



Conselho Federal de Farmácia
Centro Brasileiro de Informação sobre Medicamentos - CEBRIM/CFF

FARMACOTERAPÊUTICA

ISSN 1413-9626

Ano XIV • Números 01 e 02 • jan-abr/2009

Segurança do uso contínuo de inibidores da bomba de prótons

Rogério Hoefler e Betânia Ferreira Leite

Introdução

Os inibidores da bomba de prótons (IBP) – omeprazol, pantoprazol, lansoprazol, rabeprazol, esomeprazol e tenatoprazol – suprimem a secreção de ácido gástrico por meio de inibição específica da enzima $H^+/K^+-ATPase$ na superfície secretora da célula parietal gástrica. Embora haja diferenças farmacocinéticas, todos os representantes dessa classe são similares entre si, reduzindo em até 95% a produção diária de ácido gástrico.¹

A supressão ácida exerce papel essencial no manejo de doenças pépticas relacionadas à acidez gástrica. Os IBP apresentam eficácia definida no tratamento de manifestações e complicações de doença péptica, doença do refluxo gastroesofágico (tratamento de escolha), tratamento sintomático e cicatrização de úlceras pépticas induzidas por uso crônico de anti-inflamatórios não-esteróides (AINE), prevenção de lesões gastrointestinais induzidas por uso crônico de AINE e coadjuvante na redução de recorrência de úlceras pépticas induzidas por *Helicobacter pylori*.¹

Os IBP são especialmente indicados em pacientes com hipergastrinemia, síndrome de Zollinger-Ellison, úlceras pépticas duodenais refratárias a antagonistas H_2 e no tratamento prolongado de Esôfago de Barrett. Apesar das controvérsias, há benefício provável no tratamento de dispepsia que se manifesta com pirose e regurgitação. Porém, não há evidência de eficácia em tratamento e prevenção secundária de sangramento digestivo alto (SDA) e em prevenção primária de sangramento digestivo alto por úlcera de estresse.¹

Uso contínuo de inibidores da bomba de prótons

Há situações crônicas que justificam o uso contínuo de IBP. Porém, para a maioria dos pacientes cujos sintomas gastrointestinais são persistentes, é possível o tratamento intermitente com IBP.²

A seguir, são discutidas brevemente as situações clínicas que podem justificar o uso contínuo de IBP: doença do refluxo gastroesofágico, esôfago de Barrett e úlceras induzidas por AINE.

• Doença do Refluxo Gastroesofágico

É um dos distúrbios gastrointestinais mais prevalentes. Estudos populacionais mostram que até 15% dos indivíduos apresentam pirose e/ou regurgitação pelo menos uma vez por semana e 7%, diariamente. Os sintomas são causados por refluxo retrógrado de ácido e conteúdo gástrico para o esôfago por incompetência das estruturas de restrição mecânica na junção gastroesofágica.³

Os IBP são mais eficazes no alívio dos sintomas e mais comumente usados. O tratamento durante oito semanas promove cicatrização da esofagite erosiva em 90% dos casos. Os pacientes refratários podem dobrar a dose do IBP e administrá-lo duas vezes ao dia, antes das refeições.³

• Esôfago de Barrett

Trata-se de uma complicação grave da esofagite por refluxo e fator de risco para adenocarcinoma esofágico.³ Recomenda-se o uso contínuo de um IBP em dose única diária. Pacientes que não respondem clinicamente ao tratamento podem tomar o IBP em duas doses diárias. No entanto, não há provas de que o tratamento de supressão ácida com IBP promova regressão do Esôfago de Barrett ou impeça a progressão da doença para adenocarcinoma do esôfago.²

NESTE NÚMERO

- Segurança do uso contínuo de inibidores da bomba de prótons
- **Evidência Farmacoterapêutica:** hemifumarato de alisquireno para hipertensão
- **Farmacovigilância:** Associação entre paracetamol e asma; Antipsicóticos convencionais e o risco de mortalidade – avaliar cuidadosamente os riscos e benefícios antes de ser utilizado em pacientes idosos com demência.
- **Novas publicações:** Os fármacos na atualidade.
- **Dia-a-dia:** Administração de diclofenaco por via intravenosa.



