

USO RACIONAL DE OMEPRAZOL

LETÍCIA SANTOS FERREIRA COTTA¹
SANDRA SILVEIRA PREDEBON²
JULIANA DIDONET²
MARCELLO MASCARENHAS¹
ANA PAULA JACOBUS¹

1. Centro Universitário Metodista, IPA, Avenida Getúlio Vargas 1210, apto. 402, 90150-004, Porto Alegre, RS.

Autor Responsável: L.S.F. Cotta. E-mail: legus2@hotmail.com

INTRODUÇÃO

Para a Organização Mundial da Saúde, o uso racional de medicamentos ocorre quando os pacientes recebem medicamentos apropriados para suas condições clínicas, em doses adequadas às suas necessidades individuais, por um período adequado e ao menor custo possível (ARRAIS et al., 2005). Foi relatado pela Organização Mundial da Saúde (2008), que exemplos de uso inapropriado de medicamentos incluem: o uso de muitos medicamentos por paciente ou polifarmácia; o uso inapropriado de antimicrobianos, freqüentemente em posologias inadequadas ou para infecções não-bacterianas; o uso excessivo de injetáveis, quando há disponibilidade de formas farmacêuticas orais mais apropriadas; a prescrição em desacordo com diretrizes clínicas; a automedicação feita de forma inapropriada, freqüentemente com medicamentos vendidos sob prescrição médica. Estima-se, ainda, que mais da metade dos medicamentos sejam prescritos, dispensados e/ou utilizados inapropriadamente.

Garzón e Lopes (2005, *apud* Danhier, 1991) relatam que o uso irracional de medicamentos é um problema mundial e o custo com medicamentos representa uma das principais fontes de gastos das instituições hospitalares no mundo. Foi citado por Garzón e Lopes (2005, *apud* Westrook, 2001) que na Austrália, 11,1% do gasto anual total de medicamentos é destinado para antiulcerosos. A prescrição e o uso inadequado de medicamentos, muitas vezes, geram gastos que se vêem incrementados injustificadamente, agravando ainda mais o problema da falta de recursos da maioria dos serviços de saúde, além dos prejuízos que podem vir a causar aos pacientes (GARZÓN e LOPES, 2005).

Devido ao alto consumo do omeprazol no ambiente hospitalar, o presente estudo busca realizar uma revisão bibliográfica sobre o uso racional deste medicamento, identificando as patologias com benefício definido pelo uso deste fármaco.

TERAPIA BASEADA EM EVIDÊNCIAS

Na prática médica, diariamente o profissional de frente-se com a difícil tarefa de decidir quais os métodos diagnósticos e os tratamentos eficazes. Tradicionalmente, tais decisões têm-se baseado em princípios fisiopatológicos e de raciocínio lógico, observação pessoal e intuição que, em conjunto, constituem o que se convencionou chamar a experiência do clínico. Se um tratamento demonstra eficácia, o mesmo é incluso na rotina. Em situações opostas é estabelecida uma nova conduta terapêutica. No entanto, essa avaliação é totalmente imprevisível, pois os fatores que contribuíram para o sucesso e os que determinaram a falha terapêutica não são completamente conhecidos (WANNMACHER, L E FUCHS, F.D., 2000).

A busca de evidências orientadoras de condutas constitui um movimento do qual um dos pioneiros foi David L. Sackett que, a partir de 1992, iniciou e difundiu uma nova forma de atuar e ensinar a prática médica (WANNMACHER, L E FUCHS, F.D., 2000). Medicina baseada em evidências se traduz pela prática da medicina num contexto em que a experiência clínica é integrada com a capacidade de analisar criticamente e aplicar de forma racional a informação científica buscando melhorar a qualidade da assistência médica (LOPES, A.A., 2000; SACKETT, D.L., 1996). Este paradigma busca o contínuo auto-aprendizado e auto-avaliação, sem o que as condutas tornam-se rapidamente desatualizadas e não-rationais (WANNMACHER, L E FUCHS, F.D., 2000).

