



BOLETIM
FARMACOTERAPÊUTICA

ISSN: 1413-9626

Ano XXIV - Números 01 e 02 - Jan-Jun/2020



Medicamentos Isentos de Prescrição



Conselho
Federal de
Farmácia

Expediente



Diretoria:

Walter da Silva Jorge João (Presidente)
Lenira da Silva Costa (Vice-Presidente)
Erlandson Uchôa Lacerda (Secretário-Geral)
João Samuel de Morais Meira (Tesoureiro)

Conselheiros Federais:

Romeu Cordeiro Barbosa Neto (AC)
Mônica Meira Leite Rodrigues (AL)
Marcos Aurélio Ferreira da Silva (AM)
Carlos André Oeiras Sena (AP)
Altamiro José dos Santos (BA)
Egberto Feitosa Filho (CE)
Forland Oliveira Silva (DF)
Gedayas Medeiros Pedro (ES)
Ernestina Rocha de Sousa e Silva (GO)

Luís Marcelo Vieira Rosa (MA)
Gerson Antônio Pianetti (MG)
Márcia Regina Gutierrez Saldanha (MS)
José Ricardo Arnaut Amadio (MT)
Walter da Silva Jorge João (PA)
João Samuel de Morais Meira (PB)
José de Arimatea Rocha Filho (PE)
Ítalo Sávio Mendes Rodrigues (PI)
Luiz Gustavo de Freitas Pires (PR)

Maely Peçanha Fávero Retto (RJ)
Lenira da Silva Costa (RN)
Jardel Teixeira de Moura (RO)
Erlandson Uchôa Lacerda (RR)
Josué Schostack (RS)
Hortência Salett Muller Tierling (SC)
Maria de Fátima Cardoso Aragão (SE)
Antônio Geraldo Ribeiro dos Santos Júnior (SP)
Martha de Aguiar Franco Ramos (TO)

Coordenador Técnico-Científico do CFF e Subcoordenador interino da Subcoordenação de Informação sobre Medicamentos (Cebrim):

Rogério Hoefler

Farmacêuticos do Cebrim:

Carolina Maria Xaubet Olivera
Letícia Nogueira Leite
Pamela Alejandra Escalante Saavedra
Rogério Hoefler

Apoio administrativo:

Ilana Socolik

Conselho Editorial:

Carolina Maria Xaubet Olivera
Jardel Corrêa de Oliveira
Letícia Nogueira Leite
Marcus Tolentino Silva
Rogério Hoefler
Rosângela Caetano

Editor-Chefe:

Rogério Hoefler

Editora:

Letícia Nogueira Leite

Editores Associados:

Jardel Corrêa de Oliveira
Marcus Tolentino
Rosângela Caetano

Editores de Revisão:

Airton Stein, Arnaldo Zubioli, Carla Penido Serra, Claudia Garcia Serpa Osorio-de-Castro, Elaine Lazzaroni Moraes, Gabriela Bittencourt Gonzalez Mosegui, Guacira Corrêa de Matos, Fernanda Inês Ribeiro Vaz, Joice Zuckermann, José Ruben Ferreira de Alcântara Bonfim, Luciane Cruz Lopes, Luiz Carlos Costa Ferreira, Maely Peçanha Fávero Retto, Marta Maria de França Fonteles, Mirian Parente Monteiro, Noemia Liege Maria da Cunha Bernardo, Selma Rodrigues de Castilho, Sílvio Barberato Filho, Tais Freire Galvão, Tarcísio José Palhano, Teófilo Fernando Mazon Cardoso, Teresa Leonardo Alves, Vera Lúcia Edais Pepe.

FARMACOTERAPÊUTICA

Informativo do Centro Brasileiro de Informação sobre Medicamentos, do Conselho Federal de Farmácia
SHIS QI 15 Lote L - Lago Sul
Brasília - DF - Brasil
CEP: 71635-615
Fone: +55 (61) 3878-8757/3878-8756
E-mail: boletimfarmacoterapeutica@cff.org.br
Home page: <http://www.cff.org.br>



Editorial

Pag.
04



Artigo principal

Automedicação responsável
e os medicamentos isentos
de prescrição

Pag.
05

Segurança de medicamentos

Segurança no uso de Inibidores da
Bomba de Prótons

Pag.
12



O Cebrim responde

Pag.
20

Informe-se

Pag.
21



Caro leitor,

Os medicamentos isentos de prescrição (MIPs), também chamados de medicamentos de venda livre, são aqueles cuja dispensação não requer prescrição de profissional habilitado. O fácil acesso aos MIPs os tornam diretamente atrelados à automedicação, prática comum, devido ao difícil acesso a serviços de saúde, a limitações financeiras e à “falta de tempo”. A automedicação, condenada por muitos, quando bem orientada, pode ser desejável, trazendo benefício ao usuário de forma ágil e com baixo custo. No entanto, é válido ressaltar que o conceito da automedicação responsável não deve ser confundido com o de autoprescrição (uso de medicamentos tarjados, sem prescrição). Por isso, nesta primeira edição do Boletim Farmacoterapêutica 2020, apresentaremos no artigo principal os conceitos básicos relativos à automedicação e ao uso de medicamentos isentos de prescrição.

Na sequência, traremos uma discussão sobre a segurança no uso de inibidores da bomba de prótons, num contexto em que se observa um movimento para que o status regulatório desses medicamentos seja alterado de venda sob prescrição para isentos de prescrição.

Aproveitamos a oportunidade para divulgar o livro “A escola de farmácia de Ouro Preto - a memória sublimada”, o livro infantil “SOS, O Corona Chegou”, e a página do Ministério da Saúde que disponibiliza publicações técnicas para profissionais e gestores de saúde sobre o SARS-CoV-2 e a COVID-19.

Boa leitura!

Leticia Nogueira Leite
Editora do Boletim Farmacoterapêutica

Agradecimentos

Jardel Corrêa de Oliveira, Mirian Parente Monteiro, Noemia Liege Maria da Cunha Bernardo e Tarcisio José Palhano.

Prezado leitor,

Informamos que os editores do boletim Farmacoterapêutica assinam uma declaração pessoal de isenção de conflito de interesses, a qual é atualizada periodicamente. O contato com o Conselho Editorial poderá ser feito por meio do endereço eletrônico: boletimfarmacoterapeutica@cff.org.br

Automedicação responsável e os medicamentos isentos de prescrição



Rogério Hoefler, MSc
Letícia Nogueira Leite, MSc, PhD
Farmacêuticos do Centro Brasileiro de Informação sobre
Medicamentos/Conselho Federal de Farmácia

Introdução

O progressivo desenvolvimento de novos medicamentos está associado a benefícios bem estabelecidos para a saúde individual e coletiva, com evidências consistentes de redução da mortalidade, redução da carga de doença e melhora da qualidade de vida¹.

Além disso, o uso de medicamentos de forma apropriada reduz custos à sociedade, especialmente, por reduzir hospitalizações e perda de produtividade devidas a efeitos adversos e a insucesso terapêutico¹. Este aspecto ganha maior importância quando consideramos o grande desafio de alcançar a sustentabilidade dos sistemas de saúde, em contexto de aumento progressivo da longevidade das populações, de limitados recursos disponíveis e de crescentes custos das tecnologias para a saúde.

Apesar disso, nem sempre o medicamento certo chega ao paciente que dele necessita. Cerca de 50% de todos os pacientes não utilizam seus medicamentos de forma correta² e, em muitos casos, os sistemas de saúde não oferecem adequado suporte ao uso racional desses produtos¹.

Independentemente de limitações na capacidade de atendimento nos sistemas de saúde, a automedicação pode ser considerada uma legítima alternativa para as pessoas resolverem de forma proativa seus problemas de saúde, com agilidade e baixo custo. Todavia, há aspectos que podem comprometer a segurança e a efetividade desta prática, como a deficiente educação em saúde de parcela significativa da população; as propagandas impróprias que valorizam os benefícios de medicamentos, por vezes inexistentes, e omitem seus efeitos adversos e contraindicações; e a negligência à importância da orientação e do acompanhamento de profissional habilitado.

