

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA

PRICILA CENTOFANTE BETIOLO

**INIBIDORES DA BOMBA DE PRÓTONS: UMA REVISÃO DOS  
RISCOS DO USO POR LONGO PRAZO E O PADRÃO DE  
DISPENSAÇÃO EM UMA FARMÁCIA MUNICIPAL NO SUL  
DO BRASIL**

Florianópolis  
2019



PRICILA CENTOFANTE BETIOLO

**INIBIDORES DA BOMBA DE PRÓTONS: UMA REVISÃO DOS  
RISCOS DO USO POR LONGO PRAZO E O PADRÃO DE  
DISPENSAÇÃO EM UMA FARMÁCIA MUNICIPAL NO SUL  
DO BRASIL**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, nível Mestrado Profissional, da Universidade Federal de Santa Catarina para a obtenção do grau de Mestre em Farmacologia.

Orientadora: Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Áurea Elizabeth Linder

Florianópolis  
2019

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,  
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Betiolo, Pricila Centofante

Inibidores da bomba de prótons : uma revisão dos  
riscos do uso por longo prazo e o padrão de  
dispensação em uma farmácia municipal no sul do  
Brasil / Pricila Centofante Betiolo ; orientadora,  
Profª Drª Áurea Elizabeth Linder, 2019.

151 p.

Dissertação (mestrado profissional) -  
Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de  
Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em  
Farmacologia, Florianópolis, 2019.

Inclui referências.

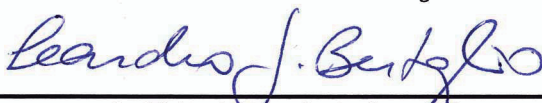
1. Farmacologia. 2. IBPs. 3. Efeitos Adversos.  
4. Uso Crônico. 5. Omeprazol. I. Linder, Profª Drª  
Áurea Elizabeth . II. Universidade Federal de Santa  
Catarina. Programa de Pós-Graduação em Farmacologia.  
III. Título.

**“Inibidores da bomba de prótons: uma revisão dos riscos do uso por longo prazo e o padrão de dispensação em uma farmácia municipal no sul do Brasil”**

Por

**Pricila Centofante Betiolo**

Dissertação julgada e aprovada em sua forma final pelos membros titulares da Banca Examinadora (001/2019/PPGMPFMC) do Programa de Pós-Graduação em Mestrado Profissional em Farmacologia - UFSC.

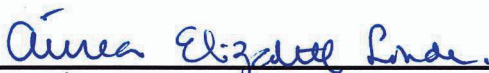


---

Prof.(a) Dr.(a) Leandro José Bertoglio

Coordenador(a) do Programa de Pós-Graduação em Mestrado Profissional em Farmacologia

Banca examinadora:



---

Dr.(a) Áurea Elizabeth Linder (Universidade Federal de Santa Catarina)  
Orientador(a)



---

Dr.(a) Lenhyta Oliveira Gomes (Universidade Federal de Santa Catarina)



---

Dr.(a) Cilene Lino de Oliveira (Universidade Federal de Santa Catarina)

Florianópolis, 14 de fevereiro de 2019.



## AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Áurea Elizabeth Linder, por ter me conduzido com muito carinho nessa caminhada. Muito obrigada por todos os ensinamentos e por me ter corrigido quando necessário sem nunca me desmotivar.

Ao Prof<sup>o</sup> Dr<sup>o</sup> José Eduardo da Silva Santos, pelo carinho, atenção e incentivo desde o início dessa caminhada. Satisfação em ter feito parte de uma turma do Mestrado Profissional em Farmacologia sob sua coordenação.

Ao Prof<sup>o</sup> Dr<sup>o</sup> Daniel Fernandes, pela atenção e ajuda com a análise estatística.

Aos meus colegas do Mestrado Profissional em Farmacologia (Turma 2017), pela troca de conhecimentos e por terem tornado os momentos presenciais tão agradáveis. Em especial, à ‘minha dupla’, Fernanda Ascari Alberton Fronza, pela amizade, apoio e parceria em todos os momentos, à Fabiana Bussolaro Pereira e ao Saulo de Paiva Smith.

À minha família, pelo apoio e amor incondicionais de sempre.

À Secretaria Municipal de Saúde e Saneamento de Balneário Camboriú, por ter permitido que eu realizasse a coleta dos dados.





“Talvez não tenha conseguido fazer o melhor, mas lutei para que o melhor fosse feito. Não sou o que deveria ser, mas graças a Deus, não sou o que era antes.”

Marthin Luther King



## RESUMO

Os inibidores da bomba de prótons (IBPs), como o omeprazol, são potentes supressores da secreção ácida gástrica. São utilizados no tratamento das doenças ácido pépticas, para a maioria das quais, o uso do omeprazol é preconizado por até 8 semanas. No entanto, muitos indivíduos fazem uso desse medicamento por períodos mais longos, o que pode estar associado ao aparecimento de efeitos indesejáveis. Visando o uso racional de medicamentos (URM), a Secretaria Municipal de Saúde e Saneamento do município de Balneário Camboriú (BC), por meio de duas diferentes condutas, tem estabelecido a dispensação de omeprazol em BC desde 2013. A primeira durou de junho de 2013 a 2017, e estabelecia que as farmácias municipais poderiam dispensar omeprazol por um período máximo de 60 dias, com nova dispensação por mais 60 dias após um intervalo de 60 dias entre as duas. A segunda conduta estabelece, desde junho de 2017 até hoje, que as prescrições devem indicar a quantidade de omeprazol para o máximo de 60 dias de tratamento, e que prescrições de uso contínuo não sejam mais aceitas. Hipotetizamos que a conduta atual de dispensação tenha conseguido promover de maneira mais satisfatória o uso racional de omeprazol em comparação com a conduta anterior. Com o objetivo de analisar a segurança da orientação de dispensação de omeprazol em BC, realizamos uma revisão sistemática sobre os possíveis riscos associados ao uso de IBPs por longo prazo e comparamos o padrão de dispensação de omeprazol entre as duas condutas orientadas em BC. A maioria dos 35 estudos relevantes selecionados na revisão sistemática aponta para a associação entre o uso de IBPs por longo prazo e os desfechos estudados, como alterações no trato gastrointestinal, deficiência de vitamina B<sub>12</sub> e ocorrência de fraturas ósseas. Comparando os dois padrões de dispensação de omeprazol em BC, ao contrário do esperado, observamos um aumento significativo no número de dias de possível uso de omeprazol por paciente da conduta de dispensação anterior para a atual. Concluímos que, em função das evidências de risco apresentadas na revisão sistemática e dos resultados encontrados na análise do padrão de dispensação de omeprazol em BC, é urgente a necessidade de se elaborar um protocolo municipal de tratamento para doenças ácido pépticas, no qual o omeprazol se encontre inserido.

**Palavras-chave:** IBPs. Efeitos adversos. Interações. Omeprazol. Uso crônico. Uso racional de medicamentos.



## ABSTRACT

Proton pump inhibitors (PPIs), such as omeprazole, are potent suppressors of gastric acid secretion. They are used in the treatment of peptic acid diseases, for most of which, the use of omeprazole is recommended for up to 8 weeks. However, many individuals take this drug for longer periods, what may be associated with the appearance of undesirable effects. Aiming at the rational use of medicines (RUM), the Municipal Health and Sanitation Secretary of the city of Balneário Camboriú (BC), through two different approaches, has established the omeprazole dispensation in BC since 2013. The first one lasted from June 2013 to 2017 and established that omeprazole could be dispensed by municipal pharmacies for a maximum period of 60 days, followed by a second period of 60 days with a 60 day-interval between the two periods. The second approach establishes, from June 2017 until today, that the prescriptions should indicate the amount of omeprazole for a maximum of 60 days of treatment, and that prescriptions of continuous use should no longer be accepted. We hypothesize that the current dispensing approach has succeeded in promoting more satisfactorily the rational use of omeprazole compared to the previous one. In order to analyze the safety of the omeprazole dispensing orientation in BC, we performed a systematic review of the possible risks associated with the long-term use of PPIs and compared the omeprazole dispensing pattern between the two approaches oriented in BC. Most of the 35 relevant studies selected in the systematic review point to the association between long-term use of PPIs and the outcomes studied, such as changes in the gastrointestinal tract, vitamin B<sub>12</sub> deficiency and occurrence of bone fractures. Comparing the two omeprazole dispensing pattern in BC, unlike expected, we observed a significant increase in the number of days of possible omeprazole use per patient from the previous dispensing approach to the current one. We conclude that, due to the risk evidence presented in the systematic review and the results found in the analysis of the omeprazole dispensing pattern in BC, it is urgent the need to elaborate a municipal treatment protocol for peptic acid diseases, in which omeprazole is inserted.

**Keywords:** PPIs. Adverse effects. Interactions. Omeprazole. Chronic use. Rational use of medicines.



## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Regiões anatômicas do estômago e as respectivas mucosas que as revestem .....	33
Figura 2 - Agentes promotores e inibidores da secreção de ácido gástrico pelas células parietais gástricas e o local de ação dos fármacos antissecretores de ácido gástrico .....	38
Figura 3 - Estruturas químicas dos inibidores da bomba de prótons disponíveis comercialmente no Brasil.....	40
Figura 4 - Fluxograma das três etapas de seleção da revisão sistemática .....	64





## LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Comparativo entre os esquemas de administração de omeprazol em adultos no Brasil e nos Estados Unidos da América .....	46
Quadro 2 - Comparativo entre os esquemas de administração de omeprazol em crianças no Brasil e nos Estados Unidos da América ....	47
Quadro 3 - Estratégia de busca na base de dados MEDLINE, via plataforma PubMed, e na base de dados SciELO.....	55



## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Resumo dos estudos do grupo ‘alterações da microbiota gastrointestinal e aumento de infecções’, identificando o desfecho de cada estudo e sua relação de associação ou não com o uso de inibidores da bomba de prótons por longo prazo .....	68
Tabela 2 - Resumo dos estudos do grupo ‘alterações no trato gastrointestinal’, identificando o desfecho de cada estudo e sua relação de associação ou não com o uso de inibidores da bomba de prótons por longo prazo.....	76
Tabela 3 - Resumo dos estudos do grupo ‘deficiência de vitamina B <sub>12</sub> ’, identificando o desfecho de cada estudo e sua relação de associação ou não com o uso de inibidores da bomba de prótons por longo prazo .....	79
Tabela 4 - Resumo dos estudos do grupo ‘fraturas ósseas’, identificando o desfecho de cada estudo e sua relação de associação ou não com o uso de inibidores da bomba de prótons por longo prazo.....	80
Tabela 5 - Resumo dos estudos do grupo ‘hipomagnesemia’, identificando o desfecho de cada estudo e sua relação de associação ou não com o uso de inibidores da bomba de prótons por longo prazo .....	82
Tabela 6 - Resumo dos estudos do grupo ‘anemia ferropriva’, identificando o desfecho de cada estudo e sua relação de associação ou não com o uso de inibidores da bomba de prótons por longo prazo .....	84
Tabela 7 - Resumo do estudo do grupo ‘acidente vascular encefálico isquêmico e infarto do miocárdio’, indicando a sua relação de associação ou não com o uso de inibidores da bomba de prótons por longo prazo.	85
Tabela 8 - Resumo do estudo do grupo ‘interferência no diagnóstico de anemia perniciosa’, indicando a sua relação de associação ou não com o uso de inibidores da bomba de prótons por longo prazo .....	85
Tabela 9 - Porcentagem de pacientes que retirou omeprazol durante o primeiro e o segundo período do estudo de acordo com o sexo.....	86
Tabela 10 - Porcentagem de pacientes que retirou omeprazol durante o primeiro e o segundo período do estudo de acordo com a faixa etária..	86
Tabela 11 - Porcentagem de pacientes que retirou omeprazol durante o primeiro e o segundo período do estudo de acordo com a subdivisão do tempo de possível uso de omeprazol.....	87
Tabela 12 - Média da frequência de retirada de omeprazol por paciente durante o primeiro e o segundo período do estudo.....	87

Tabela 13 - Média do número de dias de possível uso de omeprazol por paciente durante o primeiro e o segundo período do estudo .....88

Tabela Suplementar 1 - Dados do estudo ‘Proton pump inhibitors increase the overall risk of developing bacterial infections in patients with cirrhosis.’ .....117

Tabela Suplementar 2 - Dados do estudo ‘The influence of long-term use of proton pump inhibitors on the gut microbiota: an age-sex-matched case-control study.’ .....117

Tabela Suplementar 3 - Dados do estudo ‘Short article: Risk of small intestinal bacterial overgrowth with chronic use of proton pump inhibitors in children.’ .....118

Tabela Suplementar 4 - Dados do estudo ‘Long-term use of proton pump inhibitors is associated with increased microbial product translocation, innate immune activation, and reduced immunologic recovery in patients with chronic Human Immunodeficiency Virus-1 infection.’ .....118

Tabela Suplementar 5 - Dados do estudo ‘Proton pump inhibitors did not increase risk of pneumonia in patients with chronic obstructive pulmonary disease.’ .....119

Tabela Suplementar 6 - Dados do estudo ‘The chronic use of beta-blockers and proton pump inhibitors may affect the rate of bacterial infections in cirrhosis.’ .....119

Tabela Suplementar 7 - Dados do estudo ‘The innovative potential of *Lactobacillus rhamnosus* LR06, *Lactobacillus pentosus* LPS01, *Lactobacillus plantarum* LP01, and *Lactobacillus delbrueckii* Subsp. *delbrueckii* LDD01 to restore the "gastric barrier effect" in patients chronically treated with PPI: a pilot study.’ .....120

Tabela Suplementar 8 - Dados do estudo ‘Maintenance proton pump inhibition therapy and risk of oesophageal cancer.’ .....121

Tabela Suplementar 9 - Dados do estudo ‘Hypergastrinemia in long-term use of proton pump inhibitors.’ .....122

Tabela Suplementar 10 - Dados do estudo ‘Long-term proton pump inhibitors and risk of gastric cancer development after treatment for *Helicobacter pylori*: a population-based study.’ .....123

Tabela Suplementar 11 - Dados do estudo ‘Maintenance therapy with proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: a nationwide population-based cohort study in Sweden.’ .....124

Tabela Suplementar 12 - Dados do estudo ‘Endoscopic findings of the gastric mucosa during long-term use of proton pump inhibitor - a multicenter study.’ .....	125
Tabela Suplementar 13 - Dados do estudo ‘Proton pump inhibitor induction of gastric cobblestone-like lesions in the stomach.’ .....	126
Tabela Suplementar 14 - Dados do estudo ‘Proton pump inhibitors and risk of periampullary cancers - A nested case-control study.’ .....	127
Tabela Suplementar 15 - Dados do estudo ‘Endoscopic and histopathologic gastric changes in chronic users of proton-pump inhibitors.’ .....	128
Tabela Suplementar 16 - Dados do estudo ‘Relative risk factors associated with the development of fundic gland polyps.’ .....	128
Tabela Suplementar 17 - Dados do estudo ‘Proton pump inhibitor use may not prevent high-grade dysplasia and oesophageal adenocarcinoma in Barrett’s oesophagus: a nationwide study of 9883 patients.’ .....	129
Tabela Suplementar 18 - Dados do estudo ‘Prevalência de alterações proliferativas gástricas em pacientes com uso crônico de inibidores de bomba de prótons.’ .....	129
Tabela Suplementar 19 - Dados do estudo ‘Long-term use of proton pump inhibitors does not affect the frequency, growth, or histologic characteristics of colon adenomas.’ .....	130
Tabela Suplementar 20 - Dados do estudo ‘Sporadic duodenal bulb gastrin-cell tumors: association with <i>Helicobacter pylori</i> gastritis and long-term use of proton pump inhibitors.’ .....	131
Tabela Suplementar 21 - Dados do estudo ‘Effects of very long (up to 10 years) proton pump blockade on human gastric mucosa.’ .....	132
Tabela Suplementar 22 - Dados do estudo ‘Changes in <i>Helicobacter pylori</i> -induced gastritis in the antrum and corpus during long-term acid-suppressive treatment in Japan.’ .....	133
Tabela Suplementar 23 - Dados do estudo ‘Déficit de vitamina B <sub>12</sub> asociado con el consumo de inibidores de la bomba de protones.’ ...	134
Tabela Suplementar 24 - Dados do estudo ‘Impacto de los inhibidores de la bomba de protones en los niveles de vitamina B <sub>12</sub> en pacientes con ERC estadio 5 en hemodiálisis. Experiencia de un centro en Manizales, Colombia.’ .....	134

Tabela Suplementar 25 - Dados do estudo ‘Vitamin B(12) deficiency is linked with long-term use of proton pump inhibitors in institutionalized older adults: could a cyanocobalamin nasal spray be beneficial?’ .....	135
Tabela Suplementar 26 - Dados do estudo ‘Long-term use of proton pump inhibitors and vitamin B <sub>12</sub> status in elderly individuals.’ .....	135
Tabela Suplementar 27 - Dados do estudo ‘A case-control study on adverse effects: H <sub>2</sub> blocker or proton pump inhibitor use and risk of vitamin B <sub>12</sub> deficiency in older adults.’ .....	136
Tabela Suplementar 28 - Dados do estudo ‘Use of proton pump inhibitors and risk of hip fracture in relation to dietary and lifestyle factors: a prospective cohort study.’ .....	136
Tabela Suplementar 29 - Dados do estudo ‘Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis-related fractures.’ .....	137
Tabela Suplementar 30 - Dados do estudo ‘Proton pump inhibitor use for 12 months is not associated with changes in serum magnesium levels: a prospective open label comparative study.’ .....	138
Tabela Suplementar 31 - Dados do estudo ‘Does long-term use of proton pump inhibitors cause hypomagnesaemia in Japanese outpatients?’ ...	139
Tabela Suplementar 32 - Dados do estudo ‘Use of proton pump inhibitors is associated with anemia in cardiovascular outpatients.’ .....	139
Tabela Suplementar 33 - Dados do estudo ‘Association between proton pump inhibitor use and anemia: a retrospective cohort study.’ .....	140
Tabela Suplementar 34 - Dados do estudo ‘Long-term use of proton pump inhibitors, dose-response relationship, and associated risk of ischemic stroke and myocardial infarction.’ .....	141
Tabela Suplementar 35 - Dados do estudo ‘Chronic proton pump inhibition therapy in the diagnostic accuracy of serum pepsinogen I and gastrin concentrations to identify pernicious anaemia.’ .....	142

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACE	Adenocarcinoma Esofágico
AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (do inglês ‘Acquired Immunodeficiency Syndrome’)
AINE	Antiinflamatório Não Esteroidal
AMM	Ácido Metilmalônico
AMPc	Adenosina Monofosfato Cíclico
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AP	Anemia Perniciosa
ARH2	Antagonista dos Receptores H <sub>2</sub> da Histamina
AVE	Acidente Vascular Encefálico
B12	Vitamina B <sub>12</sub>
Ca <sup>2+</sup>	Cálcio
CBAF	Componente Básico da Assistência Farmacêutica
CDE	Carcinoide Duodenal Esporádico
<i>C. difficile</i>	<i>Clostridium difficile</i>
CEAF	Componente Especializado da Assistência Farmacêutica
CECE	Carcinoma Espinocelular Esofágico
CESAF	Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica
CFT	Comissão de Farmácia e Terapêutica
CG	Câncer Gástrico
CHCM	Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média
CIB	Comissão Intergestores Bipartide
CIP	Citocromo P
CIT	Comissão Intergestores Tripartide
Cl <sup>-</sup>	Cloreto
CNS	Conselho Nacional de Saúde
COX-1	Isoforma 1 da Ciclooxygenase
CPA	Câncer Periampular
DAG	Displasia de Alto Grau
DCV	Doença Cardiovascular
DDD	Dose Diária Definida
DeCS	Descritores em Ciências da Saúde

DP	Desvio Padrão
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
DRC	Doença Renal Crônica
DRGE	Doença do Refluxo Gastroesofágico
dTMP	Desoxi-timidilmonofosfato
dUMP	Desoxi-uridinmonofosfato
EC	Enterocromafins
ECL	Semelhantes às Enterocromafins (do inglês 'Enterochromaffin-Like')
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
EDA	Endoscopia Digestiva Alta
EPM	Erro Padrão da Média
ER	Esofagite de Refluxo
EUA	Estados Unidos da América
FA	Fração Atribuível
FAP	Fração Atribuível na População
FDA	Administração de Alimentos e Drogas (do inglês 'Food and Drug Administration')
Fe <sup>2+</sup>	Ferro Ferroso
Fe <sup>3+</sup>	Ferro Férrico
FI	Fator Intrínseco
FTN	Formulário Terapêutico Nacional
H <sup>+</sup>	Hidrogênio
HB	Hemoglobina
HCIS	Homocisteína
HCl	Ácido Clorídrico
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana (do inglês 'Human Immunodeficiency Virus')
H <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> -ATPase	H <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> Adenosina Trifosfatase
<i>H. pylori</i>	<i>Helicobacter pylori</i>
HT	Hematócrito
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IBP	Inibidor da Bomba de Prótons
IC95%	Intervalo de Confiança 95%
I-FABP	Proteína de Ligação aos Ácidos Graxos Intestinais



	(do inglês ‘Intestinal Fatty Acid Binding Protein’)
IIQ	Intervalo Interquartil
IM	Infarto do Miocárdio
IMC	Índice de Massa Corporal
K <sup>+</sup>	Potássio
LBP	Proteína de Ligação ao Lipopolissacarídeo (do inglês ‘Lipopolysaccharide Binding Protein’)
LEBP	Lesões Elevadas Brancas e Planas
LGSP	Lesões Gástricas Semelhantes a Paralelepípedo
LPS	Lipopolissacarídeo
MESH	Medical Subject Headings
MLBE	Múltiplas Lesões Brancas Elevadas
MS	Ministério da Saúde
MSP	Mucosa Semelhante a Paralelepípedo
<i>N</i>	Tamanho da Amostra
OMS	Organização Mundial da Saúde
<i>P</i>	Valor de <i>P</i>
PA	Pólipo Adenomatoso
PCDTs	Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas
PG	Pepsinogênio
PGF	Pólipo das Glândulas Fúndicas
PH	Pólipo Hiperplásico
PNAF	Política Nacional de Assistência Farmacêutica
PNM	Política Nacional de Medicamentos
PNS	Política Nacional de Saúde
PTH	Paratormônio
REMUME	Relação Municipal de Medicamentos Essenciais
RENAME	Relação Nacional de Medicamentos Essenciais
RA	Risco Atribuível
RAb	Risco Absoluto
RC	Razão de Chances
ReIR	Relação de Risco
RIP	Razão de Incidência Padronizada
RR	Razão de Risco
RRA	Razão de Risco Absoluto

RRel	Risco Relativo
SBID	Supercrescimento Bacteriano do Intestino Delgado
sCD14	CD14 solúvel (do inglês ‘Soluble CD14’)
SMSS	Secretaria Municipal de Saúde e Saneamento
SUS	Sistema Único de Saúde
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TGI	Trato Gastrointestinal
UD	Úlcera Duodenal
UG	Úlcera Gástrica
URM	Uso Racional de Medicamentos
VCM	Volume Corpuscular Médio
vs.	Versus

## LISTA DE SÍMBOLOS

$\alpha$  Alfa  
 $\beta$  Beta



## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	<b>33</b>
1.1 MUCOSA GÁSTRICA .....	33
1.2 O ÁCIDO GÁSTRICO E A BOMBA DE PRÓTONS .....	34
1.3 DOENÇAS ÁCIDO PÉPTICAS .....	36
1.4 TRATAMENTO DAS DOENÇAS ÁCIDO PÉPTICAS.....	37
1.5 INIBIDORES DA BOMBA DE PRÓTONS .....	38
<b>1.5.1 Farmacologia</b> .....	<b>38</b>
<b>1.5.2 Fármacos representantes</b> .....	<b>39</b>
<b>1.5.3 Segurança do uso</b> .....	<b>41</b>
<b>1.5.4 Inibidores da bomba de prótons no Sistema Único de Saúde e a diretriz para seu uso em tratamentos no Brasil</b> .....	<b>43</b>
<b>1.5.5 A dispensação de omeprazol no município de Balneário Camboriú</b> .....	<b>46</b>
<b>2. OBJETIVO</b> .....	<b>51</b>
2.1 OBJETIVO GERAL .....	51
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	51
<b>3. METODOLOGIA</b> .....	<b>53</b>
3.1 REVISÃO SISTEMÁTICA .....	53
<b>3.1.1 Protocolo</b> .....	<b>54</b>
3.1.1.1 Base de dados .....	54
3.1.1.2 Palavras e termos de pesquisa .....	55
3.1.1.3 Estratégia de busca .....	55
3.1.1.4 Critérios de inclusão.....	56
3.1.1.5 Critérios de exclusão .....	57
<b>3.1.2 Seleção dos artigos</b> .....	<b>57</b>
3.1.2.1 Primeira etapa.....	57
3.1.2.2 Segunda etapa.....	57
3.1.2.3 Terceira etapa .....	58
3.2 PADRÃO DE DISPENSAÇÃO DE OMEPRAZOL PELA FARMÁCIA DESCENTRALIZADA DA REGIÃO SUL DO MUNICÍPIO DE BALNEÁRIO CAMBORIÚ .....	58
<b>3.2.1 Local do estudo</b> .....	<b>58</b>

<b>3.2.2 Delineamento do estudo.....</b>	<b>59</b>
<b>3.2.3 Análise estatística .....</b>	<b>60</b>
<b>3.2.4 Aspectos éticos .....</b>	<b>60</b>
<b>4. RESULTADOS .....</b>	<b>63</b>
4.1 REVISÃO SISTEMÁTICA .....	63
<b>4.1.1 Análise dos estudos relevantes .....</b>	<b>65</b>
4.1.1.1 Alterações da microbiota gastrointestinal e aumento de infecções .....	65
4.1.1.2 Alterações no trato gastrointestinal .....	68
4.1.1.3 Deficiência de vitamina B <sub>12</sub> .....	77
4.1.1.4 Fraturas ósseas .....	79
4.1.1.5 Hipomagnesemia.....	81
4.1.1.6 Anemia ferropriva .....	82
4.1.1.7 Acidente vascular encefálico isquêmico e infarto do miocárdio.....	84
4.1.1.8 Interferência no diagnóstico de anemia perniciosa .....	85
4.2 PADRÃO DE DISPENSAÇÃO DE OMEPRAZOL PELA FARMÁCIA DESCENTRALIZADA DA REGIÃO SUL DO MUNICÍPIO DE BALNEÁRIO CAMBORIÚ.....	86
<b>4.2.1 Características dos pacientes que retiraram omeprazol.....</b>	<b>86</b>
<b>4.2.2 Subgrupos de pacientes de acordo com o tempo de possível uso de omeprazol.....</b>	<b>87</b>
<b>4.2.3 Frequência de retirada de omeprazol .....</b>	<b>87</b>
<b>4.2.4 Número de dias de possível uso de omeprazol.....</b>	<b>88</b>
<b>4.2.5 Possível uso concomitante de omeprazol e clopidogrel.....</b>	<b>88</b>
<b>5. DISCUSSÃO.....</b>	<b>89</b>
5.1 REVISÃO SISTEMÁTICA .....	89
<b>5.1.1 Análise dos estudos relevantes .....</b>	<b>91</b>
5.1.1.1 Alterações da microbiota gastrointestinal e aumento de infecções .....	91
5.1.1.2 Alterações no trato gastrointestinal .....	92
5.1.1.3 Deficiência de vitamina B <sub>12</sub> .....	94
5.1.1.4 Fraturas ósseas .....	95
5.1.1.5 Hipomagnesemia.....	95
5.1.1.6 Anemia ferropriva .....	96

5.1.1.7 Acidente vascular encefálico isquêmico e infarto do miocárdio	96
5.1.1.8 Interferência no diagnóstico de anemia perniciosa.....	96
5.2 Padrão de dispensação de omeprazol pela Farmácia Descentralizada da Região Sul do município de Balneário Camboriú .....	97
<b>6. CONCLUSÃO .....</b>	<b>101</b>
<b>7. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>103</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>105</b>
<b>APÊNDICE.....</b>	<b>115</b>
APÊNDICE A - TABELAS SUPLEMENTARES DOS ESTUDOS RELEVANTES DA REVISÃO SISTEMÁTICA.....	117
APÊNDICE B - ALERTA TERAPÊUTICO .....	143
<b>ANEXO .....</b>	<b>147</b>
ANEXO A - INSTRUÇÃO NORMATIVA Nº 01 - ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA .....	148
ANEXO B - OFÍCIO SMSS Nº 001/2017 .....	150
ANEXO C - CERTIFICADO DO CURSO ONLINE ‘INTRODUÇÃO À REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE’ .....	151



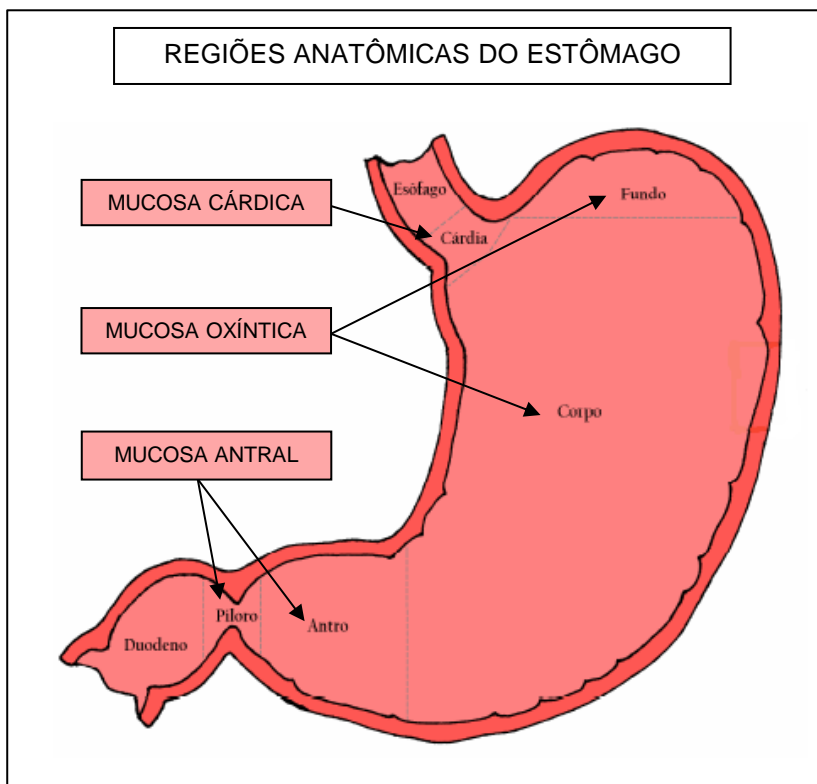


# 1. INTRODUÇÃO

## 1.1 MUCOSA GÁSTRICA

De acordo com as características histológicas, a mucosa gástrica pode ser dividida em três tipos: a mucosa cárdica, que fica restrita à área proximal, a mucosa oxíntica (também conhecida como mucosa fúndica ou do corpo), considerada a mais extensa, reveste o corpo e o fundo do estômago, e a mucosa antral ou pilórica, localizada na região distal do órgão (KAKEHASI, 2008). A Figura 1 mostra uma representação das diferentes regiões anatômicas do estômago com os tipos de mucosas que as revestem.

Figura 1 - Regiões anatômicas do estômago e as respectivas mucosas que as revestem



Fonte: Adaptado de KAKEHASI, 2008.

Na mucosa gástrica, predominantemente na do tipo oxíntica, as células se organizam em formações glandulares, que revestem estreitos canais denominados foveólas gástricas. Os tipos celulares mais relevantes que compõem a mucosa oxíntica são as células parietais, responsáveis por secretar ácido gástrico e fator intrínseco (FI), as células principais que secretam pepsinogênio (PG), as células epiteliais, que fazem a secreção de bicarbonato, e as células mucosas, secretoras de muco (RODRIGUES *et al.*, 2005; KAKEHASI, 2008). De forma semelhante à mucosa intestinal, a mucosa gástrica apresenta diversas células endócrinas, que podem ser identificadas de acordo com os mensageiros químicos que secretam (KAKEHASI, 2008). Estas células apresentam uma distribuição variável ao longo do trato gastrointestinal (TGI), embora predominem, usualmente, em uma região específica. As células enterocromafins (EC), produtoras de serotonina, são o tipo celular presente na mucosa de quase todo o TGI. Nas porções intermediárias e profundas das glândulas gástricas destacam-se as células semelhantes às enterocromafins (ECL, do inglês ‘enterochromaffin-like’), que secretam histamina. Na mucosa antral e no duodeno proximal, predominam as células G, que são produtoras de gastrina. As células D, produtoras de somatostatina, apresentam uma maior distribuição na mucosa gástrica antral e no duodeno. No restante do TGI, encontram-se outras células endócrinas que ocorrem, normalmente, em menor concentração em relação às células EC. De acordo com suas características histoquímicas, as células EC são denominadas células argentafins, em função de reterem sais de prata em seus grânulos citoplasmáticos. As outras células, apesar de captarem os sais de prata, não os reduzem naturalmente, e são, portanto, chamadas de células argirófilas (RODRIGUES *et al.*, 2005).

## 1.2 O ÁCIDO GÁSTRICO E A BOMBA DE PRÓTONS

A secreção de ácido gástrico é um fator de relevante importância para a manutenção da função do TGI superior normal, uma vez que desempenha funções fisiológicas importantes, como regulação da liberação de gastrina e controle da microbiota intestinal, além de auxiliar na digestão de proteínas e facilitar a absorção de cálcio, ferro e vitamina B<sub>12</sub> (B12) (HUANG *et al.*, 1996; SCHUBERT, 2016).

Secretado pelas células parietais, o ácido gástrico segue um ritmo circadiano com um aumento de sua secreção durante o dia e diminuição durante a noite (HUANG *et al.*, 1996). Seu pH é de cerca de 0,8 e o pH do conteúdo gástrico fica em torno de 1 a 2 (SANDERS, 1996). Sucintamente, para a formação do ácido gástrico, íons potássio (K<sup>+</sup>) e íons

cloreto ( $\text{Cl}^-$ ) são requeridos na superfície luminal da membrana apical das células parietais, que são transportados através de seus canais iônicos específicos. Os íons  $\text{K}^+$  são trocados por íons hidrogênio ( $\text{H}^+$ ), que se combinam com íons  $\text{Cl}^-$  para formar ácido clorídrico ( $\text{HCl}$ ), o ácido gástrico, é feita pela proteína transportadora  $\text{H}^+/\text{K}^+$  adenosina trifosfatase ( $\text{H}^+/\text{K}^+$ -ATPase), conhecida como bomba de prótons (BRAGA *et al.*, 2011; SCHUBERT, 2016).

A  $\text{H}^+/\text{K}^+$ -ATPase é composta por uma subunidade  $\alpha$  (alfa) e uma  $\beta$  (beta) e, na sua forma inativa, está localizada na membrana dos túbulos citoplasmáticos, enquanto que na sua forma ativa, na membrana dos canaliculos secretores das células parietais. A subunidade  $\alpha$  é chamada de subunidade catalítica, uma vez que medeia toda a função conhecida da  $\text{H}^+/\text{K}^+$ -ATPase, e a subunidade  $\beta$ , chamada de subunidade estrutural, permanece com seu papel ainda não definido. Porém, ambas as subunidades polipeptídicas estão fortemente ligadas e por isso têm papel importante na conformação estrutural e funcional da  $\text{H}^+/\text{K}^+$ -ATPase (DAL-PAZ *et al.*, 2009).

A modulação da secreção ácida gástrica é complexa. Sua estimulação ocorre pelas vias hormonal, parácrina e neurócrina, cujos mediadores são a gastrina, a histamina e a acetilcolina, respectivamente. Nas células parietais, a gastrina age em receptores de gastrina do tipo  $\text{CCK}_B$  ou  $\text{CCK}_2$  e a histamina, em receptores de histamina do tipo  $\text{H}_2$ . Já a acetilcolina, liberada pelas fibras vagais pós-ganglionares, age em receptores colinérgicos do tipo  $\text{M}_3$  (HUANG *et al.*, 1996; SANDERS, 1996; DAL-PAZ *et al.*, 2009; SCHUBERT, 2016). Os três receptores citados têm como via final comum para a secreção ácida gástrica a  $\text{H}^+/\text{K}^+$ -ATPase (HUANG *et al.*, 1996; ROBINSON, 2004). A gastrina e a acetilcolina podem ativar diretamente os seus receptores nas células parietais ou, então, promover a secreção de ácido gástrico indiretamente, através do estímulo à liberação de histamina pelas células ECL. As ações da gastrina e da acetilcolina são desencadeadas por um aumento de cálcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ) no citosol, enquanto que as da histamina dependem da produção de adenosina monofosfato cíclico (AMPc) (SANDERS, 1996; DAL-PAZ *et al.*, 2009; SCHUBERT, 2015; SCHUBERT, 2016). O aumento intracelular de  $\text{Ca}^{2+}$  e de AMPc impulsiona os sistemas de sinalização via proteínas quinases que levam à ativação da  $\text{H}^+/\text{K}^+$ -ATPase (SCHUBERT, 2015; SCHUBERT, 2016). A gastrina é um dos principais hormônios gastrointestinais que, além de estimular a secreção de ácido gástrico, apresenta efeitos tróficos ao longo de todo o TGI (SHIOTANI *et al.*, 2018).

Existem, também, mediadores que inibem a secreção de ácido

gástrico, sendo os principais: a somatostatina e as prostaglandinas. O mediador inibitório somatostatina age, primordialmente, inibindo a secreção de histamina pelas células ECL e a secreção de gastrina pelas células G, bloqueando, assim, a secreção ácida das células parietais. Já as prostaglandinas  $E_2$  e  $I_2$ , quando se ligam aos seus receptores nas células parietais, inibem a produção de AMPc (SANDERS, 1996; DAL-PAZ *et al.*, 2009; SCHUBERT, 2016).

Para garantir a integridade da mucosa do estômago diante do ácido gástrico, as células epiteliais secretam bicarbonato e as células mucosas, muco, que juntos, criam um gradiente de pH da superfície das células ao lúmen estomacal. Somado a isso, a superfície apical das células mucosas é bastante resistente à entrada de ácido gástrico, além de possuir uma bomba de extrusão de íons  $H^+$ . No esôfago, as glândulas submucosas são as responsáveis pela formação da camada protetora de muco. Outro mecanismo de proteção eficaz contra a acidez excessiva é o fluxo abundante de sangue dessas mucosas. É observado, também, que as células epiteliais do esôfago, do estômago e do duodeno remanescentes à uma lesão apresentam uma resposta proliferativa expressiva. Muitas vezes, essa linha de defesa não é suficiente para evitar e sanar o dano epitelial, quando se fazem necessários mecanismos adicionais de cicatrização, como a infiltração de células inflamatórias na região afetada, as quais absorvem detritos e liberam fatores de crescimento do epitélio (SANDERS, 1996). Há indicação de que as prostaglandinas  $E_2$  e  $I_2$  atuam, também, como importantes fatores na citoproteção da mucosa gástrica, pois contribuem para o aumento do fluxo sanguíneo e da secreção de bicarbonato e muco (SANDERS, 1996; CALIXTO, 2003).

### 1.3 DOENÇAS ÁCIDO PÉPTICAS

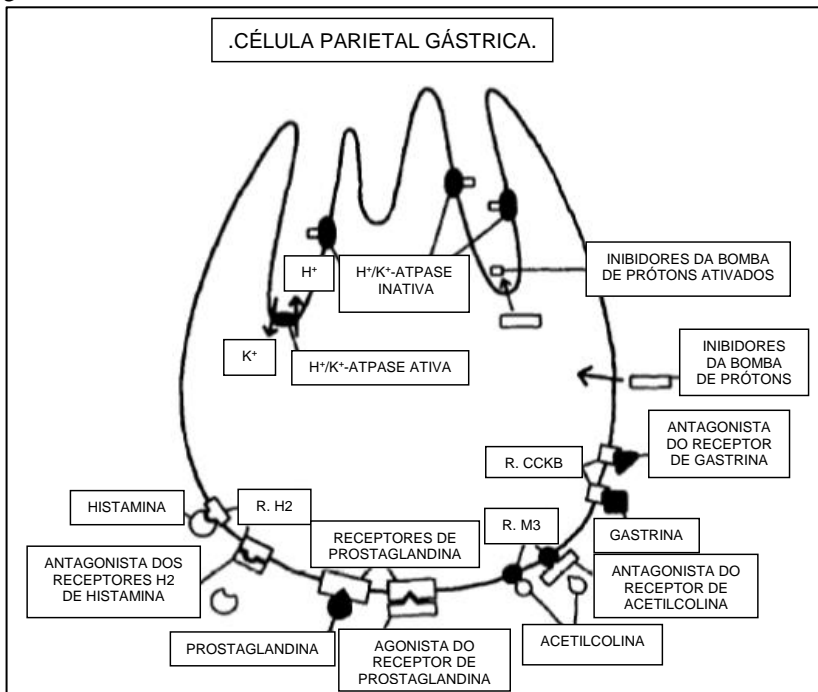
Quando ocorre desequilíbrio entre os fatores agressores (como a secreção ácida gástrica) e protetores (por exemplo, secreção de muco e bicarbonato) da mucosa gastrointestinal, originam-se as chamadas doenças ácido pépticas ou distúrbios ácido pépticos, como a doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), as úlceras pépticas (gástricas ou duodenais), dentre outras. Além disso, a presença de infecção pela bactéria *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) e a utilização de antiinflamatórios não esteroidais (AINEs) podem levar às úlceras pépticas. A razão para o desenvolvimento de úlceras pépticas consequente ao uso de AINEs é o efeito sistêmico destes fármacos na inibição da isoforma 1 da ciclooxigenase (COX-1), enzima envolvida na síntese de prostaglandinas (SANDERS, 1996; CALIXTO, 2003).

## 1.4 TRATAMENTO DAS DOENÇAS ÁCIDO PÉPTICAS

Para tratar as doenças ácido pépticas, foram introduzidos na terapêutica alguns fármacos, dentre estes, os chamados antissecretores de ácido gástrico. Em meados da década de 70, os antagonistas dos receptores  $H_2$  da histamina (ARH2s), cimetidina, ranitidina, famotidina e nizatidina, foram disponibilizados para comercialização, sendo os primeiros agentes utilizados como terapia única para reduzir a secreção de ácido gástrico. Esta classe de fármacos se mostrou eficaz e segura, porém, a redução da sua efetividade após o uso, fenômeno chamado de tolerância farmacológica, é considerada uma limitação, pois implica em possíveis falhas terapêuticas quando utilizada em tratamentos crônicos ou de manutenção (SANDERS, 1996; ROBINSON, 2004; DAL-PAZ *et al.*, 2009).

Em 1989, foi introduzido na terapêutica o primeiro inibidor da bomba de prótons (IBP), o omeprazol (DAL-PAZ *et al.*, 2009; BRAGA *et al.*, 2011; LIMA *et al.*, 2014). Desde então, o uso de IBPs tem trazido excelentes resultados no tratamento das doenças ácido pépticas, sendo considerados mais eficientes supressores da secreção ácida gástrica quando comparados aos ARH2s (ROBINSON, 2004; DAL-PAZ *et al.*, 2009; LIMA *et al.*, 2014). Além disso, são mais efetivos do que os antiácidos (como os hidróxidos de alumínio e magnésio) e as prostaglandinas sintéticas (como o misoprostol) para prevenção ou cicatrização de úlceras pépticas causadas por AINEs e para tratamento da maioria das doenças ácido pépticas (DAL-PAZ *et al.*, 2009). A sua potente eficácia terapêutica se deve ao fato de inibirem a via final comum a todos os agentes que estimulam a secreção ácida gástrica (BRAGA *et al.*, 2011). A Figura 2 representa uma célula parietal gástrica. Podemos observar os receptores dos agentes que promovem a secreção de ácido gástrico (gastrina, histamina e acetilcolina) e das prostaglandinas (inibidoras da secreção de ácido gástrico) na superfície da célula parietal. Além disso, é possível visualizar o local de ação dos ARH2s e dos IBPs. Estes últimos, só se ligam às  $H^+/K^+$ -ATPases após a conversão para suas formas farmacologicamente ativas.