• Úlceras induzidas por anti-inflamatórios não-esteróides (AINE)

Pacientes que desenvolvem doença péptica durante o uso crônico de AINE devem suspender ou reduzir a dose do AINE e receber tratamento de erradicação do *Helicobacter pylori*, se esta estiver presente.

Quando for inviável alterar o tratamento com AINE, recomenda-se adicionar um anti-secretor.¹ Esta prática tem como objetivo evitar complicações, e está indicada em pacientes com certos fatores de risco, tais como: idade superior a 70 anos, história prévia de úlcera péptica, co-administração de anticoagulantes ou corticosteróides e outras condições de saúde que podem comprometer a tolerância às complicações ulcerogênicas.²

Complicações do uso contínuo de inibidores da bomba de prótons

Os IBP são bem tolerados e, na maioria dos casos em que surgem efeitos adversos, estes são moderados e passageiros. Os mais comuns, observados em aproximadamente 10% dos pacientes, são: cefaléia, diarreia, distúrbios gastrintestinais, constipação e flatulência. Efeitos adversos raros, porém importantes, incluem nefrite aguda intersticial, hiponatremia, hipopotassemia, hipomagnesemia, pancreatite e síndrome de Stevens-Johnson.²

Porém, alguns estudos levantam questões sobre a segurança do uso contínuo de IBP no manejo de doença péptica relacionada à acidez gástrica. A maior preocupação é com os efeitos de longo prazo, devido à intensa supressão ácida que promove aumento na secreção de gastrina e consequente hipergastrinemia.²

Os estudos publicados ainda não permitem estabelecer associação definitiva entre o uso contínuo de IBP e a incidência de complicações graves, porém, os indícios são suficientes para recomendar uso criterioso e monitoramento dos pacientes. A seguir, são apresentados efeitos adversos que podem surgir com o uso contínuo de IBP e que requerem atenção especial:

• **Hipergastrinemia:** a maioria dos pacientes em uso contínuo de IBP apresenta hipergastrinemia. A concentração de gastrina normalmente não alcança o quádruplo do limite superior do estado normal e é rapidamente normalizada com a suspensão do tratamento. Concentrações mais elevadas

podem ser observadas em pacientes com gastrite atrófica e com infecção por *Helicobacter pylori*;²

• **Câncer gástrico:** a gastrina apresenta efeito trófico na mucosa gástrica e ratos tratados com omeprazol por dois anos sofreram um aumento nas células enterocromafinas (ECL) e desenvolveram tumores gástricos relacionados com a dose. Hipergastrinemia crônica pode progredir para câncer gástrico em ratos, mas estas observações ainda não foram confirmadas em humanos;^{2,4}

• **Enterites bacterianas:** acloridria e hipocloridria podem aumentar o risco de enterites bacterianas, contudo, não há estudos que confirmem indubitavelmente tal associação;⁴

• **Pneumonia:** um estudo de casos (n = 7642) e controles (n = 34176), de base populacional, realizado no distrito de Funen, Dinamarca, que incluiu indivíduos que deram entrada em hospital com pneumonia comunitária, entre 2000 e 2004, demonstrou a associação entre o uso de IBP e o risco de desenvolvimento de pneumonia. Durante o uso de IBP, o *odds ratio* (OR) ajustado foi 1,5 (IC95% 1,3-1,7). No início do tratamento com IBP (até 7 dias), o risco de pneumonia (OR = 5,0; IC95%: 2,1-11,7) foi maior do que após longo período de tratamento (OR = 1,3; IC95%: 1,2-1,4). Pessoas com idade inferior a 40 anos apresentaram maior risco (OR = 2,3; IC95%: 1,3-4,0). Não foi demonstrada relação dose-efeito;^{2,5}

• **Deficiência de minerais e vitamina B12:** a diminuição da acidez gástrica pode interferir na absorção da vitamina B12 e diversos minerais, porém, não há estudo que comprove a relevância clínica desta alteração.² Um estudo de casos (n = 13.556) e controles (n = 135.386), realizado no Reino Unido, que incluiu indivíduos com mais de 50 anos de idade, que apresentaram um incidente de fratura do quadril, entre 1987 e 2003, demonstrou a associação entre o uso prolongado de IBP e o risco de fratura do quadril. O *odds ratio* (OR) ajustado, para a associação entre o uso de IBP por mais de um ano e a incidência de fratura do quadril, foi 1,44 (IC95% 1,30-1,59). A força da associação aumentou conforme a duração do tratamento com IBP: i. para 1 ano OR = 1,22 (IC95% 1,15-1,30); ii. para 2 anos OR = 1,41 (IC95% 1,28-1,56); iii. para 3 anos OR = 1,54 (IC95% 1,37-1,73); iv. para 4 anos OR = 1,59 (IC95% 1,39-1,80).⁶



