

## Dia-a-dia

## Confira as respostas do Cebrim/CFF para uma série de dúvidas originadas de profissionais de saúde de todo o Brasil

**Muitas prescrições médicas da rede municipal contém omeprazol 20mg e ranitidina 150mg, para uso concomitante. Há racionalidade terapêutica nessas prescrições, considerando-se que o omeprazol bloqueia cerca de 95% da secreção gástrica?**

Os agonistas fisiológicos da secreção gástrica conhecidos e seus respectivos receptores gástricos são: (1) acetilcolina (receptor M3); (2) gastrina (receptor de colecistocinina 2 - CCK2); (3) histamina (receptor H2).<sup>1</sup>

Os antagonistas dos receptores H2 da histamina - cimetidina, ranitidina, famotidina e nizatidina - inibem de forma reversível a secreção ácida por meio de bloqueio competitivo sobre os receptores H2 da célula parietal gástrica e assim impedem a ação da histamina endógena.<sup>2</sup> São menos potentes que os inibidores da bomba de prótons (IBP) e suprimem a secreção de ácido gástrico, predominantemente a secreção basal, em cerca de 70%, durante 24 horas.<sup>1</sup>

Os IBP - omeprazol, pantoprazol, lansoprazol, rabeprazol, esomeprazol e tenatoprazol - suprimem a secreção de ácido gástrico por meio de inibição específica e irreversível da bomba H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase, presente na superfície luminal da célula parietal gástrica.<sup>2</sup> Dessa forma, suprimem a secreção de ácido gástrico independentemente da via de estímulo (receptores M3, CCK2 e H2), por isso são mais potentes e diminuem a produção diária de ácido, basal e estimulada, em 80% a 95%.<sup>1</sup> Considerando-se que a inibição da bomba de prótons impedirá a secreção gástrica proveniente de estímulo dos receptores H2, torna-se redundante o uso da combinação de omeprazol com ranitidina. Dessa forma, não há justificativa farmacológica razoável para a associação destes fármacos.

### Referências

1. Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. Goodman & Gilman: As Bases Farmacológicas da Terapêutica. 11ª. ed. Rio de Janeiro: Mc Graw Hill, 2006.
2. Fuchs FD, Wannmacher L (Eds.). Farmacologia Clínica: Fundamentos da terapêutica racional. 4ª. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010.

**Os inibidores da bomba de prótons (IBP) são absorvidos no intestino, mas sofrem inativação pelo ácido gástrico, por isso estão dispostos em grânulos com revestimento entérico, cuja trituração é contraindicada. Quando administrados através de sonda nasogástrica, podem ser misturados com suco de laranja ou de maçã, que são ácidos, para proteger a integridade do revestimento dos grânulos, até que cheguem ao intestino. Se esses fármacos são inativados em ácido gástrico, por que se recomenda suco de laranja ou maçã, uma vez que são ácidos?**

A estabilidade do omeprazol em solução ou suspensão é dependente do pH do veículo. Sua estabilidade máxima é observada em pH 11, enquanto sua decomposição é rápida em pH abaixo de 7,8.<sup>1</sup>

O revestimento dos grânulos de omeprazol não é dissolvido em meio ácido;<sup>1,2</sup> portanto, sucos ácidos, como os de laranja e de maçã, não alteram o revestimento. Desta forma, são recomendados como veículos para administração de omeprazol por sonda nasogástrica. Quando os grânulos intactos alcançam o intestino, que tem pH alcalino, o revestimento será então dissolvido e o omeprazol liberado para ser absorvido.<sup>2</sup> Se os grânulos de omeprazol fossem veiculados em líquido com pH alcalino, o revestimento protetor seria dissolvido e o fármaco liberado.

Se a sonda estivesse posicionada no intestino (sonda nasoenteral), não haveria problema em usar líquido alcalino como veículo, porque, embora o revestimento dos grânulos fosse dissolvido, o omeprazol “desprotegido” seria disponibilizado diretamente no intestino, que tem pH alcalino e não o degradaria.