Figura 2 - Agentes promotores e inibidores da secreção de ácido gástrico pelas células parietais gástricas e o local de ação dos fármacos antissecretores de ácido gástrico



Fonte: Adaptado de SANDERS, 1996.

Legenda: R. H2 = Receptor de histamina; R. M3 = Receptor colinérgico; R. CCKB = Receptor de gastrina.

## 1.5 INIBIDORES DA BOMBA DE PRÓTONS

### 1.5.1 Farmacologia

Rapidamente absorvidos após administração oral, os IBPs possuem alta afinidade com as proteínas plasmáticas e são, normalmente, bem tolerados. Devido à sua instabilidade em pH ácido, são formulados com revestimento entérico que os protege do ambiente ácido gástrico. Os IBPs são pró-fármacos classificados quimicamente como bases fracas, característica que faz com que, ao passarem do plasma para as células parietais, se acumulem no espaço ácido destas células, os canalículos secretores. Nesse local, os pró-fármacos de IBPs são ativados através de

uma reação catalisada por prótons, dando origem a sulfenamidas tioflicas, suas formas farmacologicamente ativas (BRAGA *et al.*, 2011; LIMA *et al.*, 2014). Todos os IBPs ativados fazem uma ligação covalente do tipo dissulfeto com a cisteína 813 da subunidade  $\alpha$  da  $H^+/K^+$ -ATPase e alguns deles se ligam, adicionalmente, a outras cisteínas na mesma subunidade (SCHUBERT, 2016; RESTREPO *et al.*, 2017).

Devido ao seu acúmulo nos canalículos secretores e à sua ligação covalente com as  $H^+/K^+$ -ATPases, os efeitos inibitórios dos IBPs duram mais tempo que sua meia-vida plasmática, que é de cerca de 1 a 2 horas (DAL-PAZ *et al.*, 2009; BRAGA *et al.*, 2011; LIMA *et al.*, 2014). O efeito antissecretor do uso continuado de uma dose por dia de um IBP é crescente por até 5 dias, quando é atingido um nível estável, se o tratamento for mantido (LIMA *et al.*, 2014). Nesses esquemas de administração de uma dose diária por dias consecutivos, os IBPs promovem a supressão da secreção ácida gástrica em mais de 90% (BRAGA *et al.*, 2011; LIMA *et al.*, 2014), elevando o pH gástrico para valores entre 3 e 4, podendo chegar a aproximadamente 5 (DAL-PAZ *et al.*, 2009). E, em função da ligação irreversível dos IBPs com as  $H^+/K^+$ -ATPases, para que a secreção de ácido gástrico volte à normalidade após a suspensão de seu uso é necessário que novas  $H^+/K^+$ -ATPases sejam sintetizadas (BRAGA *et al.*, 2011; LIMA *et al.*, 2014). Visto que o tempo de meia-vida das  $H^+/K^+$ -ATPases gira em torno de 50 horas e que a cada 24 horas são sintetizadas cerca de 25% de novas destas proteínas transportadoras, toda a capacidade inibitória dos IBPs pode durar até 5 dias (DAL-PAZ *et al.*, 2009; BRAGA *et al.*, 2011; LIMA *et al.*, 2014).

O metabolismo dos IBPs depende de algumas enzimas do complexo citocromo P (CIP) 450, principalmente a enzima CIP 2C19 e parcialmente a enzima CIP 3A4, formando hidroximetabólitos e sulfonametabólitos, respectivamente. Uma consideração interessante a ser feita é sobre os polimorfismos genéticos da CIP 2C19. De acordo com o genótipo, os indivíduos podem ser divididos em metabolizadores extensos, intermediários ou fracos. Dessa forma, pode haver variação dos níveis plasmáticos dos IBPs o que, conseqüentemente, vai alterar a sua eficácia terapêutica (DAL-PAZ *et al.*, 2009; SHIOTANI *et al.*, 2018). Os metabólitos dos IBPs são eliminados na bile e na urina (SANDERS, 1996).

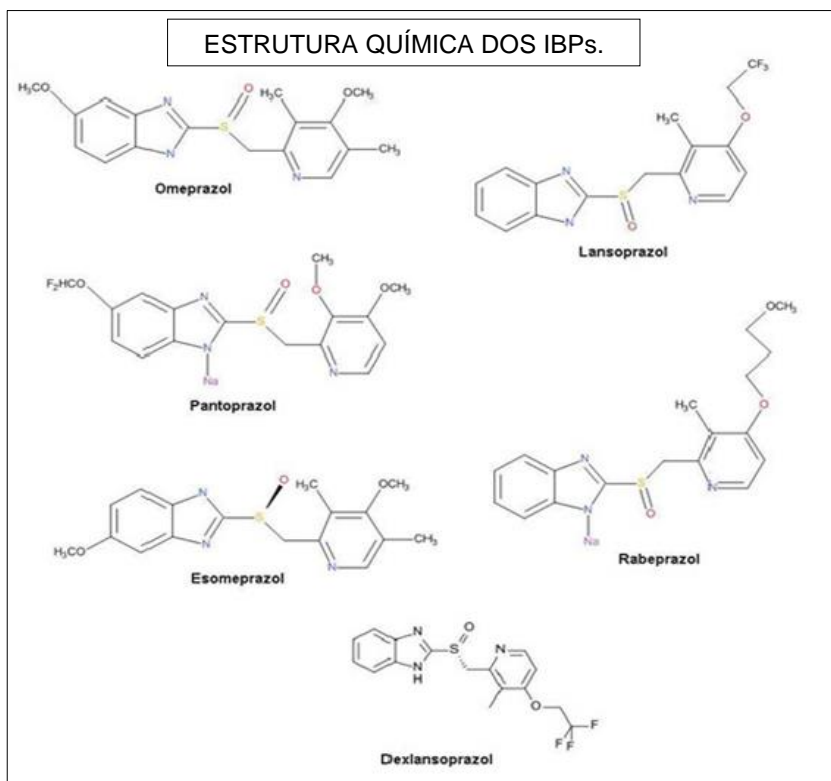
### 1.5.2 Fármacos representantes

No Brasil, encontramos seis representantes da classe dos IBPs disponíveis comercialmente (em ordem de introdução no mercado

farmacêutico): omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol, esomeprazol e dexlansoprazol (DAL-PAZ *et al.*, 2009; BRAGA *et al.*, 2011; LIMA *et al.*, 2014). O esomeprazol é o S-enantiômero do omeprazol e o dexlansoprazol, o R-enantiômero do lansoprazol (KUKULKA *et al.*, 2011).

Esses IBPs são derivados benzimidazólicos cuja atividade é dependente dos anéis piridina e benzimidazol e da cadeia  $-CH_2-SO-$ . As substituições em ambos os anéis originam os diferentes tipos de IBPs e são determinantes para a velocidade de conversão à forma ativa devido à alteração do pKa. Além disso, essas substituições são responsáveis pela diminuição da toxicidade da estrutura benzimidazólica (DAL-PAZ *et al.*, 2009; BRAGA *et al.*, 2011). Na Figura 3 estão representadas as estruturas químicas de cada IBP disponível no mercado farmacêutico brasileiro.

Figura 3 - Estruturas químicas dos inibidores da bomba de prótons disponíveis comercialmente no Brasil



Fonte: Adaptado de BRAGA *et al.*, 2011.



Mesmo apresentando propriedades farmacológicas muito parecidas, algumas particularidades entre os representantes da classe dos IBPs merecem destaque. O início de ação do rabeprazol é mais rápido que o dos demais IBPs, uma vez que é uma base mais forte ( $pK_a = 5$ ), sendo prontamente convertido à sulfenamida tiofílica. O  $pK_a$  dos demais IBPs varia em torno de 4. (BRAGA *et al.*, 2011). Outra característica do rabeprazol é que o seu metabolismo ocorre, principalmente, através de uma via não enzimática, com formação de compostos tio-éter por redução sulfóxido (DAL-PAZ *et al.*, 2009; ROBINSON, 2004). Logo, por seu metabolismo via CIP 450 ser secundário, é o IBP que apresenta menor grau de interação com a CIP 2C19. Interação essa que é mais pronunciada para o omeprazol, da mesma forma que para o esomeprazol (ROBINSON, 2004). Embora semelhantes, o metabolismo do esomeprazol é mais lento que o do omeprazol, o que resulta em concentrações plasmáticas mais elevadas e por períodos mais longos (ROBINSON, 2004; BRAGA *et al.*, 2011). Diferente dos demais, o dexlansoprazol apresenta uma formulação de liberação lenta contendo dois tipos de grânulos com revestimento entérico, o que resulta em dois picos de concentração plasmática: um em 1 a 2 horas após a administração oral e outro, após 4 a 5 horas (BRAGA *et al.*, 2011). Apesar das particularidades farmacocinéticas citadas, todos os IBPs são capazes de inibir de forma intensa a secreção de ácido gástrico, não havendo diferenças terapêuticas de grande importância clínica entre si (BRAGA *et al.*, 2011).

Novos IBPs estão em fase de desenvolvimento, sendo um já comercializado, em outros países: o AGN201904-Z (Durasec™), em fase I no Canadá; o tenatoprazol, em fase II no Canadá e na Europa; o azeloprazol, em fase II já concluída no Japão; o anaprazol, em fase II/III na China; o DLBS-2411 (Redacid®), em fase III na Indonésia e o ilaprazol, já comercializado na Coreia do Sul e na China. Com exceção do tenatoprazol que apresenta um anel imidazopiridínico no lugar do anel benzimidazólico e do DLBS-2411, um IBP ‘natural’, os demais são também derivados benzimidazólicos (HUNT *et al.*, 2018).

### 1.5.3 Segurança do uso

Atualmente, os IBPs são uma das classes de medicamentos mais prescritas em todo o mundo (DEL PIANO *et al.*, 2012; KHALILI *et al.*, 2012; CAMILO *et al.*, 2015; SHIKATA *et al.*, 2015; BRUSSELAERS *et al.*, 2017; MINDIOLA *et al.*, 2017; BRUSSELAERS *et al.*, 2018; CHEUNG *et al.*, 2018; SEHESTED *et al.*, 2018) e, muitas vezes são utilizados sem indicação clínica clara ou por um prazo maior do que a sua

recomendação terapêutica (CAMILO et al., 2015). Lázaro-Pacheco e colaboradores (2018) encontraram que 39% dos pacientes de seu estudo usaram IBPs de forma crônica, e destes, 63,6% não tinham indicação clínica justificada (LÁZARO-PACHECO *et al.*, 2018). No estudo de Sarzynski e colaboradores (2011), 35% dos pacientes em terapia crônica com IBPs não tinham uma indicação claramente documentada (SARZYNSKI *et al.*, 2011). Em 25% dos pacientes sob uso de manutenção de IBPs, nenhuma informação sobre a indicação de uso foi encontrada nos estudos de Brusselaers e colaboradores (2017 e 2018) (BRUSSELAERS *et al.*, 2017; BRUSSELAERS *et al.*, 2018). Em menor frequência, porém importante, Takahari e colaboradores (2017) encontraram 12,8% de pacientes usando IBPs por longo prazo sem indicação clínica clara (TAKAHARI *et al.*, 2017).

Apesar de ser considerada uma classe de medicamentos segura, o uso crônico de IBPs gera uma crescente preocupação em virtude das evidências de efeitos adversos potenciais associados a esse uso. Dentre estes efeitos, temos, hipergastrinemia, alterações proliferativas gástricas, aumento do risco de fraturas de quadril, deficiência na absorção de nutrientes, como cálcio e B12. Também pode haver interações importantes com outros fármacos, como a que ocorre com o metabolismo do clopidogrel (BRAGA *et al.*, 2011; LIMA *et al.*, 2014; CHINZON *et al.*, 2015; LUNDELL *et al.*, 2015; BUNDHUN *et al.*, 2017; EUSEBI *et al.*, 2017). No artigo intitulado ‘Riscos dos inibidores da bomba de prótons: o que todo médico deveria saber’ (tradução livre), Talley (2009) afirma que, em relação à maioria dos tratamentos farmacológicos prescritos, os IBPs apresentam boa segurança, mas alerta que a supressão da secreção ácida gástrica não é fisiológica. Nesse artigo, o autor também enumera alguns dos efeitos adversos supracitados (TALLEY, 2009).

As informações sobre os riscos de efeitos adversos e interações que podem surgir em decorrência da terapia prolongada com IBPs vêm de várias fontes. Logo, destaca-se a importância de um compilado de estudos relevantes sobre esse assunto através de uma revisão sistemática. No levantamento bibliográfico inicial, ou seja, quando pesquisamos a bibliografia disponível para avaliar a relevância e inovação que a realização desse trabalho traria para a comunidade científica, para as diretrizes clínicas e de saúde e/ou para futuros direcionamentos de pesquisa, não encontramos publicações dessa natureza. As revisões sistemáticas encontradas traziam apenas a associação entre o uso de IBPs e o risco de algum efeito adverso ou interação em específico. Como exemplos, podemos citar, uma revisão sistemática sobre a interação entre o clopidogrel e os IBPs (BUNDHUN *et al.*, 2017) e uma sobre os efeitos

do uso de IBPs por longo prazo nos níveis séricos de gastrina e na histologia gástrica (LUNDELL *et al.*, 2015). Ainda, uma outra revisão sistemática encontrada tratava de estratégias para descontinuação do uso de IBPs (HAASTRUP *et al.*, 2014). Dessa forma, ficou evidente a necessidade de elaboração de uma revisão sistemática abrangendo, de forma unificada, todos os possíveis riscos.

#### **1.5.4 Inibidores da bomba de prótons no Sistema Único de Saúde e a diretriz para seu uso em tratamentos no Brasil**

O Sistema Único de Saúde (SUS) foi instituído pela Constituição Federal de 1988, conforme a qual a “Saúde é direito de todos e dever do Estado”, constituindo-se num dos maiores sistemas públicos de saúde do mundo. É regulamentado pela Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, que é considerada a Lei Orgânica da Saúde, e a sua gestão é feita em conjunto entre a União, os estados e os municípios. O SUS garante o acesso integral, universal e gratuito à saúde para toda a população brasileira, e abrange desde o atendimento ambulatorial até o transplante de órgãos. A rede do SUS engloba uma ampla gama de ações e serviços de saúde, sendo eles, atenção básica, de média e de alta complexidades, serviços de urgência e emergência, ações e serviços das vigilâncias epidemiológica, sanitária e ambiental, atenção hospitalar e assistência farmacêutica (<http://portalms.saude.gov.br/sistema-unico-de-saude>, acesso em 18/09/2018).

O Ministério da Saúde (MS), órgão gestor nacional do SUS, em articulação com o Conselho Nacional de Saúde (CNS) - órgão colegiado composto por representantes do governo, prestadores de serviço, profissionais da saúde e usuários -, é responsável por formular, normatizar, fiscalizar, monitorar e avaliar as políticas e as ações em saúde. Os aspectos operacionais do SUS são feitos pela Comissão Intergestores Tripartite (CIT), que junto com o MS, estabelece a Política Nacional de Saúde (PNS), e pela Comissão Intergestores Bipartite (CIB). A CIT é o foro de negociação e pactuação entre os gestores federal, estadual e municipal e a CIB, entre gestores estadual e municipal (<http://portalms.saude.gov.br/sistema-unico-de-saude>, acesso em 18/09/2018).

A Política Nacional de Medicamentos (PNM) e a Política Nacional de Assistência Farmacêutica (PNAF) fazem parte da PNS e contemplam a questão do Uso Racional de Medicamentos (URM). O objetivo da PNM é garantir a segurança, a eficácia, a qualidade, a promoção do URM e o acesso da população aos medicamentos considerados essenciais. E a

PNAF objetiva executar um conjunto de ações voltadas à promoção, à proteção e à recuperação da saúde, tanto individual como coletiva, tendo o medicamento como insumo essencial (MANZINI *et al.*, 2015).

Os medicamentos considerados essenciais são os definidos pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como aqueles que satisfazem as necessidades de saúde da maioria da população. São selecionados de acordo com a sua relevância para a saúde pública, as evidências de sua eficácia, a sua segurança e, também, uma análise de custo-efetividade (FTN, 2010; MANZINI *et al.*, 2015).

Dentre os IBPs, o omeprazol é o fármaco padronizado na lista de medicamentos essenciais da OMS (19th WHO Model List of Essential Medicines, 2015). No Brasil, temos a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), que é uma lista selecionada e padronizada de medicamentos indicados para atendimento de doenças ou de agravos no âmbito do SUS. Os medicamentos constantes na RENAME são efetivamente adequados à realidade epidemiológica brasileira e atendem as orientações da OMS (FTN, 2010). A RENAME inclui os medicamentos do Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica (CESAF), do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) e do Componente Básico da Assistência Farmacêutica (CBAF), com o omeprazol integrando a lista do CBAF no Anexo I da RENAME 2018 (RENAME, 2018). A divisão em três componentes foi feita para regulamentar o financiamento e a transferência dos recursos federais para a Assistência Farmacêutica. O financiamento do CESAF é federal, do CEAF é bipartide e do CBAF é tripartide. A melhor estratégia de execução dos recursos destinados à aquisição de medicamentos do CBAF é pactuada entre cada estado e seus municípios pelas CIBs (MANZINI *et al.*, 2015). Em Santa Catarina, a Deliberação CIB 501/2013 aprova a contrapartida estadual do incentivo à Assistência Farmacêutica na Atenção Básica aos seus municípios, para a compra de medicamentos do Anexo I e IV da RENAME vigente, considerando o perfil epidemiológico local/regional (Deliberação CIB 501/2013).

Para subsidiar a prescrição, a dispensação e o uso dos medicamentos essenciais, o MS desenvolveu o Formulário Terapêutico Nacional (FTN), que apresenta monografias dos fármacos constantes na RENAME (FTN, 2010). O FTN deve conter informações sobre os medicamentos com base em evidências científicas, como, indicações, contraindicações e precauções de uso, efeitos adversos e interações, forma de armazenamento, além de orientações específicas direcionadas aos profissionais da saúde e aos pacientes (MANZINI *et al.*, 2015).

Os tratamentos com o omeprazol estabelecidos no FTN são para

DRGE sintomática; esofagite erosiva associada com DRGE; úlceras pépticas de múltiplas etiologias; condições hipersecretórias, como, síndrome de Zollinger-Ellison, hipergastrinemia, mastocitose sistêmica e adenoma endócrino múltiplo; além de ser adjuvante no tratamento da infecção por *H. pylori*. A duração do tratamento para a maioria das doenças citadas é de 4 a 8 semanas (Quadros 1 e 2). O omeprazol é, ainda, indicado para a prevenção de úlceras gástricas (UGs) e úlceras duodenais (UDs) em pacientes sob tratamento com AINEs (FTN, 2010).

A Nota Técnica nº 337/2013 (atualizada em 23/11/2015) foi desenvolvida por médicos e farmacêuticos do corpo técnico e consultivo do MS com caráter informativo. Segundo o constante na referida Nota Técnica, o uso de omeprazol não condizente com as indicações supracitadas se configura em uso fora da bula, não aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Nesses casos, a responsabilidade técnica recai sobre o médico prescritor (Nota Técnica nº 337/2013, atualizada em 23/11/2015). Também de caráter informativo, um alerta terapêutico sobre o uso racional de omeprazol foi elaborado pela Área Técnica de Assistência Farmacêutica da Secretaria Municipal de Saúde de São Paulo. Neste documento, é alertado que o termo ‘uso contínuo’, frequentemente presente em prescrições de omeprazol, é impreciso e não tem base nas diretrizes nacionais, uma vez que não define o tempo de tratamento (Alerta terapêutico - Uso racional de omeprazol, 2009).

Para fazer uma comparação com as recomendações de uso do omeprazol no Brasil, buscamos as indicações de uso nos Estados Unidos da América (EUA) dadas por sua agência reguladora ‘Administração de Alimentos e Drogas’ (FDA, do inglês ‘Food and Drug Administration’) (FTN, 2010). No Quadro 1, temos a comparação entre as indicações de uso e as durações dos tratamentos em adultos e, no Quadro 2, em crianças, no Brasil e nos EUA. Além das informações contidas nos Quadros 1 e 2, ressaltamos que, assim como o FTN, a FDA indica que o uso de IBPs é benéfico na prevenção de úlceras pépticas em pacientes que fazem tratamento com AINEs (FDA, 2010).

Quadro 1 - Comparativo entre os esquemas de administração de omeprazol em adultos no Brasil e nos Estados Unidos da América

<b>Patologia</b>	<b>Brasil (FTN, 2010)</b>	<b>EUA (FDA, 2012b)</b>
DRGE	- 20 mg, por via oral, a cada 24 horas, por 4 semanas	- 20 mg, por via oral, uma vez ao dia por 4 a 8 semanas
Esofagite erosiva	- 20 mg, por via oral, a cada 24 horas, por 4 a 8 semanas	- 20 mg, por via oral, uma vez ao dia
Condições hipersecretórias	- Dose inicial 60 mg, por via oral, a cada 24 horas, ajustado conforme necessário - Doses acima de 80 mg/dia devem ser divididas - Dose de manutenção: 20 mg, a cada 12 ou 24 horas	- 60 mg, por via oral, uma vez ao dia (pode variar de paciente para paciente)
Úlceras pépticas	- 20 a 40 mg, por via oral, a cada 24 horas, por 4 a 8 semanas (as doses mais altas são usadas em UGs)	- UDs: 20 mg, por via oral, uma vez ao dia durante 4 semanas (alguns pacientes podem requerer 4 semanas adicionais de tratamento) - UGs: 40 mg, por via oral, uma vez ao dia por 4 a 8 semanas
Adjuvante no esquema antimicrobiano para erradicação do <i>H. pylori</i>	- 20 mg, por via oral, a cada 12 horas, combinada com claritromicina 500 mg mais amoxicilina 1000 mg ou metronidazol 500 mg, ambos por via oral, a cada 12 horas, durante 7 a 14 dias - Manter o omeprazol 20 mg a 40 mg, a cada 24 horas, até completar 4 a 8 semanas de tratamento	- 20 mg, por via oral, duas vezes ao dia por 10 dias, associado com 1000 mg de amoxicilina mais 500 mg de claritromicina, ambos por via oral, seguindo o mesmo esquema posológico

Fonte: O autor.

Abreviações: DRGE = Doença do Refluxo Gastroesofágico; EUA = Estados Unidos da América; FDA = Administração de Alimentos e Drogas, do inglês ‘Food and Drug Administration’; FTN = Formulário Terapêutico Nacional; *H. pylori* = *Helicobacter pylori*; UDs = Úlceras Duodenais; UGs = Úlceras Gástricas.

Quadro 2 - Comparativo entre os esquemas de administração de omeprazol em crianças no Brasil e nos Estados Unidos da América

<b>Patologia</b>	<b>Brasil (FTN, 2010)</b>	<b>EUA (FDA, 2012b)</b>
DRGE	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Entre 10 e 20 kg: 10 mg, por via oral, a cada 24 horas ou, se necessário, 20 mg, a cada 24 horas</li> <li>- Acima de 20 kg: 20 mg, por via oral, a cada 24 horas ou, se necessário, 40 mg, a cada 24 horas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- De 5 a menos de 10 kg: 5 mg, por via oral, uma vez ao dia</li> <li>- De 10 a menos de 20 kg: 10 mg, por via oral, uma vez ao dia</li> <li>- A partir de 20 kg: 20 mg, por via oral, uma vez ao dia</li> </ul>
Esofagite erosiva	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>- De 5 a menos de 10 kg: 5 mg, por via oral, uma vez ao dia</li> <li>- De 10 a menos de 20 kg: 10 mg, por via oral, uma vez ao dia</li> <li>- A partir de 20 kg: 20 mg, por via oral, uma vez ao dia</li> </ul>

Fonte: O autor.

Abreviações: DRGE = Doença do Refluxo Gastroesofágico; EUA = Estados Unidos da América; FDA = Administração de Alimentos e Drogas, do inglês 'Food and Drug Administration'; FTN = Formulário Terapêutico Nacional.

### 1.5.5 A dispensação de omeprazol no município de Balneário Camboriú

O omeprazol é integrante da Relação Municipal de Medicamentos Essenciais (REMUME) do município de Balneário Camboriú (REMUME, 2016). Cabe às Comissões de Farmácia e Terapêutica (CFTs) a seleção dos medicamentos essenciais para a elaboração e a atualização periódica das REMUMEs, sempre com base na RENAME vigente. As CFTs são instâncias colegiadas de caráter consultivo e deliberativo, compostas por profissionais de saúde com várias formações, especialmente farmacêuticos, médicos, enfermeiros e cirurgiões-dentistas. Outras funções são atribuídas às CFTs, como, elaboração de protocolos de tratamento, pareceres técnicos e científicos, estímulo e participação na educação continuada sobre o URM, avaliação e monitoramento do uso de medicamentos através de indicadores, dentre outras. As CFTs não possuem caráter obrigatório no Brasil, mas as suas

ações organizacionais estão estabelecidas em literatura e recomendadas pelo MS em documentos oficiais da área (MANZINI *et al.*, 2015). Em Balneário Camboriú, a CFT foi instituída em 2015 (Decreto nº 7842, de 12 de agosto de 2015) e destituída em 2017 (Decreto nº 8477, de 13 de fevereiro de 2017). Durante o seu período de vigência, a CFT do município de Balneário Camboriú elaborou alguns protocolos municipais de tratamento na atenção básica, como para dor crônica, para depressão leve e moderada, para transtorno da ansiedade, para insônia e para a enxaqueca. Sem a CFT instituída, as ações inerentes a ela ficam estagnadas (MANZINI *et al.*, 2015).

Os protocolos de tratamento são documentos que apresentam informações de como manejar as patologias e possibilitam a minimização da variabilidade da prescrição de medicamentos. Sua elaboração é de grande importância na gestão dos medicamentos no SUS, pois além de facilitarem o acesso aos medicamentos, padronizam as condutas terapêuticas. Ainda, os protocolos auxiliam a promover o URM e a criar mecanismos para a garantia da prescrição segura e eficaz. Como exemplos de protocolos de tratamento temos os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDTs), publicados por meio de portarias específicas do MS, que contêm os medicamentos e os critérios de tratamento definidos para cada doença contemplada pelo CEAF (MANZINI *et al.*, 2015).

O município de Balneário Camboriú não conta com um protocolo de tratamento que inclua o omeprazol. E na ausência de protocolos de tratamento, tenta-se de outras maneiras fazer a orientação de condutas para a dispensação de medicamentos. Para o caso do omeprazol, em 18 de junho de 2013 foi estabelecida a Instrução Normativa Nº 01 - Assistência Farmacêutica (Anexo A), que será chamada de ‘conduta anterior’, segundo a qual, as farmácias municipais passaram a dispensá-lo para que fosse administrado por um período máximo de 60 dias, com intervalo de 60 dias, podendo ser dispensado, novamente, após este intervalo, por mais 60 dias. A ideia original do presente trabalho era testar a hipótese de que os pacientes de Balneário Camboriú fazem retirada de omeprazol por períodos que ultrapassam os tempos de tratamento para as doenças ácido pépticas estabelecidos pelo FTN. No entanto, enquanto escrevamos o projeto para a sua realização, em 02 de junho de 2017, o Ofício SMSS nº 001/2017 (Anexo B), emitido pela Divisão de Saúde da Secretaria Municipal de Saúde e Saneamento (SMSS) do município de Balneário Camboriú, que será chamado de ‘conduta atual’, substituiu a orientação de dispensação do omeprazol até então realizada de acordo com a Instrução Normativa Nº 01 - Assistência Farmacêutica. Segundo o



Ofício SMSS nº 001/2017, desde o dia 19 de junho de 2017, para que as prescrições de omeprazol sejam atendidas, os médicos das unidades básicas e especializadas devem discriminar a quantidade de cápsulas até um máximo de 60 dias de tratamento, não podendo mais serem aceitas, pelas farmácias municipais, as prescrições de uso contínuo de omeprazol.

Desta forma, nossa nova hipótese é de que a conduta atual de dispensação tenha conseguido promover de maneira mais satisfatória o uso racional de omeprazol em comparação com a conduta anterior.



## **2. OBJETIVO**

### **2.1 OBJETIVO GERAL**

Analisar a segurança da orientação de dispensação de omeprazol no município de Balneário Camboriú.

### **2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Realizar uma revisão sistemática sobre os possíveis riscos relacionados ao uso prolongado de IBPs.
- Comparar o padrão de dispensação de omeprazol ante as duas condutas de sua dispensação orientadas no município de Balneário Camboriú, a baseada na Instrução Normativa N° 01 - Assistência Farmacêutica e a de acordo com o Ofício SMSS n° 001/2017, com a finalidade de avaliar se houve aumento ou redução no número de dias de possível uso de omeprazol por paciente.
- Verificar o número de pacientes que fez possível uso concomitante de omeprazol e clopidogrel nos dois períodos estudados (o período de retirada segundo a Instrução Normativa N° 01 - Assistência Farmacêutica e o com base no Ofício SMSS n° 001/2017).
- Estabelecer subsídios para a redação de um protocolo municipal de tratamento na atenção básica que inclua o omeprazol.



### 3. METODOLOGIA

#### 3.1 REVISÃO SISTEMÁTICA

A revisão sistemática é um tipo particular de revisão de literatura que deve ser baseada em um protocolo preestabelecido e, facilmente, reproduzível. As partes de uma revisão sistemática incluem: introdução com o contexto do estudo, justificativa para sua realização, objetivos, critérios utilizados na seleção dos artigos de pesquisa, síntese imparcial dos estudos selecionados e interpretação dos resultados encontrados (BETTANY-SALTIKOV, 2010).

De uma maneira geral, a revisão sistemática é um resumo da literatura de pesquisa obtido através da identificação, seleção, avaliação e síntese de estudos primários realizados em locais e momentos diferentes por grupos de pesquisa independentes. Uma revisão sistemática permite a geração de evidência científica relevante para uma única questão, e se constitui num importante instrumento metodológico de pesquisas nas áreas da medicina, enfermagem e saúde pública baseadas em evidências. Por isso, pode servir como suporte na implantação e implementação de diversos programas de saúde. A revisão sistemática pode ser qualitativa ou quantitativa. A qualitativa, conhecida como revisão sistemática propriamente dita, não tem seus resultados suscetíveis a uma análise estatística, enquanto que a quantitativa, também chamada de metanálise, permite a análise numérica estatística da evidência gerada (MUÑOZ *et al.*, 2002).

Cabe aqui fazer uma breve abordagem sobre alguns conceitos que consideramos importantes para a melhor compreensão dos resultados da revisão sistemática, como a classificação dos tipos de estudos, o intervalo de confiança 95% (IC95%) e o valor de  $P$  ( $P$ ). Começando pelos tipos de estudos, estes podem ser classificados quanto à natureza em experimentais ou observacionais. Todo estudo que envolve algum tipo de experimento é considerado um estudo experimental, no qual o pesquisador participa ativamente de todo o processo. Já nos estudos observacionais, o pesquisador atua como expectador, realizando apenas coleta de dados, sem qualquer tipo de intervenção. Quanto ao desenvolvimento no tempo, os estudos observacionais dividem-se em transversais ou longitudinais. Esses últimos são subdivididos em prospectivos ou retrospectivos, cujos subtipos são os estudos de coorte ou caso-controle. Os estudos transversais são realizados em um ponto de tempo e os longitudinais em um período de tempo, sendo os prospectivos, conduzidos a partir do presente e seguem em direção ao futuro, e os

retrospectivos, delineados para retornar do momento atual até um ponto no passado ou a partir de um determinado ponto do passado até o momento presente (FONTELLES et al., 2009).

Também chamado de nível de significância, o  $P$  mede a força da evidência contra a hipótese nula, que é aquela em que não existe diferença entre os resultados que estão sendo comparados. Quanto menor ele for, maior a evidência contra a hipótese nula e, por ser uma medida de probabilidade, seus valores variam entre 0 e 1. Importante colocar que um resultado considerado sem diferença estatística significativa não indica ausência de efeito, mas sim que as evidências de efeito são fracas. E, também, que o  $P$  depende do  $N$  numa relação inversa, ou seja, quanto maior for o  $N$ , menor será o  $P$  (COUTINHO et al., 2005).

O IC95% é tido como o intervalo, definido entre o limite inferior e o superior, no qual os resultados serão verificados em 95 das vezes, se o mesmo estudo for repetido por 100 vezes (MUÑOZ et al., 2002). Quanto mais estreito for esse intervalo, mais preciso será considerado o estudo, e quando o intervalo contiver o valor nulo, o estudo será considerado inconclusivo ou sem significância estatística. Não é regra que o intervalo de confiança precise ser de 95%, ele pode ser de 90%, 99% ou outro valor (COUTINHO et al., 2005).

Antes de iniciar o processo de realização da revisão sistemática, a autora Pricila Centofante Betiolo fez o curso online intitulado ‘Introdução à Revisão Sistemática e Metanálise’, autorizado pela Johns Hopkins University e oferecido através do Coursera, cujo certificado se encontra no Anexo C.

### **3.1.1 Protocolo**

Para as revisões de literatura, também conhecidas como revisões narrativas, os autores não seguem critérios para a realização da pesquisa. No entanto, para a realização de revisões sistemáticas, é necessário que uma rigorosa metodologia de pesquisa seja estabelecida, na tentativa de reduzir os vieses (BETTANY-SALTIKOV, 2010). Com base nisso, elaboramos um protocolo onde definimos as bases de dados, as palavras e os termos de pesquisa, a estratégia de busca em cada base de dados, os critérios de inclusão e exclusão de estudos, a forma de seleção dos artigos e de extração de dados dos estudos selecionados.

#### **3.1.1.1 Base de dados**

As bases de dados selecionadas para a elaboração dessa revisão

sistemática foram MEDLINE (via plataforma PubMed) e SciELO.

### 3.1.1.2 Palavras e termos de pesquisa

A escolha das palavras e dos termos de pesquisa foi baseada nos objetivos desse trabalho. Utilizamos o nome do grupo de fármacos objeto de estudo (inibidores da bomba de prótons), sua abreviação (IBPs), o nome de todos os seus representantes disponíveis no mercado farmacêutico brasileiro (omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol, esomeprazol, dexlansoprazol), bem como palavras e termos relacionados à exposição que investigamos e às possíveis consequências dessa exposição: uso crônico, uso por longo prazo, efeitos adversos e interações. Para a busca, tanto as palavras quanto os termos de pesquisa foram traduzidos para a língua inglesa (Quadro 3).

Quadro 3 - Estratégia de busca na base de dados MEDLINE, via plataforma PubMed, e na base de dados SciELO

<b>Grupo</b>	<b>Palavras de pesquisa, termos de pesquisa e combinações</b>
1	Omeprazole OR Lansoprazole OR Pantoprazole OR Rabeprazole OR Esomeprazole OR Dexlansoprazole OR Proton Pump Inhibitors OR PPIs
2	Chronic use OR Long-term use
3	Adverse effects
4	Interactions
5	1 AND 2
6	1 AND 2 AND 3
7	1 AND 2 AND 4

Fonte: O autor.

### 3.1.1.3 Estratégia de busca

A busca foi realizada em abril de 2018 e foram utilizadas apenas as combinações dos grupos 5, 6 e 7, em ambas as bases de dados selecionadas, conforme detalhado no Quadro 3. Na base de dados MEDLINE, via plataforma PubMed, restringimos a busca para a opção ‘título/resumo’ com o objetivo de recuperar um número mais seleto de artigos, sendo os mesmos mais específicos para a nossa pesquisa. Na base de dados SciELO, não havia a opção ‘título/resumo’, utilizamos, então, a opção ‘todos os índices’.

Sobre a estratégia de busca usada para a realização da revisão sistemática, não criamos um novo grupo combinando os grupos 1, 2, 3 e 4 porque entendemos que o termo de pesquisa ‘efeitos adversos’ e a

palavra de pesquisa ‘interações’ têm aplicabilidades distintas. No entanto, no decorrer da pesquisa, nos questionamos se a não inclusão deste grupo havia deixado de englobar algum estudo relevante. E, para nos certificarmos disso, no dia 28 de julho de 2018 simulamos a busca dessa combinação nas duas bases de dados utilizadas, o que originou 4 artigos na MEDLINE e nenhum artigo na SciELO. Esses 4 trabalhos da busca na MEDLINE eram duplicatas dos artigos originados da busca na mesma base de dados com o grupo 6 do Quadro 3 (1 AND 2 AND 3). Dessa forma, confirmamos que nenhum estudo relevante deixou de ser incluído em nossa pesquisa pela não inclusão do grupo supracitado.

Ainda sobre a estratégia de busca, outra consideração a ser feita está relacionada ao uso do termo de pesquisa ‘long-term use’ (com hífen entre ‘long’ e ‘term’). Também no dia 28 de julho de 2018, realizamos buscas para os grupos 6 (1 AND 2 AND 3) e 7 (1 AND 2 AND 4) do Quadro 3, nas duas bases de dados selecionadas, substituindo o termo de pesquisa ‘long-term use’ (com hífen entre ‘long’ e ‘term’) pelo ‘long term use’ (sem hífen entre ‘long’ e ‘term’). Na SciELO, a busca do grupo 6 (1 AND 2 AND 3) retornou 2 artigos quando utilizamos o ‘long term use’ que também apareceram juntamente com mais 2 artigos quando usamos o ‘long-term use’, enquanto que a busca do grupo 7 (1 AND 2 AND 4) gerou 1 artigo para o ‘long-term use’ e nenhum artigo para o ‘long term use’. Já na base de dados MEDLINE, as buscas originaram os mesmos artigos tanto utilizando o ‘long-term use’ quanto o ‘long term use’ para os dois grupos testados. Com base nesses dados, podemos dizer que o uso do termo de pesquisa ‘long-term use’ (com hífen entre ‘long’ e ‘term’) foi apropriado.

#### 3.1.1.4 Critérios de inclusão

Foram empregados os critérios de inclusão a seguir para a busca dos trabalhos:

- data de publicação: qualquer ano de publicação;
- idioma: publicações em inglês, português ou espanhol;
- tipo de publicação: todos os tipos de publicação com estudos sobre o uso de IBPs por longo prazo e a investigação de sua relação ou não com o risco de desenvolvimento de algum efeito adverso e/ou interação.



### 3.1.1.5 Critérios de exclusão

Os seguintes critérios de exclusão foram aplicados para auxiliar na seleção dos trabalhos encontrados:

- estudos encontrados em duplicata;
- revisões narrativas, recomendações, boletins ou opiniões;
- revisões sistemáticas;
- relatos de caso;
- estudos que não foram realizados em humanos.

### 3.1.2 Seleção dos artigos

A seleção dos trabalhos baseada nos critérios de inclusão e exclusão descritos acima foi dividida em três etapas e realizada por um único pesquisador. Para o caso de três estudos, solicitou-se auxílio de um segundo pesquisador para a confirmação de sua elegibilidade.

#### 3.1.2.1 Primeira etapa

A seleção foi iniciada pelos trabalhos encontrados na base de dados SciELO e posteriormente foi passada para os trabalhos encontrados na base de dados MEDLINE. Foi efetuada a leitura dos resumos dos trabalhos encontrados e, após, os mesmos foram separados em três pastas: artigos incluídos, artigos excluídos e artigos indeterminados, os quais não conseguimos incluir ou excluir apenas com os dados constantes no resumo. A pasta dos artigos excluídos foi dividida em sete subpastas de acordo com o motivo da exclusão: estudos encontrados em duplicata, revisões narrativas/ recomendações/ boletins/ opiniões, revisões sistemáticas, relatos de caso, estudos não realizados em humanos, estudos em idioma diferente de inglês, português ou espanhol, estudos que não abordavam o assunto de interesse e estudos em que não foi possível acessar o resumo e/ou texto completo. Em função da limitação do tempo para a realização desta revisão sistemática, tentamos acesso aos trabalhos apenas via Periódicos CAPES.

#### 3.1.2.2 Segunda etapa

Os artigos indeterminados na primeira etapa foram lidos na íntegra, com exceção dos que não conseguimos acessar o texto completo (via

Periódicos CAPES). Para esta etapa de seleção, os artigos foram separados em uma nova pasta de artigos incluídos ou de artigos excluídos.

### 3.1.2.3 Terceira etapa

Na terceira etapa, foi realizada a leitura do texto completo dos artigos incluídos na primeira e na segunda etapa para a confirmação da elegibilidade da sua seleção e concomitante extração dos dados relevantes. Os artigos que não conseguimos acessar o texto completo (via Periódicos CAPES) e os estudos que não se enquadraram foram separados em uma nova pasta de artigos excluídos.

Os dados extraídos de cada estudo selecionado foram: autores, país da publicação, ano da publicação, tipo de estudo, desfecho, tipo de IBPs e duração de uso de IBPs, tamanho da amostra ( $N$ ), idade, sexo, critérios para a inclusão e a exclusão de pacientes no estudo e resultados. Quanto a idade, extraímos a idade média e o desvio padrão (DP) ou intervalo de idade, a idade mediana e o intervalo interquartil (IIQ), o intervalo de idade ou a faixa etária, conforme os dados constantes em cada estudo. Para essa etapa de extração de dados, foram criadas tabelas para cada estudo incluído.

## 3.2 PADRÃO DE DISPENSAÇÃO DE OMEPRAZOL PELA FARMÁCIA DESCENTRALIZADA DA REGIÃO SUL DO MUNICÍPIO DE BALNEÁRIO CAMBORIÚ

A coleta dos dados para estabelecer o padrão de dispensação de omeprazol pela Farmácia Descentralizada da Região Sul do município de Balneário Camboriú ocorreu no dia 25 de junho de 2018 mediante consulta no sistema informatizado de registro de dispensações de medicamentos utilizado pelo município, o Olostech. Os dados de retirada de omeprazol foram extraídos deste sistema e passados para o Microsoft Office Excel, onde foram trabalhados.

### 3.2.1 Local do estudo

O município de Balneário Camboriú foi criado em 1964, está situado no litoral norte de Santa Catarina e é considerado um dos principais destinos turísticos do sul do Brasil e do Mercosul (<https://www.bc.sc.gov.br/a-prefeitura.cfm>, acesso em 14/10/2018). Tem uma população estimada, pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) para o ano de 2018, de 138.732 pessoas e uma área

territorial de 46,244 km<sup>2</sup> (<https://cidades.ibge.gov.br/brasil/sc/balneario-camboriu/panorama>, acesso em 14/10/2018). É dividido em uma região central, treze bairros e seis praias (Lei nº 1840/99) atendidos por quatro unidades de Farmácia Municipal: a Central, a Descentralizada da Região Norte, a Descentralizada da Região Sul e a Descentralizada da Região Oeste (<https://www.bc.sc.gov.br/conteudo.cfm?caminho=farmacia-municipal>, acesso em 14/10/2018). A escolha da unidade de Farmácia Descentralizada da Região Sul como local de coleta de dados se deu pelo fato de ser o local de trabalho da pesquisadora quando da elaboração do projeto de pesquisa.