INIBIDORES DA BOMBA DE PRÓTONS

Conforme Brunton et al. (2006), os inibidores da H⁺, K⁺-ATPase (bomba de prótons) são os supressores mais potentes da secreção de ácido gástrico. Wannmacher (2004, *apud* STEDMNA, 2000) descreve que esses fármacos diminuem a produção diária de ácido gástrico em até 95%. No Brasil dispõe-se de cinco inibidores da bomba de

prótons para uso clínico: o omeprazol e seu S-isômero, o esomeprazol, o lansoprazol, o rabeprazol e o pantoprazol (BRUNTON et al., 2006; WANNMACHER, 2004 e KATZUNG, 2006). Todos são compostos benzimidazólicos substituídos, que se assemelham aos antagonistas dos receptores H₂ na sua estrutura, mas que exibem um mecanismo de ação totalmente diferente (KATZUNG, 2006). Foi descrito por Brunton et al. (2006) que os inibidores da bomba de prótons são semelhantes nas suas propriedades farmacológicas. O omeprazol foi à primeira dessas drogas a ser descoberta e ainda hoje é a mais estudada (SILVA, 2006).

OMEPRAZOL

O omeprazol é uma mistura racêmica de isômeros R e S; sendo o isômero S, o esomeprazol (S-omeprazol) eliminado mais lentamente que o R-omeprazol, o que teoricamente apresenta uma vantagem terapêutica, em virtude de sua meia-vida aumentada. Apresenta-se na forma de cápsulas contendo pellets (partículas esféricas) com cobertura gastrorresistentes em dose de 20mg e a disponibilidade na forma injetável em doses de 40mg como um pó para reconstituição extemporânea (BRUNTON et al., 2006).

Características farmacocinéticas e farmacodinâmicas

O omeprazol caracteriza-se por ser um potente e seletivo inibidor da secreção gástrica, tanto basal como estimulada (GÓMEZ et al., 1997; GRUPO DA SOCIEDADE ESPANHOLA DE FARMÁCIA HOSPITALAR PARA O ESTUDO SOBRE A UTILIZAÇÃO DE OMEPRAZOL, 1997). É absorvido e, a partir do sangue, penetra nas células parietais, nos canalículos, onde suas moléculas são retidas após ionizarem-se (RANG et al., 2004 e SILVA, 2006). São considerados pró-fármacos devido à sua necessidade de serem ativados através da ionização para se tornarem efetivos (SILVA, 2006). Rang et al. (2004) descreve que a administração em altas doses produz aumentos desproporcionalmente maiores nas concentrações plasmáticas (possivelmente devido a seu efeito inibitório sobre a secreção de ácido, melhorando assim, a sua própria biodisponibilidade relativa).

Apesar de ter uma meia-vida de cerca de uma hora, a administração diária em dose única afeta a secreção ácida durante 2 a 3 dias, devido a seu acúmulo nos canalículos. Com doses diárias, observa-se um efeito anti-secretório crescente por um período de até cinco dias, quando atinge um platô (RANG et al. 2004). Conforme Silva (2006), a secreção ácida só retorna ao normal após síntese e inserção de novas moléculas da bomba de prótons na membrana apical das células parietais.

Katzung (2006) descreve que não há necessidade de redução da dose em pacientes com insuficiência renal ou

com hepatopatia leve a moderada; entretanto, deve ser considerada em pacientes que apresentam comprometimento hepático grave.

Uso clínico de benefício definido

Úlcera péptica, doença de refluxo gastroesofágico (DRGE) e prevenção de lesões gastroduodenais ou sangramento digestivo alto (HDA) em usuários de antiinflamatórios não-esteróides são considerados usos clínicos cujo uso de omeprazol demonstra benefícios.

Úlcera péptica

Segundo a Federação Brasileira de Gastroenterologia (2003b) as causas de úlcera péptica podem ser divididas em dois grupos: causas mais comuns e causas raras, estão entre as causas mais comuns a infecção por *Helicobacter pylori* (70 a 80%) e uso de antiinflamatórios não-esteróides (AINE). As causas raras são: a síndrome de Zollinger-Ellison, doenças granulomatosas (doença de Crohn, sarcoidose), neoplasias (carcinoma, linfoma, leiomioma, leiomiosarcoma), infecções (tuberculose, sífilis, herpes simples, citomegalovírus) e tecido pancreático ectópico.

Wannmacher (2004, *apud* SOLI, 1996) relata que os pacientes que desenvolvem úlcera péptica durante o uso crônico de AINE devem suspender ou reduzir a taxa de antiinflamatórios e erradicar a bactéria *Helicobacter pylori*. Quando for impraticável alterar o tratamento antiinflamatório, recomenda-se adicionar um anti-secretor⁸. A recorrência da ulceração duodenal após a cicatrização pode ser de até 80% em um ano quando a erradicação da *Helicobacter pylori* não faz parte do tratamento, mas é inferior a 5% quando a bactéria é erradicada.