#### Referências

1. Trissel LA. Trissel's Stability of Compounded Formulations. 4th ed. Washington (DC): American Pharmacists Association, 2009.
2. McEvoy GK (Ed.). AHFS: Drug Information 2011. Bethesda: ASHP, 2011.

**Em relação à prescrição de omeprazol, gostaria de receber esclarecimento sobre o tempo limite para uso do mesmo, uma vez que tenho atendido várias prescrições que indicam uso contínuo desse fármaco, especialmente em pacientes sob uso prolongado de anti-inflamatórios não-esteroides (AINE).**

Para a maioria dos pacientes com sintomas gastrintestinais persistentes, é possível tratamento intermitente com inibidores da bomba de prótons (IBP).<sup>1</sup>

Quando houver necessidade de prolongamento da terapia com IBP, antes a indicação inicial deve ser revista, porque sintomas persistentes podem requerer maiores investigações. Normalmente, os distúrbios que requerem terapias prolongadas são a doença do refluxo gastroesofágico, esôfago de Barrett e úlcera duodenal e gástrica.<sup>1</sup>

A expressão “uso contínuo”, muito presente nas prescrições médicas, é imprecisa e não tem base terapêutica racional, pois não indica a duração do tratamento. Caso o tratamento seja prolongado, por exemplo, por três ou seis meses, será necessária nova prescrição, quando então o paciente deverá ser avaliado quanto ao efeito terapêutico e sinais e sintomas de efeitos adversos.<sup>2</sup>

Pacientes em uso de IBP estão sujeitos a aumento no risco de enterites bacterianas, como resultado da diminuição da acidez gástrica, sofrendo colonizações de patógenos ingeridos. Grande preocupação em relação aos IBP é seu efeito de longo prazo, que gera intensa supressão ácida e consequente aumento na secreção de gastrina. A eliminação do efeito

inibitório de feedback do ácido sobre a secreção de gastrina leva a uma hipergastrinemia. Há evidências de que a gastrina apresente efeito trófico sobre a mucosa gástrica, e ratos tratados com omeprazol por dois anos sofreram aumento nas células enterocromafinas e desenvolveram tumores gástricos relacionados com a dose. Hipergastrinemia crônica pode progredir para câncer gástrico em ratos; todavia, tais observações ainda não foram comprovadas em humanos.<sup>3</sup>

De modo geral, o uso prolongado de IBP está associado aos seguintes efeitos adversos:<sup>1,3</sup>

- Hipergastrinemia, rapidamente normalizada após suspensão da terapia;
- Câncer gástrico;
- Aumento no risco de enterites bacterianas;
- Aumento no risco de pneumonia e colite causada por *Clostridium difficile*;
- Alteração na absorção de minerais e vitamina B12, visto que a acidez gástrica aumenta a absorção de diversos nutrientes.

Portanto, pacientes e médicos devem ser esclarecidos sobre os efeitos adversos associados ao uso prolongado de omeprazol. Além disso, se o uso prolongado do omeprazol for para prevenir efeitos gástricos de outros medicamentos, devem-se recomendar condutas não farmacológicas, tais como controle ou eliminação de fatores de risco (tabagismo, consumo de álcool e de café), administração de AINE com alimentos ou grande quantidade de água, e uso de dose mínima eficaz ou substituição do fármaco indutor da intolerância gastrintestinal.

#### Referências

1. Al-Sohaily S, Duggan A. Long-term management of patients taking proton pump inhibitors. Australian Prescriber. 2008 [citado em 24 Jul 2012]; 31(1): 5-7. Disponível em: <http://www.australianprescriber.com/magazine/31/1/5/7/>.
2. Secretaria Municipal da Saúde de São Paulo. Centro de Informação sobre Medicamentos. Alerta Terapêutico: Uso racional de omeprazol. Junho 2009. [citado em 24 Jul 2012] Disponível em: <http://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/upload/saude/arquivos/assistencia-farmacologica/omeprazol.pdf>.
3. Naunton M, Peterson GM, Bleasel MD. Overuse of proton pump inhibitors. J Clin Pharm Ther 2000. [citado em 24 Jul]; 25(5): 333-40. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2710.2000.00312.x/full>