Neste artigo, são discutidos conceitos básicos relativos à automedicação e ao uso de medicamentos isentos de prescrição (MIPs), como introdução a uma série de artigos que serão publicados nas próximas edições do Boletim Farmacoterapêutica, abordando as evidências de potenciais benefícios e danos associados a essas práticas.

Uso responsável e racional de medicamentos

O uso responsável de medicamentos pressupõe que as atividades, as capacidades e os recursos dos profissionais da saúde estão alinhados para garantir que os pacientes recebam os medicamentos corretos, em tempo oportuno, que os usem de forma apropriada e, por fim, sejam de fato beneficiados¹.

Este conceito é complementar e não substitui a definição de “uso racional de medicamento”, proposta pela Organização Mundial da Saúde (OMS): “O uso de medicamentos é racional [apropriado, adequado, correto] quando os pacientes recebem os medicamentos apropriados, em doses que atendem suas necessidades individuais, por um período adequado de tempo, ao mais baixo custo para eles e para a comunidade. O uso irracional [impróprio, inadequado, incorreto] de medicamentos é quando ao menos uma destas condições não é atendida.”^{1,3}

Nota-se, nesses conceitos, a responsabilidade dos profissionais envolvidos em garantir que os pacientes sejam beneficiados pelo tratamento farmacológico, com o mínimo possível de danos, além do reconhecimento de que os recursos são limitados.

Autocuidado, automedicação e automedicação responsável

A escassez de médicos para atender às demandas das pessoas é um problema que aflige muitas populações, em quase todo o mundo. Com isso, principalmente para os pacientes que não consideram sua condição suficientemente grave, o custo e o tempo de espera para conseguir uma consulta médica podem ser considerados insuportáveis⁴.

O conceito de *autocuidado* aplica-se às ações e comportamentos de uma pessoa com o

intuito de estabelecer e manter a própria saúde, bem como prevenir e lidar com as doenças. Este conceito é amplo e inclui cuidados de higiene, de nutrição, de estilo de vida, de fatores ambientais, de fatores socioeconômicos, e automedicação⁵.

Seguindo esse raciocínio, *automedicação* é o ato de selecionar e usar medicamentos para tratar sinais, sintomas ou doenças reconhecidas pelas próprias pessoas afetadas⁵. Este conceito abrange, por exemplo, novo uso de um medicamento que consta em antiga prescrição, aquisição de medicamento sem prescrição, uso por indicação de amigos ou parentes, ou compartilhamento de medicamento em grupo social⁶.

A prática da automedicação é crescente entre pessoas com bom nível educacional e está associada ao melhor perfil socioeconômico, mudanças do estilo de vida, “falta de tempo”, facilidade de acesso ao medicamento, casais em que ambos trabalham, conhecimento sobre a doença e capacidade de se tratar, e acesso à informação midiática^{4,6}.

Para as doenças de menor gravidade, geralmente autolimitadas, a automedicação é a primeira opção de tratamento e pode ser mais acessível às pessoas com limitações financeiras para pagar por serviços clínicos e medicamentos. Pode ser útil para reduzir os custos dos cuidados em saúde e permitir aos profissionais da saúde que se concentrem nos casos de emergência⁶, pois reduz a demanda por serviços de saúde. Para as pessoas que vivem em áreas rurais ou remotas, com difícil acesso a serviços de saúde, os pacientes são mais capazes de controlar suas próprias condições⁴. Em geral, a automedicação é segura quando o problema de saúde tratado é de baixa gravidade, todavia, não é isenta de desencadear reações adversas e intoxicações em prejuízo do paciente (Quadro 1)⁶.

Um aspecto importante do fenômeno da automedicação é que muitas pessoas a praticam com medicamentos que requerem prescrição, expondo-se, potencialmente, a maiores riscos de reações adversas.

Usualmente, as pessoas se automedicam com analgésicos, antipiréticos, antiácidos, antidiarreicos, antidepressivos, ansiolíticos (sedativos), antialérgicos, antieméticos, produtos para a pele, antibióticos, esteroides, vitaminas, tônicos e preparações de proteínas. Entre as principais condições clínicas tratadas por automedicação citam-se cefaleia, dor no corpo, tosse associada a resfria-

do, constipação, hiperacidez gástrica, fraqueza generalizada, insônia, febre, infecções na pele, artralgias, queimaduras, dismenorreia e picadas de insetos⁶.

O conceito de *automedicação responsável* aplica-se à prática em que uma pessoa trata sinais, sintomas, e doenças que não necessitam de consulta ou supervisão médica, com medicamentos isentos de prescrição (MIPs)^{4,5}, a seguir discutidos.

Se a condição tratada com um MIP não for resolvida, com persistência ou agravamento do quadro, o paciente deve ser orientado a buscar auxílio médico⁴.

Quadro 1. Potenciais benefícios e problemas da automedicação

Benefícios
<ul style="list-style-type: none"> • Ajuda a prevenir e a tratar sinais, sintomas e doenças que não exigem intervenção médica; • Reduz a demanda por serviços de saúde, o que é especialmente importante onde estes estão indisponíveis ou insuficientes; • É opção de cuidado à saúde em áreas rurais ou remotas; • Ajuda os pacientes a melhorar o controle sobre doenças crônicas; • Melhora o bem-estar e a produtividade das pessoas; • Beneficia economicamente o empregador; • Economiza tempo e recursos das pessoas nos cuidados de saúde.
Problemas
<ul style="list-style-type: none"> • Muitas pessoas usam analgésicos por longo prazo para tratar cefaleia, por exemplo, sem saber a causa e sem buscar orientação de um médico; • O paracetamol pode causar graves danos hepáticos quando usado em doses elevadas, por longo prazo, ou associado ao consumo de bebida alcoólica; • Surgimento de resistência microbiana, particularmente em países em desenvolvimento, onde os antimicrobianos são frequentemente usados sem prescrição; • Seu uso irracional aumenta o risco de reações adversas, pode desenvolver resistência microbiana, além de hipersensibilidade, sinais/sintomas de abstinência e mascaramento temporário de doença, protelando o adequado diagnóstico.

Fonte: Vidyavati et al⁶.

Autoprescrição

As agências reguladoras da maioria dos países dividem os medicamentos em duas grandes categorias: os de venda sob prescrição e os de venda isenta de prescrição (MIPs). Contudo, várias pesquisas indicam que medicamentos que deveriam ser vendidos somente mediante a apresentação de uma prescrição podem ser adquiridos em alguns contextos mesmo sem o requerido documento, fenômeno denominado *autoprescrição*⁴. Em países como o Brasil, é prática possivelmente tão comum quanto a *automedicação responsável*.

A carência de programas de educação em saúde à população e de fiscalização sanitária, bem como as limitações do acesso ao sistema de saúde, aliadas a atitudes irresponsáveis de alguns profissionais, corroboram para o hábito da autoprescrição. A grande oferta de sítios na internet que promovem o comércio virtual de medicamentos também favorece a ocorrência deste fenômeno. Em muitos deles, são promovidos medicamentos sem qualquer garantia de eficácia, segurança e qualidade^{4,7}.

Medicamentos isentos de prescrição (MIPs)

Os MIPs são aqueles que não requerem prescrição médica, pois são produzidos especificamente para uso por automedicação⁴. Assim como ocorre com os medicamentos que requerem prescrição, os MIPs devem ter segurança, eficácia e qualidade comprovadas. O uso é indicado para condições que permitem autodiagnóstico, e para algumas condições crônicas ou recorrentes, depois do diagnóstico médico inicial. Em todos os

casos, o medicamento deve ter sido desenvolvido especificamente para o propósito para o qual será usado, em dosagem e forma farmacêutica apropriadas⁵.

Os MIPs podem representar economia de tempo e dinheiro, além do potencial benefício clínico rápido, especialmente para condições clínicas de baixa gravidade e de experiência prévia de bons resultados^{5,6,8}.

Todavia, para potencializar o uso responsável e racional dos MIPs, os usuários devem receber informação apropriada sobre os mesmos (Quadro 2)⁵.