### **3.2.2 Delineamento do estudo**

Para a realização desse estudo observacional transversal, fizemos o levantamento do número de pacientes que, entre 19 de junho de 2016 e 18 de junho de 2017 (período de retirada de omeprazol sob a conduta anterior, chamado de ‘primeiro período’), retirou o omeprazol na Farmácia Descentralizada da Região Sul do município de Balneário Camboriú, com identificação do sexo, da idade, da frequência de retirada e do número de dias de possível uso de omeprazol de cada paciente durante esse período. Da mesma forma, realizamos a coleta de dados para o período de retirada de omeprazol orientado pela conduta atual, chamado de ‘segundo período’, compreendido entre 19 de junho de 2017 e 18 de junho de 2018. Para conseguirmos estas informações, tivemos de trabalhar os dados brutos coletados no sistema informatizado Olostech, ou seja, o número de pacientes que retirou omeprazol, a frequência de retirada e o número de dias de possível uso de omeprazol por paciente foram calculados manualmente.

Posteriormente, comparamos os dois períodos, identificando se houve redução ou aumento na média da frequência de retirada e do número de dias de possível uso de omeprazol por paciente do primeiro para o segundo período. Além disso, subdividimos os pacientes de ambos os períodos conforme o tempo de possível uso de omeprazol. A primeira subdivisão foi entre pacientes que retiraram omeprazol para até 60 dias e pacientes que retiraram omeprazol para mais de 60 dias. O período de tempo de 60 dias de possível uso de omeprazol foi escolhido por ser o tempo determinado como intervalo de dispensação segundo a conduta anterior, como tempo máximo de prescrição de acordo com a conduta atual, além de ser o tempo máximo de tratamento preconizado pelo FTN para a maioria das doenças ácido pépticas. Subdividimos, também, os pacientes entre os que retiraram omeprazol para até 180 dias e aqueles

que retiraram omeprazol para 180 dias ou mais, tempo esse considerado por nós como retirada por muito longo prazo. Verificamos, ainda, o número de pacientes que fizeram possível uso concomitante de omeprazol e clopidogrel.

A frequência de retirada foi calculada pela soma do número de vezes em que cada paciente retirou omeprazol e o número de dias de possível uso foi baseado na soma dos dias dispensados por retirada de omeprazol, significando o número de dias em que cada paciente teria medicamento suficiente para uso de acordo com a prescrição. O possível uso concomitante de omeprazol e clopidogrel foi considerado para os pacientes em que houve coincidência de retirada para possível uso destes dois medicamentos em um ou mais dias. Os dados foram coletados sem a identificação nominal dos pacientes e tabelados para cada período da seguinte forma: sexo (masculino/feminino), idade (anos), frequência de retirada de omeprazol, número de dias de possível uso de omeprazol, possível uso concomitante de omeprazol e clopidogrel (sim/não). Com relação à idade, agrupamos os pacientes dentro de três faixas etárias: menores de 18 anos, entre 18 e 59 anos e com 60 anos ou mais.

### **3.2.3 Análise estatística**

A frequência de retirada de omeprazol foi expressa como média  $\pm$  erro padrão da média (EPM) somente no total de pacientes de cada período. O número de dias de possível uso de omeprazol foi expresso como média  $\pm$  EPM no total de pacientes e no subgrupo que retirou omeprazol para mais de 60 dias de cada período. As quantidades de pacientes por sexo, por faixa etária, por subgrupo conforme o tempo de possível uso de omeprazol e por possível uso concomitante de omeprazol e clopidogrel foram expressas em porcentagem do total de pacientes de cada período.

As análises estatísticas utilizadas para comparar os dados coletados entre os dois períodos do estudo foram realizadas com o programa GraphPad Prism®, versão 5.0 para Windows (San Diego, Califórnia, EUA). O teste t de Student não pareado bicaudal com correção de Welch foi utilizado para os dados quantitativos discretos e o teste Qui-quadrado, para os dados qualitativos nominais e ordinais. Os valores de  $P < 0,05$  foram considerados como diferença significativa.

### **3.2.4 Aspectos éticos**

A submissão do projeto para avaliação pelo Comitê de Ética em

Pesquisa da Plataforma Brasil ocorreu apenas após a obtenção da autorização da SMSS para consulta no sistema informatizado Olostech. A coleta de dados relativos ao padrão de dispensação de omeprazol pela Farmácia Descentralizada da Região Sul do município de Balneário Camboriú ocorreu após a aprovação do projeto sob o número 76161417.6.0000.0121, com dispensa da necessidade de aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) pois os pacientes foram considerados como números.

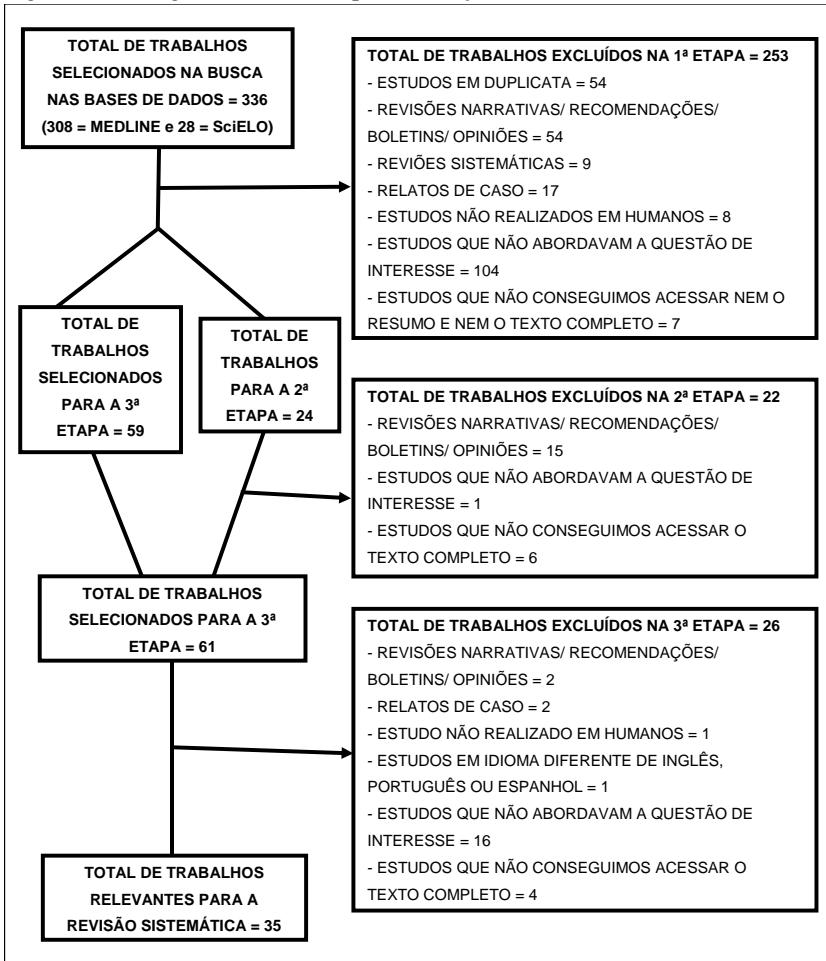


## 4. RESULTADOS

### 4.1 REVISÃO SISTEMÁTICA

A busca nas bases de dados conforme o protocolo preestabelecido originou um total de 336 estudos, sendo 308 vindos da busca na base de dados MEDLINE (264 pelo grupo 5, 28 pelo grupo 6 e 16 pelo grupo 7) e 28 da busca na base de dados SciELO (25 pelo grupo 5, 2 pelo grupo 6 e 1 pelo grupo 7). Pelos dados fornecidos no resumo, na primeira etapa, foi excluído um total de 253 estudos: 54 duplicatas, 54 revisões narrativas/ recomendações/ boletins/ opiniões, 9 revisões sistemáticas, 17 relatos de caso, 8 estudos não realizados em humanos, 104 estudos que não abordavam a questão de interesse e 7 estudos por não conseguirmos acesso nem ao resumo e nem ao texto completo, restando 59 artigos que passaram direto para a terceira etapa e 24 artigos indeterminados que foram analisados na segunda etapa. Nesta, através da leitura dos textos completos dos trabalhos classificados como ‘indeterminados’, foram excluídos 16 trabalhos, sendo 15 revisões narrativas/ recomendações/ boletins/ opiniões e 1 que não abordava a questão de interesse, e incluídos 2 estudos. Dos 6 estudos restantes não conseguimos acesso aos textos completos. O total de estudos excluídos na primeira e segunda etapa foi 275, permanecendo 61 estudos para a terceira etapa de seleção. Destes 61 estudos, 4 não conseguimos acesso ao texto completo e 57 foram lidos na íntegra com avaliação de sua elegibilidade e extração dos dados daqueles que foram confirmados como relevantes, o que resultou num total de 35 artigos para a revisão sistemática. Os demais 22 estudos foram excluídos devido aos seguintes motivos: revisões narrativas/ recomendações/ boletins/ opiniões (2 estudos), relatos de caso (2 estudos), estudos não realizados em humanos (1 estudo), estudos em idioma diferente de inglês, português ou espanhol (1 estudo) e estudos que não abordavam a questão de interesse (16 estudos). A Figura 4 representa um fluxograma descritivo do processo de seleção dos artigos elegíveis.

Figura 4 - Fluxograma das três etapas de seleção da revisão sistemática



Fonte: O autor.

Dos 35 estudos selecionados, 15 se referiam à possibilidade de alterações no TGI, 7 de alterações da microbiota gastrointestinal e aumento de infecções, 5 de deficiência de B12, 2 de ocorrência de fraturas ósseas, 2 de hipomagnesemia, 2 de anemia ferropriva, 1 de acidente vascular encefálico (AVE) isquêmico e infarto do miocárdio (IM) e 1 de interferência no diagnóstico de anemia perniciosa (AP).



## 4.1.1 Análise dos estudos relevantes

### 4.1.1.1 Alterações da microbiota gastrointestinal e aumento de infecções

Encontramos 7 estudos relevantes analisando o risco de alterações da microbiota gastrointestinal e de aumento de infecções em decorrência do uso prolongado de IBPs: 2 transversais, 1 de coorte retrospectivo, 2 de caso-controle retrospectivos, e 2 prospectivos, sendo 1 de coorte e 1 de caso-controle. Todos os estudos foram publicados a partir de 2012, 3 deles apresentaram resultados ajustados para covariáveis de interesse e, em 5 dos 7 estudos, o uso prolongado de IBPs foi considerado por períodos maiores de 6 meses. Num dos outros 2 estudos, esse período foi declarado ser superior a 4 semanas e no outro, maior que 90 dias. Um dos estudos avaliou indivíduos menores de 18 anos, outro, pacientes com intervalo de idade entre 19 e 67 anos e os demais, indivíduos com idade média ou mediana acima de 50 anos. Salientamos que 1 dos estudos foi realizado apenas em homens. Detalhes de cada estudo estão apresentados nas Tabelas Suplementares 1 a 7, em ordem decrescente de ano de publicação, no Apêndice A.

Para verificar o risco de supercrescimento bacteriano do TGI superior, Del Piano e colaboradores (2012) dividiram os usuários de IBPs em dois grupos, usuários por curto prazo (3 a 12 meses) e usuários por longo prazo (mais de 12 meses), e os compararam com pacientes controles (não usuários de IBPs). A contagem de células bacterianas totais no suco gástrico e no escovado duodenal foi significativamente mais elevada entre os usuários por longo prazo em comparação com usuários por curto prazo e com não usuários; em usuários por curto prazo comparados com não usuários houve aumento, porém não significativo. Quanto aos grupos específicos de bactérias em amostras fecais, os autores observaram um aumento significativo de *Enterococcus* spp., coliformes totais, *E. coli*, leveduras e fungos entre usuários de curto e longo prazo comparados aos não usuários. Para leveduras e fungos, houve aumento significativo também quando usuários por longo prazo foram comparados com usuários por curto prazo. A porcentagem de *E. coli*, que é constituinte dos coliformes totais, diminuiu nos grupos de curto (86,51%) e longo (80,65%) prazo em relação a porcentagem presente no grupo de não usuários (92,63%). Nesse último, o valor foi condizente com o esperado em condições normais, que é de cerca de 93% a 94% dos coliformes totais, e a redução dessa porcentagem é mais um indicativo do desequilíbrio da flora microbiana do TGI com aumento dos outros três gêneros da família *Enterobacteriaceae* (*Klebsiella*, *Enterobacter* e

*Citrobacter*) que, em conjunto com *E. coli*, compõem o grupo dos coliformes totais (DEL PIANO *et al.*, 2012).

De forma semelhante, a alternância da microbiota intestinal foi avaliada por Takagi e colaboradores (2018) comparando pacientes que não usaram esomeprazol, lansoprazol, rabeprazol ou omeprazol por pelo menos 5 anos (não usuários de IBPs) com pacientes que usaram um desses IBPs por mais de 1 ano (uso prolongado). Eles encontraram uma diferença significativa ao comparar o grupo de usuários de IBPs com o de não usuários quanto à composição da estrutura global da microbiota intestinal e quanto aos gêneros bacterianos, com uma diminuição na abundância de oito deles e um aumento na abundância de cinco. Houve, também, uma menor distribuição de diversidade da microbiota intestinal, uma diminuição da abundância de dois filos e um aumento de outros dois, embora nenhuma destas alterações tenha sido significativa na mesma comparação entre os dois grupos. Na análise metagenômica, os autores detectaram alterações nos perfis funcionais associados à microbiota intestinal em usuários de IBPs comparados aos não usuários, com aumento na proporção de genes importantes (TAKAGI *et al.*, 2018).

Os dois estudos anteriores foram realizados em pacientes adultos (DEL PIANO *et al.*, 2012; TAKAGI *et al.*, 2018). Para avaliar o risco e a frequência de supercrescimento bacteriano do intestino delgado (SBID) em pacientes menores de 18 anos, Cares e colaboradores (2017) estudaram um grupo de crianças que usou omeprazol, lansoprazol, pantoprazol ou esomeprazol por 6 meses ou mais (uso crônico). Nesse estudo, os autores encontraram um aumento, embora não significativo, na incidência e no risco relativo (RRel) de SBID ao compararem o grupo de crianças sob uso crônico de IBPs com um grupo de crianças que não havia consumido IBPs previamente (CARES *et al.*, 2017).

A possível alteração da microbiota do TGI superior também foi avaliada em pacientes portadores do vírus da imunodeficiência humana (HIV, do inglês ‘human immunodeficiency virus’), nos quais Serpa e colaboradores (2017) estudaram o risco de aumento do supercrescimento microbiano, de ativação imunológica e do consequente prejuízo da recuperação imunológica pelo uso prolongado de IBPs (12 meses ou mais). Para avaliar estes desfechos, os autores mediram as concentrações de CD14 solúvel (sCD14, do inglês ‘soluble CD14’, marcador da ativação de monócitos/macrófagos, ou seja, da ativação imune inata induzida por LPS), de lipopolissacarídeo (LPS, componente das paredes celulares de bactérias gram-negativas, marcador de translocação aumentada de produtos microbianos junto com LBP), de proteína de ligação ao LPS (LBP, do inglês ‘lipopolysaccharide binding protein’), de proteína de

ligação aos ácidos graxos intestinais (I-FABP, do inglês ‘intestinal fatty acid binding protein’, reflete a renovação das células epiteliais intestinais) e a frequência de ativação de células T CD8<sup>+</sup>CD38<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup> (marcador de ativação imunológica sistêmica exagerada, sendo um preditor de progressão para Síndrome da Imunodeficiência Adquirida - AIDS, do inglês ‘Acquired Immunodeficiency Syndrome’), além da contagem de células T CD4<sup>+</sup>. Houve diminuição significativa na contagem de células T CD4<sup>+</sup> e na concentração de I-FABP, aumento significativo na concentração de sCD14, mesmo após ajuste para dois conjuntos de covariáveis, e de LBP quando usuários de IBPs por longo prazo foram comparados com não usuários. Seguindo a mesma comparação, os autores evidenciaram um aumento da concentração de LPS e uma diminuição da frequência de ativação de células T CD8<sup>+</sup>CD38<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup>, embora sem alcançar diferença significativa (SERPA *et al.*, 2017).

Ao avaliar o desenvolvimento de infecções bacterianas, fúngicas e virais em pacientes com cirrose, Lázaro-Pacheco e colaboradores (2018) encontraram um risco aumentado destas infecções, com uma razão de risco (RR) ajustada para covariáveis significativamente aumentada ao comparar usuários crônicos (1 ano ou mais) com não usuários de IBPs (LÁZARO-PACHECO *et al.*, 2018). Assim como Lázaro-Pacheco e colaboradores (2018), Merli e colaboradores (2015) realizaram seu estudo numa população de pacientes com cirrose, no qual estudaram o risco de infecções bacterianas pelo uso de omeprazol, lansoprazol, pantoprazol ou esomeprazol por mais de 4 semanas (uso crônico). A frequência de uso crônico de IBPs foi significativamente maior no grupo com do que no grupo sem infecções bacterianas e o uso crônico de IBPs foi considerado um fator independente para o risco destas infecções. Comparando usuários crônicos com não usuários de IBPs, a frequência de pelo menos um episódio de infecção foi significativamente maior e as frequências de mais de um episódio de infecção ou sepse, embora maiores, não foram significativas. Os agentes patogênicos mais frequentemente isolados nas infecções microbiologicamente documentadas dos usuários crônicos de IBPs pertenciam a flora intestinal típica (MERLI *et al.*, 2015). Em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), Lee e colaboradores (2015) avaliaram a associação entre o uso de omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol ou rabeprazol por menos de 30 dias (curto prazo), por 30 a 90 dias e por mais de 90 dias (longo prazo) e o risco de pneumonia. Nesse estudo, o risco de pneumonia não foi associado ao uso de IBPs por longo prazo, mesmo após ajuste para covariáveis de interesse (LEE *et al.*, 2015).

A Tabela 1 apresenta uma visão compacta dos estudos deste grupo,

relacionando o desfecho de cada um deles com o uso de IBPs por longo prazo.

Tabela 1 - Resumo dos estudos do grupo ‘alterações da microbiota gastrointestinal e aumento de infecções’, identificando o desfecho de cada estudo e sua relação de associação ou não com o uso de inibidores da bomba de prótons por longo prazo

AUTORES	DESFECHO	ASSOCIAÇÃO (SIM/NÃO)
LÁZARO-PACHECO <i>et al.</i> , 2018	Infecções bacterianas, virais e fúngicas	SIM
TAKAGI <i>et al.</i> , 2018	Alternância da microbiota intestinal	SIM
CARES <i>et al.</i> , 2017	Frequência de SBID em crianças	NÃO
SERPA <i>et al.</i> , 2017	Aumento do supercrescimento microbiano, ativação imunológica e consequente recuperação imunológica prejudicada	SIM
LEE <i>et al.</i> , 2015	Pneumonia	NÃO
MERLI <i>et al.</i> , 2015	Infecções bacterianas	SIM
DEL PIANO <i>et al.</i> , 2012	Supercrescimento bacteriano no TGI superior	SIM

Fonte: O autor.

Abreviações: SBID = Supercrescimento Bacteriano do Intestino Delgado; TGI = Trato Gastrointestinal.

#### 4.1.1.2 Alterações no trato gastrointestinal

Tivemos 15 estudos relevantes investigando a possibilidade de alterações no TGI pelo uso de IBPs por longo prazo, divididos em 3 transversais, 5 de coorte retrospectivos, 4 de caso-controle retrospectivos, 2 de coorte prospectivos e 1 de caso-controle prospectivo. Todos eles foram publicados a partir de 2000, sendo 10 nos últimos 5 anos. Do total, 4 estudos apresentaram resultados ajustados para covariáveis de interesse, 1 deles não declarou o sexo e a idade dos pacientes, 11 deles foram realizados em pacientes com idade média ou mediana acima de 40 anos e nos outros 3 estudos, mais de 30% dos pacientes tinham idade igual ou superior a 60 anos. A maioria dos estudos, 11 de 15, declarou como uso de IBPs por longo prazo os períodos iguais ou acima de 6 meses. Nos 4 restantes, o tempo de uso prolongado foi variável, mas todos inferiores a 6 meses. Detalhes de cada estudo estão apresentados nas Tabelas Suplementares 8 a 22, em ordem decrescente de ano de publicação, no Apêndice A.

A associação entre níveis séricos de gastrina e infecção por *H.*

*pylori*, atrofia do corpo gástrico e polimorfismos do gene da CIP 2C19 em usuários por longo prazo (mais de 6 meses) de lansoprazol, esomeprazol ou rabeprazol foi avaliada por Shiotani e colaboradores (2018). A razão de chances (RC) de hipergastrinemia foi significativamente associada ao uso de IBPs por longo prazo, com níveis séricos de gastrina significativamente mais elevados em usuários por longo prazo comparados aos não usuários de IBPs. Não foi observada diferença significativa nos níveis séricos de gastrina entre os três tipos de IBPs e não houve correlação significativa entre os níveis séricos de gastrina e a duração do tratamento com IBPs; os níveis séricos de gastrina permaneceram estáveis mesmo após 6 anos. Também, não foi observada diferença significativa nos níveis séricos de gastrina entre pacientes positivos, negativos ou erradicados para *H. pylori*, tanto em usuários por longo prazo como em não usuários de IBPs, e entre os polimorfismos do gene da CIP 2C19 nos usuários de IBPs por longo prazo, apesar de uma tendência para níveis mais altos nos metabolizadores fracos. Em não usuários, os níveis séricos de gastrina foram associados positivamente ao grau de atrofia do corpo gástrico pela classificação de Kimura-Takemoto, mas não foram associados nos usuários de IBPs por longo prazo. Pela classificação ABC, os níveis séricos de gastrina foram mais elevados no grupo de maior risco de câncer gástrico (CG) e de atrofia do corpo gástrico, também no subgrupo de não usuários, mas não nos usuários de IBPs por longo prazo (SHIOTANI *et al.*, 2018).

Uma maior frequência de níveis séricos de gastrina elevados foi observada por Camilo e colaboradores (2015) em usuários crônicos (mais de 6 meses, sendo que quase 90% dos pacientes fazia uso por mais de 12 meses) de omeprazol (97,5%) ou pantoprazol em comparação com não usuários de IBPs. Com a suspensão do uso de IBPs por 2 semanas, o nível sérico de gastrina da maioria dos pacientes antes aumentado voltou para a faixa de normalidade. Comparando os usuários crônicos com os não usuários de IBPs, os autores encontram uma menor frequência de resultados normais nas análises para alterações macroscópicas endoscópicas e mais casos de alterações histopatológicas (atrofia glandular e hiperplasia epitelial), para ambas as avaliações não houve diferença significativa. Além disso, a frequência de positividade para *H. pylori* entre os dois grupos não diferiu significativamente (CAMILO *et al.*, 2015). Também em usuários crônicos (pelo menos 12 meses) de omeprazol (95,4%) ou pantoprazol, Menegassi e colaboradores (2010) analisaram a frequência e os tipos de alterações proliferativas gástricas. Nesse estudo, os autores encontraram uma prevalência de 27,3% de alterações proliferativas da mucosa oxíntica em usuários crônico de IBPs,

sendo que todos usavam IBPs por 24 meses ou mais (MENEGASSI *et al.*, 2010).

Os graus de densidade de *H. pylori*, de infiltração de neutrófilos, de atrofia da mucosa gástrica e de metaplasia intestinal foram avaliados por Uemura e colaboradores (2000) em 141 pacientes positivos para *H. pylori*. Em 134 pacientes, após o tratamento primário (8 semanas = curto prazo) com omeprazol, os autores observaram uma diminuição significativa da densidade de *H. pylori* e da infiltração de neutrófilos no antro contrário a um aumento de ambos os parâmetros no corpo gástrico, embora apenas o aumento da infiltração de neutrófilos tenha sido significativo. Considerando subgrupos quanto à gravidade de gastrite do corpo gástrico, esse mesmo perfil de alterações foi observado em pacientes com graus ausente ou leve no pré-tratamento; naqueles com graus moderado ou severo no pré-tratamento, o perfil foi o mesmo no antro, porém, no corpo foi observada diminuição, embora não significativa, dos dois parâmetros. Nesses pacientes, após tratamento de manutenção com a famotidina, os resultados não foram diferentes dos encontrados após as 8 semanas de tratamento primário com omeprazol. No pós-tratamento primário seguido de manutenção com omeprazol (8 semanas + 3 anos = longo prazo) dos 7 pacientes restantes, a densidade de *H. pylori* e a infiltração de neutrófilos diminuíram acentuadamente no antro. E no corpo gástrico, nos pacientes com graus de gastrite do corpo gástrico moderado ou grave no pré-tratamento, foi observada diminuição da densidade de *H. pylori* e da infiltração neutrofílica. Naqueles com grau leve no pré-tratamento, houve aumento dos dois parâmetros após o tratamento primário com subsequente decréscimo após o tratamento de manutenção. Mesmo após essa diminuição, a densidade de *H. pylori* em 1 paciente e a infiltração de neutrófilos em 2 deles, permaneceram mais elevadas que no pré-tratamento. Quanto à atrofia da mucosa gástrica e à metaplasia intestinal não foram observadas alterações significativas ao final de todas as observações (UEMURA *et al.*, 2000).

Em 2001, Lamberts e colaboradores publicaram um estudo avaliando alterações nas mucosas oxíntica e antral, além dos níveis séricos de gastrina, em pacientes que usaram omeprazol por até 10 anos (usuários por longo prazo) para tratamento de esofagite de refluxo (ER), UG ou UD. Os níveis séricos de gastrina aumentaram significativamente no grupo ER após 1 ano de tratamento em relação aos valores antes da inclusão no estudo. No grupo UG o aumento alcançou apenas significância marginal e no UD, o aumento não foi significativo; alterações adicionais não foram observadas a partir de 1 ano. Comparando a presença de alterações nas biópsias no pré-tratamento para as últimas

biópsias da mucosa oxíntica, foi observado aumento significativo da frequência de inflamação superficial de grau grave, apenas no grupo ER. A inflamação no compartimento glandular de grau grave teve aumento não significativo e, também, foi observada somente no grupo ER. Houve diminuição da atividade de gastrite tanto no grupo ER quanto no UG e no UD em ambos os compartimentos, superficial e glandular, com exceção do compartimento glandular no grupo ER, onde foi observado um aumento da atividade de gastrite. Quanto à atrofia, o aumento da frequência e da área média de mucosa atrófica foi quase que exclusivamente observada no grupo ER. E, embora tenha sido observado presença de metaplasia intestinal apenas nas últimas biópsias nos grupos UG e ER, os valores não foram considerados significativos. Pacientes com gastrina sérica elevada tiveram frequência aumentada de inflamação no compartimento glandular, de atrofia (com aumento da área atrófica por biópsia) e de metaplasia intestinal nas últimas em comparação com as biópsias no pré-tratamento. A frequência de infecção *H. pylori* diminuiu, e nas biópsias positivas, tanto no pré-tratamento quanto nas últimas, foi observada maior presença de inflamação, de atividade de gastrite e de atrofia glandular que nas negativas. A metaplasia intestinal apareceu somente nas amostras positivas para *H. pylori* das últimas biópsias. Ainda na mucosa oxíntica, foi observado aumento significativo da frequência de células argirófilas hiperplásicas. Passando para a mucosa antral, os autores observaram diminuição da frequência de inflamação de graus moderado e severo aos 5 anos de tratamento, com pouca mudança a partir desse tempo, nos grupos ER, UG e UD. Nesses três grupos, a frequência de atividade de gastrite diminuiu e nenhuma diferença significativa foi observada na extensão de atrofia ou de metaplasia intestinal durante o período do estudo (LAMBERTS *et al.*, 2001).

Kiso e colaboradores (2017) avaliaram as diferenças nas características endoscópicas da mucosa gástrica entre pacientes que consumiram omeprazol, lansoprazol, rabeprazol, esomeprazol ou vonoprazan<sup>1</sup> por mais de 8 semanas (uso por longo prazo) e pacientes que

---

<sup>1</sup> O vonaprazan tornou-se disponível no mercado farmacêutico do Japão em 2015 e pertence à nova classe de inibidores da secreção ácida gástrica. Estes são agentes supressores do ácido gástrico que inibem a  $H^+/K^+-ATPase$  de uma maneira competitiva com o íon  $K^+$ . O vonoprazan tem um efeito antissecretório que, além de rápido, é potente e duradouro devido ao seu alto acúmulo e à sua lenta depuração do tecido gástrico e é indicado como eficaz no tratamento de pacientes com ER refratária ou resistente aos IBPs (HOSHINO *et al.*, 2017; YAMASHITA *et al.*, 2017; SHIOTANI *et al.*, 2018).

não usaram IBPs. A prevalência de pacientes infectados ou com infecção passada por *H. pylori*, de gastrite atrófica do corpo gástrico moderada a grave, de múltiplas lesões brancas elevadas (MLBE) e mucosa semelhante a paralelepípedo (MSP) foram significativamente mais elevadas nos usuários por longo prazo do que nos não usuários de IBPs. Para MLBE e para MSP, o uso de IBPs foi considerado fator de risco independente com RCs significativamente elevadas. Os autores encontraram, também, maior prevalência de pólipos hiperplásicos (PHs), pólipos das glândulas fúndicas (PGFs) e manchas pretas em usuários por longo prazo em comparação com os não usuários de IBPs, embora com diferenças não significativas (KISO *et al.*, 2017).

Em pacientes sob terapia prolongada com IBPs (de mais de 6 meses até mais de 9 anos), Takahari e colaboradores (2017) encontraram uma incidência de 35,1% de lesões gástricas semelhantes a paralelepípedo (LGSP), citadas anteriormente como MSP, e avaliaram as diferenças das características endoscópicas e dos níveis séricos de gastrina, considerando um grupo com e outro sem LGSP. Nessa avaliação, identificaram maior frequência de lesões elevadas brancas e planas (LEBP), referidas anteriormente como MLBE, e menor frequência de gastrite atrófica do corpo severa no grupo com do que no sem LGSP. A incidência de PGFs e de manchas pretas não diferiu significativamente entre os grupos, embora a porcentagem de manchas pretas tenha sido maior no grupo com do que no grupo sem LGSP. Nas biópsias realizadas, o grupo com LGSP apresentou hiperplasia de células parietais, dilatação cística das glândulas fúndicas e/ou vacuolização citoplasmática. No grupo sem LGSP, as biópsias mostraram apenas hiperplasia de células parietais e/ou dilatação cística das glândulas fúndicas e em frequência bem menor do que no grupo com LGSP. Os valores máximos de concentração sérica de gastrina foram mais elevados no grupo com quando comparados ao grupo sem LGSP (TAKAHARI *et al.*, 2017). Segundo os autores, uma limitação deste estudo é que não foi feita comparação com a frequência de LGSP em um grupo de não usuários de IBPs, o que possibilitaria confirmar se a presença de LGSP está associada ou não ao uso prolongado de IBPs. De qualquer forma, o valor de frequência igual a 35,1% sugere uma forte relação de associação.

No ano de 2014, a publicação de Huang e colaboradores avaliou a associação de ocorrência de PGFs com o uso de omeprazol, lansoprazol, esomeprazol, rabeprazol ou pantoprazol por longo prazo (mais de 12 meses). O uso de um desses IBPs por longo prazo foi observado com mais frequência entre os pacientes com do que em pacientes sem PGFs diagnosticados, o que rendeu uma RC de desenvolvimento desse tipo de



pólipo significativamente aumentada para o uso de IBPs por longo prazo (HUANG *et al.*, 2014).

A ocorrência de pólipos no cólon em usuários crônicos (mais de 3 meses, com duração média de uso de aproximadamente 27 meses) de omeprazol, rabeprazol, pantoprazol ou lansoprazol (casos) comparados com pacientes que não usaram qualquer tipo de medicamento supressor de ácido gástrico (controles) foi avaliada por Singh e colaboradores (2007). A frequência média e o tamanho médio dos pólipos adenomatosos (PAs) nas colonoscopias de base e de acompanhamento não diferiram significativamente entre casos e controles. Com relação os PHs, a frequência média e o tamanho médio foram significativamente maiores nos controles em ambas as colonoscopias (SINGH *et al.*, 2007).

No estudo de Brusselsaers e colaboradores publicado em 2018, foi encontrado um risco de adenocarcinoma esofágico (ACE) e de carcinoma espinocelular esofágico (CECE) aumentado em usuários de manutenção de IBPs (6 meses ou mais) em comparação com o restante da população. Esse risco foi maior em homens, em pacientes mais jovens (menores de 40 anos) e em pacientes com indicações de uso de IBPs associadas com um risco aumentado de ACE. O mais impressionante é que o risco de ACE e CECE permaneceu, embora em menor grau, em pacientes com indicações de uso de IBPs relacionadas com um risco diminuído de ACE. Com relação ao tempo de uso de IBPs, o risco foi diminuindo com o aumento da duração do tratamento, sendo o maior risco para os usuários de 6 meses até menos de 1 ano. Vale ressaltar que os riscos avaliados de CECE foram em menor grau do que os de ACE e que o risco atribuível (RA) dos cânceres de esôfago ao uso de IBPs foi maior entre usuários de manutenção de IBPs (fração atribuível - FA = 34,6%) em comparação com a população total (fração atribuível na população - FAP = 5,4%), considerando uma razão de incidência padronizada (RIP) de 1,53 e a prevalência de uso de manutenção de IBPs na população adulta total de 10,7% (BRUSSELAERS *et al.*, 2018).

De forma semelhante, Brusselsaers e colaboradores (2017), encontraram um risco de CG significativamente maior em usuários de manutenção de IBPs (6 meses ou mais) comparados ao restante da população. Avaliando subgrupos, esse risco não diferiu muito entre homens e mulheres, mas foi maior em pacientes menores de 40 anos e naqueles cujas indicações de uso de IBPs são sabidamente associadas com risco aumentado de CG. Quanto às indicações de uso de IBPs, o risco permaneceu, embora em menor grau, nos pacientes com indicações consideradas por diminuir o risco de CG. O risco também foi maior nos pacientes que usaram IBPs de 6 meses a menos de 1 ano e foi diminuindo

com o aumento do tempo de uso. Considerando o local do estômago, o câncer do tipo não-cárdia foi mais frequente que o tipo cárdia e seguiu os mesmos graus de risco identificados para CG no geral. E quanto ao tipo histopatológico, o adenocarcinoma foi o mais frequente e, também, mostrou resultados similares àqueles para CG no geral. Nesse estudo, o RA dos CGs ao uso de IBPs foi mais elevado em usuários de manutenção de IBPs (FA = 29,1%) do que na população total (FAP = 4,2%), considerando uma RIP de 1,41 e a prevalência de uso de manutenção de IBPs na população adulta total de 10,7% (BRUSSELAERS *et al.*, 2017). O valor da FA maior que o da FAP encontrado nos estudos de Brusselaers e colaboradores (2017 e 2018) indica, segundo os autores, uma relação causal entre o uso de manutenção de IBPs e os desfechos avaliados (BRUSSELAERS *et al.*, 2018).

O desenvolvimento de CG também foi avaliado por Cheung e colaboradores (2018). Nesse estudo, os autores encontraram uma taxa média de incidência de CG por ano mais elevada em usuários de IBPs por longo prazo (1 ano ou mais) do que na população total de pacientes com terapia de erradicação de *H. pylori*. Nessa população, a relação de risco (ReIR) de desenvolvimento de CG, ajustada para covariáveis de interesse, foi significativamente aumentada em usuários de IBPs por longo prazo comparados aos não usuários. Quanto à frequência e duração de uso, o risco foi mais elevado para o uso diário e para tratamentos mais prolongados, sendo maior em pacientes sob terapia por 3 anos ou mais. Numa avaliação quanto ao local do CG, o risco permaneceu significativamente maior apenas para o tipo não-cárdia. Objetivando fazer uma comparação, os autores encontraram que a taxa média de incidência de CG por ano na população de usuários de IBPs sem terapia de erradicação de *H. pylori* foi menor que na população de usuários de IBPs com terapia de erradicação de *H. pylori*, com uma razão igual a 0,12 (CHEUNG *et al.*, 2018).

Chien e colaboradores (2016) encontraram uma RC de desenvolvimento de cânceres periampulares (CPAs), ajustada para covariáveis de interesse, significativamente aumentada em usuários por longo prazo (28 dose diária definida - DDD - cumulativa ou mais) de rabeprazol, pantoprazol, lansoprazol, esomeprazol ou omeprazol, comparados aos não usuários de IBPs. Subdividindo os pacientes quanto à terapia de erradicação de *H. pylori*, os usuários de IBPs por longo prazo sem terapia de erradicação de *H. pylori* apresentaram uma RC, ajustada para covariáveis de interesse, significativamente aumentada. Entretanto, para aqueles com terapia de erradicação de *H. pylori*, a RC, ajustada para covariáveis de interesse, não foi significativa, apesar de aumentada.

Considerando a duração da terapia com IBPs, as RCs, ajustadas para as covariáveis de interesse, aumentaram significativamente com o aumento do tempo de uso de IBPs até o subgrupo de usuários de 91-180 DDD cumulativa (CHIEN *et al.*, 2016).

O risco de ACE ou displasia de alto grau (DAG) em pacientes diagnosticados com esôfago de Barrett foi avaliado por Hvid-Jensen e colaboradores (2014). Considerando o diagnóstico conjunto dos dois desfechos, o RRel, ajustado para covariáveis de interesse, foi significativamente aumentado para os usuários de alta adesão por longo prazo (mais de 7 anos), comparados aos não usuários de IBPs. Para os demais subgrupos, o risco aumentou paralelamente ao aumento da intensidade e da duração do tratamento com IBPs, porém não atingiram significância. A magnitude desse risco também foi crescente com o aumento da frequência de uso de IBPs, sendo maior em 'usuários recentes', embora não tenha sido significativo. Quando o diagnóstico de ACE foi avaliado isoladamente, os autores não observaram aumento do RRel, ajustado para covariáveis de interesse, nas análises quanto à duração e intensidade do tratamento com IBPs (HVID-JENSEN *et al.*, 2014).

Em usuários de IBPs por longo prazo (mais de 6 semanas), Merchant e colaboradores (2006) encontraram uma incidência de carcinoides duodenais esporádicos (CDEs) de células G em 0,76% na população estudada, durante todo o período de seguimento. A frequência de uso de IBPs por longo prazo foi maior nos pacientes com CDEs do que nos sem CDEs de células G, o que levou a uma RC de desenvolvimento desses carcinoides, ajustada para covariáveis de interesse, significativamente aumentada para o uso prolongado de IBPs. A presença de gastrite por *H. pylori* também foi encontrada como fator significativamente associado ao desenvolvimento dos CDEs de células G. O estudo avaliou, ainda, pacientes com um uso mais prolongado de IBPs (5 a 10 anos). Os autores encontraram hiperplasia e aumento da densidade de células G nestes pacientes e em pacientes com CDEs de células G, quando os compararam com pacientes que não usavam qualquer medicamento supressor de ácido gástrico. Quanto às células D, esses efeitos não foram observados. Dessa forma, Merchant e colaboradores (2006) sugeriram que a alta incidência de hiperplasia de células G em pacientes com CDEs de células G pode ser indicativo de que essas alterações representem um estágio precursor na sequência de hiperplasia-displasia-neoplasia, mas salientaram que análises moleculares são necessárias para confirmar esse potencial neoplásico (MERCHANT *et al.*, 2006).

A Tabela 2 apresenta uma visão compacta dos estudos deste grupo, relacionando o desfecho de cada um deles com o uso de IBPs por longo prazo.

Tabela 2 - Resumo dos estudos do grupo ‘alterações no trato gastrointestinal’, identificando o desfecho de cada estudo e sua relação de associação ou não com o uso de inibidores da bomba de prótons por longo prazo

<b>AUTORES</b>	<b>DESFECHO</b>	<b>ASSOCIAÇÃO (SIM/NÃO)</b>
BRUSSELAERS <i>et al.</i> , 2018	ACE	SIM
SHIOTANI <i>et al.</i> , 2018	Níveis séricos de gastrina na infecção por <i>H. pylori</i> , na atrofia do corpo gástrico e no polimorfismo do gene da CIP 2C19	SIM (IBPs X hipergastrinemia)
CHEUNG <i>et al.</i> , 2018	Desenvolvimento de CG	SIM
BRUSSELAERS <i>et al.</i> , 2017	CG tipos cárdia e não-cárdia	SIM
KISO <i>et al.</i> , 2017	Características endoscópicas da mucosa gástrica (MLBE e MSP)	SIM
TAKAHARI <i>et al.</i> , 2017	LGSP	SIM
CHIEN <i>et al.</i> , 2016	CPAs	SIM
CAMILO <i>et al.</i> , 2015	Alterações endoscópicas e histopatológicas gástricas	NÃO
HUANG <i>et al.</i> , 2014	PGFs	SIM
HVID-JENSEN <i>et al.</i> , 2014	ACE ou DAG	SIM (ACE+DAG) / NÃO (só ACE)
MENEGASSI <i>et al.</i> , 2010	Alterações proliferativas gástricas	SIM
SINGH <i>et al.</i> , 2007	Pólipos no cólon, tanto PAs como PHs	NÃO
MERCHANT <i>et al.</i> , 2006	CDEs de células G	SIM
LAMBERTS <i>et al.</i> , 2001	Inflamação, atividade de gastrite, atrofia e metaplasia intestinal das mucosas oxíntica e antral correlacionadas com infecção por <i>H. pylori</i> , padrão de células endócrinas da mucosa oxíntica e concentrações séricas de gastrina	SIM (hipergastrinemia: ER e UG) SIM (mucosa oxíntica: ER) NÃO (mucosa antral)

UEMURA <i>et al.</i> , 2000	Graus de densidade de <i>H. pylori</i> , de infiltração de neutrófilos, de atrofia da mucosa gástrica e de metaplasia intestinal	VARIÁVEL (grau de gastrite atrofica do corpo gástrico no pré-tratamento) NÃO (atrofia e metaplasia)
-----------------------------	--	--

Fonte: O autor.

Abreviações: ACE = Adenocarcinoma Esofágico; CAPs = Cânceres Periampulares; CDEs = Carcinoides Duodenais Esporádicos; CG = Câncer Gástrico; CIP = Citocromo P; DAG = Displasia De Alto Grau; ER = Esofagite de Refluxo; *H. pylori* = *Helicobacter pylori*; IBPs = Inibidores da Bomba de Prótons; LGSP = Lesões Gástricas Semelhantes a Paralelepípedo; MLBE = Múltiplas Lesões Brancas Elevadas; MSP = Mucosa Semelhante a Paralelepípedo; PAs = Pólipos Adenomatosos; PGFs = Pólipos das Glândulas Fúndicas; PHs = Pólipos Hiperplásicos; UG = Úlcera Gástrica.

#### 4.1.1.3 Deficiência de vitamina B<sub>12</sub>

Selecionamos 5 estudos relevantes, 4 transversais e 1 de caso-controle retrospectivo, que investigaram a associação ou não de deficiência de B<sub>12</sub> com o uso crônico de IBPs. Todos eles avaliaram este uso por períodos maiores de 12 meses e foram publicados a partir de 2004, sendo 2 em 2017. Dois deles estudaram o desfecho em questão em pacientes com idade média em torno de 60 anos e 3 deles em indivíduos com idade média ou mediana acima de 70 anos. Os resultados ajustados para covariáveis de interesse foram apresentando por 2 dos 5 estudos encontrados. Detalhes de cada estudo estão apresentados nas Tabelas Suplementares 23 a 27, em ordem decrescente de ano de publicação, no Apêndice A.