CFF – Conselho Federal de Farmácia
Cebrim – Centro Brasileiro de
Informação sobre Medicamentos

Coordenador:
Radif Domingos

Farmacêuticos:
Carlos Cezar Flores Vidotti
(Gerente Técnico)
Emília Vitória da Silva
Rogério Hoefler

Secretária:
Valnides Ribeiro de Oliveira Vianna

Elaboração:
Rogério Hoefler

Revisão

Carlos Cezar Flores Vidotti
Emília Vitória da Silva

FARMACOTERAPÊUTICA

Informativo do Centro Brasileiro de
Informação sobre Medicamentos – Cebrim
SBS Qd. 01 – Bl. K – Ed. Seguradoras – 8º andar
Fones: (61) 3255-6550
Fax: (61) 3321-0819
CEP 70093-900 – Brasília-DF

e-mail: cebrim@cff.org.br
home page: <http://www.cff.org.br>



Recomendações gerais

O uso contínuo de IBP é relativamente seguro, mas requer que médicos e farmacêuticos monitorem os pacientes adequadamente e notifiquem a ocorrência de eventos adversos à gerência de risco hospitalar, ao CVS local, ou a Anvisa. Os pacientes devem ser informados sobre os possíveis efeitos adversos relacionados ao uso contínuo desses fármacos.

Antes de se introduzir um IBP para o controle de efeitos adversos de outros medicamentos, como os AINE, deve-se analisar a necessidade de uso do medicamento indutor da intolerância e a possibilidade de controlar os efeitos gastrintestinais através de medidas como: i. evitar o uso de álcool; ii. administrar o medicamento em conjunto com alimento ou água; iii. ajustar a dose; ou iv. substituir o medicamento.

Espera-se que estudos com metodologias adequadas sejam realizados, no futuro, para elucidar a associação entre o uso contínuo de inibidores da bomba de prótons e o desenvolvimento de problemas como câncer gástrico e enterite bacteriana.

Referências bibliográficas

1. Wannmacher L. Inibidores da bomba de prótons: indicações racionais. *Uso Racional de medicamentos: temas relacionados dezembro 2004*; 2(1).
2. Al-Sohaily S, Duggan A. Long-term management of patients taking proton pump inhibitors. *Australian Prescriber* 2008; 31 (1): 5-7. Disponível em: <http://www.australianprescriber.com/>. Acesso em 16.04.2009.
3. Goyal RK. Distúrbios do Sistema Gastrointestinal: Doenças do esôfago. In: Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL. *Harrison: Medicina Interna*. 16a. Edição. Rio de Janeiro: Mc Graw Hill; 2006.
4. Nauntun M, Peterson GM, Bleasel MD. Overuse of proton pump inhibitors. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 2000; 25: 333-40.
5. Gulmez SE, Holm A, Frederiksen H, Jensen TG, Pedersen C, Hallas J. Use of proton pump inhibitors and the risk of community-acquired pneumonia: a population-based case-control study. *Arch Intern Med* May 2007; 167: 950-955.
6. Yang YX, Lewis JD, Epstein S, Metz DC. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA* December 2006; 296 (24): 2947-53.