Portanto, há muitas questões críticas que devem ser exploradas como contrapontos aos potenciais benefícios da automedicação. Qualquer produto destinado à automedicação deve ter boa margem de segurança para o usuário, ou seja, além de oferecer baixo risco de danos, deve ser acompanhado de informação apropriada e não pode ser usado para protelar diagnóstico e tratamento de doenças que requeiram intervenção especializada. Além disso, deve-se considerar que os MIPs podem interagir com muitos medicamentos prescritos, álcool ou alimentos, com potenciais danos ao usuário. Infelizmente, antes de prescrever um medicamento, muitos médicos não verificam se o paciente faz uso de algum MIP e muitos pacientes adquirem tais produtos servindo-se diretamente nas gôndolas das farmácias, sem orientação farmacêutica. Somado a isso, as mensagens promocionais na mídia e na internet tendem a transmitir confiança sobre a segurança do produto e, frequentemente, dão a impressão de que os MIPs são meros artigos de consumo. Em outros casos, a utilização de MIPs para fins não terapêuticos pode ser um problema⁴, como no uso por adictos^{4,9}.

Quadro 2. Informações que devem acompanhar os medicamentos isentos de prescrição para promover o uso apropriado

- Modo correto de uso do medicamento;
- Efeitos esperados e possíveis efeitos colaterais;
- Como monitorar os efeitos do medicamento;
- Possíveis interações com outros medicamentos, alimentos, álcool e tabaco;
- Precauções e alertas;
- Duração de uso; e
- Situações nas quais se recomenda a busca de orientação profissional.

Fonte: World Health Organization⁵.

Regulação dos MIPs no Brasil

O enquadramento de um medicamento como isento de prescrição está previsto na Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 98/2016, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa)¹⁰. A avaliação do enquadramento de um MIP é feita com base na documentação submetida pelo detentor do registro, a qual deve comprovar os critérios estabelecidos na referida norma. As principais características de um MIP são ^{10,11}:

- Ser indicado para o tratamento de doenças não graves e com evolução inexistente ou muito lenta;
- Desencadear reações adversas com causalidades conhecidas, baixo potencial de toxicidade e de interações com medicamentos e alimentos;
- Ser utilizado por curto período de tempo ou por tempo previsto em bula;
- Ser de fácil manejo pelo paciente, cuidador ou mediante orientação do farmacêutico;
- Apresentar baixo potencial de dano ao paciente;
- Não possuir potencial de gerar dependência química ou psíquica.

Em 2016, a Anvisa editou a Instrução Nor-

mativa (IN) nº 11, que instituiu a lista de medicamentos isentos de prescrição - LMIP. A lista apresenta os grupos terapêuticos e respectivas indicações terapêuticas que se enquadram na definição de MIP¹².

Há algumas questões relativas ao enquadramento de medicamentos como MIP, pelo órgão regulador, que merecem consideração, especialmente, o princípio de que nenhum medicamento é absolutamente seguro e o fato de que, na maioria dos casos, a automedicação ocorre sem supervisão de profissional habilitado. Somado a isso, em certa medida, são pouco conhecidas as interações e as consequências do uso dos MIPs em situações especiais como gravidez, lactação, pediatria e geriatria, condução veicular, condições de trabalho, uso concomitante de álcool ou alimento, diferentemente do contexto mais controlado dos medicamentos de prescrição⁴.

Países com sistema de vigilância sanitária bem estabelecido recebem notificações de suspeitas de reações adversas a medicamentos (RAMs) diretamente de pacientes e consumidores, além das enviadas por profissionais da saúde. Todavia, muitos países ainda não possuem um canal para receber notificações que incluam os MIPs, pois seus programas de farmacovigilância operam apenas com profissio-

nais de serviços hospitalares³. Outro aspecto relevante é que os resultados de ensaios clínicos para medicamentos de prescrição não necessariamente são válidos em contexto de automedicação^{4,13}.

Além disso, os usuários podem desconhecer que muitos produtos com diferentes nomes de marca e para diferentes indicações podem conter ingredientes ativos comuns⁴.

Por fim, os usuários precisam receber informação apropriada que favoreça o uso seguro, efetivo e racional de medicamentos por automedicação. As orientações ao usuário/paciente devem incluir uma descrição de como usar o produto sem supervisão de profissional habilitado e as circunstâncias que exigem a busca por orientação profissional (v. Quadro 2). Em muitos casos, os MIPs são confundidos com medicamentos alternativos, suplementos alimentares, vitaminas, plantas ou outras substâncias contidas em produtos disponíveis no comércio. Muitos produtos comercializados em farmácias ou em lojas de suplementos nutricionais não foram submetidos a testes clínicos e não há base científica para sua recomendação para fim terapêutico. Alguns desses produtos podem até causar graves problemas à saúde do usuário. Por isso, os farmacêuticos e outros profissionais da saúde que indicam medicamentos alternativos podem cometer atos impróprios e passíveis de sanções de responsabilidade, caso um paciente sofra algum dano ou protele de forma inadequada um tratamento como resultado das indicações recebidas⁴.

É importante que as autoridades reguladoras busquem, avaliem [e apliquem] meios para sensibilizar a população sobre os prós e contras da automedicação responsável, para que melhorem suas atitudes em relação a essa prática. Isso pode ser feito pela inclusão do tema nos currículos escolares, envolvendo farmacêuticos na educação em saúde da população em geral

e de estudantes, e com normas rígidas para limitar a compra de medicamentos que não sejam MIPs, sem apresentar prescrição⁶.

Atuação dos farmacêuticos

O farmacêutico tem competência para atuar na promoção, proteção e recuperação da saúde, bem como na prevenção de doenças e de seus agravos, com potencial para agregar resultados positivos aos sistemas de saúde, especialmente no que se refere à morbimortalidade associada à farmacoterapia¹⁴. Em 2013, o Conselho Federal de Farmácia (CFF) editou as resoluções nº 585¹⁵ e nº 586¹⁶, que regulamentam as atribuições clínicas do farmacêutico e a prescrição farmacêutica no Brasil, respectivamente. No ano seguinte, a Lei nº 13.021¹⁷ mudou o conceito de farmácia no Brasil e reconheceu a autoridade técnica do farmacêutico nesses estabelecimentos, ao instituir obrigações legais voltadas à prestação de cuidado direto ao paciente.

Os farmacêuticos devem estar atentos à legislação sanitária, à legalidade das matérias midiáticas, à lei de defesa do consumidor e aos direitos humanos relativos à automedicação. Além disso, devem melhorar a comunicação e melhorar o processo de encaminhamento de pacientes aos serviços de saúde⁶.

Na esteira das novas regulamentações, e tendo em vista a necessidade de atualizar os farmacêuticos no Brasil quanto às condutas clínicas apropriadas nos atendimentos a usuários com queixas de problemas de saúde autolimitados, o CFF lançou, em 2016, o Programa de Suporte ao Cuidado Farmacêutico na Atenção à Saúde (PROFAR). Este incluiu a realização do curso de ensino a distância “*Prescrição Farmacêutica no Manejo de Problemas de Saúde Autolimitados*”, sob coordenação de Josélia Pena Frade, e a publicação de material de suporte e de uma coleção de guias de prática clínica.

“a”: No Brasil, existe o sistema VigiMed, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, que recebe notificações de suspeitas de reações adversas a medicamentos de leigos e de profissionais da saúde.

Além de especialistas em cuidado farmacêutico, o processo de revisão dos guias tem o apoio da Sociedade Brasileira de Medicina de Família e Comunidade e da Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS)¹⁴.

Esses guias fornecem as bases para que o farmacêutico selecione a melhor conduta quando apoia o paciente no manejo de problemas de saúde autolimitados. Entre os temas propostos, estão: espirro e congestão nasal, azia e dispepsia, febre e dismenorrea.

Os guias podem ser acessados, gratuitamente, em: <https://bit.ly/2StwR2w>.

Considerações finais

O uso de medicamentos, quando necessário, tem o potencial para melhorar o estado de saúde e a qualidade de vida das pessoas.

A automedicação, quando bem orientada, pode trazer benefício ao usuário, de forma ágil e com baixo custo. Quando os medicamentos são utilizados de forma apropriada, sob prescrição ou orientação de profissional habilitado, é maior a chance de sucesso terapêutico e menor a chance de dano ao usuário, com obtenção de melhores resultados clínicos. O farmacêutico tem papel importante no processo de uso racional de medicamentos, orientando adequadamente os pacientes em uso de medicamento prescrito e aqueles que se automedicam, inibindo a autoprescrição.