Para úlcera péptica, o omeprazol é indicado para tratamento sintomático, como coadjuvante na redução de recorrências e na sua prevenção devido ao uso de AINE (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2008). Os objetivos terapêuticos do omeprazol englobam alívio da dor, promoção de cicatrização de lesão e prevenção de recorrência (WANNMACHER, 2004).

O mecanismo pelo qual a *Helicobacter pylori* predispõe à doença péptica não está completamente esclarecido. Como a bactéria também é comum em indivíduos sadios, não é considerado elemento isolado na gênese daquela doença. A bactéria induz inflamação crônica da mucosa gástrica com produção de superóxidos, citocinas e fatores de crescimento que contribuem para promoção da carcinogênese (WANNMACHER, 2007a).

Brunton et al. (2006) relata que este medicamento foi aprovado pelo Food and Drug Administration (FDA) para reduzir o risco de recidiva de úlcera duodenal associada a infecções pela bactéria *Helicobacter pylori*.

Foi descrito pela Federação Brasileira de Gastroenterologia (2003b, *apud* Malfertheiner et al, 2002; Coelho, Leon-Barua e Quigley, 2000; Linda et al, 2006 e Tulassay et al, 2006) que a estratégia utilizada para erradicação da *Helicobacter pylori* consiste na utilização de um anti-secretor, usualmente um inibidor de bomba de prótons ou citrato de ranitidina bismuto (RBC), associado a dois antibacterianos por um período de 7 a 10 dias, sendo que a tendência atual é tratar inicialmente durante apenas 7 dias. Estudos têm comprovado que, habitualmente, não é necessário prolongamento do uso de anti-secretores após o final do tratamento para erradicação. Constituem exceções a esta recomendação o tratamento antibacteriano logo após episódio de hemorragia digestiva ou cirurgia para úlcera perfurada, condições de potencial gravidade, no qual se recomenda o uso de anti-secretores por 4 a 8 semanas depois do tratamento de erradicação visando a obtenção de cicatrizações, mesmo em situações em que o microrganismo possa não ter sido erradicado. As opções terapêuticas mais eficazes são:

1) Inibidor de bomba protônica (omeprazol 20mg ou lansoprazol 30mg ou pantoprazol 40mg ou rabeprazol 20mg ou esomeprazol 20mg) ou RBC, juntamente com claritromicina 500mg e amoxicilina 1.000mg, duas vezes por dia durante por sete ou dez dias. Este se constitui em um dos regimes mais empregados de todo o mundo, com índices de erradicação próximos a 90%. Bem tolerado, com poucos efeitos adversos, apresenta como inconveniente seu custo ainda elevado para a população brasileira.

2) Inibidor de bomba protônica (omeprazol 20mg ou lansoprazol 30 mg ou pantoprazol 40mg ou rabeprazol 20mg ou esomeprazol 40mg) uma vez ao dia durante sete dias, furazolidona 200mg três vezes ao dia e azitromicina 500mg uma vez ao dia, durante os três primeiros dias. Este tratamento possui índices de erradicação próximos a 80% e apresenta uma tolerância adequada, embora apresente efeitos adversos, especialmente náuseas em aproximadamente 30% dos pacientes. Tem custo razoável e implica em menor quantidade de comprimidos ao dia, com a azitromicina sendo ingerida à noite com o estômago vazio.

3) Inibidor de bomba protônica (omeprazol 20mg ou lansoprazol 30mg ou pantoprazol 40mg ou rabeprazol 20mg ou esomeprazol 40mg) uma vez ao dia durante sete dias, furazolidona 200mg duas vezes ao dia e claritromicina 500mg duas vezes ao dia, durante sete dias. Estudos têm demonstrado índices de erradicação próximos a 90% com este regime.

Segundo Brunton et al. (2006) e Silva (2006), os inibidores da bomba de prótons constituem a base para o tratamento de distúrbios hipersecretores patológicos

como a síndrome de Zollinger-Ellison, sendo utilizados em doses mais altas (a partir de 60mg).

Refluxo gastroesofágico

Doença de refluxo gastroesofágico (DRGE) pode ser definida como sintomas crônicos ou danos secundários à mucosas devido ao anormal refluxo de conteúdo gástrico pelo esôfago. O termo DRGE deve ser usado para incluir todos os indivíduos que estão expostos aos riscos de complicações físicas do refluxo gastroesofágico, ou influencia negativa sobre a qualidade de vida devido a sintomas relacionados com refluxo (NATIONAL GUIDELINE CLEARINGHOUSE, 2008).