Evidência Farmacoterapêutica^a

Hemifumarato de alisquireno para hipertensão

Rasilez® (Novartis Biociências S.A); comprimidos revestidos com 150 e 300 mg.¹

★★ **Não apresenta novidade:** fármaco não oferece vantagem em relação aos existentes.^b

A hipertensão arterial sistêmica, caracterizada por uma pressão arterial (PA) sistólica igual ou superior a 140 mmHg e/ou PA diastólica maior ou igual a 90 mmHg, é uma doença de grande prevalência, apesar de ser muitas vezes assintomática.^{3,4}

Estudos populacionais isolados, no Brasil, apresentaram prevalência de hipertensão arterial em torno de 22% a 44%.⁵

A relação entre a PA e o risco de eventos cardiovasculares é contínua, consistente e independente de outros fatores de risco.⁵ Com a elevação da PA, aumentam-se as chances de infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca, acidente vascular cerebral e insuficiência renal crônica. Para indivíduos com idade entre 40 e 70 anos, com PA a partir de 115/75 mmHg, estima-se que cada incremento de 20 mmHg na PA sistólica ou de 10 mmHg na PA diastólica duplica o risco de doença cardiovascular.⁶

A avaliação do paciente com hipertensão arterial tem três objetivos: (1) analisar o estilo de vida e identificar outros fatores de risco cardiovascular ou distúrbios concomitantes que possam afetar o prognóstico e orientar o tratamento; (2) revelar causas identificáveis de aumento da PA; e (3) identificar a presença de dano a órgão-alvo e de doença cardiovascular.⁶

Em saúde pública, o principal objetivo do tratamento anti-hipertensivo é a redução de morbidade e mortalidade por doenças cardiovasculares e renais, mantendo-se a PA em valores abaixo de 140/90 mmHg. Em pacientes hipertensos com diabetes melito ou comprometimento renal, a PA deve ser mantida abaixo de 130/80 mmHg.^{3,6,7}

O tratamento está associado, em média, com 35% a 40% de redução na incidência de acidente vascular cerebral, 20% a 25% de infarto do miocárdio e mais de 50% de falência cardíaca.⁶

A adoção de um estilo de vida saudável é essencial na prevenção e tratamento da hipertensão. Entre as principais condutas recomendadas, estão: redução da massa corporal em indivíduos com sobrepeso e obesidade; adoção de dieta rica em potássio e cálcio e com baixo teor de sódio; prática de atividade física regular e redução do consumo de bebidas alcoólicas. Adotando-se essas modificações no estilo de vida, a PA e o risco cardiovascular diminuem, e a eficácia dos medicamentos anti-hipertensivos aumenta.^{6,8}

O tratamento farmacológico consiste no uso isolado ou associado de fármacos dos seguintes grupos principais: inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA); antagonistas dos receptores de angiotensina II (ARA-II); beta-bloqueadores; bloqueadores dos canais de cálcio e diuréticos tiazídicos.^{3,6}

Hipertensão resistente ou refratária ao tratamento requer análise cuidadosa de especialista e pode ter diversas causas, como: não observância ao tratamento por parte do paciente; uso continuado de fármacos que aumentam a PA; ganho de peso; ingestão excessiva de álcool; tratamento diurético inadequado; insuficiência renal progressiva; ingestão elevada de sódio e “síndrome do jaleco branco”.⁷

^a A Seção Evidência Farmacoterapêutica é resultado do Projeto Avaliação de Medicamentos Novos no Brasil, do Centro Brasileiro de Informação sobre Medicamentos (Cebrim). Coordenação: Dr. Rogério Hoeffler. Consultores: Dra. Alessandra Carvalho Goulart, Dr. Aroldo Leal da Fonseca, Dr. Carlos César Flores Vidotti, Dra. Emilia Vitória da Silva, Dra. Isabela Judith Martins Benseñor, Dra. Liana Holanda Leite, Dr. Marcus Tolentino Silva, Dr. Paulo Sérgio Dourado Arrais, Dr. Tarcísio José Palhano. Estagiária: Camila Diniz Dias.

^b **Classificação do medicamento**

★★★★ **Novidade terapêutica especial:** fármaco eficaz para uma situação clínica que não possuía tratamento medicamentoso adequado.

★★★★ **Melhora terapêutica de interesse:** fármaco apresenta melhor eficácia e (ou) segurança em relação aos existentes.

★★★ **Utilidade eventual:** fármaco oferece modesta vantagem em relação aos existentes. Pode ser útil em alguma situação clínica eventual.

★★ **Não apresenta novidade:** fármaco não oferece vantagem em relação aos existentes.

★ **Experiência clínica insuficiente:** os ensaios clínicos e a literatura disponível sobre o fármaco são insuficientes e não permitem estabelecer conclusões significativas.