Nas próximas edições do boletim serão analisadas as evidências científicas relativas à segurança e efetividade dos tratamentos de sinais e sintomas de problemas de saúde autolimitados, na perspectiva de subsidiar os farmacêuticos no atendimento aos pacientes que buscam seus serviços.

Referências

1. World Health Organization. The Pursuit of Responsible Use of Medicines: Sharing and Learning from Country Experiences. Geneva: WHO, 2012. WHO/EMP/MAR/2012.3.
2. World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva: WHO; 2003.
3. Holloway K, van Dijk L. The world medicines situation 2011: Rational use of medicines. Geneva: WHO; 2011.
4. World Health Organization. The benefits and risks of self-medication. WHO Drug Information 2000;14(1): 1-2.
5. World Health Organization. The Role of the Pharmacist in Self-Care and Self-Medication: Report of the 4th WHO Consultative Group on the role of the pharmacist in health care system. Geneva: WHO; 1998.
6. Vidyavati S, Sneha A, Kamarudin J, Katti S. Self Medication - Reasons, Risks and Benefits. International J of Healthcare and Biomedical Research 2016; 04(04): 21-4.
7. da Silva EV, de Castro LLC, Cymrot R. Informação sobre o tratamento farmacológico da obesidade em sites da Internet: avaliação da qualidade. Rev Tempus Actas Saúde Colet. 2010; 4(3): 95-111.
8. World Health Organization. Self-care in the Context of Primary Health Care: Report of the Regional Consultation Bangkok, Thailand, 7-9 January 2009. New Delhi: WHO; 2009.
9. Hughes GF, McElnay JC, Hughes CM, McKenna P. Abuse/misuse of non-prescription drugs. Pharmacy World & Science 1999; 21(6): 251-5. doi: 10.1023/a:1008788726842.
10. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 98, de 1º de agosto de 2016. Brasília: Diário Oficial da União nº 148, de 03 de agosto de 2016, Seção 1, p. 32.
11. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2020. [Internet]. Disponível em: <http://portalanvisa.gov.br/>.
12. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Instrução Normativa nº 11, de 29 de setembro de 2016. Brasília: Diário Oficial da União nº 189, de 30 de setembro de 2016, Seção 1.
13. McLaughlin JK, Lipworth L, Chow WH, Blot WJ. Analgesic use and chronic renal failure: a critical review of the epidemiologic literature. Kidney international. 1998;54(3):679-86. doi: 10.1046/j.1523-1755.1998.00043.x.
14. Conselho Federal de Farmácia. Programa de Suporte ao Cuidado Farmacêutico na Atenção à Saúde - PROFAR. Brasília: CFF; 2016.
15. Conselho Federal de Farmácia. Resolução nº 585, de 29 de agosto de 2013. Ementa: Regulamenta as atribuições clínicas do farmacêutico e dá outras providências. Brasília: Diário Oficial da União nº 186, de 25 de setembro de 2013, Seção 1.
16. Conselho Federal de Farmácia. Resolução nº 586, de 29 de agosto de 2013. Ementa: Regula a prescrição farmacêutica e dá outras providências. Brasília: Diário Oficial da União nº 187, de 26 de setembro de 2013, Seção 1.
17. Brasil. Lei nº 13.021, de 8 de agosto de 2014. Ementa: Dispõe sobre o exercício e a fiscalização das atividades farmacêuticas. Brasília: Diário Oficial da União, Edição extra, de 11 de agosto de 2014, Seção 1.



Segurança no uso de Inibidores da Bomba de Prótons

Letícia Nogueira Leite, MSc, PhD
Rogério Hoefler, MSc

Farmacêuticos do Centro Brasileiro de Informação sobre Medicamentos/Conselho Federal de Farmácia

Introdução

Há 10 anos, publicamos um artigo neste boletim sobre questões de segurança do uso prolongado de inibidores da bomba de prótons (IBPs)². Naquela ocasião, já eram apontados alguns potenciais problemas, como hipergastrinemia, câncer gástrico, enterite bacteriana, pneumonia e deficiência de minerais e de vitamina B12. Nesta edição, fazemos uma rediscussão sobre o tema, com novas evidências científicas, num contexto em que se observa um movimento de laboratórios farmacêuticos para que a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) altere o *status* regulatório desses medicamentos, de venda sob prescrição para isentos de prescrição.

Inibidores da Bomba de Prótons

Os IBPs - omeprazol, pantoprazol, lansoprazol, esomeprazol, etc. - inibem específica e irreversivelmente a bomba de prótons (enzima H⁺/

K⁺ATPase) na superfície secretora das células parietais gástricas e, assim, suprimem a secreção de ácido clorídrico no estômago. Os representantes dessa classe têm eficácia similar quando usados em doses equipotentes. Em dose única diária, cerca de 70% das bombas de prótons são inibidas em dois a cinco dias, por isso não se justifica o uso de IBPs para tratar sinais/sintomas, situação em que são indicados um antiácido ou um antagonista dos receptores H₂ da histamina (ARH₂). Os IBPs são especialmente indicados em pacientes com hipergastrinemia, síndrome de Zollinger-Ellison, úlceras pépticas duodenais refratárias a ARH₂ e no tratamento prolongado de Esôfago de Barrett¹.

Automedicação e autoprescrição

Um estudo transversal, de base populacional, realizado a partir da Pesquisa Nacional de Acesso, Utilização e Promoção do Uso Racional de Medicamentos (PNAUM)³, com dados colhi-

dos de setembro de 2013 a fevereiro de 2014, estimou a prevalência de 16,1% (IC95%: 15,0-17,5) para a automedicação no Brasil. Neste estudo, cerca de 35% dos medicamentos usados por automedicação não eram medicamentos isentos de prescrição (MIPs), ou seja, requeriam prescrição (medicamentos tarjados)³. Em 2019, uma pesquisa realizada pelo Instituto Datafolha, por encomenda do Conselho Federal de Farmácia, estimou que 77% dos brasileiros que utilizaram medicamentos nos seis meses anteriores à entrevista tinham como hábito fazê-lo por conta própria, sem prescrição⁴.

Os MIPs são indicados para aliviar sinais e sintomas de doenças não graves e com evolução muito lenta ou inexistente, apresentando baixo potencial de causar danos à saúde e baixo risco de dano ao paciente em condições de abuso, intoxicação ou mau uso^{5,6}. Não é bom que esses medicamentos sejam percebidos pelos usuários como produtos triviais, desprovidos de risco de efeitos adversos ou isentos de contra-indicações. Porém, em razão da liberalidade com que os MIPs são comercializados, as pessoas conseguem adquirir e utilizar tais medicamentos sem qualquer orientação profissional. Para agravar o cenário, alguns medicamentos tarjados são adquiridos, em muitas farmácias brasileiras, sem a apresentação de uma prescrição de profissional habilitado. Ambas as práticas, a *automedicação* e a *autoprescrição*, oferecem algum perigo aos usuários, ser conivente com a *autoprescrição* implica infração sanitária da parte do estabelecimento⁷.

Entre os medicamentos frequentemente usados por autoprescrição destacam-se antiulcerosos, anti-inflamatórios não-esteroides (AINEs), antieméticos e contraceptivos hormonais. Atualmente, alguns desses são objeto de petição junto à Anvisa para reenquadramento como MIP. Em 15 de janeiro de 2020, no portal da Anvisa, havia 26 fármacos com pedido de alteração no enquadramento regulatório, do *status* de venda sob prescrição para MIP, entre os quais, constavam: ondansetrona, ácido mefenâmico, cetoprofeno e esomeprazol⁸.

Problemas associados ao uso de inibidores da bomba de prótons

Os inibidores da bomba de prótons costumam ser bem tolerados e causam efeitos adversos moderados e transitórios, quando usados por curto prazo². Porém, diversos estudos recentes rediscutem a segurança do uso desses medicamentos, especialmente por longo prazo. O Quadro 1 apresenta um sumário das evidências científicas encontradas acerca de problemas associados ao uso de IBPs.