Wannmacher (2004) relata que há evidências da eficácia no alívio de sintomas esofagianos típicos (pirose e regurgitação) que são bastante freqüentes. O tratamento de DRGE objetiva basicamente aliviar sintomas, cicatrizar lesões e prevenir recidivas e complicações. A intervenção farmacológica tem como objetivo reduzir a acidez gástrica, elemento-chave no desenvolvimento de sintomas e lesões da mucosa esofágica, portanto, o tratamento busca manter os valores de pH intragástrico e intra-esofágico acima de 4,0.

Segundo Katzung (2006), os inibidores da bomba de prótons constituem os agentes mais eficazes no tratamento da doença por refluxo não-erosiva e erosiva, complicações esofágicas da doença por refluxo (estenose péptica ou esôfago de Barret) e manifestações extra-esofágicas da doença por refluxo. Silva (2006) descreve que estes também são uma excelente opção terapêutica para a DRGE acompanhada de esofagite, situação em que são comprovadamente mais eficazes que os antagonistas do receptor H₂. A Federação Brasileira de Gastroenterologia (2003a, *apud* Orlando, 1996) relata que não há um consenso quanto à dose a ser empregada, sendo proposto o emprego da dose plena (20mg), nos casos de menor gravidade e a duplicação da dose (40mg), para as esofagites de maior gravidade (graus 4 e 5 da classificação Savary-Miller ou C e D da classificação de Los Angeles).

O tempo ideal da terapêutica da DRGE é de 6 a 12 semanas. Em princípio, apenas os pacientes cujo diagnóstico inicial é esofagite graus 3 a 5 da classificação Savary-Miller e C e D da classificação de Los Angeles, que representam intensidades moderadas ou graves, devem ser considerados para a realização de exame endoscópico de controle (FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE GASTROENTEROLOGIA 2003a, *apud* Dent, 2002). Os pacientes que não apresentam resposta totalmente satisfatória ao tratamento com inibidores da bomba de prótons por 12 semanas devem ter a dose dobrada por igual período, antes de se determinar um insucesso terapêutico (FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE GASTROENTEROLOGIA 2003a, *apud*, Moraes-Filho et al, 2002; Hetzel et al, 1998).

Prevenção de lesões gastroduodenais ou sangramento digestivo alto em usuários de anti-inflamatórios não-esteróides (AINE)

O uso crônico de ácido acetilsalicílico, mesmo em baixas doses, associa-se a risco de complicações gastrointestinais (principalmente sangramento digestivo alto) (WANNMACHER, 2004; AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2008) e com desenvolvimento de lesões da mucosa gastrintestinal (incluindo úlceras). Com o intuito de reduzir efeitos adversos gastroduodenais, adicionam-se ao tratamento anti-inflamatório drogas anti-secretoras de ácido ou protetoras da mucosa (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2008).

Estudos mostram que omeprazol é mais eficiente na prevenção de lesões gastroduodenais na vigência de uso de AINE quando comparados a misoprostol e placebo, porém quando comparados a bloqueadores H₂ (dose dupla), alguns estudos apontam a mesma eficácia e outros sugerem maior atividade do omeprazol (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2008).

Em pacientes que usam AINE, a incidência de complicações graves, como sangramento digestivo ou perfuração, é menor que a de lesões evidenciadas em endoscopias digestivas altas realizadas rotineiramente. Ambos os anti-secretoras de ácido (inibidores da bomba de prótons ou bloqueadores H₂) diminuíram o risco de sangramento. Contudo, os inibidores da bomba de prótons tiveram maior eficácia (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2008 *apud* Lana et al, 2000).

USO CLÍNICO DE BENEFÍCIO QUESTIONÁVEL OU DESCONHECIDO

O uso de omeprazol é considerado de uso clínico com benefício questionável ou desconhecido onde são evidentes os sintomas dispépticos, dispepsia, tratamento de sangramento digestivo alto, profilaxia de sangramento digestivo alto por úlcera de estresse e úlcera péptica idiopática.

Sintomas Dispépticos

Na prática clínica é comum o uso empírico de doses padrões de inibidores da bomba de prótons para alívio de sintomas relacionados à acidez gástrica, porém seus benefícios permanecem controversos (WANNMACHER, 2004).