Em pacientes sob terapia com esomeprazol, omeprazol ou lansoprazol por mais de 6 meses, Mindiola e colaboradores (2017) compararam os níveis séricos de B<sub>12</sub> em dois grupos de usuários destes IBPs: por até 3 anos e por mais de 3 anos (usuários crônicos). As frequências de deficiência de B<sub>12</sub> e de deficiência marginal de B<sub>12</sub> foram significativamente maiores no grupo de usuários crônicos de IBPs. Entre os três tipos de IBPs não foram encontradas diferenças significativas nos níveis séricos de B<sub>12</sub> (MINDIOLA *et al.*, 2017). Em contraste, Restrepo e colaboradores (2017) não encontraram uma correlação significativa entre as concentrações séricas de B<sub>12</sub> e o tempo de consumo de IBPs. Esse estudo também comparou um grupo que usava IBPs por até 3 anos

com outro que os consumia por mais de 3 anos (uso crônico), porém em uma população particular, pacientes com diagnóstico de doença renal crônica (DRC) estágio 5 em terapia de hemodiálise crônica. Os autores também não encontraram diferenças significativas nos níveis séricos de B12 quando estratificaram o tempo de uso de IBPs em menos de 1 ano, entre 1 a 5 anos e por 6 anos ou mais (RESTREPO *et al.*, 2017).

Para determinar a deficiência de B12, Rozgony e colaboradores (2010) consideraram os níveis séricos de ácido metilmalônico (AMM), além dos de B12, em pacientes usando omeprazol, esomeprazol ou lansoprazol por mais de 12 meses (uso por longo prazo). A frequência de deficiência de B12 foi significativamente mais elevada nesse grupo em relação aos não usuários de IBPs e, a comparação das concentrações séricas médias de B12 e de AMM entre os dois grupos apresentou diferenças significativas para AMM e significância limítrofe para B12, com valores mais altos de AMM e mais baixos de B12 nos usuários de IBPs por longo prazo (ROZGONY *et al.*, 2010).

Den Elzen e colaboradores (2008), também avaliaram a deficiência clinicamente significativa de B12 mas, diferente de Rozgony e colaboradores (2010), consideraram os níveis séricos de homocisteína (HCIS) e os valores de volume corpuscular médio (VCM), além das concentrações séricas de B12. Ajustando seus resultados para covariáveis de interesse, eles compararam pacientes que não usavam IBPs com os que consumiam IBPs por 3 anos ou mais (longo prazo) e não encontraram diferença significativa entre esses dois grupos quanto à prevalência de deficiência de B12, aos níveis séricos médios de B12 e de HCIS e aos valores médios de VCM. Também não encontraram diferença significativa quando o tempo de uso de IBPs foi estratificado (entre 3 a 5 anos e 6 anos ou mais) (DEN ELZEN *et al.*, 2008).

Tivemos, ainda, um estudo que avaliou o uso de IBPs e/ou ARH2s. Neste, os autores Valuck e colaboradores (2004), que consideraram os níveis séricos de B12, HCIS e/ou AMM para a determinação de deficiência de B12, encontraram RCs, ajustadas para covariáveis de interesse, significativamente aumentadas de ocorrer tal deficiência para o uso atual por longo prazo (12 meses ou mais) mas não para o uso atual por curto prazo (menos de 12 meses) ou para o uso passado (histórico de uso, porém, sem uso dentro de 30 dias antes do momento em que os estudos de B12 foram realizados) das drogas antissecretoras de ácido gástrico avaliadas, em comparação com não usuários de IBPs/ARH2s (VALUCK *et al.*, 2004).

A Tabela 3 apresenta uma visão compacta dos estudos deste grupo, relacionando o desfecho de cada um deles com o uso de IBPs por longo

prazo.

Tabela 3 - Resumo dos estudos do grupo ‘deficiência de vitamina B<sub>12</sub>’, identificando o desfecho de cada estudo e sua relação de associação ou não com o uso de inibidores da bomba de prótons por longo prazo

AUTORES	DESFECHO	ASSOCIAÇÃO (SIM/NÃO)
MINDIOLA <i>et al.</i> , 2017	Níveis séricos de B12 (deficiência de B12)	SIM
RESTREPO <i>et al.</i> , 2017	Níveis séricos de B12	NÃO
ROZGONY <i>et al.</i> , 2010	Deficiência de B12	SIM
DEN ELZEN <i>et al.</i> , 2008	Deficiência clinicamente significativa de B12	NÃO
VALUCK <i>et al.</i> , 2004	Deficiência de B12	SIM

Fonte: O autor.

Abreviações: B12 = Vitamina B<sub>12</sub>.

#### 4.1.1.4 Fraturas ósseas

Incluímos 2 estudos relevantes sobre o risco de fraturas ósseas pelo uso prolongado de IBPs, ambos estudos de coorte, sendo um retrospectivo e o outro prospectivo, e com resultados ajustados para covariáveis de interesse. Os 2 estudos relataram uso prolongado de IBPs por 1 ano ou mais e foram publicados em 2008 e 2012. Num deles, todas as pacientes eram mulheres com idade média acima de 60 anos e no outro, todos os participantes tinham mais de 50 anos. Detalhes dos dois estudos estão apresentados nas Tabelas Suplementares 28 e 29, em ordem decrescente de ano de publicação, no Apêndice A.

Em uma coorte de mulheres na pós-menopausa, Khalili e colaboradores (2012) encontraram um aumento de 35% na incidência de fraturas de quadril entre as usuárias por longo prazo (2 anos ou mais) em relação às não usuárias de IBPs, com uma RelR, ajustada para todas as covariáveis consideradas no estudo, de 1,36 (IC95%: 1,13-1,63). Para o cálculo desta RelR foram incluídas todas as usuárias de IBPs, inclusive as que reportaram tê-los consumido no relatório de 2000, quando foram questionadas pela primeira vez sobre o uso dessa classe de medicamentos. Os autores consideraram a possibilidade de que estas, possivelmente, tivessem usado IBPs por períodos diferentes, não permitindo afirmar com exatidão a duração do tratamento. Quando a análise foi limitada ao relato de uso a partir de 2002, a RelR, ajustada para todas as covariáveis consideradas no estudo, aumentou para 1,42 (IC95%: 1,14-1,76). A estratificação conforme o tempo de uso de IBPs (2 anos, 4 anos e 6-8

anos) mostrou um acréscimo significativo do risco avaliado com o aumento do tempo do tratamento; e numa análise para avaliar a influência da interrupção dessa terapia, os autores observaram que o risco diminuiu após 2 ou mais anos de descontinuação do uso de IBPs, ficando similar à RelR encontrada para as não usuárias de IBPs. Khalili e colaboradores (2012) também avaliaram os fatores de risco conhecidos para fraturas de quadril e encontraram que o efeito dos IBPs foi modificado apenas para o tabagismo, com um risco significativamente maior entre as fumantes, sem risco significativo para as mulheres que nunca fumaram (para ambas, RelR, ajustada para todas as covariáveis consideradas no estudo, entre usuárias e não usuárias de IBPs); e ao calcularem a RelR, ajustada para todas as covariáveis consideradas no estudo, para algumas indicações de uso de IBPs (azia, refluxo ácido e úlceras pépticas) não encontraram diferenças de risco significativas entre elas (KHALILI *et al.*, 2012).

No outro estudo incluído, Targownik e colaboradores (2008) avaliaram o risco de fraturas relacionadas à osteoporose (fraturas de quadril, vertebrais e de punho) em função do tempo de uso de IBPs (de 1 ano ou mais até 7 anos ou mais, em intervalos de 1 ano, sendo todos considerados ‘uso prolongado’). Com cálculos ajustados para covariáveis de interesse, encontraram uma associação significativa para as três fraturas associadas a partir de 7 anos de exposição contínua aos IBPs e somente para fraturas de quadril, após 5 anos, com uma magnitude de risco crescente com o aumento do tempo de uso de IBPs. Para os outros tempos de uso de IBPs estudados, apesar de não significativas, as RCs de fraturas osteoporóticas foram discretamente aumentadas (TARGOWNIK *et al.*, 2008).

A Tabela 4 apresenta uma visão compacta dos dois estudos deste grupo, relacionando o desfecho de cada um deles com o uso de IBPs por longo prazo.

Tabela 4 - Resumo dos estudos do grupo ‘fraturas ósseas’, identificando o desfecho de cada estudo e sua relação de associação ou não com o uso de inibidores da bomba de prótons por longo prazo

AUTORES	DESFECHO	ASSOCIAÇÃO (SIM/NÃO)
KHALILI <i>et al.</i> , 2012	Fratura de quadril	SIM (fumantes)
TARGOWNIK <i>et al.</i> , 2008	Fraturas relacionadas à osteoporose (fraturas de quadril, vertebrais e de punho)	SIM

Fonte: O autor.



#### 4.1.1.5 Hipomagnesemia

Encontramos 2 estudos relevantes avaliando a possibilidade de desenvolvimento de hipomagnesemia pelo uso de IBPs por longo prazo, 1 de coorte retrospectivo e 1 de caso-controle prospectivo. Os pacientes tinham idade média em torno de 50 anos e acima de 60 anos nos estudos publicados em 2017 e em 2014, respectivamente. Nenhum dos estudos apresentou cálculo ajustado para covariáveis de interesse e ambos consideraram o uso de IBPs por longo prazo como igual ou superior a 1 ano. Detalhes dos dois estudos estão apresentados nas Tabelas Suplementares 30 e 31, em ordem decrescente de ano de publicação, no Apêndice A.

No estudo de Bahtiri e colaboradores (2017), os níveis séricos de magnésio não mudaram significativamente dos valores anteriores ao tratamento para depois de 12 meses (longo prazo) de tratamento com IBPs. Já as concentrações séricas de cálcio total e de paratormônio (PTH) apresentaram uma diminuição e um aumento significativos, respectivamente. Nos controles (não usuários de IBPs) não houve diferença significativa para nenhum dos três parâmetros dos valores de antes para depois de 12 meses de seguimento, embora tenha sido observada uma tendência a diminuição de cálcio total e de PTH. A análise individual quanto ao tipo de IBP (omeprazol, esomeprazol, lansoprazol ou pantoprazol) mostrou ou uma mudança significativa ou uma tendência para alteração dos níveis séricos de cálcio total para menos e de PTH para mais, não havendo mudanças significativas nas concentrações séricas de magnésio. Quanto à incidência de novos casos de hipomagnesemia, hipocalcemia e hiperparatireoidismo durante o estudo, não houve diferença significativa entre usuários de IBPs por longo prazo e controles. Segundo os autores, a presença de níveis aumentados de PTH é uma evidência de nenhuma mudança no status de magnésio após o tratamento por longo prazo com IBPs, pois se esperava uma hipomagnesemia induzida por IBPs associada à hipocalcemia e ao hipoparatiroidismo. Em função disso, os autores sugeriram que a hipocalcemia tenha desempenhado um papel secundário no aumento dos níveis séricos de PTH (hiperparatiroidismo secundário) mas não descartaram a possibilidade de que outros fatores que causam o hiperparatiroidismo secundário, como deficiência de vitamina D ou doença renal, não avaliados no estudo, pudessem estar presentes (BAHTIRI *et al.*, 2017).

Em contraste, Takeda e colaboradores (2014) encontraram uma diferença significativa nos níveis séricos de magnésio entre os usuários de omeprazol, lansoprazol ou rabeprazol por longo prazo (mais de 1 ano)

e os não usuários de IBPs (uso por 1 ano ou menos ou sem uso) com valores mais baixos para os usuários de IBPs por longo prazo. As concentrações séricas de magnésio foram similares entre os usuários por longo prazo dos três tipos de IBPs avaliados e a presença de cirrose associada ao uso de IBPs por longo prazo pareceu causar uma redução mais pronunciada na magnesemia. Ainda, os autores observaram uma diminuição significativa de magnésio em pacientes acima de 60 anos usuários de IBPs por longo prazo em comparação com os não usuários da mesma faixa etária; o mesmo não aconteceu em pacientes de 20 a 60 anos. Em suma, nesse estudo, o uso de IBPs foi considerado um fator independentemente associado com a diminuição dos níveis de magnésio sérico (TAKEDA *et al.*, 2014).

A Tabela 5 apresenta uma visão compacta dos dois estudos deste grupo, relacionando o desfecho de cada um deles com o uso de IBPs por longo prazo.

Tabela 5 - Resumo dos estudos do grupo ‘hipomagnesemia’, identificando o desfecho de cada estudo e sua relação de associação ou não com o uso de inibidores da bomba de prótons por longo prazo

AUTORES	DESFECHO	ASSOCIAÇÃO (SIM/NÃO)
BAHTIRI <i>et al.</i> , 2017	Hipomagnesemia, incidência de hipomagnesemia de início recente durante o estudo e hipocalcemia	NÃO/NÃO/SIM
TAKEDA <i>et al.</i> , 2014	Concentrações séricas de magnésio	SIM (mais baixas)

Fonte: O autor.

#### 4.1.1.6 Anemia ferropriva

Dois estudos relevantes avaliando a possibilidade de ocorrência de anemia ferropriva devido ao uso crônico de IBPs foram encontrados, ambos estudos de coorte retrospectivos e que consideraram este uso como igual ou superior a 1 ano. O estudo publicado em 2011 apresentou cálculo ajustado para covariáveis de interesse e o que teve sua publicação em 2015, não. Os pacientes dos 2 estudos tinham idade média acima de 50 anos. Detalhes dos dois estudos estão apresentados nas Tabelas Suplementares 32 e 33, em ordem decrescente de ano de publicação, no Apêndice A.

A frequência de anemia, no estudo de Shikata e colaboradores (2015), em usuários de IBPs foi significativamente maior em comparação com não usuários de IBPs e com não usuários de agentes supressores de ácido gástrico. E os valores médios de hemoglobina (HB) entre os

usuários de IBPs foram significativamente mais baixos do que em não usuários de agentes supressores de ácido gástrico. Dessa forma, o tratamento com IBPs foi considerado independentemente associado com anemia e com baixa HB. Porém, o tempo de uso de IBPs nesses casos não foi especificado. Quando os autores fizeram a avaliação de alguns parâmetros hematológicos dentro de 1 ano antes e novamente 1 ano após o início da terapia com IBPs, observaram uma redução média significativa de HB, na concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM), na contagem de plaquetas e glóbulos vermelhos, sem alteração significativa do VCM, dos valores pré-tratamento para os pós-tratamento (SHIKATA *et al.*, 2015). Os autores não citam claramente que consideraram esse intervalo de aproximadamente 1 ano de tratamento com IBPs como ‘uso por longo prazo’, porém, no decorrer do artigo, parece estar subentendido que sim.

No estudo de Sarzynski e colaboradores (2011), em usuários crônicos (1 ano ou mais) de esomeprazol, lansoprazol, omeprazol, pantoprazol ou rabeprazol, os índices hematológicos foram coletados em torno de 6,63 meses antes e de 20,16 meses após o início do tratamento e houve diminuição significativa na média de HB e de hematócrito (HT) e diminuição com significância marginal no valor médio de VCM entre a primeiras e as últimas dosagens. Comparando usuários crônicos com não usuários de IBPs (cujas avaliações hematológicas foram realizadas com um intervalo médio de 24,3 meses), os autores observaram uma redução significativa na média de HB e de HT, com RCs, ajustadas para covariáveis de interesse, de redução de 1,0 g/dl na HB e de 3% no HT significativas quanto ao uso crônico de IBPs. O mesmo não foi observado para a diminuição de 2 fL no VCM, cuja RC, ajustada para covariáveis de interesse, não foi significativa (SARZYNSKI *et al.*, 2011).

A Tabela 6 apresenta uma visão compacta dos dois estudos deste grupo, relacionando o desfecho de cada um deles com o uso de IBPs por longo prazo.

Tabela 6 - Resumo dos estudos do grupo ‘anemia ferropriva’, identificando o desfecho de cada estudo e sua relação de associação ou não com o uso de inibidores da bomba de prótons por longo prazo

AUTORES	DESFECHO	ASSOCIAÇÃO (SIM/NÃO)
SHIKATA <i>et al.</i> , 2015	Níveis de HB no sangue	SIM (mais baixos)
SARZYNSKI <i>et al.</i> , 2011	Anemia por deficiência de ferro	SIM

Fonte: O autor.

Abreviações: HB = Hemoglobina.

#### 4.1.1.7 Acidente vascular encefálico isquêmico e infarto do miocárdio

Um estudo relevante de coorte retrospectivo, publicado em 2018, relatando o risco de AVE isquêmico e IM em decorrência do uso prolongado de IBPs por mais de 84 dias foi selecionado. Este estudo avaliou pacientes com idade mediana acima de 50 anos e seus resultados foram ajustados para covariáveis de interesse. Detalhes deste estudo estão apresentados na Tabela Suplementar 34, no Apêndice A.

Os resultados do estudo de Sehested e colaboradores (2018) mostraram que o tempo de uso de pantoprazol, omeprazol, lansoprazol, rabeprazol ou esomeprazol influencia no risco de ocorrência de AVE isquêmico e IM, uma vez que as razões de risco absoluto (RRAs) para esses desfechos (isolados ou combinados) foram significativamente aumentadas para o uso de IBPs por longo prazo (uso de 1 DDD de um IBP por mais de 84 dias) mas não para o uso de IBPs por curto prazo (uso de 1 DDD de um IBP por 84 dias ou menos) em relação aos não usuários de IBPs. Essas RRAs foram calculadas com ajuste para algumas covariáveis de interesse para avaliação de risco dentro de um período de 6 meses. Quando calculadas considerando o período de acompanhamento de 1 ano em usuários de IBPs por longo prazo (comparados aos não usuários), a RRA para AVE isquêmico permaneceu com aumento significativo e a RRA para IM não, embora a tendência tenha permanecido. Quanto aos tipos de IBPs, não foram observadas diferenças de risco quando doses equivalentes de pantoprazol, omeprazol e lansoprazol foram comparadas (dados não mostrados); diferentes doses de rabeprazol não foram analisadas devido ao baixo índice de uso desse IBP na população do estudo. Esse estudo também avaliou a relação entre a dose dos IBPs e os dois desfechos de interesse, e encontrou que, em geral, a magnitude do risco de AVE isquêmico e IM cresce com o

aumento da dose, apresentando associação significativa entre ambos os desfechos e altas doses de IBPs (SEHESTED *et al.*, 2018).

A Tabela 7 apresenta uma visão compacta do estudo deste grupo e sua relação com o uso de IBPs por longo prazo.

Tabela 7 - Resumo do estudo do grupo ‘acidente vascular encefálico isquêmico e infarto do miocárdio’, indicando a sua relação de associação ou não com o uso de inibidores da bomba de prótons por longo prazo

AUTORES	DESFECHO	ASSOCIAÇÃO (SIM/NÃO)
SEHESTED <i>et al.</i> , 2018	AVE isquêmico e IM	SIM

Fonte: O autor.

Abreviações: AVE = Acidente Vascular Encefálico; IM = Infarto do Miocárdio.

#### 4.1.1.8 Interferência no diagnóstico de anemia perniciosa

Incluímos um estudo relevante, publicado em 2017, avaliando a possível interferência no diagnóstico de AP devido ao uso prolongado de IBPs. Este estudo era de caso-controle retrospectivo, não apresentava cálculo ajustado para covariáveis de interesse e avaliava o uso prolongado de IBPs por 8 semanas ou mais, em pacientes com idade mediana acima de 50 anos com sexo não declarado. Detalhes deste estudo estão apresentados na Tabela Suplementar 35, no Apêndice A.

A análise dos dados do estudo de Martín-Alcolea e colaboradores (2017) nos permitiu verificar que o tratamento crônico com IBPs (8 semanas ou mais) aumentou os níveis séricos de gastrina apenas nos controles (pacientes sem diagnóstico de AP), enquanto que as concentrações séricas de PG I aumentaram nos casos (pacientes com diagnóstico de AP) e nos controles, o que fez mudar os pontos de corte desses dois biomarcadores para o diagnóstico de AP (MARTÍN-ALCOLEA *et al.*, 2017).

A Tabela 8 apresenta uma visão compacta do estudo deste grupo e sua relação com o uso de IBPs por longo prazo.

Tabela 8 - Resumo do estudo do grupo ‘interferência no diagnóstico de anemia perniciosa’, indicando a sua relação de associação ou não com o uso de inibidores da bomba de prótons por longo prazo

AUTORES	DESFECHO	ASSOCIAÇÃO (SIM/NÃO)
MARTÍN-ALCOLEA <i>et al.</i> , 2017	Interferência nas concentrações séricas de gastrina e PG I para o diagnóstico de AP	SIM

Fonte: O autor.

Abreviações: AP = Anemia Perniciosa; PG I = Pepsinogênio I.

## 4.2 PADRÃO DE DISPENSAÇÃO DE OMEPRAZOL PELA FARMÁCIA DESCENTRALIZADA DA REGIÃO SUL DO MUNICÍPIO DE BALNEÁRIO CAMBORIÚ

O total de pacientes que retirou omeprazol durante o primeiro e o segundo período foi de 1.208 e de 1.472, respectivamente.

### 4.2.1 Características dos pacientes que retiraram omeprazol

Nos dois períodos estudados, a maioria dos pacientes era mulheres (Tabela 9). Quanto à faixa etária, 1,9% do total dos pacientes do primeiro período tinha menos de 18 anos, 64,6% estava entre 18 e 59 anos e 33,5% deles apresentava 60 anos ou mais. Os percentuais correspondentes às faixas etárias em mesma ordem obtidos no segundo período foram de 2,5%, 63,3% e 34,2% (Tabela 10). As diferenças entre os dois períodos quanto ao sexo e quanto à faixa etária não foram significativas.

Tabela 9 - Porcentagem de pacientes que retirou omeprazol durante o primeiro e o segundo período do estudo de acordo com o sexo

Pacientes	Período do estudo		
	Primeiro período (N = 1.208)	Segundo período (N = 1.472)	
Homens (%)	32,9	35,2	P=0,2231
Mulheres (%)	67,1	64,8	

Fonte: O autor.

Tabela 10 - Porcentagem de pacientes que retirou omeprazol durante o primeiro e o segundo período do estudo de acordo com a faixa etária

Pacientes	Período do estudo		
	Primeiro período (N = 1.208)	Segundo período (N = 1.472)	
< 18 anos (%)	1,9	2,5	P=0,5010
18 anos - 59 anos (%)	64,6	63,3	
≥ 60 anos (%)	33,5	34,2	

Fonte: O autor.

#### 4.2.2 Subgrupos de pacientes de acordo com o tempo de possível uso de omeprazol

Não houve diferença na porcentagem de pacientes que retirou omeprazol para mais de 60 dias entre os dois períodos (Tabela 11), no entanto, encontramos uma maior frequência de pacientes que retirou omeprazol para 180 dias ou mais (Tabela 11). No primeiro período, o tempo máximo de possível uso encontrado foi 220 dias e, no segundo período, igual a 390 (esse valor ultrapassa os 365 dias porque uma última retirada de omeprazol para 30 dias pode ter sido feita nos últimos 5 dias do segundo período).

Tabela 11 - Porcentagem de pacientes que retirou omeprazol durante o primeiro e o segundo período do estudo de acordo com a subdivisão do tempo de possível uso de omeprazol

Pacientes	Período do estudo		
	Primeiro período (N = 1.208)	Segundo período (N = 1.472)	
≤ 60 dias de possível uso de omeprazol (%)	67,38	64,95	P=0,1847
> 60 dias de possível uso de omeprazol (%)	32,62	35,05	
< 180 dias de possível uso de omeprazol (%)	96,44	90,49	P<0,0001
≥ 180 dias de possível uso de omeprazol (%)	3,56	9,51	

Fonte: O autor.

#### 4.2.3 Frequência de retirada de omeprazol

Observamos um aumento da frequência de retirada de omeprazol por paciente do primeiro para o segundo período (Tabela 12). No primeiro período, a maior frequência encontrada foi 8 retiradas de omeprazol por paciente e, no segundo período, 13.

Tabela 12 - Média da frequência de retirada de omeprazol por paciente durante o primeiro e o segundo período do estudo

Pacientes	Período do estudo		
	Primeiro período (N = 1.208)	Segundo período (N = 1.472)	
Total (média±EPM)	2,20±0,04	2,53±0,05	P<0,0001

Fonte: O autor.

#### 4.2.4 Número de dias de possível uso de omeprazol

Paralelamente ao aumento da frequência de retirada de omeprazol por paciente, verificamos um aumento significativo no número de dias de possível uso de omeprazol por paciente do primeiro para o segundo período. Considerando o subgrupo que retirou omeprazol para mais de 60 dias, os pacientes do segundo período também fizeram retirada para mais dias do que os pacientes do primeiro período (Tabela 13).

Tabela 13 - Média do número de dias de possível uso de omeprazol por paciente durante o primeiro e o segundo período do estudo

Pacientes	Período do estudo		
	Primeiro período ( <i>N</i> = 1.208)	Segundo período ( <i>N</i> = 1.472)	
Total (média±EPM)	64,43±1,37	72,07±1,56	<i>P</i> =0,0002
Subgrupo que retirou omeprazol para mais de 60 dias (média±EPM)	124,90±1,64	139,40±2,27	<i>P</i> <0,0001

Fonte: O autor.

#### 4.2.5 Possível uso concomitante de omeprazol e clopidogrel

O possível uso concomitante de omeprazol e clopidogrel foi identificado em 23 dos 1.208 (1,90%) pacientes do primeiro período e em 26 de 1.472 (1,77%) pacientes do segundo período (*P*=0,7913).



## 5. DISCUSSÃO

Ao contrário do hipotetizado, observamos um aumento significativo no número de dias de possível uso de omeprazol, por paciente, do primeiro para o segundo período do estudo. De acordo com a revisão sistemática, existe um forte corpo de evidências demonstrando uma provável associação do uso de IBPs por longo prazo com desfechos como alterações no trato gastrointestinal, alterações da microbiota gastrointestinal, deficiência de B12 e ocorrência de fraturas ósseas. Portanto, o aumento no número de dias de possível uso de omeprazol por paciente no município de Balneário Camboriú levanta algumas preocupações, como gastos em tratamentos inadequados, usos não condizentes com as diretrizes disponíveis, e principalmente a de colocar a saúde dos pacientes em risco.

### 5.1 REVISÃO SISTEMÁTICA

A revisão sistemática aqui apresentada é do tipo qualitativa, pois foi realizada uma análise descritiva dos dados dos estudos incluídos, todos de natureza observacional. No geral, verificamos que 80% destes estudos foram publicados a partir de 2010, sendo 57% a partir de 2015, o que evidencia a crescente preocupação em torno da segurança do uso de IBPs por longo prazo. Em todos os estudos incluídos na revisão sistemática, encontramos uma diversidade de períodos de tempo considerados pelos seus autores como uso prolongado de IBPs, que variaram de 4 semanas até períodos de aproximadamente 10 anos. Segundo Camilo e colaboradores (2015), ainda não há consenso sobre o tempo que pode ser definido como ‘uso de IBPs por longo prazo’ e relatam que a maioria dos profissionais considera como superior a 12 meses contínuos, embora outros proponham um período que varia de 4 a 12 meses (CAMILO *et al.*, 2015). Em concordância com Camilo e colaboradores (2015), HUANG e colaboradores (2014) consideraram ‘uso prolongado de IBPs’ períodos superiores a 12 meses e ressaltaram estar de acordo com a maioria dos estudos recentes. Os autores citaram, ainda, que o uso por 4 semanas, provavelmente, seja um tempo curto para ser considerado verdadeiro uso prolongado de IBPs (HUANG *et al.*, 2014).

Podemos pontuar, também, que alguns autores especificaram os tipos de IBPs avaliados em seus estudos, especificação essa, que permite analisar se existe diferença de efeito entre eles. Identificamos que os estudos que especificaram e avaliaram essa possibilidade de diferença

entre os IBPs incluídos, não as encontraram (TAKEDA *et al.*, 2014; BAHTIRI *et al.*, 2017; MINDIOLA *et al.*, 2017; SEHESTED *et al.*, 2018; SHIOTANI *et al.*, 2018).

Outra observação a ser feita é que, em alguns dos estudos incluídos na revisão sistemática, um grupo de usuários de ARH2s foi incluído como grupo controle negativo ou como um dos grupos para a análise dos desfechos estudados. Os autores desses estudos encontraram resultados cujos desfechos estudados não foram considerados associados com o uso de ARH2s ou, então, com associações menos pronunciadas do que aquelas observadas quando o uso era de IBPs. Esses resultados reforçam a suposição de que os riscos investigados sejam superiores para os IBPs, comparados aos ARH2s, provavelmente, porque os IBPs apresentam maior potência na inibição secretória de ácido gástrico em relação aos ARH2s (VALUCK *et al.*, 2004; KHALILI *et al.*, 2012; SHIKATA *et al.*, 2015; BRUSSELAERS *et al.*, 2017; BRUSSELAERS *et al.*, 2018; CHEUNG *et al.*, 2018; SEHESTED *et al.*, 2018).

De modo geral, verificamos que os estudos incluídos na revisão sistemática controlaram possíveis fatores ou variáveis de confusão com o objetivo de diminuir a probabilidade de resultados viesados. Como exemplos dessas variáveis de confusão podemos citar, etnia, sexo, idade, nível socioeconômico, índice de massa corporal (IMC), consumo excessivo de álcool, tabagismo, uso de suplementos e medicamentos, protopatia, comorbidades, histórico familiar, dentre outras. Identificamos que o controle das variáveis de confusão pode ocorrer no momento da seleção dos participantes de um estudo, através dos critérios para a inclusão e/ou exclusão destes, e/ou fazendo o ajuste dos resultados obtidos para covariáveis relevantes ou de interesse. Observamos que todos os estudos incluídos seguiram pelo menos um dos dois procedimentos de controle de variáveis de confusão. Porém, segundo Khalili e colaboradores (2012), Targownik e colaboradores (2008) e Serpa e colaboradores (2017), em estudos de natureza observacional não é possível controlar todas as variáveis de confusão, podendo, estas, causar confusões residuais nos resultados (TARGOWNIK *et al.*, 2008; KHALILI *et al.*, 2012; SERPA *et al.*, 2017).

Os estudos observacionais, como os que foram incluídos na revisão sistemática, nos permitem apenas inferir se existe uma relação de associação entre o uso de IBPs por longo prazo e o risco de efeitos adversos, e não uma relação causal entre eles. Porém, podemos admitir que o risco de um efeito adverso progressivamente maior com o aumento da duração do tratamento com IBPs sugira uma relação causa/efeito. Vale ressaltar aqui que, nos estudos de Brusselaers e colaboradores (2017 e

2018), os autores encontraram uma relação causal entre o uso de manutenção de IBPs e os desfechos avaliados.

Destacamos, também, que temos estudos realizados em diversos países e continentes, em anos ou períodos diferentes, em populações com idade, sexo e características/particularidades distintas e com *N*, duração de seguimento dos pacientes e tempos de uso de IBPs variados, o que exige cautela quando da extrapolação de seus resultados. No entanto, como a maioria dos estudos mostra evidências de associação entre o uso prolongado de IBPs e o desfecho estudado, a força desse resultado parece superar essa diversidade.

Antes de seguir para a discussão das prováveis causas dos desfechos provocados pelo uso prolongado de IBPs, devemos atentar para alguns pontos deste trabalho que podem gerar possíveis vieses na revisão sistemática, como os que seguem. Não utilizamos em nossa pesquisa a seleção dos termos constantes na lista dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e dos Medical Subject Headings (MeSH) o que pode contribuir para a omissão de artigos relevantes. Quanto à amplitude da busca realizada, a restrição feita na base de dados MEDLINE (via plataforma PubMed) ao selecionarmos a opção ‘título/resumo’ para local de busca das palavras e termos de pesquisa pode ter deixado de incluir algum estudo relevante para a revisão sistemática. Este viés não se aplica na busca feita na SciELO, porque nesta base de dados a opção selecionada foi ‘todos os índices’.

Além desses fatores, outro fator que pode ter impedido a inclusão de algum artigo relevante para esta revisão sistemática foi o de que não tivemos acesso a 17 artigos que não estavam disponíveis pelas plataformas de busca utilizadas, inclusive pelo Periódicos CAPES. E, por último, a etapa de seleção dos artigos foi feita por um único pesquisador, com exceção de 3 artigos em que o auxílio de um segundo pesquisador foi requerido. É sabido que o risco de viés aumenta quando apenas um pesquisador executa a etapa de seleção e de extração de dados dos trabalhos relevantes de uma revisão sistemática (BETTANY-SALTIKOV, 2010).

### **5.1.1 Análise dos estudos relevantes**

#### **5.1.1.1 Alterações da microbiota gastrointestinal e aumento de infecções**

De maneira geral, o TGI superior é protegido da colonização por bactérias do intestino ou do trato respiratório superior devido à secreção de ácido gástrico e à motilidade intestinal, que juntos formam o chamado

‘efeito da barreira gástrica’. A contagem bacteriana normal no TGI superior é de menos de  $10^4$  células/mL de líquido, e o supercrescimento bacteriano é definido por contagens acima de  $10^5$  células/mL (DEL PIANO *et al.*, 2012).

O mecanismo suposto para a alteração da microbiota gastrointestinal, com supercrescimento bacteriano e aumento da suscetibilidade às infecções entéricas, como a diarreia associada ao *Clostridium difficile* (*C. difficile*), e às não-entéricas, como pneumonia e peritonite bacteriana espontânea, é de que a elevação do pH gástrico pelo uso de IBPs favoreça a proliferação das bactérias colonizadoras (DEL PIANO *et al.*, 2012; CHINZON *et al.*, 2015; EUSEBI *et al.*, 2017; SERPA *et al.*, 2017; LÁZARO-PACHECO *et al.*, 2018). Um dos fatores patogênicos que contribui para o aumento do risco de infecções não-entéricas é a translocação bacteriana patológica intestinal, que nada mais é do que a migração de microrganismos viáveis e produtos microbianos do intestino para o sistema venoso portal, linfonodos mesentéricos e outros locais extra-intestinais (MERLI *et al.*, 2015). No caso de pneumonias, pode haver aspiração da microbiota intestinal durante o refluxo fisiológico (DEL PIANO *et al.*, 2012; LEE *et al.*, 2015) ou ainda ocorrerem devido ao crescimento excessivo da microbiota do trato respiratório superior, pela redução da acidez que pode ocorrer também nesse local em função do uso de IBPs (LEE *et al.*, 2015; MERLI *et al.*, 2015).

Com relação às infecções entéricas, em 2012, a FDA fez uma comunicação de segurança alertando que o uso de IBPs pode estar relacionado a um maior risco de diarreia associada ao *C. difficile* e que o seu diagnóstico deve ser considerado em pacientes que tomam IBPs e que desenvolvem diarreia persistente. Esse mesmo comunicado informa que pacientes idosos, portadores de doenças crônicas e usuários de antibióticos de amplo espectro são os indivíduos com maior predisposição ao desenvolvimento desta infecção, e que seu tratamento inclui a reposição de fluidos e eletrólitos e o uso de antibióticos especiais (FDA, 2012a).

### 5.1.1.2 Alterações no trato gastrointestinal

Fisiologicamente, a diminuição da secreção de ácido gástrico leva a um aumento da secreção endócrina de gastrina, que é controlada por “feedback” negativo (CHINZON *et al.*, 2015). Após o início da terapia com IBPs, devido à inibição da secreção ácida gástrica, os níveis séricos de gastrina começam a aumentar nos primeiros dias, com um pico entre 2

a 4 meses e, normalmente, ficam estáveis depois desse tempo (SINGH *et al.*, 2007). Pudemos observar isso em dois estudos incluídos na revisão sistemática que confirmaram a hipergastrinemia em usuários de IBPs, que permaceu estável durante períodos mais prolongados (LAMBERTS *et al.*, 2001; SHIOTANI *et al.*, 2018). Segundo Shiotani e colaboradores (2018), é possível prever a hipergastrinemia em usuários crônicos de IBPs dosando os níveis séricos de gastrina em torno de 6 meses após o início do tratamento (SHIOTANI *et al.*, 2018). Importante salientar que os níveis de gastrina encontram-se aumentados em pacientes com Doença de Chagas, em condições basais, o que pode ser explicado pelos baixos níveis de HCl nas secreções gástricas desses pacientes, pela hipersensibilidade de suas células G devida à destruição da inervação intrínseca e pelo aumento da produção extragástrica de gastrina (CAMILO *et al.*, 2015).

No estômago, o aumento de gastrina estimula a hiperplasia de células ECL e de células parietais, levando ao desenvolvimento de protrusões celulares que, eventualmente, progredirão em cistos das glândulas fúndicas e PGFs (HUANG *et al.*, 2014). Ainda no estômago, podem aparecer as MLBE e a MSP, que são consideradas pela classificação de Kyoto, um sistema de classificação para gastrite, como lesões gástricas induzidas por IBPs. As MLBE são descritas como hiperplasia do epitélio das foveólas das glândulas fúndicas identificadas, principalmente, na mucosa do corpo gástrico superior. Já a MSP é, comumente, encontrada como protrusões de células parietais na mucosa do corpo gástrico. Neste mesmo local também podem ser encontradas as manchas pretas, que são pigmentações acastanhadas nos ductos das glândulas fúndicas atribuídas ao uso de IBPs, vistas como pontos pretos (KISO *et al.*, 2017; TAKAHARI *et al.*, 2017). Devido aos efeitos tróficos, o aumento dos níveis séricos de gastrina por um tempo prolongado pode estimular a carcinogênese na mucosa gastrointestinal (CHIEN *et al.*, 2016).

Além das consequências da elevação dos níveis séricos de gastrina, outra hipótese para o aumento do risco de CG e/ou esofágico é a alteração da microbiota intestinal, devido ao aumento de bactérias produtoras de nitrosaminas, substâncias que são fatores de risco bem estabelecidos para o CG e, também, para o câncer esofágico (BRUSSELAERS *et al.*, 2017; BRUSSELAERS *et al.*, 2018). Ainda quanto ao risco de CG, a infecção por *H. pylori* é um fator relevante a ser considerado, uma vez que a infecção crônica por esse agente patogênico está associada ao desenvolvimento de atrofia gástrica, considerada como precursora do CG, e que pode ser agravada pelo uso prolongado de IBPs devido à profunda

inibição da secreção de ácido gástrico que estes medicamentos causam (CHEUNG *et al.*, 2018). É, também, levantada a hipótese de um possível efeito mutagênico aumentado associado à alcalinização da bile, sendo assim, o uso de IBPs pode facilitar a formação de ácidos biliares cancerígenos. Esse último fator é principalmente importante em pacientes com DRGE, uma vez que o refluxo é uma mistura de conteúdo gástrico e duodenal (HVID-JENSEN *et al.*, 2014). Uma curiosidade é que, nos anos 80, estudos com roedores já mostravam evidências de efeitos carcinogênicos gástricos devido ao uso de IBPs (BRUSSELAERS *et al.*, 2017; BRUSSELAERS *et al.*, 2018). No cólon, a hipergastrinemia e/ou a infecção por *H. pylori* podem influenciar significativamente o crescimento de pólipos, predispondo à carcinogênese colorretal (SINGH *et al.*, 2007).

#### 5.1.1.3 Deficiência de vitamina B<sub>12</sub>

É sabido que o organismo possui mecanismos de absorção e armazenamento de B12 muito eficientes, sendo necessários de 2 a 5 anos de baixa ingestão nutricional para haver o desenvolvimento de deficiência clínica dessa vitamina (RESTREPO *et al.*, 2017). A primeira etapa para a absorção da B12 é a sua separação das proteínas dos alimentos pelo meio ácido gástrico. Postula-se, então, que a redução da secreção de ácido gástrico pelo uso de IBPs diminua a absorção da B12 (VALUCK *et al.*, 2004; DEN ELZEN *et al.*, 2008; ROZGONY *et al.*, 2010; MINDIOLA *et al.*, 2017; RESTREPO *et al.*, 2017). Outro possível mecanismo envolve a redução da secreção de FI, que participa da última etapa de absorção da B12, devido à diminuição da atividade das células parietais (MINDIOLA *et al.*, 2017; RESTREPO *et al.*, 2017).

As manifestações clínicas decorrentes da deficiência de B12 são devido à baixa ou à falta de atividade de duas enzimas, a metionina sintase e a metilmalonil coenzima A (CoA) mutase, para as quais a B12 é cofator essencial (MINDIOLA *et al.*, 2017; RESTREPO *et al.*, 2017). A metionina sintase catalisa a metilação da HCIS a metionina e a redução de desoxi-uridinmonofosfato (dUMP) a desoxi-timidilmonofosfato (dTMP); a deficiência de metionina está associada ao processo de desmielinização dos cordões dorsal e lateral da medula espinhal e do córtex cerebral, e a não conversão de dUMP a dTMP é a causa da manifestação clínica considerada a mais frequente da deficiência de B12, a anemia megaloblástica (RESTREPO *et al.*, 2017). Ainda com relação a essa via enzimática, é sugerido que a hiper-homocisteinemia esteja associada ao risco aumentado de doenças cardiovasculares (DCVs) e de

Doença de Alzheimer (VALUCK *et al.*, 2004). A segunda enzima, metilmalonil CoA mutase, isomeriza metilmalonil-CoA a succinil-CoA e atua na reutilização mitocondrial do propionil-CoA no ciclo de Krebs. Sua deficiência resulta em um estado de acidose metabólica, com um aumento do AMM no sangue e na urina, elevação do ácido propiônico plasmático e, conseqüentemente, altas quantidades de ácido acético na urina (RESTREPO *et al.*, 2017). Visto que o papel metabólico da B12 é intracelular, a dosagem dos níveis séricos de HCIS e AMM é mais relevante do que a quantificação isolada das concentrações séricas de B12 para a avaliação do balanço dessa vitamina (VALUCK *et al.*, 2004).

#### 5.1.1.4 Fraturas ósseas

Muitas explicações para a possível associação entre o uso prolongado de IBPs e o aumento do risco de ocorrência de fraturas ósseas são encontradas e envolvem mecanismos complexos e multifatoriais. A mais frequente relata que a elevação do pH gástrico pelo uso de IBPs dificulta a dissolução e absorção do cálcio insolúvel vindo da dieta (TARGOWNIK *et al.*, 2008; KHALILI *et al.*, 2012; CHINZON *et al.*, 2015; EUSEBI *et al.*, 2017).

Com base em estudos como os incluídos na revisão sistemática, a FDA, em 2010, emitiu um anúncio de segurança sobre a possibilidade de aumento do risco de fraturas de quadril, punho e coluna vertebral com doses altas ou uso prolongado de IBPs (1 ano ou mais) (FDA, 2010; KHALILI *et al.*, 2012).

#### 5.1.1.5 Hipomagnesemia

Apesar dos mecanismos envolvidos na provável associação entre hipomagnesemia e uso de IBPs por longo prazo não estarem definitivamente estabelecidos, uma das possibilidades é de que ocorra redução da absorção gastrointestinal de magnésio devido ao aumento do pH ocasionado pela inibição da secreção ácida gástrica pelos IBPs (TAKEDA *et al.*, 2014; BAHTIRI *et al.*, 2017; EUSEBI *et al.*, 2017). Encontrado principalmente nos músculos, nos ossos e como constituinte de numerosas estruturas do corpo, o magnésio também é essencial para o funcionamento de algumas enzimas. A deficiência desse cátion, que é o quarto mais comum no corpo humano, pode causar problemas graves, como espasmos e arritmias, embora alguns pacientes permaneçam assintomáticos (TAKEDA *et al.*, 2014).

Em função do risco do uso de IBPs causar hipomagnesemia, em

2011, a FDA publicou um alerta de segurança que adverte sobre a possibilidade de ocorrência de baixos níveis de magnésio devido ao uso de IBPs por longo prazo (na maioria dos casos, mais de 1 ano), sendo necessário a descontinuação do uso do IBP nos casos de hipomagnesemia (FDA, 2011; TAKEDA *et al.*, 2014; BAHTIRI *et al.*, 2017; EUSEBI *et al.*, 2017).