Malformações congênitas

Uma revisão sistemática com meta-análise⁹ avaliou o risco de desfechos adversos a neonatos associado ao uso de IBPs pelas respectivas mães durante a gravidez. A busca incluiu as bases de dados *Medline*, *Web of Science*, *Cochrane Database* e *Embase*, com artigos publicados até junho de 2019. Foram incluídos todos os estudos que relataram ao menos um desfecho adverso à gravidez, comparando usuárias de IBPs a não usuárias, e usuárias de antagonistas dos receptores H₂ da histamina (ARH₂) a não usuárias e a usuárias de IBPs. Os desfechos incluíram malformações congênitas, aborto, natimorto, morte neonatal, nascimento prematuro, pouco crescimento em relação à idade gestacional e baixo peso ao nascer. Foram identificados 26 estudos observacionais (20 estudos de coorte e 6 estudos de caso-controle), dos quais 19 avaliaram IBPs e 12 avaliaram ARH₂. O aumento do risco de malformações congênitas associou-se ao uso de IBPs [OR:1,28 (IC95%:1,09-1,52)], especialmente em estudos de caso-controle [OR: 2,04 (1,46-2,86)], mas não ao uso de ARH₂.

Por outro lado, não foi encontrada associação significativa entre o uso de IBP e ocorrência de aborto, natimorto, morte neonatal, nascimento prematuro e baixo peso ao nascer, embora o uso de ARH₂ possa estar associado a um aumento do risco de nascimento prematuro (OR: 1,25; IC95%:1,02-1,56). A heterogeneidade estatística ($I^2=29,4\%$; $P=0,123$) e o risco global de vieses foram baixos, mas a heterogeneidade clínica e os vieses

de informação e de seleção podem estar presentes nos estudos individuais. Esta meta-análise sugere uma associação entre o uso de IBPs por mulheres grávidas e a incidência de malformações congênitas de seus filhos, mas não houve suficiente poder estatístico para avaliar malformações e fármacos específicos⁹.

Interações farmacológicas

Há diversos artigos de revisão publicados acerca das interações entre medicamentos por alterações na acidez gástrica, mediadas pela coadministração de um antiácido, ARH2 ou IBP. Uma revisão sistemática¹⁰ identificou os medicamentos de uso oral que apresentam interações clinicamente relevantes (perda de eficácia e efeitos adversos), com fármacos que reduzem a acidez gástrica, categorizando-os segundo o mecanismo da interação. Foram identificados 121 fármacos com potencial interação clinicamente relevante com redutores da acidez gástrica. Para 38 dos fármacos, o mecanismo da interação é dependente do pH gástrico e, para 83 deles, ocorre por interferência com enzimas e transportadores metabólicos, quelação e alcalinização da urina. Além disso, foram identificados nessa revisão 109 fármacos que não apresentaram interação clinicamente relevante com fármacos que reduzem a acidez gástrica. Recomendamos consulta ao artigo original (acesso livre em: <https://bit.ly/2Q2nPId>) para verificação das interações clinicamente relevantes.

Eventos cardiovasculares

Há pouco mais de uma década, é discutida a associação entre o uso concomitante de IBP e clopidogrel, e a incidência de eventos adversos cardiovasculares importantes (*major adverse cardiovascular events* - MACE). Uma revisão sistemática com meta-análise¹¹ avaliou os estudos relevantes que analisaram a associação entre o uso de IBP, isolado ou combinado a um agente antiplaquetário, e o risco de MACE. As buscas envolveram as bases de dados *Medline*, *Embase* e *Cochrane Central Register of Controlled Trials*. Cento e dezoito estudos foram incluídos na re-

visão sistemática, dos quais 66 integraram a meta-análise.

Entre os pacientes com doença renal em estágio terminal, o grupo exposto a IBPs apresentou maior risco para o desfecho *morte por todas as causas* [RR=1,31(IC95%: 1,13-1,51)], com elevada homogeneidade estatística entre os estudos agregados na meta-análise ($I^2=0\%$). O risco também foi maior, e estatisticamente significativo, entre os pacientes frágeis que necessitam de suporte de vida [RR=1,36(IC95%:1,02-1,82)] e entre aqueles com cirrose hepática [RR=1,74 (IC95%:1,05-2,90)]; todavia, para estes grupos, os estudos agregados apresentaram elevada heterogeneidade ($I^2=56\%$ e $I^2=79\%$, respectivamente). Para os pacientes com infarto do miocárdio ou insuficiência cardíaca, o resultado da meta-análise não foi estatisticamente significativo e os estudos apresentaram elevada heterogeneidade [RR=1,25 (IC95%: 0,77-2,03); $I^2=99\%$]¹¹.

Entre os pacientes com síndrome coronariana aguda, o grupo exposto a IBP também apresentou maior risco para os desfechos *acidente vascular cerebral* [RR=1,36 (IC95%: 1,19-1,56); $I^2=0\%$] e *infarto do miocárdio* [RR=1,37(IC95%: 1,05-1,80)]. Todavia, para este último desfecho, os estudos agregados apresentaram elevada heterogeneidade ($I^2=93\%$). Para a população em geral, os resultados da meta-análise não foram estatisticamente significantes para os desfechos *acidente vascular cerebral* e *infarto do miocárdio*¹¹.

Outra revisão sistemática¹² investigou associações entre IBPs e morbidade e mortalidade. Foram buscados estudos nas bases de dados *Medline* e *Cochrane Review Database*, independentemente da metodologia. Além de limitar-se à busca em duas bases de dados, a revisão restringiu-se a estudos publicados em inglês, do período de janeiro de 1990 a outubro de 2016. Foram considerados 37 estudos, dos quais 5 compararam diretamente o efeito do uso de IBPs sobre a mortalidade e/ou morbidade cardiovascular (22.427 pacientes para análise sobre mortalidade e 354.446 pacientes sobre morbidade). Para os usuários de IBPs, houve aumento esta-

tisticamente significativa da mortalidade de todas as causas [OR=1,68(IC95%: 1,53-1,84); $p < 0,001$] e da taxa de eventos cardiovasculares maiores [OR=1,54(IC95%: 1,11-2,13); $p = 0,01$].

Mortalidade

Um estudo de coorte¹³, realizado a partir da base de dados do Departamento de Assuntos de Veteranos dos EUA (*US Department of Veterans Affairs*), envolveu pacientes internados e de ambulatório, cuja coorte principal incluiu novos usuários de IBP ou ARH2 ($n = 349.312$) e as coortes adicionais incluíram usuários de IBP *versus* não usuários de IBP ($n = 3.288.092$) e usuários de IBP *versus* não usuários de IBP nem ARH2 ($n = 2.887.030$). O principal desfecho avaliado foi *risco de morte*. O tempo de seguimento dos pacientes teve uma mediana de 5,71 anos (intervalo interquartil - IQR=5,11-6,37). O uso de IBP associou-se a maior risco de morte comparado com o uso de ARH2 [razão de riscos (HR)=1,25 (IC95%: 1,23-1,28)]. Observou-se aumento do risco de morte quando considerado o uso de IBP *versus* não uso de IBP (HR=1,15; IC95%: 1,14-1,15), e uso de IBP *versus* não uso de IBP nem ARH2 (HR=1,23; IC95%:1,22-1,24). O risco de morte associado ao uso de IBPs aumentou entre participantes sem problemas gastrintestinais: IBPs *versus* ARH2 (HR=1,24; IC95%: 1,21-1,27); uso de IBPs *versus* não uso de IBPs (HR=1,19; IC95%: 1,18-1,20); e uso de IBP *versus* não uso de IBP nem ARH2 (HR=1,22; IC95%:1,21-1,23). Entre os novos usuários de IBP houve uma associação entre a duração de exposição e o risco de morte. Os resultados sugerem excesso de risco de morte entre usuários de IBP, com especial aumento entre aqueles sem problemas gastrintestinais e com uso por longo prazo. Estes resultados sugerem que o uso dos IBPs seja reservado aos casos em que é clinicamente justificável e que se evite o uso prolongado.