Um estudo avaliado por Wannmacher (2004 *apud* Meineche, 2004) verificou o efeito sintomático de omeprazol (20 e 40mg/dia) em comparação a placebo, onde se obteve alívio completo do sintoma predominante em 66%, 63% e 35% dos pacientes tratados respectivamente, porém as recidivas foram frequentes no decorrer de um ano.

Dispepsia

Segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (2008), a dispepsia é uma síndrome caracterizada pela combinação de vários sintomas, dolorosos ou não, localizados na parte superior do abdômen (epigástrico) podendo ser persistente ou decorrente.

O emprego empírico de inibidores da bomba de prótons em dispepsia permanece controverso e suas respostas dependem do padrão de sintomas apresentados. Os inibidores da bomba de prótons mostram-se eficazes quando há pirose ou regurgitação e não apresenta resposta efetiva em casos de pacientes com dor abdominal ou com dispepsia tipo-úlcera (WANNMACHER, 2004 *apud* Classification of dyspepsia..., 2004).

Tratamento de sangramento digestivo alto (SDA)

O sangramento digestivo alto caracteriza-se por hemorragias decorrentes de lesões proximais ao ligamento de Treitz podendo ser classificadas por possuir causa varicosa ou não (FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE GASTROENTEROLOGIA 2002).

A hemorragia varicosa é conseqüente à ruptura de varizes esôfago-gástricas, sendo a principal complicação da hipertensão portal e cursa ainda com uma expressiva mortalidade, em torno de 30%. O tratamento do sangramento agudo por varizes objetiva corrigir o choque hipovolêmico, obter a hemostasia do sítio sangrante, prevenir o ressangramento precoce e as complicações associadas à DAS (FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE GASTROENTEROLOGIA 2002). A hemorragia varicosa ocorre em 25-35% dos pacientes com cirrose, sendo responsável por 80 a 90% dos episódios de sangramento nestes pacientes (TOVO et al, 2001).

Os SDA de etiologia não varicosa são causadas principalmente por úlcera péptica gastroduodenal, lesão aguda de mucosa gastroduodenal, laceração aguda da transição esôfago-gástrica (Mallory-Weiss), câncer gástrico e esofagites. Causas mais raras de SDA estão relacionadas a lesões vasculares (angiodisplasias, fístula aorto-duodenal, lesão de Dieulafoy), pólipos, hemobilia, *hemosucus pancreaticus* (FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE GASTROENTEROLOGIA 2002 *apud* Ornellas, 2001). A úlcera péptica é a causa mais comum de sangramento digestivo alto contribuindo com aproximadamente 50% dos casos, esta pode ser causada por uso de AINE, incluindo ácido acetilsalicílico em baixas doses, ou infecção por *Helicobacter pylori* (WANNMACHER, 2007b).

Embora cerca de 80% das SDA não varicosas cessem espontaneamente, sendo este provavelmente o motivo pelo qual nenhum estudo mostrou maior eficácia do uso de diferentes drogas quando comparadas com placebo (FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE GASTROENTEROLOGIA 2002 *apud*

Ornellas, 2001; TOVO et al, 2001). Não existem evidências de eficácia no tratamento e prevenção secundária de sangramento digestivo alto (SDA) e em prevenção primária de sangramento digestivo alto por úlcera de estresse (WANNMACHER, 2004). A abordagem diagnóstica necessita ser dinâmica e associada a cuidados terapêuticos no sentido de preservar o equilíbrio hemodinâmico e a vida (FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE GASTROENTEROLOGIA 2002 *apud* Ornellas, 2001).

Wannmacher (2004 *apud* Martin, 2004) descreve uma revisão de 15 estudos originais sobre o uso de inibidores da bomba de prótons injetáveis no tratamento de hemorragia gastrointestinal alta demonstrou fraca evidência sobre sua eficácia, o que não justifica o custo elevado dessas preparações.

Profilaxia de sangramento digestivo alto por úlcera de estresse

Pacientes criticamente doentes, especialmente os que requerem ventilação mecânica ou têm coagulopatia, apresentam risco aumentado de hemorragia gastrointestinal (WANNMACHER, 2004). Estudos identificaram que sua ocorrência quando não relacionada a estes fatores ocorrem em apenas 0,1% dos casos (WEINHOUSE, MANAKER, 2007). A profilaxia de sangramento digestivo alto por úlcera de estresse é feita primariamente pelo controle de fatores de risco modificáveis tais como prevenção à hipovolemia, desnutrição, anemia, hipoalbuminemia, sepse e acidose sistêmica (WANNMACHER, 2004).