#### 5.1.1.6 Anemia ferropriva

Segundo Eusebi e colaboradores (2017), a correlação entre o uso de IBPs, principalmente o uso por longo prazo, e o risco de desenvolvimento de anemia por deficiência de ferro deve ser considerada na prática clínica após a exclusão das principais causas dessa patologia (EUSEBI *et al.*, 2017). Por não haver uma via eficiente para a excreção do ferro, a sua regulação ocorre primariamente através da absorção. E dentre alguns mecanismos sugeridos para o risco de desenvolvimento de anemia ferropriva pelo uso de IBPs está a redução da sua absorção dietética (SHIKATA *et al.*, 2015). Isto é, o ferro férrico ( $\text{Fe}^{3+}$ ) ou ferro não-heme, principal constituinte do ferro dietético, é pouco solúvel em pH acima de 3, assim, a diminuição da secreção de ácido gástrico pelos IBPs, prejudicaria a sua redução para ferro ferroso ( $\text{Fe}^{2+}$ ) ou ferro heme que, por ser mais solúvel, é absorvido. Além disso, a redução da acidez do conteúdo gástrico dificulta a dissociação de ambos os sais de ferro dos alimentos (SHIKATA *et al.*, 2015; EUSEBI *et al.*, 2017).

#### 5.1.1.7 Acidente vascular encefálico isquêmico e infarto do miocárdio

Segundo Sehested e colaboradores (2018), a relação dose/resposta encontrada no seu estudo fortalece a hipótese de uma ligação biológica entre o uso de IBPs e a saúde vascular, onde o uso de IBPs poderia levar a redução da síntese de óxido nítrico por várias vias. Uma delas seria pela inibição ou redução da óxido nítrico sintase, e outra, a diminuição da conversão de nitrato e nitrito da dieta em óxido nítrico (devido à elevação do pH gástrico) com consequente disfunção endotelial (SEHESTED *et al.*, 2018).

#### 5.1.1.8 Interferência no diagnóstico de anemia perniciosa

A AP é uma doença autoimune cuja resposta imunológica é direcionada contra o FI (necessário para a absorção da B12 dietética) e contra as subunidades  $\alpha$  e  $\beta$  da  $\text{H}^+/\text{K}^+$ -ATPase (antígeno dos anticorpos



anti-célula parietal gástrica). É caracterizada por um infiltrado inflamatório crônico na mucosa gástrica, acompanhado pela perda de células parietais, além de ser, comumente, associada à macrocitose, dano neurológico e hiper-homocisteinemia. A gastrite autoimune afeta o fundo e o corpo do estômago, mas não o antro, e a hiperplasia de células G também é observada, o que leva a um aumento na concentração sérica de gastrina e uma diminuição na secreção ácida gástrica e nos níveis séricos de PG I. Como a gastrite crônica pode favorecer o desenvolvimento de metaplasia/displasia intestinal ou CG, é de fundamental importância que os pacientes com AP sejam precocemente diagnosticados (MARTÍN-ALCOLEA *et al.*, 2017).

A análise dos dados do estudo de Martín-Alcolea e colaboradores (2017) nos mostrou que o tratamento crônico com IBPs prejudicou a acurácia diagnóstica de AP para ambos os biomarcadores (gastrina e PG I), particularmente para a gastrina. Apesar disso, um valor sérico de PG I > 24,1 ng/mL, em pacientes cronicamente tratados com IBPs, permitiu descartar um diagnóstico de AP com 100% de especificidade (MARTÍN-ALCOLEA *et al.*, 2017).

## 5.2 PADRÃO DE DISPENSAÇÃO DE OMEPRAZOL PELA FARMÁCIA DESCENTRALIZADA DA REGIÃO SUL DO MUNICÍPIO DE BALNEÁRIO CAMBORIÚ

Como já colocado, não existe um protocolo de tratamento para doenças ácido pépticas, onde se inclui o omeprazol, no município de Balneário Camboriú. Em conversa com colegas farmacêuticas que trabalham nas farmácias municipais de cidades catarinenses, como Criciúma, Joinville, Maravilha e São José, tomamos conhecimento de que estas também não contam com um protocolo de tratamento para as doenças ácido pépticas. Além disso, nenhuma instrução normativa, ofício ou outro documento que oriente a dispensação de omeprazol se encontra disponível nesses municípios. Neles, o omeprazol é dispensado mediante apresentação de prescrição médica e, quando essa prescrição é para uso contínuo, ela apresenta prazos de validade diferentes, que é o mesmo para os demais medicamentos dispensados pela atenção básica (informação verbal<sup>2</sup>).

Na análise comparativa dos dados de dispensação de omeprazol

---

<sup>2</sup> Informação passada pelas farmacêuticas Greice Peplau Kauling, Fabiana Bussolaro Pereira, Diangele Lazarotto e Débora Cristina Martendal em agosto de 2018.

pela Farmácia Descentralizada da Região Sul do município de Balneário Camboriú entre os dois períodos estudados, observamos que, mesmo que a atual conduta de dispensação de omeprazol proíba sua prescrição para uso contínuo, parece ter havido aumento na frequência com que os pacientes fazem consultas médicas, quando lhes é prescrito o omeprazol.

No presente estudo, não foi possível fazer a comparação do número de pacientes que retirou omeprazol com o número total de pacientes atendidos em cada período na Farmácia Descentralizada da Região Sul do município de Balneário Camboriú, devido a limitações do sistema informatizado Olostech. Logo, não temos como identificar se houve redução ou aumento no percentual de pacientes que retirou omeprazol do primeiro para o segundo período. Outra limitação foi que não identificamos se os dias de possível uso de omeprazol por paciente em cada período foram contínuos ou intervalados. Por isso, não podemos descartar a possibilidade de um paciente ter feito mais de um tratamento de acordo com o preconizado pelo FTN durante cada período estudado. De toda forma, a retirada de omeprazol para 180 dias ou mais durante cada período sugere uso irracional desse medicamento, o que coloca os seus usuários em risco de desenvolvimento de efeitos indesejáveis. Vale lembrar que observamos um aumento significativo na porcentagem de pacientes que retirou omeprazol suficiente para 180 dias ou mais de tratamento do primeiro para o segundo período ( $P < 0,0001$ ).

Em função de termos encontrado, no levantamento bibliográfico inicial, estudos que relatam que a interação entre o omeprazol e o clopidogrel pode aumentar o risco de complicações cardiovasculares (CHINZON *et al.*, 2015; BUNDHUN *et al.*, 2017; EUSEBI *et al.*, 2017), avaliamos, ainda, o possível uso concomitante de omeprazol e clopidogrel entre os pacientes de cada período. Apesar de as frequências encontradas não serem altas, as consequências desse uso podem onerar o sistema público de saúde, além de causar prejuízos a qualidade de vida dos pacientes.

O clopidogrel é um antiagregante plaquetário, componente da terapia antiplaquetária dupla, indicado após síndromes coronarianas agudas e intervenções coronarianas percutâneas, que pode aumentar o risco de sangramento por úlceras pépticas preexistentes ou erosões no TGI superior, razão pela qual é indicado o uso concomitante de um IBP como profilaxia. Entre os IBPs, o omeprazol é considerado o que possui maior interação com o mecanismo de metabolização do clopidogrel (BUNDHUN *et al.*, 2017; EUSEBI *et al.*, 2017). Essa interação diminui a conversão do clopidogrel ao seu metabólito ativo pela enzima CYP2C19, o que levou a FDA, em 2009, a emitir um alerta de segurança aos

profissionais da saúde acerca da possibilidade de ocorrer tal interação, advertindo, também, que o uso de esomeprazol em combinação com o clopidogrel deve ser evitado (FDA, 2009). Em vista disso, é sugerida uma avaliação risco/benefício individual de eventos gastrointestinais e cardiovasculares, considerando-se a troca do agente antiplaquetário, o uso de ARH2s, com exceção da cimetidina, ou de um IBP que tenha menor interação com a rota metabólica do clopidogrel (FDA, 2009; CHINZON *et al.*, 2015; EUSEBI *et al.*, 2017).



## 6. CONCLUSÃO

No que tange o padrão de dispensação de omeprazol pela Farmácia Descentralizada da Região Sul do município de Balneário Camboriú, concluímos que, diferente do que esperávamos, houve um aumento no número de dias de possível uso de omeprazol por paciente com a conduta atual de dispensação de omeprazol estabelecida pela SMSS de Balneário Camboriú. Esses dados indicam que o omeprazol está sendo usado por períodos maiores daqueles padronizados pelo FTN. Os resultados da revisão sistemática, a primeira incluindo tantos possíveis desfechos causados pelo uso de IBPs por longo prazo, alertam para os riscos da associação desse uso com o desenvolvimento de efeitos adversos.

Destaca-se, então, a necessidade urgente de elaboração de um protocolo municipal para o tratamento de doenças ácido pépticas, no qual o omeprazol seja inserido.



## 7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

- Até o momento em que começamos a fazer a revisão sistemática, não havíamos encontrado estudo semelhante, englobando de maneira geral os possíveis efeitos indesejáveis decorrentes do uso de IBPs por longo prazo, já publicado. Quando chegamos ao processo de finalização, encontramos a revisão sistemática e metáanálise de Islam e colaboradores (2018), publicada em dezembro de 2018, que também buscou o risco de efeitos adversos consequentes ao uso de IBPs por longo prazo, considerado pelos autores como sendo igual ou superior a 3 meses. Os resultados desse estudo foram similares aos nossos, uma vez que foi evidenciado um aumento do risco de efeitos adversos em pacientes sob uso prolongado de IBPs, sugerindo mais cautela na prescrição e no uso dessa classe de medicamentos. Seus autores também salientam a importância da conscientização de médicos e profissionais da saúde para a prescrição adequada dos IBPs (ISLAM *et. al.*, 2018). Porém, Islam e colaboradores (2018) seguiram um protocolo para revisão sistemática diferente do nosso, especificando, por exemplo, nas palavras e termos de pesquisa os desfechos que estavam procurando, enquanto nós buscamos de forma aberta qualquer efeito adverso ou interação, como detalhado no Quadro 3. Logo, até onde sabemos, a nossa revisão sistemática é ainda a primeira a abranger um maior número de desfechos indesejáveis decorrentes do uso prolongado de IBPs.
- Não usamos os termos padronizados no vocabulário controlado de cada base de dados selecionada para a realização da revisão sistemática, que seriam os termos MESH e os DeCS para a MEDLINE (via plataforma PubMed) e para a SciELO, respectivamente. A seleção e a utilização destes termos padronizados fica de sugestão para um trabalho futuro, bem como a troca, inclusão ou exclusão das palavras e dos termos de pesquisa e das bases de dados selecionadas. Sugere-se ainda, que antes da execução do novo protocolo, o mesmo seja previamente publicado em plataformas de livre acesso, permitindo que outros pesquisadores ou profissionais da área de saúde contribuam para o seu aperfeiçoamento e adequação.

- O aumento no risco de exposição ao omeprazol por um período mais prolongado com a conduta atual, nos fez pensar na importância do papel do farmacêutico na prática da assistência farmacêutica. Quando o controle de retirada de omeprazol era feito no momento de sua dispensação na farmácia, de acordo com a conduta anterior, a frequência de retirada, bem como o número de dias de possível uso de omeprazol por paciente eram menores. Dessa forma, os pacientes atendidos durante a conduta anterior eram menos susceptíveis aos desfechos decorrentes do uso de omeprazol por longo prazo. O intervalo de 60 dias entre as duas dispensações de omeprazol poderia favorecer a percepção de que o uso contínuo desse medicamento é, muitas vezes, desnecessário.
- Sabemos que para o sucesso na elaboração de um protocolo para o tratamento de doenças é imprescindível o envolvimento de uma equipe multidisciplinar. Por isso, resolvemos inicialmente confeccionar um alerta terapêutico (Apêndice B). Com ele esperamos mobilizar os profissionais da saúde do município de Balneário Camboriú para que juntos possamos elaborar o protocolo municipal para o tratamento de doenças ácido pépticas, no qual o omeprazol seja inserido, almejando o benefício da saúde pública coletiva.



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BAHTIRI, E.; ISLAMI, H.; HOXHA, R.; GASHI, A.; THAÇI, K.; KARAKULAK, Ç.; THAÇI, S.; QORRAJ-BYTYGI, H. Proton pump inhibitor use for 12 months is not associated with changes in serum magnesium levels: a prospective open label comparative study. **The Turkish Journal of Gastroenterology: the Official Journal of Turkish Society of Gastroenterology**, v. 28, n. 2, p. 104-109, 2017.

BALNEÁRIO CAMBORIÚ/ SANTA CATARINA/ BRASIL. **Decreto nº 7842, de 12 de agosto de 2015**. Disponível em: <<https://leismunicipais.com.br/a/sc/b/balneario-camboriu/decreto/2015/785/7842/decreto-n-7842-2015-dispoe-sobre-a-criacao-no-ambito-da-secretaria-de-saude-e-saneamento-da-administracao-publica-do-municipio-de-balneario-camboriu-a-comissao-permanente-de-farmacia-e-terapeutica-cft-e-da-outras-providencias-2015-08-12-versao-original>>. Acesso em: 30/07/2018.

BALNEÁRIO CAMBORIÚ/ SANTA CATARINA/ BRASIL. **Decreto nº 8477, de 13 de fevereiro de 2017**. Disponível em: <<https://leismunicipais.com.br/a/sc/b/balneario-camboriu/decreto/2017/848/8477/decreto-n-8477-2017-destitui-membros-que-compoem-as-comissoes-municipais-que-menciona-no-ambito-desta-administracao-publica-direta-e-indireta-revoga-decretos-e-da-outras-providencias>>. Acesso em: 31/07/2018.

BALNEÁRIO CAMBORIÚ/ SANTA CATARINA/ BRASIL. **Lei nº 1840/99**. Disponível em: <<https://leismunicipais.com.br/a/sc/b/balneario-camboriu/lei-ordinaria/1999/184/1840/lei-ordinaria-n-1840-1999-cria-os-bairros-de-balneario-camboriu-com-as-seguintes-denominacoes-e-confrontacoes-e-da-outras-providencias>>. Acesso em: 14/10/2018.

BRASIL. PORTAL DO MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Sistema Único de Saúde**. Disponível em: <<http://portalms.saude.gov.br/sistema-unico-de-saude>>. Acesso em: 18/09/2018.

BETTANY-SALTIKOV, J. Learning how to undertake a systematic review: part 1. **Nursing Standard**, v. 24, n. 50, p. 47-55, 2010.

BRAGA, M. P.; SILVA, C. de B. da; ADAMS, A. I. H. Inibidores da bomba de prótons: Revisão e análise farmacoeconômica. **Saúde (Santa Maria)**, Ahead of Print, v. 37, n. 2, p. 19-32, 2011.

BRUSSELAERS, N.; ENGSTRAND, L.; LAGERGREN, J.

Maintenance proton pump inhibition therapy and risk of oesophageal cancer. **Cancer Epidemiology**, v. 53, p. 172-177, 2018.

BRUSSELAERS, N.; WAHLIN, K.; ENGSTRAND, L.;

LAGERGREN, J. Maintenance therapy with proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: a nationwide population-based cohort study in Sweden. **BMJ Open**, v. 7, n. 10:e017739, 2017.

BUNDHUN, P. K.; TEELUCK, A. R.; BHURTU, A.; HUANG, W. Is the concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors still associated with increased adverse cardiovascular outcomes following coronary angioplasty?: a systematic review and meta-analysis of recently published studies (2012-2016). **BioMed Central Cardiovascular Disorders**, v. 17, n. 3, p. 1-11, 2017.

CALIXTO, C. P. **Atividade antiulcerogênica do extrato aquoso bruto das folhas da *Arctium lappa* L. (BARDANA)**. Monografia apresentada na Disciplina de Estágio em Farmacologia, como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel em Ciências Biológicas. Trabalho desenvolvido no Departamento de Farmacologia do Setor de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Paraná. UFPR, 2003.

CAMILO, S. M. P.; ALMEIDA, É. C. de S.; MIRANZI, B. A. S.; SILVA, J. C.; NOMEINI, R. S.; ETCHEBEHERE, R. M. Endoscopic and histopathologic gastric changes in chronic users of proton-pump inhibitors. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 52, n. 1, p. 59-64, 2015.

CARES, K.; AL-ANSARI, N.; MACHA, S.; ZOUBI, N.; ZAGHLOUL, H.; THOMAS, R.; LALINSKY, P.; EL-BABA, M. Short article: Risk of small intestinal bacterial overgrowth with chronic use of proton pump inhibitors in children. **European Journal of Gastroenterology and Hepatology**, v. 29, n. 4, p. 396-399, 2017.

CHEUNG, K. S.; CHAN, E. W.; WONG, A. Y. S.; CHEN, L.; WONG, I. C. K.; LEUNG, W. K. Long-term proton pump inhibitors and risk of gastric cancer development after treatment for *Helicobacter pylori*: a population-based study. **Gut**, v. 67, n. 1, p. 28-35, 2018.

CHIEN, L.; HUANG, Y.; SHAO, Y. J.; CHANG, C.; CHUANG, M.; CHIOU, H.; YEN, Y. Proton pump inhibitors and risk of periampullary cancers - A nested case-control study. **International Journal of Cancer**, v. 138, n. 6, p. 1401-1409, 2016.

CHINZON, D.; CHINZON, M.; RUZZI, A. M. Perfil de segurança da

terapia com inibidores de bomba de prótons (IBP). **Clínica e Terapêutica Gastroenterologia**, v. 1, n. 1, p.11-16, 2015.

COUTINHO, E. S. F.; CUNHA, G. M. da. Conceitos básicos de epidemiologia e estatística para a leitura de ensaios clínicos controlados. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 27, n. 2, p. 146-151, 2005.

DAL-PAZ, K.; NAVARRO-RODRIGUEZ, T.; MORAES-FILHO, J. P. Inibidores da bomba prótica. **Revista Brasileira de Medicina**, v. 66, n. 3, p.46-51, 2009.

DEL PIANO, M.; ANDERLONI, A.; BALZARINI, M.; BALLARÈ, M.; CARMAGNOLA, S.; MONTINO, F.; ORSELLO, M.; PAGLIARULO, M.; TARI, R.; SOATTINI, L.; SFORZA, F.; MOGNA, L.; MOGNA, G. The innovative potential of *Lactobacillus rhamnosus* LR06, *Lactobacillus pentosus* LPS01, *Lactobacillus plantarum* LP01, and *Lactobacillus delbrueckii* Subsp. *delbrueckii* LDD01 to restore the "gastric barrier effect" in patients chronically treated with PPI: a pilot study. **Journal of Clinical Gastroenterology**, v. 46, s. 1 (s18-s26), 2012.

DEN ELZEN, W. P. J.; GROENEVELD, Y.; DE RUIJTER, W.; SOUVERIJN, J. H. M.; LE CESSIE, S.; ASSENDELFT, W. J. J.; GUSSEKLOO, J. Long-term use of proton pump inhibitors and vitamin B<sub>12</sub> status in elderly individuals. **Alimentary Pharmacology and Therapeutics**, v. 27, n. 6, p. 491-497, 2008.

EUSEBI, L. H.; RABITTI, S.; ARTESIANI, M. L.; GELLI, D.; MONTAGNANI, M.; ZAGARI, R. M.; BAZZOLI, F. Proton pump inhibitors: risks of long-term use. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**, Epub Ahead of Print (doi: 10.1111/jgh.13737), p. 1-22, 2017.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). **Drug Safety Communication: *Clostridium difficile* associated diarrhea can be associated with stomach acid drugs known as proton pump inhibitors (PPIs)**. 2012a.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). **Drug Safety Communication: Low magnesium levels can be associated with long-term use of Proton Pump Inhibitor drugs (PPIs)**. 2011.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). **Drug Safety Communication: Possible increased risk of fractures of the hip, wrist, and spine with the use of proton pump inhibitors**. 2010.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). **Highlights of Prescribing Information. Prilosec (omeprazole) delayed-release capsules and Prilosec (omeprazole magnesium) for delayed-release oral suspension.** Initial U.S. approval: 1989. 2012b.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). **Information for Healthcare Professionals: Update to the labeling of Clopidogrel Bisulfate (marketed as Plavix) to alert healthcare professionals about a drug interaction with omeprazole (marketed as Prilosec and Prilosec OTC).** 2009

FONTELLES, M. J.; SIMÕES, M. G.; FARIAS, S. H.; FONTELLES, R. G. S. Metodologia da pesquisa científica: diretrizes para a elaboração de um protocolo de pesquisa. **Revista Paraense de Medicina**, v. 23, n. 3, p. 1-8, 2009.

GOVERNO DE SANTA CATARINA. SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE. COMISSÃO INTERGESTORES BIPARTITE.

**Deliberação CIB 501/2013.** Disponível em:

<<http://www.saude.sc.gov.br/index.php/legislacao/deliberacoes-cib/deliberacoes-2013-cib/7659-501-27-11-assistencia-farmaceutica/file>>. Acesso em: 16/01/2019.

HAASTRUP, P.; PAULSEN, M. S.; BEGTRUP, L. M.; HANSEN, J. M.; JARBOL, D. E. Strategies for discontinuation of proton pump inhibitors: a systematic review. **Family Practice**, v. 31, n. 6, p. 625–630, 2014.

HUANG, C.; LAI, R.; MAI, L.; ZHOU, H.; CHEN, H.; GUO, H. Relative risk factors associated with the development of fundic gland polyps. **European Journal of Gastroenterology and Hepatology**, v. 26, n. 11, p. 1217-1221, 2014.

HUANG, J. Q.; HUNT, R. H. pH, healing rate and symptom relief in acid-related diseases. **Yale Journal of Biology and Medicine**, v. 69, n. 2, p. 159-174, 1996.

HUNT, Richard H.; SCARPIGNATO, Carmelo. Potent Acid Suppression with PPIs and P-CABs: What's New? **Current Treatment Options in Gastroenterology**, v. 16, n. 4, p. 570-590, 2018.

HVID-JENSEN, F.; PEDERSEN, L.; FUNCH-JENSEN, P.; DREWES, A. M. Proton pump inhibitor use may not prevent high-grade dysplasia and oesophageal adenocarcinoma in Barrett's oesophagus: a nationwide study of 9883 patients. **Alimentary Pharmacology and Therapeutics**,

v. 39, n. 9, p. 984-991, 2014.

IBGE. **Brasil/ Santa Catarina/ Balneário Camboriú**. Disponível em: <<https://cidades.ibge.gov.br/brasil/sc/balneario-camboriu/panorama>>. Acesso em: 14/10/2018.

ISLAM, M. M.; POLY, T. N.; WALTHER, B. A.; DUBEY, N. K.; ANGGRAINI NINGRUM, D. N.; SHABBIR, S.A.; JACK LI, Y. C. Adverse outcomes of long-term use of proton pump inhibitors: a systematic review and meta-analysis. **European Journal of Gastroenterology & Hepatology**, v. 30, n. 12, p. 1395-1405, 2018.

KAKEHASI, A. M. **Gastrite auto-imune e gastrite associada à infecção pelo *Helicobacter pylori* - estudo histológico e imuno-histoquímico da mucosa gástrica oxíntica e correlação com a densidade mineral óssea**. Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Medicina, área de concentração em Gastroenterologia, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Medicina. UFMG, 2008.

KHALILI, H.; HUANG, E. S.; JACOBSON, B. C.; CAMARGO, C. A. Jr; FESKANICH, D.; CHAN, A. T. Use of proton pump inhibitors and risk of hip fracture in relation to dietary and lifestyle factors: a prospective cohort study. **BMJ**, v. 30, 344:e372, 2012.

KISO, M.; ITO, M.; BODA, T.; KOTACHI, T.; MASUDA, K.; HATA, K.; SASAKI, A.; KAWAMURA, T.; YOSHIHARA, M.; TANAKA, S.; CHAYAMA, K. Endoscopic findings of the gastric mucosa during long-term use of proton pump inhibitor - a multicenter study. **Scandinavian Journal of Gastroenterology**, v. 52, n. 8, p. 828-832, 2017.

KUKULKA, M.; EISENBERG, C.; NUDURUPATI, S. Comparator pH study to evaluate the single- dose pharmacodynamics of dual delayed-release dexlansoprazole 60 mg and delayed-release esomeprazole 40 mg. **Clinical and Experimental Gastroenterology**, v. 4, p. 213-220, 2011.

LAMBERTS, R.; BRUNNER, G.; SOLCIA, E. Effects of very long (up to 10 years) proton pump blockade on human gastric mucosa. **Digestion**, v. 64, n. 4, p. 205-213, 2001.

LÁZARO-PACHECO, I. B.; SERVÍN-CAAMAÑO, A. I.; PÉREZ-HERNÁNDEZ, J. L.; ROJAS-LOUREIRO, G.; SERVÍN-ABAD, L.; HIGUERA-DE LA TIJERA, F. Proton pump inhibitors increase the

overall risk of developing bacterial infections in patients with cirrhosis. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 55, n. 1, p. 28-32, 2018.

LEE, S.; LIN, C.; LIEN, H.; LEE, T.; YEH, H.; CHANG, C. Proton pump inhibitors did not increase risk of pneumonia in patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Journal of Clinical Medicine Research**, v. 7, n. 11, p. 880-883, 2015.

LIMA, A. P. V. de; NETO FILHO, M. dos A. Efeitos em longo prazo de inibidores da bomba de prótons. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research**, v. 5, n. 3, p. 45-49, 2014.

LUNDELL, L.; VIETH, M.; GIBSON, F.; NAGY, P.; KAHRILAS, P. J. Systematic review: the effects of long-term proton pump inhibitor use on serum gastrin levels and gastric histology. **Alimentary Pharmacology and Therapeutics**, v. 42, n. 6, p. 649-663, 2015.

MANZINI, F.; ALENCAR, L. B. O.; SALES, L.; BEZERRA, M. B.; CAMPANHA, P.; MACEDO, R.; MENDES, S. J.; CONTEZINI, S. N. L.; SANTOS, S. C. M.; UEHARA, W. H. de O. **O farmacêutico na assistência farmacêutica do SUS: diretrizes para ação**. Conselho Federal De Farmácia (CFF). 2015.

MARTÍN-ALCOLEA, M.; RODRÍGUEZ-HERNÁNDEZ, I.; ALDEA, M.; ROSAS, I.; JUNCÀ, J.; GRANADA, M. L. Chronic proton pump inhibition therapy in the diagnostic accuracy of serum pepsinogen I and gastrin concentrations to identify pernicious anaemia. **Clinical Biochemistry**, v. 50, n. 9, p. 481-484, 2017.

MENEGASSI, V. de S.; CZECZKO, L. E. A.; CZECZKO, L. S. G.; IOSHII, S. O.; PISANI, J. C.; RAMOS JUNIOR, O. Prevalência de alterações proliferativas gástricas em pacientes com uso crônico de inibidores de bomba de prótons. **ABCD Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva**, v. 23, n. 3, p. 145-149, 2010.

MERCHANT, S. H.; VANDERJAGT, T.; LATHROP, S.; AMIN, M. B. Sporadic duodenal bulb gastrin-cell tumors: association with *Helicobacter pylori* gastritis and long-term use of proton pump inhibitors. **The American Journal of Surgical Pathology**, v. 30, n. 12, p. 1581-1587, 2006.

MERLI, M.; LUCIDI, C.; DI GREGORIO, V.; GIANNELLI, V.; GIUSTO, M.; CECCARELLI, G.; RIGGIO, O.; VENDITTI, M. The chronic use of beta-blockers and proton pump inhibitors may affect the rate of bacterial infections in cirrhosis. **Liver International: Official**

**Journal of the International Association for the Study of the Liver**, v. 35, n. 2, p. 362-369, 2015.

MINDIOLA, A. L.; FERNÁNDEZ, H. M.; ARCINIEGAS, D. R.; REGINO, W. O. Déficit de vitamina B<sub>12</sub> asociado con el consumo de inhibidores de la bomba de protones. **Revista Colombiana de Gastroenterología**, v. 32, n. 3, p. 197-201, 2017.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Nota Técnica Nº 337/2013 (atualizada em 23/11/2015)**.

Disponível em:

<<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2016/janeiro/07/omeprazol--atualizada-em-23-11-2015-.pdf>>. Acesso em: 21/04/2017.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS. DEPARTAMENTO DE ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA E INSUMOS ESTRATÉGICOS. **Formulário Terapêutico Nacional (FTN) 2010 - Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) 2010**. Série B. Textos Básicos de Saúde. 2ª Edição. 2010.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS. DEPARTAMENTO DE ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA E INSUMOS ESTRATÉGICOS. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) 2018**. 2018.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **19th WHO Model List of Essential Medicines (Annex 1)**. 2015.

PREFEITURA DE BALNEÁRIO CAMBORIÚ. **A cidade**. Disponível em: <<https://www.bc.sc.gov.br/a-prefeitura.cfm>>. Acesso em: 14/10/2018.

PREFEITURA DE BALNEÁRIO CAMBORIÚ. **Farmácia Municipal**. Disponível em:

<<https://www.bc.sc.gov.br/conteudo.cfm?caminho=farmacia-municipal>>. Acesso em: 14/10/2018.

PREFEITURA DE BALNEÁRIO CAMBORIÚ. **Relação Municipal De Medicamentos (REMUME) - Componente Básico Da Assistência Farmacêutica (CBAF)**. Revisão 2016.

PREFEITURA DE SÃO PAULO. CENTRO DE INFORMAÇÕES SOBRE MEDICAMENTOS - ÁREA TÉCNICA DE ASSISTÊNCIA

FARMACÊUTICA - COORDENAÇÃO DA ATENÇÃO BÁSICA - SECRETARIA MUNICIPAL DA SAÚDE DE SÃO PAULO. **Alerta terapêutico - Uso racional de omeprazol**. 2009.

RESTREPO, C. H.; BOTELLO, J. J.; LÓPEZ, L. M.; AGUIRRE, J. V.; RESTREPO, C. A. Impacto de los inhibidores de la bomba de protones en los niveles de vitamina B<sub>12</sub> en pacientes con ERC estadio 5 en hemodiálisis. Experiencia de un centro en Manizales, Colombia. **Acta Medica Colombiana**, v. 42, n. 3, p. 172-179, 2017.

ROBINSON, M. Review article: the pharmacodynamics and pharmacokinetics of proton pump inhibitors - overview and clinical implications. **Alimentary Pharmacology and Therapeutics**, v. 20, n. 6, p. 1-10, 2004.

RODRIGUES, S. S.; FONSECA, C. C.; NEVES, M. T. D. das. Células endócrinas do sistema gastroenteropancreático: conceitos, distribuição, secreções, ação e controle. **Arquivos de Ciências Veterinárias e Zootecia da UNIPAR**, v. 8, n. 2, p. 171-180, 2005.

ROZGONY, N. R.; FANG, C.; KUCZMARSKI, M. F.; BOB, H. Vitamin B<sub>12</sub> deficiency is linked with long-term use of proton pump inhibitors in institutionalized older adults: could a cyanocobalamin nasal spray be beneficial? **Journal of Nutrition for the Elderly**, v. 29, n.1, p. 87-99, 2010.

SANDERS, S. W. Pathogenesis and treatment of acid peptic disorders: Comparison of proton pump inhibitors with other antiulcer agents. **Clinical Therapeutics**, v. 18, n. 1, p. 2-34, 1996.

SARZYNSKI, E.; PUTTARAJAPPA, C.; XIE, Y.; GROVER, M.; LAIRD-FICK, H. Association between proton pump inhibitor use and anemia: a retrospective cohort study. **Digestive Diseases and Sciences**, v. 56, n. 8, p. 2349-2353, 2011.

SCHUBERT, M. L. Functional anatomy and physiology of gastric secretion. **Current Opinion in Gastroenterology**, v. 31, n. 6, p. 479-485, 2015.

SCHUBERT, M. L. Gastric acid secretion. **Current Opinion in Gastroenterology**, v. 32, n. 6, p. 452-460, 2016.

SEGURA-MUÑOZ, S. I.; TAKAYANAGUI, Â. M. M.; SANTOS, C. B. dos; SANCHEZ-SWEATMAN, O. Revisão sistemática de literatura e metanálise: noções básicas sobre seu desenho, interpretação e



aplicação na área da saúde. **Anais Eletrônicos - 8º Simpósio Brasileiro de Comunicação em Enfermagem (SIBRACEN)**, 2002.

SEHESTED, T. S. G.; GERDS, T. A.; FOSBOL, E. L.; HANSEN, P. W.; CHARLOT, M. G.; CARLSON, N.; HLATKY, M. A.; TORP-PEDERSEN, C.; GISLASON, G. H. Long-term use of proton pump inhibitors, dose-response relationship, and associated risk of ischemic stroke and myocardial infarction. **Journal of Internal Medicine**, v. 283, n. 3, p. 268-281, 2018.

SERPA, J. A.; RUEDA, A. M.; SOMASUNDERAM, A.; UTAY, N. S.; LEWIS, D.; COUTURIER, J. P.; BREAUX, K. G.; RODRIGUEZ-BARRADAS, M. Long-term use of proton pump inhibitors is associated with increased microbial product translocation, innate immune activation, and reduced immunologic recovery in patients with chronic Human Immunodeficiency Virus-1 infection. **Clinical Infectious Diseases: an Official Publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 65, n. 10, p. 1638-1643, 2017.

SHIKATA, T.; SASAKI, N.; UEDA, M.; KIMURA, T.; ITOHARA, K.; SUGAHARA, M.; FUKUI, M.; MANABE, E.; MASUYAMA, T.; TSUJINO, T. Use of proton pump inhibitors is associated with anemia in cardiovascular outpatients. **Circulation Journal: Official Journal of the Japanese Circulation Society**, v. 79, n. 1, p. 193-200, 2015.

SHIOTANI, A.; KATSUMATA, R.; GOUDA, K.; FUKUSHIMA, S.; NAKATO, R.; MURAO, T.; ISHII, M.; FUJITA, M.; MATSUMOTO, H.; SAKAKIBARA, T. Hypergastrinemia in long-term use of proton pump inhibitors. **Digestion**, v. 97, n. 2, p. 154-162, 2018.

SINGH, M.; DHINDSA, G.; FRIEDLAND, S.; TRIADAFILOPOULOS, G. Long-term use of proton pump inhibitors does not affect the frequency, growth, or histologic characteristics of colon adenomas. **Alimentary Pharmacology and Therapeutics**, v. 26, n. 7, p. 1051-1061, 2007.

TAKAGI, T.; NAITO, Y.; INOUE, R.; KASHIWAGI, S.; UCHIYAMA, K.; MIZUSHIMA, K.; TSUCHIYA, S.; OKAYAMA, T.; DOHI, O.; YOSHIDA, N.; KAMADA, K.; ISHIKAWA, T.; HANDA, O.; KONISHI, H.; OKUDA, K.; TSUJIMOTO, Y.; OHNOGI, H.; ITOH, Y. The influence of long-term use of proton pump inhibitors on the gut microbiota: an age-sex-matched case-control study. **Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition**, v. 62, n. 1, p. 100-105, 2018.

TAKAHARI, K.; HARUMA, K.; OHTANI, H.; KIYOTO, S.; WATANABE, A.; KAMADA, T.; MANABE, N.; HATANO, Y. Proton pump inhibitor induction of gastric cobblestone-like lesions in the stomach. **Internal Medicine**, v. 56, n. 20, p. 2699-2703, 2017.

TAKEDA, Y.; DOYAMA, H.; TSUJI, K.; YAMADA, S.; TAKEMURA, K. Does long-term use of proton pump inhibitors cause hypomagnesaemia in Japanese outpatients? **BMJ Open Gastroenterology**, v. 1, 1:e000003, 2014.

TALLEY, N. J. Risks of proton-pump inhibitors: what every doctor should know. **Medical Journal of Australia**, v. 190, n. 3, p. 109-110, 2009.

TARGOWNIK, L. E.; LIX, L. M.; METGE, C. J.; PRIOR, H. J.; LEUNG, S.; LESLIE, W. D. Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis-related fractures. **CMAJ: Canadian Medical Association Journal**, v. 179, n. 4, p. 319-326, 2008.

UEMURA, N.; OKAMOTO, S.; YAMAMOTO, S.; MATSUMURA, N.; YAMAGUCHI, S.; MASHIBA, H.; SASAKI, N.; TANIYAMA, K. Changes in *Helicobacter pylori*-induced gastritis in the antrum and corpus during long-term acid-suppressive treatment in Japan. **Alimentary Pharmacology and Therapeutics**, v. 14, n. 10, p. 1345-1352, 2000.

VALUCK, R. J.; RUSCIN, J. M. A case-control study on adverse effects: H<sub>2</sub> blocker or proton pump inhibitor use and risk of vitamin B<sub>12</sub> deficiency in older adults. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 57, n. 4, p. 422-428, 2004.

## APÊNDICE



## APÊNDICE A - TABELAS SUPLEMENTARES DOS ESTUDOS RELEVANTES DA REVISÃO SISTEMÁTICA

Tabela Suplementar 1 - Dados do estudo 'Proton pump inhibitors increase the overall risk of developing bacterial infections in patients with cirrhosis.'

AUTORES	PAÍS/ANO/ TIPO DE ESTUDO	DESFECHO	TIPO DE IBPs/ DURAÇÃO DE USO DE IBPs	N/ IDADE MÉDIA±DP/ SEXO	CRITÉRIOS PARA A INCLUSÃO E A EXCLUSÃO DOS PACIENTES	RESULTADOS
LÁZARO-PACHECO <i>et al.</i>	México/ 2018/ Retrospectivo (Coorte)	Infecções bacterianas, virais e fúngicas	Não específica/ Sem uso de IBPs e uso de IBPs ≥1 ano por pelo menos 3 vezes/semana (uso crônico)	113/ 62,6±10,6 anos em usuários crônicos e 61,7±11,3 anos não usuários/ 59,1% de mulheres e 40,9% de homens em usuários crônicos e 56,5% de mulheres e 43,5% de homens em não usuários	<u>Inclusão:</u> pacientes com cirrose e com história de uso crônico de IBPs (≥1 ano de uso), por pelo menos 3 vezes/semana com dose mínima de 20mg/dia (usuários crônicos) e pacientes com cirrose não expostos aos IBPs (não usuários). <u>Exclusão:</u> pacientes com carcinoma hepatocelular, diabetes ou DRC, pacientes com ingestão ativa de álcool durante o período de acompanhamento e pacientes infectados com o HIV.  [Período de seguimento: durante 3 anos, tendo como ponto inicial a data do diagnóstico de cirrose para não usuários e usuários. Para usuários, também foi considerada a data em que cada paciente iniciou o uso de IBPs.]	<u>RR ajustada (1) de infecções bacterianas, virais e fúngicas entre usuários crônicos de IBPs comparados aos não usuários de IBPs:</u> 3,6 (IC95%: 1,1-12,3; P=0,04). [Valores de P≤0,05 foram considerados estatisticamente significativos]

Fonte: O autor.

(1) Ajuste para as seguintes covariáveis: Cirrose descompensada, ascite, história de sangramento por varizes.

Abreviações: DP = Desvio Padrão; DRC = Doença Renal Crônica; HIV = Vírus da Imunodeficiência Humana, do inglês 'Human Immunodeficiency Virus'; IBPs = Inibidores da Bomba de Prótons; IC95% = Intervalo de Confiança 95%; RR = Razão de Risco.

Tabela Suplementar 2 - Dados do estudo 'The influence of long-term use of proton pump inhibitors on the gut microbiota: an age-sex-matched case-control study.'

AUTORES	PAÍS/ANO/ TIPO DE ESTUDO	DESFECHO	TIPO DE IBPs/DURAÇÃO DE USO DE IBPs	N/ IDADE MEDIANA (IIQ)/ SEXO	CRITÉRIOS PARA A INCLUSÃO E A EXCLUSÃO DOS PACIENTES	RESULTADOS
TAKAGI <i>et al.</i>	Japão/ 2018/ Prospectivo (Caso- controle)	Alternância da microbiota intestinal	Esomeprazol, Lansoprazol, Rabeprazol, Omeprazol/ Sem uso de IBPs por pelo menos 5 anos e uso de IBPs ≥1 ano (uso prolongado)	72/ 74 (48-85) anos em usuários e não usuários de IBPs/ 38,9% de mulheres e 61,1% de homens em usuários e não usuários de IBPs	<u>Inclusão:</u> pacientes recrutados entre 11/2016 e 04/2017, sendo 36 pacientes com administração de IBPs por ≥1 ano antes da inclusão no estudo (usuários de IBPs) correspondidos por idade e sexo com 36 pacientes que não tinham recebido IBPs nos 5 anos anteriores à inclusão no estudo (não usuários de IBPs).	<u>Diferenças na estrutura da microbiota intestinal comparando usuários com não usuários de IBPs:</u> diferença na diversidade β ou composição da estrutura global (P<0,02 e P<0,01) e diminuição na diversidade α ou diversidade da microbiota intestinal, ou seja, diminuição nas espécies observadas (P=0,097), no índice Chao 1 (estimativa de riqueza de unidade taxonômica operacional) (P=0,085) e no índice de Shannon (estimativa de equidade de unidade taxonômica operacional) (P=0,443). <u>Diferenças quanto ao filo comparando usuários com não usuários de IBPs:</u> diminuição na abundância do filo Firmicutes (P=0,102) e do Bacteroidetes (P=0,269), aumento na abundância do filo Proteobacteria (P=0,077) e do Actinobacteria (P=0,087). <u>Diferenças quanto ao gênero comparando usuários com não usuários de IBPs:</u> diminuição na abundância de 8 gêneros [ <i>Faecalibacterium</i> (P<0,01), <i>SMB53</i> (P<0,01), <i>Turicibacter</i> (P<0,05), <i>Slackia</i> (P<0,01), <i>DeFluviitalea</i> (P<0,05), <i>Dehalobacteriaceae</i> não classificada (P<0,05) e <i>Oribacterium</i> (P<0,05)] e um aumento na abundância de 5 gêneros [ <i>Streptococcus</i> (P<0,01), <i>Ruminococcus</i> ( <i>Lachnospiraceae</i> ) (P<0,05), <i>Megasphaera</i> (P<0,05), <i>Actinomyces</i> (P<0,05) e <i>Granulicatella</i> (P<0,05)]. <u>Diferenças potenciais na função da microbiota intestinal comparando usuários com não usuários de IBPs:</u> aumento na proporção de genes responsáveis pela apoptose (P=0,0041), pela sinalização de fosfatidilinositol (P=0,00474), pelos canais iônicos (P=0,00578), pelo metabolismo de selenocomposto (P=0,00924), pelo metabolismo lipídico de éter (P=0,010), pela sinalização do receptor tipo RIG-I (P=0,012), pela quimiotaxia bacteriana (P=0,019), pelas proteínas de motilidade bacterianas (P=0,027), pelo metabolismo de ácido lipóico (P=0,029) e pelo sistema ubiquitina (P=0,044). [Valores de P<0,05 foram considerados estatisticamente significativos]

Fonte: O autor.

Abreviações: IBPs = Inibidores da Bomba de Prótons; IIQ = Intervalo Interquartil.

Tabela Suplementar 3 - Dados do estudo 'Short article: Risk of small intestinal bacterial overgrowth with chronic use of proton pump inhibitors in children.'