Efeitos do uso prolongado

A associação entre o uso prolongado de IBP e os riscos de variados eventos adversos permanece controversa. Uma revisão sistemática com

meta-análise¹⁴ quantificou as associações apresentadas na literatura. Em julho de 2016, foram pesquisados estudos nas bases de dados *Medline*, *Embase* e *Cochrane Library*. Foram incluídos os estudos observacionais que estimaram riscos de efeitos adversos associados ao uso de IBP por longo prazo. Foram incluídos 43 estudos, dos quais 28 integraram a meta-análise. As chances de ocorrer pneumonia adquirida na comunidade e fratura de quadril foram, respectivamente, 67% [odds ratio (OR)=1,67(IC95%: 1,04-2,67)] e 42% [(OR=1,42(IC95%: 1,33-1,53)] mais elevadas em pacientes em uso de IBP por longo prazo *versus* não usuários de IBP. Não houve diferença estatística na chance de câncer colorretal [(OR= 1,55(IC95%: 0,88-2,73)]. Embora os IBPs ofereçam benefícios de curto prazo à saúde, seu uso prolongado está associado a desfechos adversos potenciais para a saúde dos usuários. Os autores recomendam enfaticamente que a prescrição de IBP seja feita com parcimônia para melhorar a efetividade e a segurança da terapia aos pacientes.

Infecção por *Clostridium difficile*

Infecção por *Clostridium difficile* é uma causa de aumento de morbidade e de custos dos cuidados em saúde entre pacientes hospitalizados. Uma revisão sistemática¹⁵ avaliou os riscos de infecção inicial e recorrente por *Clostridium difficile* em crianças e adultos tratados com IBP. Foram realizadas buscas nas bases de dados *Medline*, *Embase* e *Web of Science* e selecionados 67 estudos. O uso de IBP associou-se com risco de infecção por *Clostridium difficile* (OR=2,34; IC95%: 1,94-2,82; $P < 0,00001$), porém, os estudos agregados tinham elevada heterogeneidade ($I^2 = 93\%$). Doze estudos agrupados em meta-análise demonstraram significativa associação entre o uso de IBP e infecção recorrente por *Clostridium difficile* (OR=1,73; IC95%: 1,39-2,15; $P = 0,02$), com moderada heterogeneidade ($I^2 = 52\%$). Análises de subgrupos revelaram associações entre o uso de IBP e aumento da incidência de infecção por *Clostridium difficile* entre pacientes adultos (OR=2,30; IC95%: 1,89-2,80;

$P < 0,00001$) e pediátricos ($OR = 3,00$; $IC95\%: 1,44-6,23$; $P < 0,00001$), porém, as elevadas heterogeneidades entre os estudos ($I^2 = 94\%$ e $I^2 = 86\%$, respectivamente) sugerem cautela na interpretação desses resultados. O uso de IBP associou-se com infecção inicial e recorrente por *Clostridium difficile* em adultos e crianças. Embora outros fatores de risco também estejam associados à ocorrência e recorrência dessa infecção, recomenda-se evitar o uso injustificado de IBP em qualquer idade¹⁵.

Outra revisão sistemática¹⁶ com meta-análise avaliou o risco de infecção por *Clostridium difficile* em pacientes tratados com IBP. Foram realizadas buscas no PubMed e em outras sete bases de dados, compreendendo o período de 1990 a 2017. Foram incluídos estudos de caso-controle e de coorte, que avaliaram a associação entre o uso de IBP e o desenvolvimento de infecção por *Clostridium difficile* em adultos. Foram analisados 56 estudos (40 casos-controles e 16 coortes), envolvendo 356.683 pacientes. Estimativas globais agregadas e análises de subgrupos mostraram aumento do risco de infecção por *Clostridium difficile*, apesar da substancial heterogeneidade estatística entre os estudos. A meta-análise de todos os estudos combinados mostrou uma significativa associação entre o uso de IBP e a ocorrência de infecção por *Clostridium difficile* ($OR = 1,99$; $IC95\%: 1,73-2,30$; $P < 0,001$) quando comparado a não uso. A associação manteve-se significativa em análises de subgrupos: estudos de caso-controle ($OR = 2,00$; $IC95\%: 1,68-2,38$; $P < 0,0001$) e de coorte ($OR = 1,98$; $IC95\%: 1,51-2,59$; $P < 0,0001$); idade ≥ 65 anos ($OR = 1,93$; $IC95\%: 1,40-2,68$; $P < 0,0001$) e < 65 anos ($OR = 2,06$; $IC95\%: 1,11-3,81$; $P < 0,01$). Houve significativa heterogeneidade entre os estudos ($I^2 = 85,4\%$, $P < 0,001$) e evidência de viés de publicação (teste de assimetria do *funnel plot*, $P = 0,002$). O uso de IBP está associado a aumento do risco de desenvolvimento de infecção por *Clostridium difficile*, porém, são necessários estudos prospectivos de alta qualidade para avaliar se esta associação é causal¹⁶.

Efeito rebote

A secreção ácida das células parietais do estômago resulta de uma complexa interação entre diferentes mediadores estimuladores e inibidores. Um dos mediadores mais importantes é a gastrina, a qual estimula a secreção do ácido gástrico a partir das células parietais, principalmente de forma indireta, por meio da liberação de histamina das células tipo enterocromafins (ECL). A terapia com agentes anti-secretores leva à hipergastrinemia, hiperplasia da mucosa e aumento da massa de células ECL, o que resulta em aumento da capacidade de secreção gástrica. Este aumento da capacidade de secreção se manifesta espontaneamente depois da interrupção da terapia anti-secretora, como hipersecreção ácida rebote. Diversos estudos quantificaram a hipersecreção ácida depois da cessação da terapia com ARH2 e IBPs. Embora as evidências disponíveis sejam relativamente limitadas, em geral, os dados demonstram que a hipersecreção ácida rebote depois da terapia com ARH2 é de baixa magnitude, tem curta duração e questionável significância clínica. Por outro lado, a hipersecreção ácida associada à terapia com IBPs é mais pronunciada, mais duradoura e, possivelmente, poderia ser a causa de sinais/sintomas relacionados à acidez. O potencial para causar tais sinais/sintomas foi recentemente confirmado por meio de dois ensaios clínicos controlados com placebo e pela observação do uso crescente de IBPs. A hipersecreção ácida rebote poderia ser uma comprovação de falha na retirada da terapia em parte dos pacientes com sinais/sintomas de refluxo ou de dispepsia¹⁷. O risco de hipersecreção ácida rebote com uso de IBPs é mais significativo em tratamentos com duração superior a 25 dias¹⁸.

Embora a hipersecreção ácida rebote após a interrupção de tratamento com IBPs já esteja estabelecida, ainda são desconhecidas suas implicações clínicas. Sugere-se que um fenômeno rebote clinicamente relevante possa dificultar a retirada de medicamentos supressores ácidos e explicar, em parte, o aumento do uso prolongado de IBPs. Uma revisão sistemática¹⁹, cuja busca por estudos limitou-se à base de dados Medline,

avaliou evidências sobre os sinais/sintomas clinicamente relevantes causados pela hiperacidez rebote após tratamento com IBPs. Dos cinco estudos incluídos, dois que envolviam voluntários assintomáticos encontraram incidência de 44% de sinais/sintomas relacionados a acidez gástrica, até 4 semanas depois da retirada do tratamento. Em geral, os sinais/sintomas (principalmente, azia e regurgitação) foram leves a moderados. Três estudos que envolviam pacientes com doença de refluxo não encontraram sinais ou sintomas causados pela acidez rebote. Os autores concluíram que a hipersecreção rebote de ácido gástrico induz sinais/sintomas tipo refluxo depois da terapia com IBPs em voluntários inicialmente assintomáticos, mas a relevância clínica desse fenômeno não é clara entre os pacientes com sinais/sintomas pré-tratamento. Os estudos em pacientes com doença de refluxo não encontraram evidência de hipersecreção ácida rebote sintomática, mas os estudos apresentavam importantes limitações metodológicas.

