



# 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)<sup>2</sup>. 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<sup>+</sup>/

K<sup>+</sup>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 H<sub>2</sub> da histamina (ARH<sub>2</sub>). Os IBPs são especialmente indicados em pacientes com hipergastrinemia, síndrome de Zollinger-Ellison, úlceras pépticas duodenais refratárias a ARH<sub>2</sub> e no tratamento prolongado de Esôfago de Barrett<sup>1</sup>.

## 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)<sup>3</sup>, 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)<sup>3</sup>. 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 prescrição<sup>4</sup>.

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<sup>5,6</sup>. 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 estabelecimento<sup>7</sup>.

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 esomeprazol<sup>8</sup>.

## 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 prazo<sup>2</sup>. 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-análise<sup>9</sup> 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 H<sub>2</sub> da histamina (ARH<sub>2</sub>) 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 ARH<sub>2</sub>. 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 ARH<sub>2</sub>.

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 ARH<sub>2</sub> 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 específicos<sup>9</sup>.

### 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 sistemática<sup>10</sup> 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-análise<sup>11</sup> 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);  $I^2=99\%$ ]<sup>11</sup>.

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 significativos para os desfechos *acidente vascular cerebral* e *infarto do miocárdio*<sup>11</sup>.

Outra revisão sistemática<sup>12</sup> 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 coorte<sup>13</sup>, 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-análise<sup>14</sup> 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 sistemática<sup>15</sup> 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 idade<sup>15</sup>.

Outra revisão sistemática<sup>16</sup> 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  $\geq 65$  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 causal<sup>16</sup>.

### 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 dispepsia<sup>17</sup>. O risco de hipersecreção ácida rebote com uso de IBPs é mais significativo em tratamentos com duração superior a 25 dias<sup>18</sup>.

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 sistemática<sup>19</sup>, 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 frágeis<sup>20</sup>:

- 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 transversal<sup>21</sup>, 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<sup>6,22</sup>.

## 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, Momi 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, Stojasavljevic 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.