Os dados disponíveis são conflitantes quanto à eficácia e riscos da profilaxia medicamentosa de SDA, tratamento que objetiva neutralizar ou eliminar a secreção cloridopéptica no estômago, prática que se incorporou a rotina médica no manejo de pacientes de alto risco (WANNMACHER, 2004).

Um estudo (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2008) relata que os agentes mais comumente utilizados são antiácidos, antagonistas H_2 e sucralfato, sendo que as informações disponíveis sobre inibidores da bomba de prótons são insuficientes para recomendá-los na prevenção de úlceras de estresse.

Estudo clínico realizado por KANTOROVA, et al (2004) comparando omeprazol, famotidina, e placebo, avaliou pacientes gravemente enfermos, em especial os que fazem uso de ventilação mecânica ou apresentam coagulopatia devido ao seu alto risco relacionado ao sangramento digestivo alto. Sangramento gastrointestinal foi observado em 1%, 3%, 4% e 1% dos pacientes tratados com omeprazol, famotidina, sucralfato e placebo, respectivamente ($p > 0,28$). O sangramento ocorreu com maior frequência nos pacientes que apresentavam coagulopatia (10% vs 2%, $p = 0,006$). Pneumonia ocor-

reu em 11% dos pacientes que receberam omeprazol, em 10% dos pacientes famotidina, em 9% dos pacientes e sucralfato em 7% dos controles ($p > 0,34$).

Úlcera Péptica Idiopática

Fuchs et al. (2004), descreve que ainda não está definido o melhor tratamento para pacientes com úlcera péptica idiopática (não associada à *Helicobacter pylori* ou uso crônico de AINE). Os inibidores da bomba de prótons devem ser reservados aos casos nos quais a cicatrização se dá lentamente ou não ocorre.

EFEITOS ADVERSOS DO OMEPRAZOL

Devido à profunda redução da acidez gástrica, determinada por essas drogas, ocorre um aumento na produção de gastrina. Alguns indivíduos podem apresentar hipersecreção ácida por algumas semanas após a interrupção do uso, mas o significado clínico desse achado permanece incerto. Um único estudo de caso-controle encontrou um risco aumentado para infecções intestinais com o uso de omeprazol (SILVA, 2006).

Os efeitos adversos mais comuns inerentes à utilização dos inibidores da bomba de prótons são: diarreia, náusea, vômito, dor abdominal, constipação, flatulência, distúrbio do gosto. Além destes, mais raramente podem-se encontrar reações alérgicas, prurido, tontura, edema periférico, miopatia subaguda, artralgia, visão borrada, boca seca, depressão, risco aumentado de infecções gastrointestinais, impotência e ginecomastia (FUCHS et al., 2004).

Também já foi relatada a redução nos níveis séricos de cobalamina (vitamina B12), após tratamento prolongado com utilização de altas doses, mas é mais provável que esse achado se deva à ocorrência de gastrite atrófica. A administração prolongada de doses altas de omeprazol causa hiperplasia de células parietais e tumores carcinóides em animais de laboratório, provavelmente devido ao efeito da gastrina. Ainda não foi encontrada nenhuma evidência de proliferação anormal na mucosa gástrica com a administração prolongada de omeprazol nos seres humanos (SILVA, 2006).

A insuficiência renal aguda devida à nefrite intersticial é uma complicação conhecida do uso de omeprazol e os pacientes podem apresentar-se com sintomas não específicos tais como febre, mal estar, perda do peso, náusea, erupções cutâneas e eosinofilia. Recomenda-se que os pacientes com estes sintomas que sabidamente recebem o omeprazol devam se submeter à microscopia da urina e à avaliação da função renal e se qualquer um destes exames for anormal, o omeprazol deve ser suspenso durante a avaliação nefrológica (PROTON..., 2006).

O tratamento com medicamentos que reduzem a acidez gástrica pode levar a um risco um pouco maior de infecções gastrointestinais, como por *Salmonella* e *Campylobacter* (BULÁRIO ELETRÔNICO DA ANVISA, 2008).

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS DO OMEPRAZOL

Como o metabolismo dessas drogas é predominantemente hepático e ocorre interação com o citocromo P450 (CYP) *in vitro*, há um risco potencial de inibição do metabolismo hepático de outras drogas como benzodiazepinas, fenitoína, digoxina, cetoconazol e claritromicina. Além disso, diminuem o efeito do cetoconazol e itraconazol (SILVA, 2006; FUCHS et al., 2004; ESCUELA ANDALUZA DE SALUD PÚBLICA, 2005).