AUTORES	PAÍS/ANO/ TIPO DE ESTUDO	DESFECHO	TIPO DE IBPs/DURAÇÃO DE USO DE IBPs	N/ IDADE MÉDIA±DP/ SEXO	CRITÉRIOS PARA A INCLUSÃO E A EXCLUSÃO DOS PACIENTES	RESULTADOS
CARES <i>et al.</i>	EUA/ 2017/ Prospectivo (Coorte)	Frequência de supercrescimento bacteriano do intestino delgado (SBID) em crianças	Omeprazol, Lansoprazol, Pantoprazol, Esomeprazol/ Sem uso de IBPs e uso de IBPs ≥6 meses (uso crônico)	83/ 10,88±3,63 anos em usuários e 10,74±4,11 anos em controles/ 51,8% de mulheres e 48,2% de homens em usuários e 40,7% de mulheres e 59,3% de homens em controles	<u>Inclusão:</u> pacientes ≥3 anos e ≤17 anos, recrutados de 09/2013 a 02/2015. Foram introduzidos indivíduos que estavam, no momento da inclusão, tomando um IBP por ≥6 meses (usuários). Candidatos sem uso prévio de IBPs também foram recrutados (controles).  <u>Exclusão:</u> pacientes sob quaisquer condições de risco de supercrescimento bacteriano como: distúrbios anatômicos (estenose intestinal, síndrome do intestino curto ou ressecções da válvula ileocecal), motilidade intestinal alterada (doenças do intestino delgado, distúrbios neurológicos ou dos tecidos conjuntivos) e pacientes que receberam antibióticos, laxantes ou probióticos dentro de 4 semanas do teste.	<u>Incidência de SBID:</u> 7,2% no total de pacientes, 8,9% no grupo de usuários e 3,7% no grupo controle ( $P=0,359$ ). <u>RA de SBID em usuários de IBPs comparados aos controles:</u> 5,2%, com um RRel de 2,4 (IC95%: 0,29-19,60). [ $P=0,359$ não foi considerado estatisticamente significativo]

Fonte: O autor.

Abreviações: DP = Desvio Padrão; EUA = Estados Unidos da América; IBPs = Inibidores da Bomba de Prótons; IC95% = Intervalo de Confiança 95%; RA = Risco Atribuível; RRel = Risco Relativo; SBID = Supercrescimento Bacteriano do Intestino Delgado.

Tabela Suplementar 4 - Dados do estudo 'Long-term use of proton pump inhibitors is associated with increased microbial product translocation, innate immune activation, and reduced immunologic recovery in patients with chronic Human Immunodeficiency Virus-1 infection.'

AUTORES	PAÍS/ANO/ TIPO DE ESTUDO	DESFECHO	TIPO DE IBPs/ DURAÇÃO DE USO DE IBPs	N/ IDADE MÉDIA±DP/ SEXO	CRITÉRIOS PARA A INCLUSÃO E A EXCLUSÃO DOS PACIENTES	RESULTADOS
SERPA <i>et al.</i>	EUA/ 2017/ Transversal	Aumento do supercrescimento microbiano, ativação imunológica e consequente recuperação imunológica prejudicada	Não específica/ Sem uso de nenhum redutor de ácido gástrico incluindo IBPs, ARH2s ou antiácidos e uso prolongado de IBPs (preenchimento de ≥6 suprimentos de 30 dias nos 12 meses anteriores à inclusão)	77/ 59,6±9,4 anos em usuários e 54,3±10,2 anos em não usuários/ 0% de mulheres e 100% de homens em usuários	<u>Inclusão:</u> pacientes ≥18 anos com HIV-1 (teste ELISA confirmado por Western Blot), que receberam terapia antiretroviral por ≥18 meses e com supressão virológica induzida pela terapia antiretroviral por ≥12 meses antes da inclusão, foram recrutados entre 10/2011 e 12/2013. Usuários: pacientes que estavam em uso prolongado de IBPs, ou seja, preenchimento de ≥6 suprimentos de 30 dias nos 12 meses anteriores à inclusão; Não usuários: aqueles que não receberam nenhum redutor de ácido gástrico (IBPs, ARH2s ou antiácidos); Grupo referência: 20 pacientes não infectados pelo HIV recrutados para fins de comparação de ensaios.  <u>Exclusão:</u> pacientes com cirrose hepática, doença inflamatória intestinal, câncer do TGI, cirurgia no intestino delgado ou cólon nos 2 anos anteriores à inclusão no estudo ou que estavam tomando atazanavir ou nelfinavir não potenciados (devido a potenciais interações com IBPs) e pacientes que receberam algum antibiótico nas últimas 4 semanas antes da inclusão no estudo, além de profilaxia de rotina para pneumonia por <i>Pneumocystis jirovecii</i> ou para o complexo <i>Mycobacterium avium</i> .	<u>Contagem de células T CD4<sup>+</sup>:</u> em usuários de IBPs, o valor médio no momento da 1ª prescrição de IBPs foi de 554 células/mm <sup>3</sup> e a mudança média desde a 1ª prescrição até a inclusão no estudo (média de 3,7 anos de uso de IBPs e de 36 suprimentos mensais de IBPs) foi de -13 células/mm <sup>3</sup> (não significativo, $P$ não declarado); a mudança média considerando o ano anterior à inclusão no estudo foi de -18 células/mm <sup>3</sup> em usuários de IBPs e +54 células/mm <sup>3</sup> em não usuários de IBPs ( $P=0,03$ ). <u>sCD14 (mcg/mL) [valores para usuários e não usuários]:</u> 2,15±0,46 e 1,50±0,25 ( $P<0,01$ ); após ajuste para 2 conjuntos de covariáveis: $P<0,01$ (2) e $P<0,01$ (3). <u>LPS (mcg/mL) [valores para usuários e não usuários]:</u> 25,67±13,67 e 20,67±12,42 ( $P=0,06$ ). <u>LBP (mcg/mL) [valores para usuários e não usuários]:</u> 21,78±7,74 e 18,28±3,77 ( $P=0,02$ ). <u>I-FABP (mcg/mL) [valores para usuários e não usuários de IBPs]:</u> 581,51±608,54 e 1.393,93±2.281,70 ( $P=0,05$ ). <u>Frequência de ativação de células T CD8<sup>+</sup>CD38<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup> (células T CD8<sup>+</sup> ativadas) (%) [valores para usuários e não usuários de IBPs]:</u> 11,63±6,51 e 12,34±6,52 ( $P=0,66$ ). <u>Grupo referência:</u> 1,11±0,20 mcg/mL; 19,10±10,41 mcg/mL; 14,32±8,98 mcg/mL; 378,30±232,10 mcg/mL e 7,21±5,70% (sCD14, LPS, LBP, I-FABP e frequência de ativação de células T CD8 <sup>+</sup> CD38 <sup>+</sup> HLA-DR <sup>+</sup> , respectivamente). [Valores de $P<0,01$ , =0,02, =0,03, =0,05 foram considerados estatisticamente significativos; valores de $P=0,06$ , =0,66 não foram considerados estatisticamente significativos]

Fonte: O autor.

(2) Ajuste para as seguintes covariáveis: Idade, hipertensão e uso de estatinas.

(3) Ajuste para as seguintes covariáveis: Idade, raça, DRC e doença arterial coronariana.

Abreviações: ARH2s = Antagonistas dos Receptores H2 da Histamina; DP = Desvio Padrão; DRC = Doença Renal Crônica; EUA = Estados Unidos da América; HIV = Vírus da Imunodeficiência Humana, do inglês 'Human Immunodeficiency Virus'; IBPs = Inibidores da Bomba de Prótons; I-FABP = Proteína de Ligação aos Ácidos Graxos Intestinais, do inglês 'Intestinal Fatty Acid Binding Protein'; LBP = Proteína de Ligação ao LPS, do inglês 'LPS Binding Protein'; LPS = Lipopolissacarídeo; sCD14 = CD14 solúvel, do inglês 'soluble CD14'; TGI = Trato Gastrointestinal.

Tabela Suplementar 5 - Dados do estudo 'Proton pump inhibitors did not increase risk of pneumonia in patients with chronic obstructive pulmonary disease.'

AUTORES	PAÍS/ANO/ TIPO DE ESTUDO	DESFECHO	TIPO DE IBPs/ DURAÇÃO DE USO DE IBPs	N/ IDADE MÉDIA±DP/ SEXO	CRITÉRIOS PARA A INCLUSÃO E A EXCLUSÃO DOS PACIENTES	RESULTADOS
LEE <i>et al.</i>	China/ 2015/ Retrospectivo (Caso- controle de base populacional)	Pneumonia	Omeprazol, Esomeprazol, Lansoprazol, Pantoprazol, Rabeprazol/ Sem uso de IBPs e uso de IBPs <30 dias (uso por curto prazo), 30-90 dias e >90 dias (uso por longo prazo)	10.131/ 71,1±13,9 anos em casos e 68,3±12,6 anos em controles/ 32,6% de mulheres e 67,4% de homens em casos e controles	<u>Inclusão:</u> pacientes >30 anos com DPOC recrutados entre 2000 e 2005. Casos: pacientes com diagnóstico de pneumonia, sendo 6,3% de usuários de IBPs; Controles: pacientes sem diagnóstico de pneumonia pareados por idade e sexo com os casos (2 controles para cada caso), sendo 6,5% de usuários de IBPs.	<u>RC ajustada (4) (IC95%) de pneumonia:</u> - Total de pacientes: não usuários de IBPs= 1,00 (referência) e usuários de IBPs= 0,96 (0,83-1,10); - Subgrupos segundo faixa etária: usuários de IBPs <70 anos= 1,04 (0,83-1,10) e usuários de IBPs ≥70 anos= 0,96 (0,81-1,15); - Subgrupos segundo o tempo de uso de IBPs: <30 dias= 1,12 (0,53-2,34), 30-90 dias= 0,86 (0,72-1,03) e >90 dias= 0,97 (0,81-1,15) (associações não significativas, <i>P</i> não declarados). [Valores de <i>P</i> <0,05 foram considerados estatisticamente significativos]

Fonte: O autor.

(4) Ajuste para as seguintes covariáveis: Idade, sexo, uso de glicocorticoides, doença arterial coronariana, hipertensão, diabetes mellitus, insuficiência cardíaca e DRC.

Abreviações: DP = Desvio Padrão; DPOC = Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; DRC = Doença Renal Crônica; IBPs = Inibidores da Bomba de Prótons; IC95% = Intervalo de Confiança 95%; RC = Razão de Chances.

Tabela Suplementar 6 - Dados do estudo 'The chronic use of beta-blockers and proton pump inhibitors may affect the rate of bacterial infections in cirrhosis.'

AUTORES	PAÍS/ANO/ TIPO DE ESTUDO	DESFECHO	TIPO DE IBPs/ DURAÇÃO DE USO DE IBPs	N/ IDADE MÉDIA±DP/ SEXO	CRITÉRIOS PARA A INCLUSÃO E A EXCLUSÃO DOS PACIENTES	RESULTADOS
MERLI <i>et al.</i>	Itália/ 2015/ Transversal	Infecções bacterianas	Omeprazol, Lansoprazol, Pantoprazol, Esomeprazol/ Sem uso de IBPs e uso de IBPs >4 semanas (uso crônico)	400/ 63,1±13,3 anos em usuários de IBPs e 60,2±13,3 anos em não usuários de IBPs/ 29,4% de mulheres e 70,6% de homens em usuários de IBPs e 30,5% de mulheres e 69,5% de homens em não usuários de IBPs	<u>Inclusão:</u> todos os pacientes cirróticos admitidos no hospital envolvido no estudo entre 10/2008 e 01/2013. Grupos: pacientes com infecção e pacientes sem infecção; também: usuários de IBPs (>4 semanas de uso) e não usuários de IBPs. <u>Exclusão:</u> pacientes com infecção concomitante pelo HIV, pacientes usando altas doses de corticosteroides e terapia imunossupressora, pacientes com carcinoma hepatocelular fora dos critérios de Milão e antibioticoterapia sistêmica nas 4 semanas anteriores à inclusão no estudo.	<u>Frequência de uso crônico de IBPs [no grupo de pacientes com versus (vs.) sem infecção]:</u> 76% vs. 63% ( <i>P</i> =0,008). <u>Fator de risco independente para o desenvolvimento de infecções bacterianas:</u> RC de infecções bacterianas quanto ao uso crônico de IBPs: 2,0 (IC95%: 1,2-3,2; <i>P</i> =0,008). <u>Frequência de infecção (grupos de usuários vs. não usuários de IBPs):</u> pelo menos um episódio de infecção: 39% vs. 26% ( <i>P</i> <0,001); mais de um episódio de infecção: 12% vs. 6% (não significativo, <i>P</i> não declarado); sepse: 20,5% vs. 14,5% (não significativo, <i>P</i> não declarado). <u>Agentes patogênicos das infecções:</u> nas 78 infecções documentadas microbiologicamente, os agentes patogênicos da flora intestinal típica ( <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Enterococcus</i> e <i>Streptococcus bovis</i> . Nos pacientes que estavam fazendo profilaxia crônica com quinolonas, <i>Staphylococcus</i> spp. também foram considerados.) foram isolados com maior frequência (~92%) em usuários de IBPs ( <i>P</i> <0,001). [Valores de <i>P</i> <0,05 foram considerados estatisticamente significativos]

Fonte: O autor.

Abreviações: DP = Desvio Padrão; HIV = Vírus da Imunodeficiência Humana, do inglês 'Human Immunodeficiency Virus'; IBPs = Inibidores da Bomba de Prótons; IC95% = Intervalo de Confiança 95%; RC = Razão de Chances.

Tabela Suplementar 7 - Dados do estudo 'The innovative potential of *Lactobacillus rhamnosus* LR06, *Lactobacillus pentosus* LPS01, *Lactobacillus plantarum* LP01, and *Lactobacillus delbrueckii* Subsp. *delbrueckii* LDD01 to restore the "gastric barrier effect" in patients chronically treated with PPI: a pilot study.'

AUTORES	PAÍS/ANO/ TIPO DE ESTUDO	DESFECHO	TIPO DE IBPs/ DURAÇÃO DE USO DE IBPs	N/ INTERVALO DE IDADE/ SEXO	CRITÉRIOS PARA A INCLUSÃO E A EXCLUSÃO DOS PACIENTES	RESULTADOS
DEL PIANO <i>et al.</i>	Itália/ 2012/ Retrospectivo (Caso-controle)	Supercrescimento bacteriano do trato gastrointestinal (TGI) superior	Não específica/ Sem uso de IBPs e uso de IBPs de 3-12 meses (uso por curto prazo) e >12 meses (uso por longo prazo)	40/ De 19 a 67 anos em usuários de IBPs e de 22 a 64 anos em não usuários de IBPs/ 43,3% de mulheres e 56,7% de homens em usuários de IBPs e 60% de mulheres e 40% de homens em não usuários de IBPs	<u>Inclusão:</u> pacientes entre 18 e 70 anos recrutados entre 02 e 03/2011, usando IBPs por $\geq 3$ ou $\geq 12$ meses consecutivos, com nenhum outro problema de saúde conhecido no momento da inclusão e nenhuma condição médica que requeresse tratamento com antibióticos. Grupos A e B (a): usuários por longo prazo (>12 meses de IBPs); Grupo C: usuários por curto prazo (3-12 meses de IBPs); Grupo D: pacientes que não estavam usando IBPs (proporção 1:1:1:1). <u>Exclusão:</u> pacientes com <30 anos de idade, pacientes grávidas ou que estavam amamentando, pacientes com doenças degenerativas crônicas severas, déficits cognitivos graves, cirurgia abdominal prévia, diverticulite, estados de imunodeficiência, doenças intestinais orgânicas concomitantes e em tratamento com antibióticos.	<u>Células bacterianas totais:</u> - suco gástrico ( $\log_{10}$ células/mL): grupos A= 8,50±0,28; B= 8,60±0,17; C= 5,47±0,30; D= 2,48±0,21 ( $P=0,4441$ entre A e B; $P=0,0012$ entre A e C; $P=0,0011$ entre A e D; $P=0,0910$ entre C e D); - escovado duodenal ( $\log_{10}$ células/g): grupos A= 8,37±0,28; B= 8,32±0,33; C= 5,80±0,33; D= 2,60±0,20 ( $P=0,8204$ entre A e B; $P=0,0139$ entre A e C; $P=0,0137$ entre A e D; $P=0,0739$ entre C e D). <u>Grupos Microbianos Específicos em Amostras Fecais (<math>\log_{10}</math> células/g):</u> - <i>Enterococcus</i> spp.: grupos A= 7,68±0,17; B= 7,80±0,25; C= 7,38±0,27; D= 6,39±0,17 ( $P=0,5185$ entre A e B; $P=0,1062$ entre A e C; $P=0,0021$ entre A e D; $P=0,0479$ entre C e D); - Coliformes totais: grupos A= 9,59±0,17; B= 9,55±0,16; C= 9,39±0,27; D= 8,75±0,14 ( $P=0,8019$ entre A e B; $P=0,2946$ entre A e C; $P=0,0147$ entre A e D; $P=0,0338$ entre C e D); - <i>Escherichia coli</i> ( <i>E. coli</i> ): grupos A= 9,52±0,17; B= 9,44±0,18; C= 9,33±0,28; D= 8,72±0,14 ( $P=0,6818$ entre A e B; $P=0,3550$ entre A e C; $P=0,0227$ entre A e D; $P=0,0444$ entre C e D); - Leveduras: grupos A= 6,07±0,17; B= 5,95±0,14; C= 5,30±0,26; D= 2,22±0,19 ( $P=0,5733$ entre A e B; $P=0,0486$ entre A e C; $P=0,0223$ entre A e D; $P=0,0051$ entre C e D); - Fungos: grupos A= 5,60±0,14; B= 5,64±0,14; C= 4,83±0,24; D= 1,90±0,17 ( $P=0,8106$ entre A e B; $P=0,0078$ entre A e C; $P=0,0027$ entre A e D; $P=0,0187$ entre C e D). <u>Porcentagem de coliformes totais consistindo de <i>E. coli</i>:</u> grupos A= 83,87%; B= 77,43%; C= 86,51% e D= 92,63%. [Valores de $P \leq 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos]

Fonte: O autor.

(a) Os usuários de IBPs por longo prazo foram separados em dois grupos, A e B, porque esse estudo avaliou, também, o efeito do uso de cepas probióticas. O grupo A foi considerado como controle nessa avaliação, ou seja, não recebeu o tratamento probiótico, e o grupo B foi o grupo teste.

Abreviações: *E. coli* = *Escherichia coli*; IBPs = Inibidores da Bomba de Prótons; TGI = Trato Gastrointestinal.



Tabela Suplementar 8 - Dados do estudo 'Maintenance proton pump inhibition therapy and risk of oesophageal cancer.'

AUTORES	PAÍS/ANO/ TIPO DE ESTUDO	DESFECHO	TIPO DE IBPs/ DURAÇÃO DE USO DE IBPs	N/ FAIXA ETÁRIA/ SEXO	CRITÉRIOS PARA A INCLUSÃO E A EXCLUSÃO DOS PACIENTES	RESULTADOS
BRUSSELAERS <i>et al.</i>	Suécia/ 2018/ Retrospectivo (Coorte de base populacional)	Adenocarcinoma esofágico (ACE)	Não especificado/ Uso de IBPs <1,0 ano (sendo ≥6 meses = uso de manutenção), 1,0-2,9 anos, 3,0-4,9 anos e ≥5 anos durante o período do estudo (duração de uso estimada com base na soma das DDDs por embalagem prescrita antes de qualquer diagnóstico de câncer)	796.492/ 11,2% = <40 anos, 13,0% = 40-49 anos, 19,5% = 50-59 anos, 22,3% = 60-69 anos, 34,0% = ≥70 anos/ 58,5% de mulheres e 41,5% de homens	<p><u>Inclusão:</u> pacientes ≥18 anos, sem histórico de qualquer câncer e com uso de manutenção de IBPs (definido como uma DDD cumulativa por ≥180 dias durante o período do estudo), foram recrutados entre 01/07/2005 e 31/12/2012. Nesses pacientes, foi examinado o risco de ACE em comparação com o restante da população de mesmo sexo, idade e período do calendário. Por razões de comparação, o risco de CECE também foi avaliado. Também foram feitas comparações entre as indicações de uso de IBPs com risco aumentado de ACE: DRGE e distúrbios relacionados ao refluxo gastroesofágico (esôfago de Barrett e síndrome de Zollinger-Ellison); risco neutro de ACE: úlceras pépticas, gastroduodenite e dispepsia; risco diminuído de ACE: <i>H. pylori</i> (infecção ou erradicação) e uso de manutenção de aspirina ou outros AINEs. Por razões de comparação, o uso de manutenção de ARH2s também foi avaliado.</p> <p><u>Exclusão:</u> pacientes com uso de manutenção de IBPs e ARH2s, simultaneamente, durante o período do estudo.</p> <p>[Período de seguimento: média de 4,4±2,4 anos, calculado a partir da data de dispensação da 1ª prescrição de IBPs dentro do período de estudo até a morte, diagnóstico de qualquer câncer ou 31/12/2012, o que ocorreu primeiro.]</p>	<p><b>Usuários de IBPs</b></p> <p>- ACE: dos 0,13% de cânceres esofágicos diagnosticados, 0,08% eram ACE. <u>RIP (IC95%) geral de ACE:</u> 3,93 (3,63-4,24) em ambos os sexos combinados, 4,22 (3,87-4,58) nos homens e 2,89 (2,36-3,50) nas mulheres. <u>RIP (IC95%) de ACE nos grupos etários:</u> 28,19 (7,95-72,18) para &lt;40 anos, 9,83 (6,36-14,52) para 40-49 anos, 6,28 (5,10-7,65) para 50-59 anos, 4,59 (4,00-5,24) para 60-69 anos e 3,05 (2,72-3,41) para ≥70 anos. <u>RIP (IC95%) de ACE após exclusão de pacientes com ACE diagnosticado dentro de 1 ano após a inclusão no estudo:</u> 1,83 (1,63-2,05). <u>RIP (IC95%) de ACE quanto à indicação de uso de IBPs:</u> 6,92 (6,20-7,71), 1,89 (1,36-2,54) e 2,07 (1,73-2,46) para indicações com risco aumentado, neutro e diminuído de ACE, respectivamente. Para uso de manutenção de aspirina e de outros AINEs sem qualquer outra indicação, as RIPs (IC95%) foram 2,06 (1,60-2,60) e 2,74 (1,96-3,71), respectivamente. Para uso de manutenção de aspirina + DRGE e uso de manutenção de outros AINEs + DRGE, as RIPs (IC95%) foram de 5,41 (4,50-6,47) e 3,69 (2,67-4,97), respectivamente. <u>RIP (IC95%) de ACE quanto à duração de uso de IBPs:</u> 13,76 (12,46-15,15), 2,24 (1,84-2,71), 2,22 (1,70-2,83) e 1,11 (0,86-1,41) para &lt;1,0, 1,0-2,9, 3,0-4,9 e ≥5 anos de uso, respectivamente.</p> <p>- CECE: dos 0,13% de cânceres esofágicos diagnosticados, 0,04% eram CECE.</p> <p><u>RIP (IC95%) geral de CECE:</u> 2,77 (2,49-3,07) em ambos os sexos combinados, 3,16 (2,76-3,60) nos homens e 2,30 (1,92-2,72) nas mulheres. <u>RIP (IC95%) de CECE nos grupos etários:</u> 12,50 (1,40-45,13) para &lt;40 anos, 9,66 (5,14-16,53) para 40-49 anos, 4,94 (3,69-6,48) para 50-59 anos, 3,19 (2,66-3,78) para 60-69 anos e 2,09 (1,78-2,45) para ≥70 anos. <u>RIP (IC95%) de CECE quanto à indicação de uso de IBPs:</u> 3,13 (2,58-3,76), 1,99 (1,38-2,78) e 1,88 (1,52-2,30) para indicações com risco aumentado, neutro e diminuído de ACE, respectivamente. Para uso de manutenção de aspirina e de outros AINEs sem qualquer outra indicação, as RIPs (IC95%) foram 2,17 (1,63-2,84) e 1,27 (0,74-2,03), respectivamente. Para uso de manutenção de aspirina + DRGE e uso de manutenção de outros AINEs + DRGE, as RIPs (IC95%) foram de 2,08 (1,44-2,90) e 1,98 (1,19-3,10), respectivamente. <u>RIP (IC95%) de CECE quanto à duração de uso de IBPs:</u> 10,96 (9,65-12,40), 1,56 (1,18-2,03), 0,88 (0,53-1,37) e 0,54 (0,35-0,79) para &lt;1,0, 1,0-2,9, 3,0-4,9 e ≥5 anos de uso, respectivamente.</p> <p>- RA: 36,8% dos pacientes diagnosticados com câncer de esôfago na população total durante o período do estudo foram expostos ao uso de manutenção de IBPs. Considerando uma RIP de 1,53 e uma prevalência de uso de manutenção de IBPs na população total de 10,7%, a FA dos cânceres de esôfago ao uso de IBPs foi de 34,6% entre usuários de manutenção de IBPs e de 5,4% na população total (FAP).</p> <p><b>Usuários de ARH2s</b></p> <p>- ACE: <u>RIP (IC95%) geral de ACE:</u> 0,39 (0,04-1,40)</p> <p>- CECE: <u>RIP (IC95%) geral de CECE:</u> 0,50 (0,06-1,88)</p>

Fonte: O autor.

Abreviações: ACE = Adenocarcinoma Esofágico; AINEs = Antiinflamatórios Não Esteroidais; ARH2s = Antagonistas dos Receptores H2 da Histamina; CECE = Carcinoma Espinocelular Esofágico; DDD = Dose Diária Definida; DRGE = Doença do Refluxo Gastroesofágico; FA = Fração Atribuível; FAP = Fração Atribuível na População; *H. pylori* = *Helicobacter pylori*; IBPs = Inibidores da Bomba de Prótons; IC95% = Intervalo de Confiança 95%; RA = Risco Atribuível; RIP = Razão de Incidência Padronizada.

Tabela Suplementar 9 - Dados do estudo 'Hypergastrinemia in long-term use of proton pump inhibitors.'

AUTORES	PAÍS/ANO/ TIPO DE ESTUDO	DESFECHO	TIPO DE IBPs/ DURAÇÃO DE USO DE IBPs	N/ IDADE MÉDIA±DP/ SEXO	CRITÉRIOS PARA A INCLUSÃO E A EXCLUSÃO DOS PACIENTES	RESULTADOS
SHIOTANI <i>et al.</i>	Japão/ 2018/ Transversal	Níveis séricos de gastrina na infecção por <i>H. pylori</i> , na atrofia do corpo gástrico e no polimorfismo do gene da CIP 2C19	Lansoprazol, Esomeprazol, Rabeprazol/ Sem uso de IBPs e com uso de IBPs por longo prazo (estimado ser >6 meses em função do uso por >6 meses de baixas doses de aspirina)	382/ 71,6±8,8 anos em usuários de IBPs, 70,6±7,8 anos em usuários de ARH2s e 71,0±8,9 anos em controles/ 28,1% de mulheres e 71,9% de homens em usuários de IBPs, 40% de mulheres e 60% de homens em usuários de ARH2s e 19,4% de mulheres e 80,6% de homens em controles	<b>Inclusão:</b> pacientes ambulatoriais que tomavam 100 mg de aspirina para DCVs por >6 meses (para incluir usuários de IBPs por longo prazo com atrofia gástrica, porque os pacientes usam continuamente aspirina, frequentemente, combinada com um IBP para prevenir úlceras pépticas) e que foram submetidos à EDA para o rastreamento de úlcera ou câncer, independentemente dos sintomas gastrointestinais. Período de inclusão: entre 01/2007 e 04/2015. Usuários de IBPs: pacientes em uso de IBPs; Não usuários de IBPs: pacientes que não usavam IBPs, divididos em: Usuários de ARH2s: pacientes em uso de ARH2s e Controles: pacientes que não usavam IBPs ou ARH2s. <b>Exclusão:</b> pacientes com CG, outras lesões malignas, insuficiência renal ou hepática ou história de gastrectomia.	<b>Níveis séricos medianos de gastrina (pg/mL):</b> - quanto ao uso de IBPs: 113 em não usuários e 234 em usuários de IBPs ( $P<0,001$ ), não houve diferença significativa entre os 3 tipos de IBPs ( $P$ não declarados); os níveis séricos medianos de gastrina não foram significativamente correlacionados com a duração de uso de IBPs, permanecendo estáveis mesmo após o uso mais prolongado (até 6 anos) ( $P$ não declarados); - quanto ao polimorfismo do gene da CIP 2C19: 228 nos metabolizadores extensos de IBPs, 215 nos intermediários e 314 nos fracos (não houve diferença significativa entre os 3 grupos, $P$ não declarados); - quanto à infecção por <i>H. pylori</i> : no total dos pacientes= 185 em pacientes positivos para <i>H. pylori</i> , 174 em pacientes negativos ( $P=0,442$ ) e 149 em pacientes com erradicação de <i>H. pylori</i> (sem diferença significativa com grupo infectado, $P$ não declarado); a diferença também não foi significativa nos não usuários de IBPs (níveis medianos de gastrina e $P$ não declarados); - quanto a atrofia do corpo gástrico pela classificação de Kimura-Takemoto (b): nos não usuários de IBPs, os níveis séricos medianos de gastrina (valores não declarados, mas considerados mais elevados para O-1, O-2, O-3, conforme gráfico do artigo) foram associados à atrofia do corpo gástrico com $P=0,003$ para diferença entre C-1 e O-1, O-2, O-3 e $P=0,001$ para diferença entre C-2, C-3 e O-1, O-2, O-3, mas não foram associados com os graus de atrofia nos usuários de IBPs (níveis medianos de gastrina e $P$ não declarados); - quanto a classificação ABC (c): os níveis séricos medianos de gastrina (valores não declarados) foram maiores no grupo D, seguidos dos grupos C, B e A, na ordem decrescente no subgrupo de não usuários de IBPs ( $P=0,008$ entre A e C e $P=0,01$ entre B e C) mas não nos usuários de IBPs (níveis séricos medianos de gastrina e $P$ não declarados). <b>Fator de risco independente:</b> RC associada à hipergastrinemia (>150 pg/mL) quanto ao uso de IBPs= 5,30 (IC95%: 3,32-8,47; $P<0,001$ ). [Valores de $P<0,05$ foram considerados estatisticamente significativos]

Fonte: O autor.

(b) **Classificação de Kimura-Takemoto:** Método de classificação dos graus de atrofia gástrica. Tipos fechado (C, do inglês 'closed': C-1, C-2, C-3) e aberto (O, do inglês 'open': O-1, O-2, O-3). C-1 = atrofia ausente; C-2 e C-3 = atrofia de grau leve; O-1, O-2 e O-3 = atrofia de grau severo.

(c) **Classificação ABC:** É baseada em anticorpos IgG anti *H. pylori* no soro e nos níveis séricos de PG I e II. Grupo A: *H. pylori* (-) e PG (-); grupo B: *H. pylori* (+) e PG (-); grupo C: *H. pylori* (+) e PG (+); grupo D: *H. pylori* (-) e PG (+). O risco de CG é mais alto e a atrofia do corpo gástrico é mais severa no grupo D, seguida pelos grupos C, B e A, na ordem decrescente.

Abreviações: ARH2s = Antagonistas dos Receptores H2 da Histamina; CG = Câncer Gástrico; CIP = Citocromo P; DCVs = Doenças Cardiovasculares; DP = Desvio Padrão; EDA = Endoscopia Digestiva Alta; *H. pylori* = *Helicobacter pylori*; IBPs = Inibidores da Bomba de Prótons; IC95% = Intervalo de Confiança 95%; PG = Pepsinogênio; RC = Razão de Chances.

Tabela Suplementar 10 - Dados do estudo 'Long-term proton pump inhibitors and risk of gastric cancer development after treatment for *Helicobacter pylori*: a population-based study.'

AUTORES	PAÍS/ANO/ TIPO DE ESTUDO	DESFECHO	TIPO DE IBPs/ DURAÇÃO DE USO DE IBPs	N/ IDADE MEDIANA (IIQ)/ SEXO	CRITÉRIOS PARA A INCLUSÃO E A EXCLUSÃO DOS PACIENTES	RESULTADOS
CHEUNG <i>et al</i>	China/ 2018/ Retrospectivo (Coorte de base populacional)	Desenvolvimento de câncer gástrico (CG)	Não específica/ Sem uso de IBPs e uso de IBPs $\geq 1$ ano, $\geq 2$ anos e $\geq 3$ anos (todos considerados 'uso prolongado')	Coorte com terapia de erradicação de <i>H. pylori</i> (no momento do início da terapia): 63.397/ 64,1 (53,6-75,3) anos para usuários de IBPs e 54,3 (45,7-64,7) anos para não usuários de IBPs/ 49,8% de mulheres e 50,2% de homens em usuários de IBPs e 53,7% de mulheres e 46,3% de homens em não usuários de IBPs	<p><u>Inclusão:</u> pacientes <math>\geq 18</math> anos para os quais foi prescrito um tratamento triplo baseado em claritromicina por, no mínimo, 7 dias (7-14 dias) para infecção por <i>H. pylori</i> entre 01/01/2003 e 31/12/2012. A exposição primária de interesse foi a subsequente prescrição de IBPs após o recebimento da terapia de erradicação de <i>H. pylori</i>. Usuários: pacientes em uso de IBPs (pelo menos, uso semanal); Não usuários: pacientes que não estavam usando IBPs (uso menos frequente que semanal). Para comparação, uma coorte de usuários de IBPs (definido de forma semelhante, pelo menos, uso semanal) que não receberam terapia de erradicação de <i>H. pylori</i> e que preencheram os mesmos critérios para a inclusão e a exclusão (abaixo relacionados) que a coorte de erradicação de <i>H. pylori</i> foi incluída. Os pacientes foram pareados por idade (<math>\pm 5</math> anos), sexo, duração de seguimento (<math>\pm 2</math> anos) e frequência de uso de IBPs (<math>\pm 0,3</math>), numa relação 1:4 (coorte com terapia de erradicação de <i>H. pylori</i>: coorte sem terapia de erradicação de <i>H. pylori</i>). Ainda, para testar potenciais confusões, um grupo de usuários de ARH2s foi usado como controle negativo.</p> <p><u>Exclusão:</u> pacientes com prescrições de IBPs ou ARH2s nos 6 meses anteriores ao diagnóstico de CG, pacientes com UG diagnosticada no momento ou a qualquer momento após receber a terapia de erradicação de <i>H. pylori</i>, pacientes que desenvolveram CG no 1º ano após a terapia de erradicação de <i>H. pylori</i>, pacientes com história de CG, gastrectomia prévia ou aqueles que falharam à terapia de erradicação de <i>H. pylori</i> e pacientes com diagnóstico de linfoma gástrico.</p> <p>[Período de seguimento: a partir da data da 1ª prescrição da terapia de erradicação de <i>H. pylori</i> (ou seja, data do índice) até a data do diagnóstico de CG, morte ou fim do estudo em 31/12/2015.]</p>	<p><b>Coorte com terapia de erradicação de <i>H. pylori</i></b> <u>Incidência total de CG:</u> 0,24% indivíduos desenvolveram CG após a terapia de erradicação de <i>H. pylori</i>, entre eles, 20,3% estavam na cárdia, 62,1% em regiões não-cárdia e 17,6% não tiveram os locais especificados. A histologia de 7,8% dos casos de CG foi recuperada: todos foram identificados como adenocarcinoma, todos foram negativos para <i>H. pylori</i> no momento do diagnóstico e tinham gastrite crônica subjacente e 41,7% apresentavam metaplasia intestinal. A taxa média total de incidência de CG foi de 3,2 por 10.000 pessoas/ano.</p> <p><u>Incidência de CG entre usuários de IBPs:</u> 5,2% dos pacientes utilizaram IBPs (média de 2,7 anos de uso), desses, 0,58% desenvolveram CG. A taxa média de incidência de CG foi de 8,1 por 10.000 pessoas/ano.</p> <p><u>RelR ajustada (5) (IC95%) de CG quanto ao uso de IBPs (usuários comparados com não usuários):</u> 2,19 (1,31-3,66; <math>P=0,003</math>). Após estratificação pelo local do tumor, RelR ajustada (5) (IC95%) para risco de CG não-cárdia: 2,56 (1,46-4,49; <math>P=0,001</math>) e CG cárdia: 1,24 (0,35-4,34; <math>P=0,736</math>).</p> <p><u>RelR ajustada (5) (IC95%) de CG quanto a frequência de uso de IBPs (comparação com uso &lt;semanal):</u> uso semanal a &lt;diário= 2,08 (1,29-3,61; <math>P=0,002</math>) e uso diário= 3,23 (0,98-10,60; <math>P=0,054</math>).</p> <p><u>RelR ajustada (5) (IC95%) de CG estratificada quanto a duração de uso de IBPs (comparação com uso &lt;semanal):</u> uso semanal a &lt;diário= 1,28 (0,64-2,52; <math>P=0,490</math>), 0,71 (0,25-2,01; <math>P=0,521</math>) e 0,27 (0,04-2,03; <math>P=0,205</math>) para uso <math>\geq 1</math> ano, <math>\geq 2</math> anos e <math>\geq 3</math> anos, respectivamente; uso diário= 3,07 (0,92-10,29; <math>P=0,068</math>), 3,34 (0,98-11,39; <math>P=0,054</math>) e 4,22 (1,23-14,49; <math>P=0,022</math>) para uso <math>\geq 1</math> ano, <math>\geq 2</math> anos e <math>\geq 3</math> anos, respectivamente.</p> <p><u>RelR (IC95%) de CG quanto ao uso de ARH2s (usuários comparados com não usuários):</u> 0,95 (0,67 a 1,33). [RelR (IC95%) correspondente para usuários de IBPs vs. não usuários de IBPs: 2,80 (1,73-4,52).]</p> <p><b>Coorte sem terapia de erradicação de <i>H. pylori</i></b> A incidência de CG foi de 0,04% nos usuários de IBPs sem terapia prévia de erradicação de <i>H. pylori</i>, com uma taxa média de incidência de CG de 1,0 casos por 10.000 pessoas/ano. A razão das taxas de incidência entre as duas coortes de usuários de IBPs (sem terapia de erradicação de <i>H. pylori</i>/com terapia de erradicação de <i>H. pylori</i>) foi de 0,12 (IC95%: 0,05-0,26).</p> <p>[Valores de <math>P &lt; 0,05</math> foram considerados estatisticamente significativos]</p>

Fonte: O autor.

(5) Ajuste para as seguintes covariáveis: Idade ao receber terapia de erradicação de *H. pylori*, sexo, tabagismo, consumo de álcool, UG e UD, diabetes mellitus, hipertensão, dislipidemia, obesidade, doença cardíaca isquêmica, fibrilação atrial, insuficiência cardíaca congestiva, AVE, insuficiência renal crônica, cirrose e uso de estatina, metformina, aspirina e outros AINEs, inibidores da COX-2, clopidogrel e ARH2s.

Abreviações: AINEs = Antiinflamatórios Não Esteroidais; ARH2s = Antagonistas dos Receptores H2 da Histamina; AVE = Acidente Vascular Encefálico; CG = Câncer Gástrico; COX = Ciclooxigenase; *H. pylori* = *Helicobacter pylori*; IBPs = Inibidores da Bomba de Prótons; IC95% = Intervalo de Confiança 95%; IIQ = Intervalo Interquartil; RelR = Relação de Risco; UD = Úlcera Duodenal; UG = Úlcera Gástrica.

Tabela Suplementar 11 - Dados do estudo 'Maintenance therapy with proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: a nationwide population-based cohort study in Sweden.'

AUTORES	PAÍS/ANO/ TIPO DE ESTUDO	DESFECHO	TIPO DE IBPs/ DURAÇÃO DE USO DE IBPs	N/ FAIXA ETÁRIA/ SEXO	CRITÉRIOS PARA A INCLUSÃO E A EXCLUSÃO DOS PACIENTES	RESULTADOS
BRUSSELAERS <i>et al.</i>	Suécia/ 2017/ Retrospectivo (Coorte de base populacional)	Câncer gástrico (CG) tipos cárdia e não-cárdia	Não especificado/ Uso de IBPs <1,0 ano (≥6 meses = uso de manutenção), 1,0-2,9 anos, 3,0-4,9 anos e ≥5 anos durante o período do estudo (duração de uso estimada com base na soma das DDDs por embalagem prescrita antes de qualquer diagnóstico de câncer)	797.067 usuários de IBPs, 20.210 usuários de ARH2s e 25.726 usuários de IBPs+ARH2s/ 11,2% = <40 anos, 13,1% = 40-49 anos, 19,6% = 50-59 anos, 22,3% = 60-69 anos e 33,9% = ≥70 anos em usuários de IBPs, 9,3% = <40 anos, 12,2% = 40-49 anos, 19,7% = 50-59 anos, 22,6% = 60-69 anos e 36,3% = ≥70 anos em usuários de ARH2s e 7,1% = <40 anos, 12,7% = 40-49 anos, 22,9% = 50-59 anos, 24,7% = 60-69 anos e 32,7% = ≥70 anos em usuários de IBPs+ARH2s/ 58,5% de mulheres e 41,5% de homens em usuários de IBPs, 60% de mulheres e 40% de homens em usuários de ARH2s e 62% de mulheres e 38% de homens em usuários de IBPs+ARH2s	<b>Inclusão:</b> pacientes ≥18 anos com uso de manutenção (definido como uma DDD cumulativa por ≥180 dias durante o período do estudo) de IBPs ou ARH2s foram recrutados entre 01/07/2005 e 31/12/2012. Essa coorte foi comparada com o restante da população de mesmo sexo, idade e período do calendário. Usuários de IBPs: ≥180 dias com IBPs e <180 dias com ARH2s; Usuários de ARH2s: ≥180 dias com ARH2s e <180 dias com IBPs; Usuários de IBPs+ARH2s: ≥180 dias com IBPs e ≥180 dias com ARH2s. Foram feitas comparações entre as indicações de uso de IBPs com risco aumentado de CG: infecção por <i>H. pylori</i> e úlcera péptica; risco neutro de CG: DRGE; risco diminuído de CG: uso de manutenção de aspirina e outros AINEs. <b>Exclusão:</b> histórico de qualquer câncer anterior à inclusão no estudo.	<b>Usuários de IBPs</b> - CG: 0,28% desenvolveram CG. <b>RIP (IC95%) geral de CG:</b> 3,38 (3,25-3,53) em ambos os sexos combinados, 3,65 (3,45-3,85) em homens e 3,07 (2,87-3,28) em mulheres. <b>RIP (IC95%) de CG após a exclusão de pacientes com CG diagnosticado dentro de 1 ano após a inclusão no estudo:</b> 1,61 (1,51-1,71). <b>RIP (IC95%) de CG nos grupos etários:</b> 22,76 (15,94-31,52), 7,36 (5,95-9,01), 5,63 (5,01-6,30), 3,85 (3,54-4,18) e 2,76 (2,61-2,92) para <40, 40-49, 50-59, 60-69 e ≥70 anos, respectivamente. <b>RIP (IC95%) de CG quanto à duração de uso de IBPs:</b> 12,82 (12,19-13,47), 2,19 (1,98-2,42), 1,10 (0,91-1,31) e 0,61 (0,52-0,72) para <1,0, 1,0-2,9, 3,0-4,9 e ≥5 anos de uso, respectivamente. <b>RIP (IC95%) de CG quanto às indicações de uso de IBPs:</b> 3,04 (2,80-3,31), 8,75 (8,12-9,41), 3,68 (3,31-4,09), 3,07 (2,58-3,63), 9,76 (8,87-10,71), 2,91 (2,78-3,05), 1,93 (1,70-2,18) e 1,41 (1,14-1,73) para DRGE, úlcera péptica, gastroduodenite, dispepsia, <i>H. pylori</i> positivo (infecção ou erradicação), <i>H. pylori</i> negativo, uso de manutenção aspirina sem qualquer outra indicação e uso de manutenção de outros AINEs sem qualquer outra indicação, respectivamente. - <b>CG tipo não-cárdia:</b> dos 0,28% que CG diagnosticados, 0,21% eram do tipo não-cárdia. <b>RIP (IC95%) geral de CG tipo não-cárdia:</b> 3,33 (3,17-3,50) em ambos os sexos combinados, 3,56 (3,33-3,81) em homens e 3,11 (2,99-3,34) em mulheres. <b>RIP (IC95%) de CG tipo não-cárdia quanto aos grupos etários:</b> 21,88 (14,65-31,43), 7,30 (5,69-9,23), 5,69 (4,94-6,51), 3,81 (3,44-4,21) e 2,76 (2,59-2,94) para <40, 40-49, 50-59, 60-69 e ≥70 anos, respectivamente. <b>RIP (IC95%) de CG tipo não-cárdia quanto às indicações de uso de IBPs:</b> 2,78 (2,51-3,07), 10,45 (9,66-11,28), 3,99 (3,55-4,48), 3,07 (2,50-3,72), 11,67 (10,53-12,87), 2,73 (2,58-2,88), 1,68 (1,43-1,95) e 1,14 (0,86-1,48) para DRGE, úlcera péptica, gastroduodenite, dispepsia, <i>H. pylori</i> positivo (infecção ou erradicação), <i>H. pylori</i> negativo, uso de manutenção aspirina sem qualquer outra indicação e uso de manutenção de outros AINEs sem qualquer outra indicação, respectivamente. - <b>CG tipo cárdia:</b> dos 0,28% que CG diagnosticados, 0,07% eram do tipo cárdia. <b>RIP (IC95%) geral de CG tipo cárdia:</b> 3,55 (3,27-3,86) em ambos os sexos combinados, 3,84 (3,48-4,21) em homens e 2,84 (2,38-3,38) em mulheres. <b>RIP (IC95%) de CG tipo cárdia quanto aos grupos etários:</b> 27,33 (10,95-56,30), 7,54 (4,83-11,22), 5,50 (4,44-6,72), 3,94 (3,40-4,54) e 2,77 (2,44-3,14) para <40, 40-49, 50-59, 60-69 e ≥70 anos, respectivamente. <b>RIP (IC95%) de CG tipo cárdia quanto às indicações de uso de IBPs:</b> 3,84 (3,29-4,45), 3,51 (2,74-4,43), 2,71 (2,09-3,47), 3,10 (2,13-4,35), 4,19 (3,09-5,55), 3,50 (3,21-3,82), 2,73 (2,18-3,37) e 2,29 (1,60-3,17) para DRGE, úlcera péptica, gastroduodenite, dispepsia, <i>H. pylori</i> positivo (infecção ou erradicação), <i>H. pylori</i> negativo, uso de manutenção aspirina sem qualquer outra indicação e uso de manutenção de outros AINEs sem qualquer outra indicação, respectivamente.
				[Período de seguimento: média de 4,9, 5,7 e 6,4 anos em usuários de IBPs, ARH2s e IBPs+ARH2s, respectivamente, e foi calculado a partir da data de dispensação da 1ª prescrição de IBPs ou ARH2s dentro do período do estudo até a morte, diagnóstico de qualquer câncer ou 31/12/2012, o que ocorreu primeiro.]		