Outros problemas

Além dos efeitos adversos já mencionados, a

literatura cita outros problemas, embora as evidências sejam mais frágeis²⁰:

- infecções como pneumonia e listeriose;
- fraturas de vértebra e punho, possivelmente, por uma redução na absorção de cálcio devido ao aumento do pH gástrico;
- distúrbios musculares, como mialgia, polimiosite e rabdomiólise, supostamente, por um ataque muscular autoimune;
- artralgia;
- interferência na absorção da vitamina B12 (cianocobalamina), cuja principal consequência é a anemia;
- hiponatremia, hipomagnesemia sintomática (convulsões, arritmias cardíacas, tetania, vômitos graves e distúrbios mentais) associada a hipocalcemia e hipopotassemia. Alterações a longo prazo na mucosa digestiva podem alterar a absorção de magnésio;
- doença renal intersticial, cujo mecanismo proposto é imunoalérgico. Também são relatadas lesões musculares, hepáticas, hematológicas e cutâneas;
- tumor da mucosa gástrica, associado à diminuição da acidez gástrica por longo prazo.

Quadro 1. Sumário das evidências científicas de problemas associados ao uso de IBPs

Desfechos adversos associados ao uso de IBPs*		Referências
Malformações congênicas		9
Interações farmacológicas		10
Eventos cardiovasculares	- Aumento do risco de morte por todas as causas em pacientes com doença renal em estágio terminal, frágeis, que necessitam de suporte de vida e naqueles com cirrose hepática.	11
	- Aumento do risco de acidente vascular cerebral e infarto do miocárdio em pacientes com síndrome coronariana aguda.	
	- Aumento do risco de morte por todas as causas e aumento do risco de eventos cardiovasculares maiores.	12
Mortalidade geral	- Aumento do risco de morte em pessoas com ou sem problema gastrointestinal.	13
Efeitos do uso prolongado	- Aumento do risco de pneumonia adquirida na comunidade e de fratura de quadril.	14
Infecção por <i>C. difficile</i>	- Aumento do risco de infecção por <i>C. difficile</i> e de sua recorrência.	15,16
Efeito rebote		17,18,19

*em algumas das meta-análises consideradas, houve elevada heterogeneidade entre os estudos agregados (consultar descrição no texto ou estudos citados).

Conscientização dos profissionais da saúde

Os IBPs representam uma das classes de medicamentos mais prescritas no mundo, com crescente número de publicações relativas às consequências de sua utilização. O nível de conhecimento dos profissionais da saúde sobre os IBPs é essencial para melhorar sua utilização. Um estudo transversal²¹, com aplicação de questionário a 900 profissionais da saúde (300 médicos, 300 enfermeiros e 300 farmacêuticos), investigou a conscientização, a atitude e o comportamento desses profissionais em relação ao uso de IBPs, no sudoeste da China. O estudo foi conduzido em 22 hospitais, em Luzhou, entre fevereiro e junho de 2018. Em uma escala de 0 a 100, o escore obtido pelos profissionais quanto à conscientização sobre IBPs foi baixo ($59,47 \pm 15,75$). Porém, o nível de conscientização dos farmacêuticos foi significativamente mais elevado do que o dos médicos e o dos enfermeiros ($66,70 \pm 14,59$ versus $61,78 \pm 12,90$ versus $49,14 \pm 14,40$, respectivamente; $P < 0,01$). O escore relativo ao conhecimento sobre IBPs apresentou associação estatisticamente significativa ($P < 0,05$) para os fatores sexo, idade, ocupação, nível educacional, título profissional, natureza do hospital e grau do hospital. Enfim, este estudo demonstrou a limitada conscientização dos profissionais da saúde em uma região da China, especialmente enfermeiros, com relação ao uso racional de IBPs. Isso reforça a necessidade de melhorar a conscientização sobre o comportamento de uso desses medicamentos para reduzir a utilização excessiva e promover o uso racional.

O farmacêutico é indispensável para orientar as pessoas quanto ao autocuidado e à automedicação responsável, sendo capaz de perceber situações que requerem encaminhamento do paciente ao médico. Ele deve auxiliar o paciente na escolha da opção terapêutica, farmacológica ou não, que seja eficaz, segura e apropriada para o seu

caso, e promover o uso racional do medicamento^{6,22}.

Considerações finais

De um modo geral, os IBPs oferecem reais benefícios aos pacientes, com bom perfil de segurança, no tratamento e prevenção de diversos transtornos gastrointestinais. Mas há evidências científicas, provenientes de ensaios clínicos e estudos observacionais, que sugerem riscos de relevantes problemas associados ao uso desses medicamentos. Portanto, seria sensato recomendar que o uso de IBPs seja parcimonioso, sob prescrição e supervisão de profissional habilitado.

À vista disso, quando medidas não farmacológicas forem insuficientes para aliviar sintomas gastrointestinais, recorre-se inicialmente ao uso de um antiácido, como aqueles à base de hidróxido de alumínio e hidróxido de magnésio. Se necessário, mediante diagnóstico e prescrição de médico, pode-se lançar mão de um ARH2 e, dependendo da condição, pode ser justificado o uso de um IBP.

Por fim, o maior benefício social do acesso aos MIPs é garantir às pessoas o direito ao autocuidado, para o alívio de sinais e sintomas de condições clínicas de baixa gravidade, sobretudo onde o acesso aos serviços de saúde é limitado e demasiado oneroso. Nesse contexto, torna-se evidente a responsabilidade social do farmacêutico, como provedor de serviços que favoreçam o uso seguro e racional dos medicamentos, isentos de prescrição ou não.



Referências

1. Wannmacher L. Indicações e Seleção de Inibidores da Bomba de Prótons. Uso racional de medicamentos: temas selecionados. Brasília: Ministério da Saúde; 2012. p. 115-21.
2. Hoefler R, Leite BF. Segurança do uso contínuo de inibidores da bomba de prótons. *Farmacoterapêutica* 2009; XIV(01-02):1-3. Disponível em: <https://bit.ly/2NYLTuF>.
3. Arrais PSD, Fernandes MEP, Pizzol TSD, Ramos LR, Mengue SS, Luiza VL, et al. Prevalence of self-medication in Brazil and associated factors. *Rev Saúde Pública* 2016; 50(2): 1-11s.
4. Instituto de Pesquisas Datafolha. Relatório Uso de Medicamentos. Brasília, Abril 2019 [acesso em 2020 jan 20]. Disponível em: <https://bit.ly/3aMEMi6>.
5. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 98, de 1º de agosto de 2016. Brasília: Diário Oficial da União nº 148, de 03 de agosto de 2016, Seção 1, p. 32.
6. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Medicamentos isentos de prescrição. *Boletim de Farmacovigilância* 2020, nº 09.
7. Brasil. Lei nº 6.437, de 20 de agosto de 1977. Ementa: Configura infrações à legislação sanitária federal, estabelece as sanções respectivas, e dá outras providências. Brasília: Diário Oficial da União de 24 de agosto de 1977.
8. Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Internet]. Brasília: Anvisa [acesso em 2020 jan 15]. Disponível em: <http://portalanvisa.gov.br/>.
9. Li CM, Zhernakova A, Engstrand L, Wijmenga C, Brusse-laers N. Systematic review with meta-analysis: the risks of proton pump inhibitors during pregnancy. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2020; 51(4):410-20. doi: 10.1111/apt.15610.
10. Patel D, Bertz R, Ren S, Boulton DW, Nagard M. A Systematic Review of Gastric Acid-Reducing Agent-Mediated Drug-Drug Interactions with Orally Administered Medications. *Clinical Pharmacokinetics* 2019. doi: 10.1007/s40262-019-00844-3.
11. Farhat N, Fortin Y, Haddad N, Birkett N, Mattison DR, Momioli F, et al. Systematic review and meta-analysis of adverse cardiovascular events associated with proton pump inhibitors used alone or in combination with antiplatelet agents. *Critical Reviews in Toxicology* 2019; 49(3):215-61. doi: 10.1080/10408444.2019.1583167.
12. Shiraev TP, Bullen A. Proton Pump Inhibitors and Cardiovascular Events: A Systematic Review. *Heart, Lung & Circulation* 2018; 27(4):443-50. doi: 10.1016/j.hlc.2017.10.020.
13. Xie Y, Bowe B, Li T, Xian H, Yan Y, Al-Aly Z. Risk of death among users of Proton Pump Inhibitors: a longitudinal observational cohort study of United States veterans. *BMJ Open* 2017; 7(6):e015735. doi: 10.1136/bmjopen-2016-015735.
14. Islam MM, Poly TN, Walther BA, Dubey NK, Anggraini Ningrum DN, Shabbir SA, et al. Adverse outcomes of long-term use of proton pump inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2018; 30(12):1395-405. doi: 10.1097/meg.0000000000001198.
15. Oshima T, Wu L, Li M, Fukui H, Watari J, Miwa H. Magnitude and direction of the association between *Clostridium difficile* infection and proton pump inhibitors in adults and pediatric patients: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Gastroenterology* 2018; 53(1):84-94. doi: 10.1007/s00535-017-1369-3.
16. Trifan A, Stanciu C, Girleanu I, Stoica OC, Singeap AM, Maxim R, et al. Proton pump inhibitors therapy and risk of *Clostridium difficile* infection: Systematic review and meta-analysis. *World Journal of Gastroenterology* 2017; 23(35):6500-15. doi: 10.3748/wjg.v23.i35.6500.
17. Lerotic I, Barsic N, Stojisavljevic S, Duvnjak M. Acid inhibition and the acid rebound effect. *Digestive Diseases (Basel, Switzerland)* 2011; 29(5):482-6. doi: 10.1159/000331514.
18. Fossmark R, Waldum H. Rebound acid hypersecretion. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2007; 25(8): 999-1000. doi: 10.1111/j.1365-2036.2007.03263.x.
19. Lodrup AB, Reimer C, Bytzer P. Systematic review: symptoms of rebound acid hypersecretion following proton pump inhibitor treatment. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 2013; 48(5): 515-22. doi: 10.3109/00365521.2012.746395.
20. Inhibiteurs de la pompe à protons: augmentation de la mortalité. *La Revue Prescrire* 2018; 38(420): 749-51.
21. Luo H, Fan Q, Bian T, Li X, Chen K, Zhang Q, et al. Awareness, attitude and behavior regarding proton pump inhibitor among medical staff in the Southwest of China. *BMC Health Services Research* 2019; 19(1): 880. doi: 10.1186/s12913-019-4725-6.
22. World Health Organization. The Role of the Pharmacist in Self-Care and Self-Medication: Report of the 4th WHO Consultative Group on the role of the pharmacist in health care system. Geneva: WHO, 1998.



