine in the treatment of active duodenal and prepyloric ulcers. *Lancet*, 2:161, 1976.
7. BRIMBLECOMBE, R.N. et al. Proceedings: the pharmacology of cimetidine, a new histamine H2-receptor antagonist. *Br.J.Pharmacol.* 53(3):435, 1975.
8. BRODGEN, R.N. et al. Cimetidine: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in peptic ulcer disease. *Drugs*, 15:93, 1978.
9. BURLAND, W.L. et al. Pharmacological evolution of cimetidine, a new histamine H2-receptor antagonist, in healthy man. *Brit.J.clin.Pharm.* 2:481,1975.
10. CANO, R. et al. Cimetidine inhibits caffeine stimulated gastric secretion in man. *Gastroenterology*, 70:1005, 1976.
11. CARTER, D.C. et al. Effect of the histamine H2-receptor antagonist, cimetidine, on gastric secretion and serum gastrin during insulin-infusion in man. *Scand. J.Gastr.* 11:565, 1976.
12. CRAVEN, E.R. & WHITTIGTON, J.M. Agranulocytosis four months after cimetidine therapy. *Lancet*, 2:294, 1977.
13. DELLE FAVE, G.F. et al. Gynaecomastia with cimetidine. *Lancet*, 1:1319, 1977.
14. GRAY, G.R. et al. Oral cimetidine in severe duodenal ulceration. *Lancet*, 1:4, 1977.
15. GROSSMAN, M.I. & KONTUREK, S.J. Inhibition of acid secretion in dog by metiamide, a histamine antagonist acting on H2-receptors. *Gastroenterology*, 66:517, 1974.
16. HAMAQUI, A. *Farmacologia dos compartimentos*. Santo André, Departamento de Propaganda e Publicações-Diretório Acadêmico Nylceo Marques de Castro, 1978, p. 118.
17. LONGSTRETH, G.F. et al. Cimetidine suppression of nocturnal gastric secretion in active duodenal ulcer. *New Engl.J.Med.* 294:801, 1976.
18. LONGSTRETH, G.F. et al. Postprandial gastric, pancreatic and biliary response to histamine H2-receptor antagonists in active duodenal ulcer. *Gastroenterology*, 72: 9,1977.
19. MILTON-THOMPSON, G.J. et al. Inhibition of nocturnal acid secretion in duodenal ulcer by one oral dose of metiamide. *Lancet*, 1:693, 1974.
20. NORTHFIELD, T.C. Bedtime cimetidine prevents duodenal ulcer relapse. *Gastroenterology* 72:1112,1977.
21. POUNDER, R.E. et al. Relief of duodenal ulcer symptoms by oral metiamide. *Brit.med.J.* 2:307,1975.
22. POUNDER, R.E. et al. Healing of gastric ulcer during treatment with cimetidine. *Lancet*, 1:337,1976.
23. SCHOFIELD, B. et al. Effect of metiamide on acid secretion of kitten fundic mucosa in vitro. *Gastroenterology*, 68:A125, 1975.
24. TAYLOR, D.C. & CRESSWELL, P. R. The metabolism of cimetidine in the rat dog and man. *Biochem. Soc. Trans.* 3:884,1975.
25. UFBERG, M.N. et al. Transient neutropenia in a patient receiving cimetidine. *Gastroenterology*, 73:635,1977.

Endereço para correspondência:
Faculdade de Medicina da FUABC
Disciplina de Farmacologia
Av. Príncipe de Gales s/nº
09000 - Santo André - SP.

Recebido para publicação em 6-4-1979.
Aprovado para publicação em 3-5-1979.