- *CG tipo adenocarcinoma*: dos 0,28% que CG diagnosticados, 0,24% eram do tipo adenocarcinoma. RIP (IC95%) geral de CG tipo adenocarcinoma: 3,38 (3,23-3,53) em ambos os sexos combinados, 3,66 (3,45-3,88) em homens e 3,02 (2,82-3,25) em mulheres. RIP (IC95%) de CG tipo adenocarcinoma quanto aos grupos etários: 25,30 (16,67-36,80), 7,76 (6,11-9,71), 5,82 (5,14-6,57) 3,81 (3,49-4,16) e 2,77 (2,61-2,94) para <40, 40-49, 50-59, 60-69 e ≥70 anos, respectivamente.

- *RA*: 38,1% dos pacientes diagnosticados com CG na população total foram expostos ao uso de manutenção de IBPs. Com base na RIP global de 3,38 e na prevalência de uso de manutenção de IBPs na população total de 10,7%, a FA dos CG ao uso de IBPs foi de 70,4% entre usuários de IBPs e de 20,3% na população total (FAP).

**Usuários de ARH2s ou usuários de IBPs+ARH2s** - *CG*: 0,06% dos usuários de ARH2s e 0,24% dos usuários de IBPs+ARH2s desenvolveram CG. RIP (IC95%) geral de CG: 0,57 (0,29-0,99) para usuários de ARH2s e 2,09 (1,61-2,69) para usuários de IBPs+ARH2s.

Fonte: O autor.

Abreviações: AINEs = Antiinflamatórios Não Esteroidais; ARH2s = Antagonistas dos Receptores H2 da Histamina; CG = Câncer Gástrico; DDD = Dose Diária Definida; DRGE = Doença do Refluxo Gastroesofágico; FA = Fração Atribuível; FAP = Fração Atribuível na População; *H. pylori* = *Helicobacter pylori*; IBPs = Inibidores da Bomba de Prótons; IC95% = Intervalo de Confiança 95%; RA = Risco Atribuível; RIP = Razão de Incidência Padronizada.

Tabela Suplementar 12 - Dados do estudo 'Endoscopic findings of the gastric mucosa during long-term use of proton pump inhibitor - a multicenter study.'

AUTORES	PAÍS/ANO/ TIPO DE ESTUDO	DESFECHO	TIPO DE IBPs/ DURAÇÃO DE USO DE IBPs	N/ IDADE MÉDIA±DP/ SEXO	CRITÉRIOS PARA A INCLUSÃO E A EXCLUSÃO DOS PACIENTES	RESULTADOS
KISO <i>et al.</i>	Japão/ 2017/ Transversal	Características endoscópicas da mucosa gástrica	Omeprazol, Lansoprazol, Rabeprazol, Esomeprazol, Vonoprazan/ Sem uso de IBPs e uso de IBPs >8 semanas (uso por longo prazo)	1.007/ 63,7±12,1 anos em usuários de IBPs e 52,3±12,6 anos em controles/ 32,9% de mulheres e 67,1% de homens em usuários de IBPs e 47,3% de mulheres e 52,7% de homens em controles	<u>Inclusão</u> : pacientes >20 anos que fizeram triagem para CG entre 05 e 12/2015. Todos os participantes foram submetidos à endoscopia gastroduodenal superior. Usuários de IBPs: >8 semanas de uso de IBPs imediatamente antes da endoscopia gastroduodenal superior; Controles: não usuários de IBPs. <u>Exclusão</u> : pacientes com história de cirurgia gástrica e pacientes com gastrite atrófica grave diagnosticados com gastrite autoimune ou AP.	<u>Status de <i>H. pylori</i></u> : não infectados= 58,7% dos controles e 45,7% dos usuários de IBPs, infectados/com infecção passada= 41,3% dos controles e 54,3% dos usuários de IBPs ( $P<0,05$ ). <u>Prevalência de gastrite atrófica endoscópica do corpo gástrico</u> : ausente ou grau leve= 62,1% em controles e 47,1% em usuários de IBPs, graus moderada a grave= 37,9% em controles e de 52,9% em usuários IBPs ( $P<0,05$ ). <u>MLBE ou lesões de Haruma-Kawaguchi</u> : presente em 3,3% dos controles e em 14,3% dos usuários de IBPs ( $P<0,01$ ). <u>MSP</u> : presente em 1,1% dos controles e em 17,1% dos usuários de IBPs ( $P<0,01$ ). <u>PHs</u> : presente em 1,4% dos controles e em 4,3% dos usuários de IBPs ( $P=0,06$ ). <u>PGFs</u> : presente em 23,3% dos controles e em 25,7% dos usuários de IBPs (não significativo, $P$ não declarado). <u>Manchas pretas</u> : presente em 3,2% dos controles e em 5,7% dos usuários de IBPs (não significativo, $P$ não declarado). <u>Fator de risco independente</u> : RC de MLBE quanto ao uso de IBPs= 3,83 (IC95%: 1,67-8,27; $P<0,01$ ) e RC de MSP quanto ao uso de IBPs= 13,72 (IC95%: 5,49-35,28; $P<0,01$ ). [Valores de $P<0,05$ foram considerados estatisticamente significativos]

Fonte: O autor.

Abreviações: AP = Anemia Perniciosa; CG = Câncer Gástrico; DP = Desvio Padrão; *H. pylori* = *Helicobacter pylori*; IBPs = Inibidores da Bomba de Prótons; IC95% = Intervalo de Confiança 95%; MLBE = Múltiplas Lesões Brancas Elevadas; MSP = Mucosa Semelhante a Paralelepípedo; PGFs = Pólipos das Glândulas Fúndicas; PHs = Pólipos Hiperplásicos; RC = Razão de Chances.

Tabela Suplementar 13 - Dados do estudo 'Proton pump inhibitor induction of gastric cobblestone-like lesions in the stomach.'

AUTORES	PAÍS/ANO/ TIPO DE ESTUDO	DESFECHO	TIPO DE IBPs/ DURAÇÃO DE USO DE IBPs	N/ IDADE*/ SEXO	CRITÉRIOS PARA A INCLUSÃO E A EXCLUSÃO DOS PACIENTES	RESULTADOS
TAKAHARI <i>et al.</i>	Japão/ 2017/ Retrospectivo (Coorte)	Lesões gástricas semelhantes a paralelepípedo (LGSP)	Não específica/ Uso de IBPs <1 ano (sendo >6 meses), 1-3 anos, 3-6 anos, 6-9 anos e >9 anos (todos considerados 'uso por longo prazo')	171/ 75,0 (38-96) anos no grupo LGSP e 76,2 (34- 96) anos no grupo não LGSP/ 45% de mulheres e 55% de homens no grupo LGSP e 52,2% de mulheres e 47,8% de homens no grupo não LGSP  *Não está explícito que é idade mediana (IIQ)	<u>Inclusão</u> : pacientes que foram submetidos à endoscopia gastrointestinal alta entre 01/01/2015 e 31/03/2016 e que tomaram IBPs >6 meses. Grupo LGSP: com LGSP; Grupo não LGSP: sem LGSP. <u>Exclusão</u> : pacientes com gastrectomia prévia, monitorização insuficiente do corpo gástrico, gastrostomia endoscópica percutânea.	<u>Incidência de LGSP</u> : 35,1% apresentaram LGSP e 64,9% não. <u>Presença e grau de gastrite atrófica (grupo LGSP vs. grupo não LGSP)</u> : 55,0% vs. 34,2% ( $P=0,0097$ ) de pacientes sem gastrite atrófica, 20% vs. 23,4% ( $P=0,70$ ) de pacientes com gastrite atrófica do tipo fechada e 25% vs. 42,3% ( $P=0,030$ ) de pacientes com gastrite atrófica do tipo aberta. <u>LEBP</u> : presente em 23,3% do grupo LGSP e 3,6% do grupo não LGSP ( $P=0,00012$ ). <u>Manchas pretas</u> : presente em 25,0% do grupo LGSP e 13,5% do grupo não LGSP ( $P=0,09$ ). <u>PGFs</u> : não houve diferença significativa nas porcentagens de pacientes com PGFs entre os grupos com e sem LGSP (porcentagens e $P$ não declarados). <u>Biópsias</u> : - 24 pacientes do grupo com LGSP: 75,0% foram positivos para hiperplasia de células parietais, 79,2% para dilatação cística da glândula fúndica e 29,2% para vacuolização citoplasmática; - 18 pacientes do grupo não LGSP: 11,1% apresentaram hiperplasia de células parietais e dilatação cística da glândula fúndica. <u>Concentração de gastrina sérica</u> : - 9 pacientes do grupo LGSP: variação de 110 pg/mL a >3.000 pg/mL; - 5 pacientes do grupo não LGSP: variação de 350 pg/mL a 2.100 pg/mL. <u>Duração de uso de IBPs</u> : em 16,4% dos pacientes não foi possível determinar precisamente a duração do uso. Para os demais, os IBPs foram usados por <1, 1-3, 3-6, 6-9 e >9 anos por 12,5%, 27,1%, 33,3%, 14,6% e 12,5%, respectivamente, dos pacientes do grupo LGSP e 7,4%, 34,7%, 32,6%, 12,6% e 12,6%, respectivamente, dos pacientes do grupo não LGSP.  [Valores de $P<0,05$ foram considerados estatisticamente significativos]

Fonte: O autor.

Abreviações: IBPs = Inibidores da Bomba de Prótons; IIQ = Intervalo Interquartil; LGSP = Lesões Gástricas Semelhantes a Paralelepípedo; LEBP = Lesões Elevadas Brancas e Planas; PGFs = Pólipos das Glândulas Fúndicas.

Tabela Suplementar 14 - Dados do estudo 'Proton pump inhibitors and risk of periampullary cancers - A nested case-control study.'

AUTORES	PAÍS/ANO/ TIPO DE ESTUDO	DESFECHO	TIPO DE IBPs/ DURAÇÃO DE USO DE IBPs	N/ IDADE MÉDIA±DP/ SEXO	CRITÉRIOS PARA A INCLUSÃO E A EXCLUSÃO DOS PACIENTES	RESULTADOS
CHIEN <i>et al.</i>	China/ 2016/ Retrospectivo (Caso-controle aninhado de base populacional)	Cânceres periampulares (CPAs)	Rabeprazol, Pantoprazol, Lansoprazol, Esomeprazol, Omeprazol/ Sem uso de IBPs e uso de <28, 28-90, 91- 180 e >180 DDD cumulativa de IBPs	7.681 casos e 76.762 controles/ 69,5±11,6 anos em casos e controles/ 41,9% de mulheres e 58,1% de homens em casos e controles	<u>Inclusão:</u> pacientes ≥40 anos que foram continuamente inscritos desde 2000 no banco de dados utilizado no estudo (período de recrutamento: 2000-2010), sem diagnóstico de qualquer CPA antes de 2002 e sem nenhuma prescrição de IBPs entre 2000 e 2001. Os pacientes foram rastreados para qualquer ocorrência de CPA (casos) e, em caso afirmativo, morte até 12/2012. A data do diagnóstico de CPA foi tratada como a data de índice. Para cada caso, até 10 indivíduos sem diagnóstico prévio ou existente de câncer (controles) foram selecionados da coorte de estudo e pareados de acordo com a idade (±1 ano), sexo e período de acompanhamento de exposição aos IBPs. Todos os controles receberam uma data de pseudo índice (referida como data de índice) correspondente à data de índice de seus casos correspondentes. O tempo de uso de IBPs foi estimado segundo a DDD cumulativa. Usuários (longo prazo): pacientes que receberam 28-90, 91-180 ou >180 DDD cumulativa de IBPs; Não usuários: pacientes que não tiveram exposição aos IBPs ou aqueles expostos à <28 DDD cumulativa de IBPs. <u>Exclusão:</u> pacientes diagnosticados com CPA dentro de 1 ano após a inclusão no estudo.	<u>Exposição aos IBPs:</u> 7,0% dos casos e 5,8% dos controles foram expostos aos IBPs por ≥28 DDD cumulativa. <u>RC ajustada (6) (IC95%) de CPA quanto ao uso de IBPs:</u> 1,35 (1,16-1,57; $P<0,001$ ) para usuários dos casos em relação aos controles pareados. <u>RC ajustada (6) (IC95%) de CPA nos subgrupos de uso de IBPs:</u> 1,00, 1,33 (1,01-1,73), 1,48 (1,22-1,79) e 1,26 (1,04-1,52) ( $P$ para tendência= 0,001) para uso de 0-27 (referência), 28-90, 91-180 e >180 DDD cumulativa de IBPs nos casos, respectivamente, em relação aos controles pareados. <u>RC ajustada (6) (IC95%) de CPA quanto à terapia de erradicação de <i>H. pylori</i>:</u> 1,33 (1,11-1,60; $P=0,003$ ) para usuários de IBPs dos casos sem terapia de erradicação de <i>H. pylori</i> em relação aos controles pareados e 1,14 (0,80-1,64; $P=0,469$ ) para usuários de IBPs dos casos com terapia de erradicação de <i>H. pylori</i> em relação aos controles pareados. <u>RC ajustada (6) (IC95%) de CPA quanto ao uso de IBPs em uma nova coorte sem exposição aos IBPs por 3 anos antes da data de inclusão no estudo:</u> 1,27 (1,09-1,48; $P=0,003$ ) para usuários nos casos em relação aos controles pareados. <u>RC ajustada (6) (IC95%) de câncer de pulmão quanto ao uso de IBPs:</u> 1,03 (0,97-1,09; $P=0,360$ ) para usuários dos casos em relação aos controles pareados. [Valores de $P<0,05$ foram considerados estatisticamente significativos]

Fonte: O autor.

(6) Ajuste para as seguintes covariáveis: Cisto do colédoco, colangite, colelitíase, colecistite, cirrose, doença hepática alcoólica e gordurosa não alcoólica, vírus da hepatite B e da hepatite C, diabetes, pancreatite crônica, doença inflamatória intestinal, úlcera péptica, DRGE, DCV, uso de ARH2s, aspirina e outros AINEs, estatinas, metformina, insulinas e outros antidiabéticos e terapia de erradicação de *H. pylori*.

Abreviações: AINEs = Antiinflamatórios Não Esteroidais; ARH2s = Antagonistas dos Receptores H2 da Histamina; CPAs = Cânceres Periampulares; DCV = Doença Cardiovascular; DDD = Dose Diária Definida; DRGE = Doença do Refluxo Gastroesofágico; *H. pylori* = *Helicobacter pylori*; IBPs = Inibidores da Bomba de Prótons; IC95% = Intervalo de Confiança 95%; RC = Razão de Chances.

Tabela Suplementar 15 - Dados do estudo 'Endoscopic and histopathologic gastric changes in chronic users of proton-pump inhibitors.'

AUTORES	PAÍS/ANO/ TIPO DE ESTUDO	DESFECHO	TIPO DE IBPs/ DURAÇÃO DE USO DE IBPs	N/ IDADE*/ SEXO	CRITÉRIOS PARA A INCLUSÃO E A EXCLUSÃO DOS PACIENTES	RESULTADOS
CAMILO <i>et al.</i>	Brasil/ 2015/ Prospectivo (Caso- Controle)	Alterações endoscópicas e histopatológicas gástricas	Omeprazol, Pantoprazol/ Sem uso de IBPs e uso de IBPs >6 meses (uso crônico) [Entre os usuários crônicos de IBPs, 88,9% utilizaram IBPs >12 meses e 97,5% usaram omeprazol.]	105/ 55,9 (23-79) anos em usuários crônicos de IBPs e 45,9 (17-72) anos em controles/ 83,9% de mulheres e 16,1% de homens em usuários crônicos de IBPs e 70,8% de mulheres e 29,2% de homens em controles  *Não está explícito que é idade mediana (IIQ)	<u>Inclusão:</u> pacientes submetidos à EDA entre 05/2012 e 06/2013. Usuários crônicos de IBPs: uso contínuo de IBPs por >6 meses; Controle: não usuários de IBPs (proporção ≈ 3,4 casos: 1 controle). <u>Exclusão:</u> no grupo controle, foram excluídos aqueles que utilizaram IBPs de forma irregular e aqueles que realizaram cirurgia gástrica prévia, independente de outras queixas gástricas que levaram à indicação da EDA.	<u>Níveis de gastrina sérica:</u> - controles= 16,7% tiveram níveis aumentados; - usuários crônicos de IBPs= 34,6% tiveram níveis aumentados e após 2 semanas sem uso de IBPs a maioria deles apresentou níveis normais. <u>Achados macroscópicos das EDAs:</u> as EDAs foram consideradas normais em 50% dos controles e em 30,9% dos usuários crônicos de IBPs. - Usuários crônicos de IBPs: 1 PGF foi confirmado em apenas uma lesão, descrita como submucosa (o paciente tomava omeprazol >12 meses, apresentava gastrina sérica de 578 pg/mL e era <i>H. pylori</i> negativo). - Controles: 1 pólipó foi confirmado (o paciente tinha um nível normal de gastrina e era <i>H. pylori</i> negativo). <u>Biópsia da mucosa gástrica tipo antral:</u> atrofia do corpo glandular foi classificada como 'leve' em todas as biópsias dos controles e como 'leve' em 76,5%, 'moderada' em 17,6% e 'grave' em 5,9% das biópsias dos usuários crônicos de IBPs ( $P>0,05$ ). Amostras foram positivas para <i>H. pylori</i> em 41,2% dos controles e 33,9% dos usuários crônicos de IBPs. Hiperplasia epitelial foi observada em 0% dos controles e 4,8% dos usuários crônicos de IBPs. <u>Biópsia da mucosa gástrica do tipo transição antro-fúndica:</u> atrofia do corpo glandular foi classificada como 'leve' em todas as biópsias dos dois grupos ( $P>0,05$ ). Amostras foram positivas para <i>H. pylori</i> em 31,2% dos controles e 37,8% dos usuários crônicos de IBPs. Hiperplasia epitelial foi observada em 0% dos controles e dos usuários crônicos de IBPs. <u>Biópsia da mucosa gástrica do tipo fúndica:</u> atrofia do corpo glandular foi classificada como 'leve' em todas as biópsias dos usuários crônicos de IBPs. Atrofia do corpo glandular não foi evidenciada nos controles. Amostras foram positivas para <i>H. pylori</i> em 34,8% dos controles e 40,2% dos usuários crônicos de IBPs. Hiperplasia epitelial foi observada em 0% dos controles e 2,6% dos usuários crônicos de IBPs. [Valores de $P<0,05$ foram considerados estatisticamente significativos]

Fonte: O autor.

Abreviações: EDA = Endoscopia Digestiva Alta; *H. pylori* = *Helicobacter pylori*; IBPs = Inibidores da Bomba de Prótons; IIQ = Intervalo Interquartil; PGF = Pólipo das Glândulas Fúndicas.

Tabela Suplementar 16 - Dados do estudo 'Relative risk factors associated with the development of fundic gland polyps.'

AUTORES	PAÍS/ANO/ TIPO DE ESTUDO	DESFECHO	TIPO DE IBPs/ DURAÇÃO DE USO DE IBPs	N/ IDADE MÉDIA±DP/ SEXO	CRITÉRIOS PARA A INCLUSÃO E A EXCLUSÃO DOS PACIENTES	RESULTADOS
HUANG <i>et al.</i>	China/ 2014/ Retrospectivo (Caso-controle)	Pólipos das glândulas fúndicas (PGFs)	Omeprazol, Lansoprazol, Esomeprazol, Rabeprazol, Pantoprazol/ Uso de IBPs <3 meses, 4-6 meses, 7-12 meses e >12 meses (uso por longo prazo)	202 casos e 200 controles/ 51,95±12,46 anos em casos e 45,60±10,20 anos em controles/ 70,8% de mulheres e 29,2% de homens em casos e 61,5% de mulheres e 38,5% de homens em controles	<u>Inclusão:</u> pacientes que foram submetidos à endoscopia gastroduodenal alta entre 02/2011 e 01/2013 nos quais foram detectados PGFs (casos). 200 pacientes sem pólipos, polipose ou tumores foram selecionados aleatoriamente como controles. <u>Exclusão:</u> pacientes com polipose adenomatosa familiar, pacientes submetidos a radioterapia ou quimioterapia e pacientes nos quais <i>H. pylori</i> havia sido erradicado dentro do 1º ano anterior à data da endoscopia gastroduodenal alta.	<u>Prevalência de PGFs durante o período de estudo:</u> 2,0% de todos os pacientes submetidos à endoscopia gastroduodenal alta, sendo 28,1% de todos os pacientes com pólipos gástricos (7,0%) detectados. <u>Infeção por <i>H. pylori</i>:</u> foi observada em 66,8% dos casos e 77,4% dos controles. <u>Uso por longo prazo (&gt;12 meses) de IBPs:</u> foi observado em 23,1% dos casos e 2,2% dos controles. <u>Fator de risco independente:</u> RC de PGFs quanto ao uso de IBPs por longo prazo: 14,11 (IC95%: 4,15-47,93; $P<0,01$ ). [Valores de $P<0,05$ foram considerados estatisticamente significativos]

Fonte: O autor.

Abreviações: DP = Desvio Padrão; *H. pylori* = *Helicobacter pylori*; IBPs = Inibidores da Bomba de Prótons; IC95% = Intervalo de Confiança 95%; PGFs = Pólipos das Glândulas Fúndicas; RC = Razão de Chances.



Tabela Suplementar 17 - Dados do estudo 'Proton pump inhibitor use may not prevent high-grade dysplasia and oesophageal adenocarcinoma in Barrett's oesophagus: a nationwide study of 9883 patients.'

AUTORES	PAÍS/ANO/ TIPO DE ESTUDO	DESFECHO	TIPO DE IBPs/ DURAÇÃO DE USO DE IBPs	N/ IDADE MEDIANA (IIQ)/ SEXO	CRITÉRIOS PARA A INCLUSÃO E A EXCLUSÃO DOS PACIENTES	RESULTADOS
HVID-JENSEN <i>et al.</i>	Dinamarca/ 2014/ Retrospectivo (Caso-controle aninhado de base populacional)	Adenocarcinoma esofágico (ACE) ou displasia de alto grau (DAG)	Não específica/ Uso de IBPs por curto prazo (<7 anos) e por longo prazo (>7 anos)	9.883/ 62,6 (52,4- 72,9) anos no momento do diagnóstico de Esofago de Barrett, 67,7 (60,7-76,1) anos em casos e 67,6 (60,1-75,6) anos em controles/ 33,5% de mulheres e 66,5% de homens no momento do diagnóstico de Esofago de Barrett, 19,3% de mulheres e 80,7% de homens em casos e 34,1% de mulheres e 65,9% de homens em controles	<u>Inclusão</u> : todos os pacientes diagnosticados com Esofago de Barrett entre 1995 e 2009 com identificação dos pacientes com DAG ou displasia de baixo grau, além da identificação dos pacientes que receberam diagnóstico de ACE antes de 31/12/2009. A data de índice foi definida como a 1ª data de diagnóstico de DAG ou ACE (casos). Para cada caso, 10 controles foram selecionados da coorte com Esofago de Barrett, onde pacientes que estavam vivos e que não tiveram diagnóstico de DAG ou ACE antes da data do diagnóstico do caso, foram pareados por data de nascimento ( $\pm 2,5$ anos) e por data de diagnóstico de Esofago de Barrett ( $\pm 6$ meses).  Sempre usuários: indivíduos com >2 prescrições no período do estudo subdivididos em 'usuários recentes' (>2 prescrições no período que começou 2 anos antes da data de índice do caso) e 'usuários antigos' (>2 prescrições no total, mas <2 no último período de 2 anos); Nunca/raros usuários (grupo referência): pacientes com <2 prescrições no período do estudo. A intensidade da terapia de IBPs foi definida como o número total de DDDs dividido pela duração total de uso, subdividida em baixa (<75%) e alta (>75%) adesão. <u>Exclusão</u> : pacientes com diagnóstico de DAG ou ACE antes ou até 1 ano após o diagnóstico de Esofago de Barrett, pacientes que usaram IBPs dentro de 1 ano do diagnóstico de ACE ou DAG.	<u>Incidência de ACE ou DAG</u> : 1,42% casos de ACE ou DAG de todos os pacientes com Esofago de Barrett. <u>Risco de ACE</u> : entre os casos de ACE, 75% eram usuários recentes de IBPs, sendo 38,3% usuários de alta adesão (as frequências correspondentes nos controles foram 61,9% e 31,9%). A alta adesão ao uso de IBPs foi por curto prazo em 31,7% e por longo prazo em 16,7% dos casos (os respectivos percentuais nos controles foram de 32,5% e 11,4%). <u>RRel ajustado (7) (IC95%) de ACE quanto à intensidade e duração de uso de IBPs</u> : 1,0, 0,7 (0,2-2,9), 0,7 (0,2-2,7), 0,5 (0,1-2,7) e 0,9 (0,2-4,6) para nunca uso (referência), uso de baixa adesão e de alta adesão por curto prazo, uso de baixa adesão e de alta adesão por longo prazo, respectivamente. <u>Risco de ACE ou DAG</u> : entre os casos de ACE ou DAG, 82,9% eram usuários recentes de IBPs, sendo 50% usuários de alta adesão (as frequências correspondentes nos controles foram 65,4% e 45,4%). O uso de IBPs por longo prazo foi de 26,4% nos casos e 21,9% nos controles. <u>RRel ajustado (7) (IC95%) de ACE ou DAG quanto à frequência de uso de IBPs</u> : 1,0, 1,9 (0,7-4,9), 1,1 (0,4-3,3) e 2,1 (0,8-5,6) em nunca/raros usuários (referência), sempre usuários, usuários antigos e usuários recentes, respectivamente. <u>RRel ajustado (7) (IC95%) de ACE ou DAG quanto à intensidade e duração do uso de IBPs</u> : 1,0, 1,7 (0,6-4,7), 1,7 (0,6-4,6), 2,2 (0,7-6,7) e 3,4 (1,1-10,5) para nunca uso (referência), uso de baixa adesão e de alta adesão por curto prazo, uso de baixa adesão e de alta adesão por longo prazo, respectivamente.

Fonte: O autor.

(7) Ajuste para as seguintes covariáveis: Sexo, presença de displasia de baixo grau e uso de estatinas, aspirina ou outros AINEs, antidiabéticos e ARH2s.

Abreviações: ACE = Adenocarcinoma Esofágico; AINEs = Antiinflamatórios Não Esteroidais; ARH2s = Antagonistas dos Receptores H2 da Histamina; DAG = Displasia de Alto Grau; DDDs = Doses Diárias Definidas; IBPs = Inibidores da Bomba de Prótons; IC95% = Intervalo de Confiança 95%; IIQ = Intervalo Interquartil; RRel = Risco Relativo.

Tabela Suplementar 18 - Dados do estudo 'Prevalência de alterações proliferativas gástricas em pacientes com uso crônico de inibidores de bomba de prótons.'

AUTORES	PAÍS/ANO/ TIPO DE ESTUDO	DESFECHO	TIPO DE IBPs/ DURAÇÃO DE USO DE IBPs	N/ FAIXA ETÁRIA/ SEXO	CRITÉRIOS PARA A INCLUSÃO E A EXCLUSÃO DOS PACIENTES	RESULTADOS
MENEGASSI <i>et al.</i>	Brasil/ 2010/ Transversal	Alterações proliferativas gástricas	Omeprazol, Pantoprazol/ Uso de IBPs <24 meses ( $\geq 12$ meses) e $\geq 24$ meses  [Entre os usuários de IBPs, 72,7% faziam uso >24 meses e 95,4% faziam uso de omeprazol.]	22/ 63,6% = <60 anos e 36,4% = $\geq 60$ anos/ 63,6% de mulheres e 36,4% de homens	<u>Inclusão</u> : pacientes >18 anos que realizaram EDA entre 04 e 10/2009 e que estavam em tratamento com IBPs por $\geq 12$ meses (uso crônico), pacientes que não tinham história de alterações na coagulação, que não eram portadores de varizes no esôfago e/ou estômago ou que não estavam em uso de medicamentos anticoagulantes e antiinflamatórios.	<u>Achados proliferativos macroscópicos e microscópicos da mucosa oxíntica</u> : prevalência total foi de 27,3% (IC95%: 10,7-50,2), e todos usavam IBPs por $\geq 24$ meses. - <u>Alterações macroscópicas</u> : 9,1% (IC95%: 1,1-29,2) dos pacientes apresentaram pólipos fúndicos esporádicos. - <u>Alterações microscópicas</u> : 18,2% (IC95%: 5,2-40,0) dos indivíduos apresentaram exclusivamente formação cística glandular no corpo e/ou fundo (um dos pacientes com pólipos fúndicos esporádicos apresentou simultaneamente formação cística glandular). - <u>Alterações não proliferativas</u> : gastrite crônica em diferentes graus. <u>Alterações na mucosa antral</u> : alterações como gastrite crônica, gastrite atrófica com metaplasia intestinal e um adenocarcinoma moderadamente diferenciado invasor em úlcera de antro gástrico, de aspecto péptico ao exame endoscópico. [Valores de $P < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos]

Fonte: O autor.

Abreviações: EDA = Endoscopia Digestiva Alta; IBPs = Inibidores da Bomba de Prótons; IC95% = Intervalo de Confiança 95%.

Tabela Suplementar 19 - Dados do estudo 'Long-term use of proton pump inhibitors does not affect the frequency, growth, or histologic characteristics of colon adenomas.'

AUTORES	PAÍS/ANO/ TIPO DE ESTUDO	DESFECHO	TIPO DE IBPs/ DURAÇÃO DE USO DE IBPs	N/ IDADE MÉDIA±DP/ SEXO	CRITÉRIOS PARA A INCLUSÃO E A EXCLUSÃO DOS PACIENTES	RESULTADOS
SINGH <i>et al.</i>	EUA/ 2007/ Retrospectivo (Caso-controle)	Pólipos no cólon, tanto pólipos adenomatosos (PAs) como pólipos hiperplásicos (PHs)	Omeprazol, Rabeprazol, Pantoprazol, Lansoprazol/ Sem uso de IBPs e uso de IBPs >3 meses (uso crônico)  (A duração média de uso de IBPs foi de ≈ 27 meses.)	310/ 61,62±9,26 anos em casos e 62,87±9,90 anos em controles/ 2,6% de mulheres e 97,4% de homens em casos e 4,1% de mulheres e 95,9% de homens em controles (dados na colonoscopia basal)	<b>Inclusão:</b> pacientes submetidos a, pelo menos, uma colonoscopia entre 06/2001 e 06/2002 e que haviam sido submetidos a uma colonoscopia anterior. Destes, foram incluídos os pacientes que tiveram, no mínimo, 2 colonoscopias completas realizadas com, ao menos, 3 meses de intervalo, com boa preparação e com todos os pólipos claramente identificados, removidos e recuperados, pacientes que tinham registros médicos completos disponíveis durante todo o período imediatamente antes e após a realização das colonoscopias, pacientes com resultados patológicos cirúrgicos completos dos pólipos removidos. Casos: usuários de IBPs >3 meses; Controles: sem uso de nenhuma terapia supressora de ácido gástrico (proporção ≈ 1,7 controles: 1 caso). <b>Exclusão:</b> pacientes que tiveram incompleta remoção ou recuperação de qualquer pólipos durante a colonoscopia de base ou de acompanhamento, pacientes que foram tratados com ARH2s, pacientes que tiveram hemicolectomia após colonoscopia basal, pacientes com AP, gastrite atrófica, CG, cirurgia gástrica e/ou vagotomia e pacientes com insuficiência renal crônica.	<b>PAs:</b> - <u>colonoscopia basal:</u> casos= 265 pólipos identificados e removidos sendo 74,0% PAs e controles= 553 pólipos identificados e removidos sendo 63,1% PAs; a frequência média dos PAs por paciente foi de 1,70±2,18 nos casos e de 1,80±2,04 nos controles ( $P=0,428$ ) e o tamanho médio dos PAs por paciente foi de 7,91±11,78 mm nos casos e 10,10±13,70 mm nos controles ( $P=0,207$ ); - <u>colonoscopia de acompanhamento:</u> casos= 148 novos pólipos identificados e removidos sendo 70,9% PAs e controles= 358 novos pólipos identificados e removidos sendo 64,0% PAs; a frequência média dos PAs por paciente foi de 0,89±1,32 nos casos e de 1,18±1,76 nos controles ( $P=0,342$ ) e o tamanho médio dos PAs por paciente foi de 4,09±9,58 mm nos casos e de 4,00±9,50 mm nos controles ( $P=0,420$ ). <b>PHs:</b> - <u>colonoscopia basal:</u> casos= 265 pólipos identificados e removidos sendo 26,0% PHs e controles= 553 pólipos identificados e removidos sendo 36,9% PHs; a frequência média dos PHs por paciente foi de 0,59±1,55 nos casos e de 1,05±1,98 nos controles ( $P=0,002$ ) e o tamanho médio dos PHs por paciente foi de 1,31±3,81 mm nos casos e de 3,07±5,81 mm nos controles ( $P=0,001$ ); - <u>colonoscopia de acompanhamento:</u> casos= 148 novos pólipos identificados e removidos sendo 29,1% PHs e controles= 358 novos pólipos identificados e removidos sendo 36,0% PHs; a frequência média dos PHs por paciente foi de 0,37±0,86 nos casos e de 0,66±1,26 nos controles ( $P=0,028$ ) e o tamanho médio dos PHs por paciente foi de 1,15±3,40 mm nos casos e de 1,82±3,70 mm nos controles ( $P=0,028$ ). [Valores de $P<0,05$ foram considerados estatisticamente significativos]

Fonte: O autor.

Abreviações: AP = Anemia Perniciosa; ARH2s = Antagonistas dos Receptores H2 da Histamina; CG = Câncer Gástrico; DP = Desvio Padrão; EUA = Estados Unidos da América; IBPs = Inibidores da Bomba de Prótons; PAs = Pólipos Adenomatosos; PHs = Pólipos Hiperplásicos.

Tabela Suplementar 20 - Dados do estudo ‘Sporadic duodenal bulb gastrin-cell tumors: association with *Helicobacter pylori* gastritis and long-term use of proton pump inhibitors.’

AUTORES	PAÍS/ ANO/ TIPO DE ESTUDO	DESFECHO	TIPO DE IBPs/ DURAÇÃO DE USO DE IBPs	N/ IDADE MÉDIA (INTERVALO DE IDADE)/ SEXO	CRITÉRIOS PARA A INCLUSÃO E A EXCLUSÃO DOS PACIENTES	RESULTADOS
MERCHANT <i>et al.</i>	México/ 2006/ Retrospectivo (Coorte)	Carcinoides duodenais esporádicos (CDEs) de células G	Não específica/ Uso contínuo de IBPs >6 semanas (uso por longo prazo) e uso de IBPs >5 (5-10) anos (uso por muito longo prazo)	1.454 pacientes submetidos ao exame endoscópico  18 casos/ 68 (de 45 a 86) anos em casos/ 22,2% de mulheres e 77,8% de homens em casos	<u>Inclusão</u> : pacientes que foram submetidos ao exame endoscópico para sintomas gastrointestinais superiores entre 2000 e 2005. Pacientes com CDEs: 11 pacientes que apresentaram CDE em lesões solitárias ao exame endoscópico; Pacientes sem CDEs: os demais 1.443 pacientes; Casos: os 11 pacientes com CDEs (mais 7 pacientes com CDEs diagnosticados em outras instituições foram adicionados aos casos para estabelecer o perfil clínico-patológico, não sendo utilizados nas análises estatísticas); Controles normais: 10 pacientes pareados por idade e sexo com os casos, sem história de gastrite, de doença de refluxo e de terapia de supressão ácida; Usuários de IBPs por longo prazo: uso contínuo de IBPs >6 semanas; Usuários de IBPs por muito longo prazo: para estudar o efeito de uso por tempo mais prolongado de IBPs, foram selecionados aleatoriamente 10 pacientes com história de terapia com IBPs >5 anos (5-10 anos) para DRGE e sem história de gastrite por <i>H. pylori</i> . <u>Exclusão</u> : pacientes com história familiar de síndrome de neoplasia endócrina múltipla tipo 1 ou outros tumores endócrinos relacionados à neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (adenoma de paratireoide, tumores endócrinos pancreáticos, tumores hipofisários, tumores adrenocorticais ou carcinoides do intestino superior) e síndrome de Zollinger-Ellison. Foram incluídos somente pacientes com lesões solitárias, os demais foram excluídos.	<u>Incidência de CDEs</u> : 0,76% de todos os pacientes que foram submetidos ao exame endoscópico durante o período de estudo. <u>Uso de IBPs por longo prazo</u> : foi observado em 80% dos pacientes com CDEs e em 38,1% dos pacientes sem CDEs. <u>RC ajustada (8) de CDEs quanto ao uso de IBPs por longo prazo</u> : 8,9 (IC95%: 1,76-45,4; $P=0,008$ ). <u>Presença de gastrite por <i>H. pylori</i></u> : foi observada em 63,6% dos pacientes com CDEs e em 20,4% dos pacientes sem CDEs. <u>RC ajustada (8) de CDEs quanto à presença de gastrite por <i>H. pylori</i></u> : 10,1 (IC95%: 2,3-42,4; $P=0,0016$ ). <u>Hiperplasia de células G</u> : foi observada em 83% dos pacientes com CDEs. Lesões hiperplásicas semelhantes foram encontradas em usuários de IBPs por muito longo prazo e em nenhum dos controles normais. <u>Densidade de células G</u> : foi observado um aumento da densidade de células G em pacientes com CDEs e em usuários de IBPs por muito longo prazo. As diferenças no número médio de células G em comparações entre os controles normais e os pacientes com CDEs e entre os controles normais e os usuários de IBPs por muito longo prazo geraram $P<0,05$ e entre os pacientes com CDEs e os usuários de IBPs por muito longo prazo, $P=1,0$ . <u>Hiperplasia de células D</u> : não foi observada hiperplasia de células D em pacientes com CDEs ou em usuários de IBPs por muito longo prazo. <u>Densidade de células D</u> : não houve diferença significativa no número médio de células D nos pacientes com CDEs ou nos usuários de IBPs por muito longo prazo em comparação com os controles normais ( $P$ não declarado). [Valores de $P<0,05$ foram considerados estatisticamente significativos]

Fonte: O autor.

(8) Ajuste para as seguintes covariáveis: Idade, raça/etnia e sexo.

Abreviações: CDEs = Carcinoides Duodenais Esporádicos; DRGE = Doença do Refluxo Gastroesofágico; *H. pylori* = *Helicobacter pylori*; IBPs = Inibidores da Bomba de Prótons; IC95% = Intervalo de Confiança 95%; RC = Razão de Chances.

Tabela Suplementar 21 - Dados do estudo 'Effects of very long (up to 10 years) proton pump blockade on human gastric mucosa.'