Foi relatada pelo Bulário Eletrônico da ANVISA (2008) que ocorre falha da interação metabólica com substratos para CYP1A2 (cafeína, fenacetina, teofilina), CYP2C9 (S-varfarina, piroxicam, diclofenaco e naproxeno), CYP2D6 (metoprolol, propranolol), CYP2E1 (etanol) e CYP3A (ciclosporina, lidocaína, quinidina, estradiol, eritromicina, budesonida). Também sofrem modificações geradas por outros fármacos como os antagonistas H₂, que diminuem sua eficácia e como o dissulfiram, que aumenta sua toxicidade (FUCHS et al., 2004).

TOXICIDADE DO OMEPRAZOL

Estudos com humanos relatam que doses de 2,4g são responsáveis por sintomas que incluem confusão, sonolência, visão turva, taquicardia, náusea, rubor, diaforese, cefaléia e boca seca (OMEPRAZOLE..., 2007).

Em estudos realizados em ratos tratados a longo prazo com omeprazol foi observado hiperplasia das células ECL (enterocromafins) gástricas e carcinóides (BULÁRIO ELETRÔNICO DA ANVISA, 2008).

Recentemente foi publicado alerta a respeito da revisão dos dados de segurança do omeprazol e esomeprazol, a respeito de dois estudos clínicos de longa duração em pacientes com doença do refluxo gastroesofágico severa. Estes estudos mostraram que o tratamento por longa duração pode aumentar o risco de ataques cardíacos, insuficiência cardíaca e morte súbita relacionada com problemas cardíacos em pacientes que utilizaram omeprazol em relação aos pacientes que realizaram a cirurgia. No entanto, o FDA realizou uma análise adicional de 14 estudos comparativos de omeprazol controlados por placebo. Nestes estudos o período máximo de tratamento foi de dois anos e apresentaram menor índice de ataques cardíacos ou outros problemas cardíacos relatados nos pacientes tratados com omeprazol em comparação com pacientes que re-

ceberam placebo. O FDA manifestou que irá prosseguir sua revisão dos dados disponíveis (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2007).

Segundo Katzung (2006), os inibidores da bomba de prótons não apresentam efeitos teratogênicos em modelos de animais; todavia, a sua segurança durante a gravidez ainda não foi estabelecida.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O medicamento omeprazol é amplamente utilizado no ambiente hospitalar, e após esta revisão, verificou-se que o benefício do tratamento de algumas patologias associadas a esta fármaco não são evidenciadas, podendo ocorrer assim um consumo irracional do medicamento no hospital. O uso indiscriminado de medicamentos expõe os pacientes, principalmente os idosos, a efeitos colaterais desnecessários e interações potencialmente perigosas. Este fato também acarreta gastos que contribuem para a falta de recursos na saúde.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AGÊNCIA Nacional de Vigilância Sanitária. Fundamentos Farmacológicos-clínicos dos medicamentos de uso corrente. http://www.anvisa.gov.br/divulga/public/livro_eletronico/INDEX.HTM. Acesso em: 10/Jun/2008.
- ARRAIS, O. S, BRITO, L. L, BARRETO, M. L, COELHO, H. L. L. Prevalência e fatores determinantes do consumo de medicamentos no Município de Fortaleza, Ceará, Brasil. Cad. Saúde Pública 2005, 21 Suppl 6: 1737-46.
- BRUNTON, L. L, LAZO, J. S, PARKER, K. L. Goodman & Gilman. As bases Farmacológicas da terapêutica. Rio de Janeiro: Editora Mc Graw Hill; 2006.
- BULÁRIO eletrônico da ANVISA. Bula do profissional da saúde. http://bulario.bvs.br/index.php?action=search.2004031817323560318797_000100&search=losec#inicio (Acessado em 22/Jun/2008).
- ESCUELA andaluza de salud pública. Antiinflamatorios no esteroideos y gastroprotección. Bol. Ter. Andaluz 2005; 21 Suppl 3.
- FEDERAÇÃO brasileira de gastroenterologia. Hemorragias Digestivas. Projeto Diretrizes. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina; 2002.
- FEDERAÇÃO brasileira de gastroenterologia. Refluxo Gastroesofágico: Diagnóstico e Tratamento. Projeto Diretrizes. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina; 2003a.
- FEDERAÇÃO brasileira de gastroenterologia. Úlcera Péptica. Projeto Diretrizes. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina; 2003b.