Pergunta

Farmacêutico comunitário questiona acerca de paciente que utiliza omeprazol e levotiroxina com orientação de que ambos sejam tomados em jejum. Esses medicamentos podem ser administrados juntos, pela manhã? Há alguma interação ou prejuízo na absorção deles? Se não puderem ser utilizados concomitantemente, como organizar a prescrição? Qual deve ser tomado primeiro e de que forma?

Resposta

Omeprazol

Omeprazol é um inibidor da bomba de prótons (IBP), que suprime a secreção de ácido gástrico por meio da inibição de enzimas do sistema adenosina trifosfatase de hidrogênio e potássio (H⁺/K⁺ ATPase) das células parietais gástricas. É utilizado em condições onde a inibição da secreção de ácido gástrico pode ser benéfica, incluindo síndromes de aspiração, dispepsia, doença do refluxo gastroesofágico, úlcera péptica e na síndrome de Zollinger-Elison¹. O uso de omeprazol, juntamente com alimentos, reduz a velocidade de absorção gástrica, por isso, deve ser administrado antes das refeições. O Colégio Americano de Gastroenterologia sugere que inibidores da bomba de prótons são mais efetivos quando administrados 30 minutos antes das refeições². A eficácia desses medicamentos pode ser reduzida se forem administrados durante o período basal (pacientes

em jejum na hora de dormir), ou concomitantemente com outros agentes anti-secretores. Os fabricantes recomendam que formulações de omeprazol de liberação retardada sejam administradas pelo menos uma hora antes da refeição².

Levotiroxina

Levotiroxina é um hormônio da tireoide utilizado no tratamento de hipotireoidismo e na supressão de hormônio tireoestimulante (TSH) hipofisário, e em situações específicas, como nos carcinomas diferenciados da tireoide². A levotiroxina deve ser administrada pela manhã, em jejum, com cerca de 250 mL de água, ao menos 30 minutos antes ou duas horas depois do café da manhã. A absorção da levotiroxina é diminuída se tomada com alimentos.

Potencial interação farmacológica

O uso de IBPs, como o omeprazol ou pantoprazol, pode diminuir a absorção e, consequentemente, a eficácia da levotiroxina³, por redução da acidez gástrica. Em estudo que analisou pacientes com secreção gástrica reduzida, a dose necessária de levotiroxina foi 22% a 34% maior do que em pacientes sem distúrbios gástricos. Entretanto, esse efeito pode estar mais relacionado ao distúrbio gástrico do que à redução da acidez gástrica³. Como precaução, recomenda-se que sejam monitorados os níveis de TSH e ajustadas as doses de levotiroxina, conforme necessidade, visto que o uso concomitante de levotiroxina e IBP pode causar aumento significativo nos níveis de TSH⁴.

Considerações finais

Com base no exposto, sugere-se que a levotiroxina seja administrada pelo menos 30 minutos antes do café da manhã (em jejum) e o omeprazol cerca de uma hora antes do almoço.

A levotiroxina e o omeprazol devem ser ingeridos com auxílio de um copo de água (cerca de 250 mL) e devem ser monitorados os níveis de TSH, para orientar possível necessidade de ajuste da dose de levotiroxina.

Referências

1. Martindale: The Complete Drug Reference [Internet]. London: The Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. Electronic version, Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA; 2020. Disponível em: <http://www.micromedexsolutions.com/>
2. McEvoy GK. AHFS: Drug Information 2015. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists; 2015.
3. Baxter K, Preston CL. Stockley's drug interactions. 10th ed. London: Pharmaceutical Press; 2013.
4. DRUGDEX® System [Internet]. Colorado: Truven Health Analytics, Greenwood Village, 2020. Disponível em: <http://www.micromedexsolutions.com/>

Informe-se



A Escola de Farmácia de Ouro Preto: A memória sublimada. Autor: Victor Vieira de Godoy. Editora: Metalivros. Ano de publicação: 2019. ISBN978-8582200285.

A obra apresenta a trajetória desta instituição existente há 180 anos. No livro, o autor relata aspectos pouco conhecidos da Escola, referindo a complexidade do processo histórico, político, socioeconômico e cultural em que se enredou a instituição.



O Conselho Federal de Farmácia, através do Centro Brasileiro de Informação sobre Medicamentos (Cebrim/CFF), publicou recentemente o livro infantil “SOS, O Corona Chegou”. O livro conta com ilustrações e linguagem adequada ao público infantil, com informações relacionadas principalmente às medidas de prevenção do contágio pelo coronavírus e dicas para se manter saudável.

Esta publicação é um dos produtos do Projeto “Educação em Saúde em Pediatria (Cacilda, saúde e Cia), coordenado pela Dra. Carolina Maria Xaubet Olivera, MSc, PhD, farmacêutica do Cebrim/CFF. Informações sobre o projeto estão disponíveis em: <https://bit.ly/2lt7603>.

Informações técnicas oficiais acerca da COVID-19

O Ministério da Saúde divulga publicações técnicas relevantes para atualização de profissionais e gestores de saúde em questões acerca da COVID-19, incluindo documentos oficiais, notas técnicas, sumários baseados em evidências, planos de contingência e pesquisas em andamento.

Acesse o portal em: <https://coronavirus.saude.gov.br/profissional-gestor>



BOLETIM
FARMACOTERAPÊUTICA

ISSN: 1413-9626

Ano XXIV - Números 01 e 02 - Jan-Jun/2020

Assistência Farmacêutica
Farmacovigilância
Legislação
e muito mais

Fique por dentro!
Faça seu cadastro no link -<https://bit.ly/2P5B10V>



Conselho
Federal de
Farmácia



Cebrim

**Centro Brasileiro de Informação
sobre Medicamentos**

*28 anos trabalhando pelo
Uso Racional de Medicamentos*