- FOOD and Drug Administration. Early Communication About an On-going Safety Review; 2007. http://www.fda.gov/cder/drug/early_comm/omeprazole_esomeprazole.htm (Acessado em 06/Abr/2008).
- FUCHS, F.D., WANNMACHER, L., FERREIRA, M.B. Farmacologia Clínica. Fundamentos da terapia racional. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan; 2004.
- GARZÓN, L. B, LÓPEZ, J. J. Propuesta de uma guía práctica clínica para la utilización profiláctica de antiulcerosos em el servicio de medicina interna em un hospital de tercer nivel em Bogotá. Rev. Col. Cienc. Quím. Farm. 2005, 34 Suppl 1: 24-34.
- GÓMEZ, R. M., LAMA, M. P. S., BAFALLUY, L. M., MANZANO, M. S. S., CORRALES, GP. Utilización terapéutica del omeprazol. Farm. Hosp, 1997, 21 Suppl 5: 243-56.
- GRUPO de la sociedad española de farmacia hospitalaria para el estudio sobre la utilización del omeprazol. Situación actual de la utilización del omeprazol en los hospitales españoles. Farm. Hosp. 1997, 21 Suppl 5: 257-71.
- KANTOROVA, I, SVOBODA, P, SCHEER, P, DOUBEK, J, REHORKOVA, D, BOSAKOVA, H, et al. Stress ulcer prophylaxis in Critically III patients: A randomized controlled trial. Rev. Hepato-gastroenterology 2004; 51 Suppl 57: 757-61.
- KATZUNG, B. G.. Farmacologia básica e clínica. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan; 2006.
- LOPES, A. A. Medicina Baseada em Evidências: a arte de aplicar o conhecimento científico na prática clínica. Rev.Ass.Med.Brasil, 2000, 46 Suppl 3: 285-8.
- NATIONAL guideline clearinghouse. VHA/DoD clinical practice guideline for the management of adults with gastroesophageal reflux disease in primary care practice. Disponível em: http://www.guideline.gov/summary/summary.aspx?doc_id=5188&nbr=003570&string=omeprazole. Acesso em: 07/Jul/2008.
- ORGANIZAÇÃO mundial da saúde. Selection and Rational Use of Medicines. Disponível em: http://www.who.int/medicines/areas/rational_use/en/index.html. Acesso em 27/Mar/2008.
- PAGE, C. P., HOFFMAN, B., CURTIS, M., WALKER, M., SUTTER, M. Farmacologia Integrada. São Paulo: Editora Manole; 2004.
- PRESCRIBER UPTODATE. Omeprazole: Drug information [Editorial]; 2007.
- PROTON pump inhibitors and interstitial nephritis [Editorial]. Prescriber Update 2006; 27 Suppl 1.
- RANG, H. P., DALE, M. M., RITTER, J. M., MOORE, P. K. Farmacologia. Rio de Janeiro: Editora Elsevier; 2004.
- SACKETT, D. L, ROSENBERG, W. M. C, GRAY, J. M, HAYNES, R. B, RICHARDSON, W. S. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. British Medical Journal, 1996, 312 Suppl 7023: 71-2.
- SILVA, P. Farmacologia. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan; 2006.
- TOVO, C.V., GALPERIM, B., LARDI, G., SANTOS, G.O., HOCSMAN, J, SOARES, P.R.B., et al. Hemorragia Digestiva alta. Revista Técnico-Científica do Grupo Hospitalar Conceição. Mom. & Perspec. Saúde 2001; 14 Suppl 1/2.
- WANNMACHER, L, FUCHS, F. D. Conduta terapêutica embasada em evidências. Rev. Assoc. Med.Bras 2000, 43 Suppl 6.
- WANNMACHER, L. Inibidores da bomba de prótons: Indicações racionais. Portal da assistência farmacêutica 2004, 2 Suppl 1.
- WANNMACHER, L. A erradicação do Helicobacter pylori. Uso Racional de Medicamentos: temas selecionados 2007a; 4 Suppl 9. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/v4n9_erradicacao_h_pylori.pdf. Acesso em: 12/Out/2008.
- WANNMACHER, L. Sangramento digestivo alto: prevenção e tratamento. Uso Racional de Medicamentos: temas selecionados 2007b; 4 Suppl 10.
- WEINHOUSE, G.L., MANAKER, S. Stress ulcer prophylaxis in the intensive care unit. Prescriber Update; 2007.