AUTORES	PAÍS/ANO/ TIPO DE ESTUDO	DESFECHO	TIPO DE IBPs/ DURAÇÃO DE USO DE IBPs	N/ IDADE MÉDIA (INTERVALO DE IDADE)/ SEXO	CRITÉRIOS PARA A INCLUSÃO E A EXCLUSÃO DOS PACIENTES	RESULTADOS
LAMBERTS <i>et al.</i>	Alemanha/ 2001/ Prospectivo (Coorte)	Inflamação, atividade de gastrite, atrofia e metaplasia intestinal das mucosas oxíntica e antral correlacionadas com infecção por <i>H. pylori</i> , padrão de células endócrinas da mucosa oxíntica e concentrações séricas de gastrina	Omeprazol/ Uso por até 10 anos (uso por longo prazo)  [A duração média de tratamento no grupo total foi de ≈ 8 anos (média de 94,6 meses, variação de 18 a 170 meses), sendo que 44,3% dos pacientes foram tratados por ≈ 10 anos (média de 118,4 meses).]	61/ 52,8 (de 18 a 78) anos em pacientes com ER e com UG e 45,2 (de 25 a 69) anos em pacientes com UD no início do estudo/ 44,3% de mulheres e 55,7% de homens	<u>Inclusão:</u> pacientes com ER ulcerosa crônica, UG ou UD resistentes à ranitidina (pelo menos 3 meses de tratamento), recrutados entre 1984 e 1987, foram tratados com 40-60 mg de omeprazol/dia continuamente por quase 9 anos (para pacientes <i>H. pylori</i> positivos, o seguimento se deu até o início da terapia de erradicação). Grupos: 24 pacientes com ER, 24 com UG, 7 com UD, 5 com uma combinação de UG + UD (incluídos no grupo UD) e 1 com uma combinação de UG + ER (incluído no grupo ER). <u>Exclusão:</u> pacientes com ressecção gástrica.	<b>Níveis de gastrina (pg/mL) (valores no pré-tratamento vs. valores após 1 ano de tratamento):</b> 137 vs. 293 (aumento significativo, <i>P</i> não declarado), nenhuma mudança adicional foi observada com o tempo a partir de 1 ano. - Subgrupos: ER= 136 vs. 250 ( <i>P</i> <0,02); UG= 157 vs. 466 ( <i>P</i> <0,05); UD= 112 vs. 160 (aumento não significativo, <i>P</i> não declarado). <b>Mucosa oxíntica: Inflamação (células redondas - não neutrófilos):</b> - inflamação superficial= ausente em 17% dos pacientes no pré-tratamento, em 44% após 5 anos ( <i>P</i> <0,01) e em 39% na última biópsia ( <i>P</i> <0,01); - inflamação superficial leve e moderada= presente em 75% no pré-tratamento, 36% após 5 anos e 40% na última biópsia; - inflamação grave= presença passou de 9% para 21% dos pacientes ( <i>P</i> <0,01); - inflamação no compartimento glandular do corpo gástrico= foi bastante estável com o tempo, com um aumento discreto e não significativo no grau grave ( <i>P</i> não declarado). - Subgrupos (pré-tratamento vs. última biópsia): ER= pontuação média de 1,20±0,18 vs. 1,52±0,24 no compartimento superficial e de 0,59±0,11 vs. 1,14±0,22 no compartimento glandular (alterações não significativas, <i>P</i> não declarados); UG ou UD= pontuação média de 1,76±0,13 vs. 1,11±0,15 no compartimento superficial ( <i>P</i> <0,02) e de 0,98±0,12 vs. 0,85±0,11 no compartimento glandular (alteração não significativa, <i>P</i> não declarado). <b>Atividade de gastrite (infiltração de granulócitos neutrofilicos) (pré-tratamento vs. última biópsia):</b> 17% vs. 56% de casos inativos. - Subgrupos: ER= pontuação média de 1,30±0,23 vs. 1,14±0,28 no compartimento superficial e de 0,36±0,10 vs. 0,88±0,24 no compartimento glandular (alterações não significativas, <i>P</i> não declarados); UG ou UD= pontuação média de 2,09±0,22 vs. 0,83±0,19 no compartimento superficial ( <i>P</i> <0,02) e de 0,86±0,21 vs. 0,33±0,10 no compartimento glandular ( <i>P</i> <0,02). <b>Atrofia:</b> 9% no pré-tratamento vs. 25% na última biópsia, e a área média da mucosa atrófica passou de 11% para 24% nas amostras positivas. - Subgrupos: UG= prevalência média de ≈30% ao longo do estudo; UD= entre 0 e 10% ao longo do estudo; ER= o aumento da frequência de atrofia foi quase exclusivamente observado nesses pacientes (de 0 a 29%), acompanhado por um aumento na área média de atrofia por biópsia de 0 a 34%. <b>Metaplasia intestinal:</b> não foi observada no início do estudo, e foi encontrada em 5 a 12% das biópsias posteriores, com área média variando de 14 a 33% (alterações não significativas, <i>P</i> não declarados). - Subgrupos (pré-tratamento vs. última biópsia): UD= não foi observada ao longo do estudo; UG= 0% vs. 12%; ER= 0% vs. 8%. <b>Comparação com níveis séricos de gastrina:</b> no grupo com altos níveis de gastrina sérica (>240 pg/ml), a inflamação glandular foi aumentada na última em comparação com a primeira biópsia, a prevalência de atrofia passou de 15% no pré-tratamento para 53% na última biópsia (com um aumento na área média de atrofia por biópsia de 10 para 30%), acompanhada de um aumento na prevalência de metaplasia intestinal de 0 a 18%. <b><i>H. pylori</i>:</b> o total de casos positivos foi de 74% no pré-tratamento vs. 55% na última biópsia. Inflamação foi encontrada em 50% dos pacientes <i>H. pylori</i> negativos e em 94,4% dos <i>H. pylori</i> positivos no pré-tratamento e em 50% e 76,7%, respectivamente, na última biópsia. Atividade de gastrite foi encontrada em 40% dos pacientes <i>H. pylori</i> negativos e em 88,9% dos <i>H. pylori</i> positivos no pré-tratamento e em 22,2% e 53,5%, respectivamente, na última biópsia. A atrofia glandular foi encontrada em 0% dos casos negativos para <i>H. pylori</i> e em 11,1% dos positivos para <i>H. pylori</i> no pré-tratamento, comparados com 11,1% e 30,2%, respectivamente, na última biópsia ( <i>P</i> <0,05 primeira vs. última biópsias). Metaplasia intestinal foi observada em 0% dos pacientes <i>H. pylori</i> negativos e positivos no pré-tratamento e nos <i>H. pylori</i> negativos na última biópsia e em 11,6% na última biópsia dos pacientes <i>H. pylori</i> positivos. <b>Hiperplasia de células argirófilas:</b> encontrada em 19% no pré-tratamento e em 54% na última biópsia ( <i>P</i> <0,02). <b>Mucosa do antro: Inflamação:</b> inflamação ausente e leve passou de 41% no pré-tratamento para 95% aos 5 anos de tratamento ( <i>P</i> <0,01) com uma diminuição correspondente dos graus moderado e severo; houve pouca mudança após 5 anos de tratamento. - Subgrupos (pré-tratamento vs. última biópsia): ER= pontuação média de 1,41±0,19 vs. 0,90±0,11 ( <i>P</i> <0,02); UG= pontuação média de 1,79 vs. 0,83 ( <i>P</i> <0,02); UD= pontuação média de 1,80 vs. 1,14 ( <i>P</i> <0,05); UG ou UD= pontuação média de 1,80±0,15 vs. 0,93±0,09 ( <i>P</i> <0,02). <b>Atividade de gastrite (pré-tratamento vs. última biópsia):</b> ER= pontuação média de 0,91±0,19 vs. 0,28±0,14 ( <i>P</i> <0,05); UG ou UD= pontuação média de 1,05±0,15 vs. 0,50±0,17 (não significativo, <i>P</i> não declarado). <b>Atrofia:</b> não foi observada diferença significativa na extensão da atrofia durante o período estudo ( <i>P</i> não declarados). <b>Metaplasia intestinal:</b> 34% no pré-tratamento vs. 26% na última biópsia (não significativo, <i>P</i> não

declarado), e a área média permaneceu razoavelmente estável. - Subgrupos (pré-tratamento vs. última biópsia): ER= 18% vs. 24%; UG ou UD= 41% vs. 29%.  
[Valores de  $P < 0,05$  foram considerados estatisticamente significativos para dados semiquantitativos (área atrófica ou metaplásica média por biópsia) e valores de  $P < 0,02$  foram considerados estatisticamente significativos para dados quantitativos]

Fonte: O autor.

Abreviações: ER = Esofagite de Refluxo; *H. pylori* = *Helicobacter pylori*; IBPs = Inibidores da Bomba de Prótons; UD = Úlcera Duodenal; UG = Úlcera Gástrica.

Tabela Suplementar 22 - Dados do estudo 'Changes in Helicobacter pylori-induced gastritis in the antrum and corpus during long-term acid-suppressive treatment in Japan.'

AUTORES	PAÍS/ ANO/ TIPO DE ESTUDO	DESFECHO	TIPO DE IBPs/ DURAÇÃO DE USO DE IBPs	N/ IDADE/ SEXO	CRITÉRIOS PARA A INCLUSÃO E A EXCLUSÃO DOS PACIENTES	RESULTADOS
UEMURA <i>et al.</i>	Japão/ 2000/ Prospectivo (Coorte)	Graus de densidade de <i>H. pylori</i> , de infiltração de neutrófilos, de atrofia da mucosa gástrica e de metaplasia intestinal	Omeprazol/ Uso por 8 semanas (uso por curto prazo) e por 8 semanas + 3 anos (uso por longo prazo)	141/ Sem informações a respeito da idade e do sexo dos pacientes envolvidos no estudo	<u>Inclusão:</u> pacientes que receberam diagnóstico confirmado endoscopicamente de UDs ativas, UGs ou ER positivas para <i>H. pylori</i> , entre 1992 e 1994. Grupos: - tratamento primário com omeprazol (20 mg/dia) por 8 semanas; - tratamento primário com omeprazol (20 mg/dia) por 8 semanas + tratamento de manutenção com omeprazol (20 mg/dia) por 3 anos; - tratamento primário com omeprazol (20 mg/dia) por 8 semanas + tratamento de manutenção com famotidina (40 mg/dia) por 3 anos. <u>Exclusão:</u> pacientes que receberam antibióticos para erradicação de <i>H. pylori</i> , pacientes que receberam drogas antissecretoras, sucralfato, compostos de bismuto ou antibióticos nas 8 semanas anteriores à inclusão no estudo. Nenhum paciente recebeu AINEs, rotineiramente.	<u>134 pacientes (após 8 semanas de omeprazol vs. valores pré-tratamento):</u> no antro= diminuição da densidade de <i>H. pylori</i> ( $P < 0,05$ ) e da infiltração de neutrófilos ( $P < 0,01$ ), no corpo= aumento da densidade de <i>H. pylori</i> (não significativo, $P$ não declarado) e da infiltração de neutrófilos ( $P < 0,01$ ). - <u>Quanto a severidade da gastrite do corpo antes do tratamento:</u> - pacientes sem ou com gastrite de corpo leve no pré-tratamento: no antro= diminuição da densidade de <i>H. pylori</i> ( $P < 0,01$ ) e da infiltração de neutrófilos ( $P < 0,01$ ), no corpo= aumento da densidade de <i>H. pylori</i> (não significativo, $P$ não declarado) e da infiltração de neutrófilos ( $P < 0,01$ ); - pacientes com gastrite de corpo moderada ou severa no pré-tratamento: no antro= diminuição da densidade de <i>H. pylori</i> ( $P < 0,05$ ) e da infiltração de neutrófilos ( $P < 0,01$ ), no corpo= diminuição da densidade de <i>H. pylori</i> e da infiltração de neutrófilos (não significativas, $P$ não declarados). <u>134 pacientes (após 8 semanas de omeprazol + 3 anos de famotidina vs. valores pré-tratamento):</u> no antro= diminuição da densidade de <i>H. pylori</i> ( $P < 0,05$ ) e da infiltração de neutrófilos ( $P < 0,05$ ), no corpo= sem alteração da densidade de <i>H. pylori</i> ( $P$ não declarado) e aumento da infiltração de neutrófilos ( $P < 0,05$ ). - <u>Quanto a severidade da gastrite do corpo antes do tratamento:</u> - pacientes sem ou com gastrite de corpo leve no pré-tratamento: no antro= diminuição da densidade de <i>H. pylori</i> ( $P < 0,05$ ) e da infiltração de neutrófilos ( $P < 0,05$ ), no corpo= sem alteração da densidade de <i>H. pylori</i> ( $P$ não declarado) e aumento da infiltração de neutrófilos ( $P < 0,05$ ); - pacientes com gastrite de corpo moderada ou severa no pré-tratamento: no antro= diminuição da densidade de <i>H. pylori</i> ( $P < 0,05$ ) e da infiltração de neutrófilos ( $P < 0,05$ ), no corpo= diminuição da densidade de <i>H. pylori</i> (não significativa, $P$ não declarado) e da infiltração de neutrófilos ( $P < 0,01$ ). <u>7 pacientes (após 8 semanas + 3 anos de omeprazol vs. valores pré-tratamento):</u> no antro= a densidade de <i>H. pylori</i> e a infiltração de neutrófilos diminuíram acentuadamente (para ambas, os graus diminuíram para 0 após 2 anos em 6 dos 7 pacientes); no corpo= - nos 3 pacientes com gastrite de corpo leve no pré-tratamento: a infiltração de neutrófilos e a densidade de <i>H. pylori</i> aumentaram transitariamente após 8 semanas de omeprazol com uma diminuição gradativa durante o tratamento nos 3 anos seguintes (em 1 paciente, a infiltração neutrofílica caiu para 0 após os 3 anos de tratamento), - nos 4 pacientes com gastrite de corpo moderada ou grave no pré-tratamento: a infiltração neutrofílica diminuiu paralelamente a uma diminuição na densidade de <i>H. pylori</i> (após 2 anos, a densidade de <i>H. pylori</i> caiu para 0 em 2 pacientes e a infiltração de neutrófilos caiu para 0 em 1 paciente) ( $P$ não declarados). <u>Atrofia da mucosa gástrica e metaplasia intestinal:</u> os graus de atrofia da mucosa gástrica e de metaplasia intestinal no antro e no corpo não se alteraram significativamente após o tratamento primário e de manutenção com omeprazol ( $P$ não declarados). [Valores de $P < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos]

Fonte: O autor.

Abreviações: AINEs = Antiinflamatórios Não Esteroidais; ER = Esofagite de Refluxo; *H. pylori* = *Helicobacter pylori*; IBPs = Inibidores da Bomba de Prótons; UDs = Úlceras Duodenais; UGs = Úlceras Gástricas.

Tabela Suplementar 23 - Dados do estudo 'Déficit de vitamina B<sub>12</sub> asociado con el consumo de inhibidores de la bomba de protones.'

AUTORES	PAÍS/ANO/ TIPO DE ESTUDO	DESFECHO	TIPO DE IBPs/ DURAÇÃO DE USO DE IBPs	N/ IDADE MÉDIA±DP/ SEXO	CRITÉRIOS PARA A INCLUSÃO E A EXCLUSÃO DOS PACIENTES	RESULTADOS
MINDIOLA <i>et al.</i>	Colômbia/ 2017/ Transversal	Níveis séricos de B12	Esomeprazol, Omeprazol, Lansoprazol/ Uso de IBPs ≤3 anos (sendo ≥6 meses) e >3 anos (uso crônico)	109/ 58,9±10,2 anos/ 78,9% mulheres e 21,1% homens	<u>Inclusão:</u> pacientes >18 anos com história de patologia gastrointestinal, em tratamento contínuo com IBPs por ≥6 meses. Dois grupos: ≤3 anos e >3 anos de uso de IBPs. <u>Exclusão:</u> pacientes com dieta vegetariana estrita, AP, síndrome de má absorção intestinal, diarreia crônica, insuficiência pancreática exócrina, gastrectomia ou ressecção intestinal, história de CG, gastrite crônica autoimune atrófica, gastrite crônica com OLGA III-IV, consumo recente (últimos 3 meses) de suplementos de cálcio, metformina ou B12.	<u>Frequência de deficiência de B12 (níveis séricos de B12: &lt;200 pg/mL):</u> 1,8% no grupo ≤3 anos e 7,4% no grupo >3 anos de uso de IBPs ( $P<0,001$ ). <u>Frequência de deficiência marginal de B12 (níveis séricos de B12: 200-299 pg/mL):</u> 10,9% no grupo ≤3 anos e 20,4% no grupo >3 anos de uso de IBPs ( $P<0,001$ ). <u>Frequência de níveis normais de B12 (níveis séricos de B12 &gt;300 pg/mL):</u> 87,3% no grupo ≤3 anos e 72,2% no grupo >3 anos de uso de IBPs ( $P<0,001$ ). <u>Níveis séricos de B12 quanto ao tipo de IBP:</u> não foram encontradas diferenças significativas entre os 3 tipos de IBPs ( $P$ não declarados). [ $P<0,001$ foi considerado estatisticamente significativo]

Fonte: O autor.

Abreviações: AP = Anemia Perniciosa; B12 = Vitamina B<sub>12</sub>; CG = Câncer Gástrico; DP = Desvio Padrão; IBPs = Inibidores da Bomba de Prótons.

Tabela Suplementar 24 - Dados do estudo 'Impacto de los inhibidores de la bomba de protones en los niveles de vitamina B<sub>12</sub> en pacientes con ERC estadio 5 en hemodiálisis. Experiencia de un centro en Manizales, Colombia.'

AUTORES	PAÍS/ ANO/ TIPO DE ESTUDO	DESFECHO	TIPO DE IBPs/ DURAÇÃO DE USO DE IBPs	N/ IDADE MÉDIA (FAIXA ETÁRIA)/ SEXO	CRITÉRIOS PARA A INCLUSÃO E A EXCLUSÃO DOS PACIENTES	RESULTADOS
RESTREPO <i>et al.</i>	Colômbia/ 2017/ Transversal	Níveis séricos de B12	Não específica/ Uso de IBPs ≤3 anos e >3 anos (uso crônico) [Subdivisão quanto ao tempo de uso de IBPs: <1 ano, 1-5 anos e ≥6 anos.]	37/ 63,6 anos (2,7% = <30 anos, 8,1% = 30-39 anos, 10,8% = 40-49 anos, 16,2% = 50-59 anos, 10,8% = 60-69 anos, 32,5% = 70-79 anos e 18,9% = 80-89 anos)/ 45,9% mulheres e 54,1% homens	<u>Inclusão:</u> pacientes >18 anos de qualquer sexo e raça, com diagnóstico de DRC estágio 5 em terapia de hemodiálise crônica. Dois grupos: ≤3 anos e >3 anos de uso de IBPs. <u>Exclusão:</u> pacientes com KT/V (índice que avalia a eficiência do procedimento de diálise em sua capacidade de remover a ureia) <1,2, alcoolismo, tabagismo ativo, gastrite atrófica confirmada por EDA, gastrectomia parcial ou total, consumo de medicamentos que alteram a absorção de B12 (metformina, fenobarbital, neomicina, colchicina e colestiramina), síndrome de má absorção, déficit de ácido fólico e terapia ativa com B12.	<u>Correlação:</u> 0,008 entre níveis séricos de B12 e o tempo de uso de IBPs ( $P=0,963$ ). <u>Níveis séricos de B12 conforme estratificação do tempo de uso de IBPs:</u> não foram encontradas diferenças significativas ( $P$ não declarados) quanto aos tempos de uso de IBPs estudados - <1 ano, 1-5 anos e ≥6 anos (dados em gráficos com valores numéricos não declarados). [ $P=0,963$ não foi considerado estatisticamente significativo]

Fonte: O autor.

Abreviações: B12 = Vitamina B<sub>12</sub>; DRC = Doença Renal Crônica; EDA = Endoscopia Digestiva Alta; IBPs = Inibidores da Bomba de Prótons.

Tabela Suplementar 25 - Dados do estudo 'Vitamin B(12) deficiency is linked with long-term use of proton pump inhibitors in institutionalized older adults: could a cyanocobalamin nasal spray be beneficial?'

AUTORES	PAÍS/ANO/ TIPO DE ESTUDO	DESFECHO	TIPO DE IBPs/ DURAÇÃO DE USO DE IBPs	N/ IDADE MÉDIA±DP/ SEXO	CRITÉRIOS PARA A INCLUSÃO E A EXCLUSÃO DOS PACIENTES	RESULTADOS
ROZGONY <i>et al.</i>	EUA/ 2010/ Transversal	Deficiência de B12	Omeprazol, Esomeprazol, Lansoprazol/ Sem uso de IBPs e uso de IBPs >12 meses (uso por longo prazo)	34/ 80,4±7,0 anos em IBPs e 81,6±7,0 anos em não-IBPs/ 76,5% de mulheres e 23,5% de homens em IBPs e 84,2% de mulheres e 15,8% de homens em não-IBPs	<u>Inclusão:</u> pacientes entre 60 e 89 anos, institucionalizados, com níveis séricos de creatinina <1,8mg/dL, sem diagnóstico de anemia megaloblástica ou AP e sem uso de suplementos de B12. Grupo IBPs: uso por >12 meses de IBPs; Grupo não-IBPs: sem uso de IBPs nos últimos 30 dias antes da triagem.	<u>Frequência de deficiência de B12</u> [níveis séricos de B12 <350 pg/mL e/ou níveis séricos de AMM >271 nmol/L]: 75% no grupo IBPs e 11% no grupo não-IBPs ( $P=0,006$ ). <u>Comparação dos níveis séricos médios de B12 e AMM entre os dois grupos:</u> níveis mais elevados de AMM em IBPs ( $P=0,049$ ) e níveis mais baixos de B12 em IBPs ( $P=0,05$ ) comparados os respectivos níveis em não-IBPs. [Valores de $P<0,05$ foram considerados estatisticamente significativos]

Fonte: O autor.

Abreviações: AMM = Ácido Metilmalônico; AP = Anemia Perniciosa; B12 = Vitamina B<sub>12</sub>; DP = Desvio Padrão; EUA = Estados Unidos da América; IBPs = Inibidores da Bomba de Prótons.

Tabela Suplementar 26 - Dados do estudo 'Long-term use of proton pump inhibitors and vitamin B<sub>12</sub> status in elderly individuals.'

AUTORES	PAÍS/ANO/ TIPO DE ESTUDO	DESFECHO	TIPO DE IBPs/ DURAÇÃO DE USO DE IBPs	N/ IDADE MEDIANA (IIQ)/ SEXO	CRITÉRIOS PARA A INCLUSÃO E A EXCLUSÃO DOS PACIENTES	RESULTADOS
DEN ELZEN <i>et al.</i>	Holanda/ 2008/ Transversal	Deficiência clinicamente significativa de B12	Não específica/ Sem uso de IBPs e uso de IBPs ≥3 anos (uso por longo prazo)	250/ 72,9 (68,2-76,4) anos em usuários e 73,2 (68,5-76,2) anos em parceiros/ 55% mulheres e 45% homens em usuários e 45% mulheres e 55% homens em parceiros	<u>Inclusão:</u> pacientes ≥65 anos usando >270 DDDs por ano (>810 DDDs em 3 anos) e cujo parceiro não usou IBPs nos 3 anos anteriores, usuários e parceiros que não usaram suplementos parenterais de B12, suplementos de ácido fólico, ARH2s e antiácidos nos últimos 3 anos. Usuários: com uso de IBPs por longo prazo (≥3 anos); Parceiros: sem uso de IBPs. <u>Exclusão:</u> usuários ou parceiros que faziam uso crônico de álcool, que tinham comprometimento cognitivo grave, problemas psicológicos graves ou que tinham doença em estado terminal.	<u>Diferença nos níveis séricos médios de B12 (pM):</u> 345±126 em usuários e 339±133 nos seus parceiros ( $P=0,73$ ). Após ajuste (9) para covariáveis, a diferença média foi de 2 pM (IC95%: -27 a +32; $P=0,87$ ). <u>Diferença nos níveis séricos médios de B12 (pM) após exclusão de pacientes que usaram suplementos de ácido fólico/B12 ou outros medicamentos para o estômago:</u> 329±119 em usuários e 323±127 nos seus parceiros ( $P=0,75$ ). <u>Diferença nos níveis séricos médios de B12 (pM) conforme estratificação de tempo de uso de IBPs:</u> 349±127 em usuários por ≥6 anos e 342±114 em usuários por 3-5 anos ( $P=0,77$ ); 349±127 em usuários por ≥6 anos e 340±145 nos seus parceiros ( $P=0,69$ ). <u>Diferença nos níveis séricos de HCIS (µM):</u> 12,6±4,4 em usuários e 13,1±4,2 nos seus parceiros ( $P=0,38$ ). Após ajuste (9) para covariáveis, a diferença média foi de -0,4 µM (IC95%: -1,0 a +0,5; $P=0,42$ ). <u>Diferença no VCM (fL):</u> 91±5 em usuários e 91±4 nos seus parceiros ( $P=0,69$ ). Após ajuste (9) para covariáveis, a diferença média foi de 0,1 fL (IC95%: -0,9 a +1,0; $P=0,88$ ). <u>Prevalência de deficiência de B12 (níveis séricos de B12 &lt;150 pM, níveis séricos de HCIS &gt;13,5 µM e/ou valores de VCM &gt;100 fL):</u> 3% em usuários e 2% parceiros ( $P= 1,00$ ). [Valores de $P<0,05$ foram considerados estatisticamente significativos]

Fonte: O autor.

(9) Ajuste para as seguintes covariáveis: Idade, sexo, status de *H. pylori* e níveis de proteína C reativa.

Abreviações: ARH2s = Antagonistas dos Receptores H2 da Histamina; B12 = Vitamina B<sub>12</sub>; DDDs = Doses Diárias Definidas; HCIS = Homocisteína; *H. pylori* = *Helicobacter pylori*; IBPs = Inibidores da Bomba de Prótons; IC95% = Intervalo de Confiança 95%; IIQ = Intervalo Interquartil; VCM = Volume Corpuscular Médio.

Tabela Suplementar 27 - Dados do estudo 'A case-control study on adverse effects: H2 blocker or proton pump inhibitor use and risk of vitamin B12 deficiency in older adults.'

AUTORES	PAÍS/ANO/ TIPO DE ESTUDO	DESFECHO	TIPO DE IBPs/ DURAÇÃO DE USO DE IBPs	N/ IDADE MÉDIA±DP/ SEXO	CRITÉRIOS PARA A INCLUSÃO E A EXCLUSÃO DOS PACIENTES	RESULTADOS
VALUCK <i>et al.</i>	EUA/ 2004/ Retrospectivo (Caso- controle)	Deficiência de B12	Não específica/ Sem uso de IBPs/ARH2s, uso passado de IBPs/ARH2s, uso atual de IBPs/ARH2s <12 meses (uso por curto prazo) e ≥12 meses (uso por longo prazo)	265/ 82,19±6,82 anos em casos e 82,14±6,62 anos em controles/ 64,2% mulheres e 35,8% homens em casos e controles	<b>Inclusão:</b> pacientes ≥65 anos com uma dosagem sérica de B12 documentada entre 01/01/1990 e 31/12/1997. Casos: pacientes com deficiência de B12; Controles: 4 pacientes com B12 normal selecionados aleatoriamente e pareados por idade (±1 ano) e sexo com cada caso. <b>Exclusão:</b> pacientes com história de gastrectomia total ou parcial, vagotomia, insuficiência pancreática, AP (teste de Schilling positivo ou anticorpos anti-FI), insuficiência renal (creatinina sérica ≥2,0 mg/dL; possível acúmulo de AMM), pacientes com diagnóstico prévio de deficiência de B12 e que estavam recebendo terapia com B12 antes de 01/01/1990, pacientes com B12 sérica baixa normal (130-300 pg/mL) e sem avaliações de AMM e HCIS.	<b>RC ajustada (10) (IC95%) para deficiência de B12 (níveis séricos de B12 &lt;130pg/mL ou níveis séricos de B12 130-300 pg/mL + níveis séricos de HCIS &gt;13,9 μmol/L e níveis séricos de AMM &gt;271 nmol/L):</b> 2,0 (0,87-4,37) e 1,01 (0,47-2,28) para uso passado e uso atual de IBPs/ARH2s por curto prazo, respectivamente (associações não significativas, <i>P</i> não declarados). Para uso atual de IBPs/ARH2s por longo prazo, RC ajustada (10)= 4,45 (1,47-13,34) (associação significativa, <i>P</i> não declarado). [Valores de <i>P</i> <0,05 foram considerados estatisticamente significativos]

Fonte: O autor.

(10) Ajuste para as seguintes covariáveis: Idade, sexo, uso de multivitamínicos e infecção por *H. pylori*.

Abreviações: AMM = Ácido Metilmalônico; AP = Anemia Perniciosa; ARH2s = Antagonistas dos Receptores H2 da Histamina; B12 = Vitamina B<sub>12</sub>; DP = Desvio Padrão; EUA = Estados Unidos da América; FI = Fator Intrínseco; HCIS = Homocisteína; *H. pylori* = *Helicobacter pylori*; IBPs = Inibidores da Bomba de Prótons; IC95% = Intervalo de Confiança 95%; RC = Razão de Chances.

Tabela Suplementar 28 - Dados do estudo 'Use of proton pump inhibitors and risk of hip fracture in relation to dietary and lifestyle factors: a prospective cohort study.'

AUTORES	PAÍS/ANO/ TIPO DE ESTUDO	DESFECHO	TIPO DE IBPs/ DURAÇÃO DE USO DE IBPs	N/ IDADE MÉDIA±DP/ SEXO	CRITÉRIOS PARA A INCLUSÃO E A EXCLUSÃO DOS PACIENTES	RESULTADOS
KHALILI <i>et al.</i>	EUA/ 2012/ Prospectivo (Coorte)	Fratura de quadril	Não específica/ Sem uso de IBPs e uso regular de IBPs durante 2 anos, 4 anos e 6- 8 anos	79.899/ 67,0±7,0 anos em usuárias regulares e 66,6±6,9 anos em não usuárias/ 100% de mulheres em usuárias regulares e não usuárias	<b>Inclusão:</b> mulheres na pós-menopausa matriculadas em uma grande coorte prospectiva, com informações detalhadas sobre fatores dietéticos e de estilo de vida, coletadas bianualmente, e que retornaram o questionário bianual de 2000, no qual foram questionadas pela 1ª vez sobre o uso de IBPs. Os casos de fratura de quadril incluídos foram aqueles associados a relatos de trauma leve ou moderado (como escorregar no gelo ou cair da altura de uma cadeira). Usuárias regulares: mulheres que fizeram uso regular de IBPs durante os 2 anos anteriores à inclusão no estudo (uso prolongado). O uso consistente também foi avaliado pela restrição das análises ao acompanhamento após 2002 e averiguação das mulheres que relataram uso regular de IBPs nos dois questionários anteriores, ou seja, 2000 e 2002. Não usuárias: mulheres que não relataram uso regular de IBPs nesses questionários. Para comparação, o uso regular de ARH2s, após exclusão de participantes que usaram IBPs, foi avaliado. <b>Exclusão:</b> participantes que tinham relato prévio de fratura de quadril ou câncer. Casos de fraturas associadas a traumas altos (como esquiar ou cair de um lance de escadas - cerca de 15% dos relatórios).  [Período de seguimento: foi calculado a partir da data de retorno do questionário de base até a data da 1ª fratura de quadril, data do último relatório do questionário, morte por qualquer causa ou último dia de averiguação de resultados, 01/06/2008, o que ocorreu primeiro.]	<b>Motivo de uso de IBPs: ReIR (IC95%),</b> totalmente ajustada (11), de fratura de quadril entre usuárias regulares e não usuárias no total das pacientes com informações detalhadas sobre os sintomas que motivaram o uso de IBPs= 1,45 (1,01-2,10), nas pacientes com azia= 1,53 (1,04-2,25), nas pacientes com refluxo ácido= 1,37 (0,94-2,02) e nas pacientes com úlceras pépticas= 1,39 (0,96-2,02) ( <i>P</i> para interação=0,57). <b>Usuárias de ARH2s</b> <b>ReIR (IC95%) de fratura de quadril entre usuárias regulares e não usuárias:</b> totalmente ajustada (11)= 1,23 (1,02-1,50). [Valores de <i>P</i> <0,05 foram considerados estatisticamente significativos]

Fonte: O autor.

(11) Ajuste para as seguintes covariáveis: Idade, IMC, consumo de álcool, consumo total (suplementar e dietético) de cálcio, história de osteoporose, nível de atividade física, tabagismo, ingestão de vitamina D, uso de bifosfonatos, uso de tiazídicos uso de corticosteroides e uso de terapia de reposição hormonal na pós-menopausa.

Abreviações: ARH2s = Antagonistas dos Receptores H2 da Histamina; DP = Desvio Padrão; EUA = Estados Unidos da América; IBPs = Inibidores da Bomba de Prótons; IC95% = Intervalo de Confiança 95%; IMC = Índice de Massa Corporal; Rab = Risco Absoluto; ReIR = Relação de Risco.



Tabela Suplementar 29 - Dados do estudo 'Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis-related fractures.'

AUTORES	PAÍS/ANO/ TIPO DE ESTUDO	DESFECHO	TIPO DE IBPs/ DURAÇÃO DE USO DE IBPs	N/ FAIXA ETÁRIA/ SEXO	CRITÉRIOS PARA A INCLUSÃO E A EXCLUSÃO DOS PACIENTES	RESULTADOS
TARGOWNIK <i>et al.</i>	Canadá/ 2008/ Retrospectivo (Coorte Pareado)	Fraturas relacionadas à osteoporose (fraturas de quadril, vertebrais e de punho)	Não específica/ Exposição contínua aos IBPs $\geq 1$ , $\geq 2$ , $\geq 3$ , $\geq 4$ , $\geq 5$ , $\geq 6$ e $\geq 7$ anos (todos considerados 'uso de longa duração')	63.081/ 17,4% = 50-59 anos, 19,9% = 60-69 anos, 28,6% = 70-79 anos e 34,1% = $\geq 80$ anos em casos e 17,7% = 50-59 anos, 19,8% = 60- 69 anos, 29,1% = 70-79 anos e 33,4% = $\geq 80$ anos em controles/ 70,3% de mulheres e 29,7% de homens em casos e 70,2% de mulheres e 29,8% de homens em controles	<b>Inclusão:</b> pacientes $\geq 50$ anos com diagnóstico de fraturas de quadril, vertebrais ou de punho entre 04/1996 e 03/2004 (casos). Foram incluídos apenas pacientes que foram residentes contínuos do local do estudo entre 1988 e 2004. Cada caso foi ligado a 3 controles que não tinham histórico de fraturas de quadril, vertebrais ou de punho, os quais foram pareados por idade ( $\pm 5$ anos do caso correspondente no momento da fratura - data de índice), sexo, grau de comorbidade e origem étnica. Exposição aos IBPs = a proporção de doses padrão dispensadas pelo número de dias entre as dispensações deveria ultrapassar 0,70 doses padrão/dia. Grupos: Exposição contínua ( $>70\%$ de exposição aos IBPs durante o período de análise antes da data da fratura); Sem exposição (sem tempo de exposição aos IBPs ou aos ARH2s durante o período de análise antes da data da fratura). <b>Exclusão:</b> pacientes que usaram medicamentos osteoprotetores no ano anterior à fratura, moradores de instituições de longa permanência e pacientes para os quais houve dados insuficientes para o período de análise.	<b>RC ajustada (12) (IC95%) de quaisquer fraturas relacionadas à osteoporose (fraturas de quadril, vertebrais e de punho) quanto ao tempo de exposição contínua aos IBPs comparado com o grupo sem exposição:</b> 0,99 (0,90-1,11), 0,94 (0,82-1,07), 0,92 (0,78-1,07), 1,05 (0,86-1,27), 1,16 (0,91-1,46), 1,28 (0,93-1,77) e 1,92 (1,16-3,18) para $\geq 1$ , $\geq 2$ , $\geq 3$ , $\geq 4$ , $\geq 5$ , $\geq 6$ e $\geq 7$ anos de exposição contínua aos IBPs, respectivamente (associação não significativa para $\geq 1$ a $\geq 6$ anos e associação estatisticamente significativa para $\geq 7$ anos de exposição contínua aos IBPs, <i>P</i> não declarados). <b>RC ajustada (12) (IC95%) de fraturas de quadril quanto ao tempo de exposição contínua aos IBPs comparado com o grupo sem exposição:</b> 1,09 (0,88-1,34), 1,01 (0,77-1,32), 0,97 (0,70-1,34), 1,43 (0,97-2,11), 1,62 (1,02-2,59), 2,49 (1,33-4,67) e 4,55 (1,68-12,29) para $\geq 1$ , $\geq 2$ , $\geq 3$ , $\geq 4$ , $\geq 5$ , $\geq 6$ e $\geq 7$ anos de exposição contínua aos IBPs, respectivamente (associação significativa após $\geq 5$ anos de exposição contínua aos IBPs, <i>P</i> não declarados). [Valores de <i>P</i> < 0,05 foram considerados estatisticamente significativos]

Fonte: O autor.

(12) Ajuste para as seguintes covariáveis: Renda, região de residência, diabetes de curto ou longo prazo, epilepsia, doença cardíaca isquêmica, IM, hipertensão, artrite, transplante de órgão sólido, DPOC, uso de substância, depressão, esquizofrenia, demência, uso de cuidados domiciliares e uso de antiandrogênicos, antianginosos, anticoagulantes, antidepressivos, antiestrogênicos, AINEs, anticonvulsivantes, benzodiazepínicos, hipoglicemiantes, diuréticos, corticosteroides sistêmicos e estatinas.

Abreviações: AINEs = Antiinflamatórios Não Esteroidais; ARH2s = Antagonistas dos Receptores H2 da Histamina; DPOC = Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; IBPs = Inibidores da Bomba de Prótons; IC95% = Intervalo de Confiança 95%; IM = Infarto do Miocárdio; RC = Razão de Chances.

Tabela Suplementar 30 - Dados do estudo 'Proton pump inhibitor use for 12 months is not associated with changes in serum magnesium levels: a prospective open label comparative study.'

AUTORES	PAÍS/ANO/ TIPO DE ESTUDO	DESFECHO	TIPO DE IBPs/ DURAÇÃO DE USO DE IBPs	N/ IDADE MÉDIA±DP/ SEXO	CRITÉRIOS PARA A INCLUSÃO E A EXCLUSÃO DOS PACIENTES	RESULTADOS
BAHTIRI <i>et al.</i>	República do Kosovo/ 2017/ Prospectivo (Caso-controle)	Hipomagnesemia, incidência de hipomagnesemia de início recente durante o estudo e hipocalcemia	Omeprazol, Esomeprazol, Lansoprazol e Pantoprazol/ Sem uso de IBPs e uso de IBPs por 12 meses (uso por longo prazo)	209/ 50,83±10,53 anos em usuários e 49,64±10,98 anos em controles/ 74,9% de mulheres e 25,1% de homens em usuários e 73,8% de mulheres e 26,2% de homens em controles	<p><b>Inclusão:</b> pacientes entre 18 e 65 anos, recrutados de 04/2013 a 05/2014, com doença articular degenerativa envolvendo, principalmente, as pequenas articulações das mãos e queixas de dor e inchaço iniciados durante o ano anterior à inclusão no estudo, em tratamento com AINEs e que foram iniciados com IBPs como terapia de manutenção protetora por longo prazo. Os indivíduos tinham de ter níveis séricos de magnésio <math>\geq 0,66</math> mmol/L e cálcio total <math>\geq 2,25</math> mmol/L. Grupos de usuários de IBPs: 1- omeprazol, 2- esomeprazol, 3- lansoprazol e 4- pantoprazol; Grupo controle: participantes não usuários de IBPs, saudáveis ou com doenças e tratamentos não mencionados nos critérios para a exclusão abaixo e sem tratamentos com opiáceos e/ou AINEs ou fatores de risco gastrointestinal presentes [Proporção de 4 casos (1 de cada tipo de IBP): 1 controle.]</p> <p><b>Exclusão:</b> pacientes que tomaram suplementos de magnésio, cálcio, vitamina D e contraceptivos nos 6 meses anteriores à inclusão no estudo, agentes supressores de ácido, terapia estrogênica, bisfosfonatos e glicocorticoides no ano anterior à inclusão no estudo e uso concomitante de diuréticos, anticoagulantes ou anticonvulsivantes. Pacientes com doença de má absorção ou doenças neoplásicas durante os 5 anos anteriores à inclusão no estudo e com história de doenças renais, doenças da tireoide e DCVs. Mulheres grávidas, amamentando ou que planejavam engravidar.</p>	<p><b>Usuários de IBPs (antes vs. após 12 meses de tratamento):</b> magnésio (mmol/L)= 0,83±0,09 vs. 0,82±0,09 (<math>P=0,367</math>), cálcio total (mmol/L)= 2,46±0,16 vs. 2,37±0,18 (<math>P&lt;0,001</math>), PTH (pg/mL)= 38,26±15,23 vs. 44,77±18,51 (<math>P&lt;0,001</math>).</p> <p><b>Subgrupos (antes vs. após 12 meses de tratamento):</b> - Omeprazol: magnésio (mmol/L)= 0,81±0,09 vs. 0,81±0,10 (<math>P=0,815</math>), cálcio total (mmol/L)= 2,44±0,13 vs. 2,36±0,19 (<math>P=0,053</math>), PTH (pg/mL)= 40,21±15,43 vs. 48,26±30,73 (<math>P=0,080</math>); - Esomeprazol: magnésio (mmol/L)= 0,83±0,08 vs. 0,82±0,07 (<math>P=0,581</math>), cálcio total (mmol/L)= 2,45±0,19 vs. 2,35±0,19 (<math>P=0,014</math>), PTH (pg/mL)= 36,38±12,61 vs. 41,35±12,53 (<math>P=0,040</math>); - Lansoprazol: magnésio (mmol/L)= 0,84±0,10 vs. 0,83±0,08 (<math>P=0,527</math>), cálcio total (mmol/L)= 2,46±0,15 vs. 2,39±0,16 (<math>P=0,032</math>), PTH (pg/mL)= 38,61±18,36 vs. 45,06±17,57 (<math>P=0,004</math>); - Pantoprazol: magnésio (mmol/L)= 0,83±0,08 vs. 0,82±0,08 (<math>P=0,756</math>), cálcio total (mmol/L)= 2,47±0,16 vs. 2,38±0,17 (<math>P=0,008</math>), PTH (pg/mL)= 37,80±14,18 vs. 46,72±19,75 (<math>P=0,020</math>).</p> <p><b>Grupo controle (antes vs. após 12 meses de seguimento):</b> magnésio (mmol/L)= 0,82±0,09 vs. 0,82±0,08 (<math>P=0,599</math>), cálcio total (mmol/L)= 2,44±0,19 vs. 2,39±0,15 (<math>P=0,117</math>), PTH (pg/mL)= 47,28±22,15 vs. 43,60±16,11 (<math>P=0,355</math>).</p> <p><b>Incidência de novos casos durante o estudo:</b> - Hipomagnesemia (níveis séricos de magnésio <math>&lt;0,66</math> mmol/L): 3,8% em toda a população do estudo, sendo 3,6% entre os usuários de IBPs e 4,8% entre os controles (<math>P=0,724</math>); - Hipocalcemia (níveis séricos de cálcio total <math>&lt;2,25</math> mmol/L): 22,5% em toda a população do estudo, sendo 24,6% entre usuários de IBPs e 14,3% entre controles (<math>P=0,154</math>); - Hiperparatireoidismo (níveis séricos de PTH <math>&gt; 65</math> pg/mL): 22,0% em toda a população do estudo, sendo 11,4% entre usuários de IBPs e 7,1% entre controles (<math>P=0,218</math>).</p> <p>[Valores de <math>P&lt;0,05</math> foram considerados estatisticamente significativos]</p>

Fonte: O autor.

Abreviações: AINEs = Antiinflamatórios Não Esteroidais; DCVs = Doenças Cardiovasculares; DP = Desvio Padrão; IBPs = Inibidores da Bomba de Prótons; PTH = Paratormônio.

Tabela Suplementar 31 - Dados do estudo 'Does long-term use of proton pump inhibitors cause hypomagnesaemia in Japanese outpatients?'

AUTORES	PAÍS/ANO/ TIPO DE ESTUDO	DESFECHO	TIPO DE IBPs/ DURAÇÃO DE USO DE IBPs	N/ IDADE MÉDIA±DP/ SEXO	CRITÉRIOS PARA A INCLUSÃO E A EXCLUSÃO DOS PACIENTES	RESULTADOS
TAKEDA <i>et al.</i>	Japão/ 2014/ Retrospectivo (Coorte)	Concentrações séricas de magnésio	Omeprazol, Lansoprazol, Rabeprazol/ Sem uso de IBPs e uso de IBPs ≤1 ano e >1 ano (uso por longo prazo)	481/ 67,5±11,7 anos em usuários e 62,8±14,6 anos em não usuários/ 45,8 % de mulheres e 54,2 % homens em usuários e 46,5 % mulheres e 53,5 % homens em não usuários	<b>Inclusão:</b> pacientes ambulatoriais, com >20 anos e sem histórico de hospitalização dentro de 1 semana da coleta de sangue, foram recrutados entre 10/2011 e 11/2011. Usuários: usuários de IBPs por >1 ano (longo prazo); Não usuários: usuários de IBPs por ≤1 ano ou pacientes que não haviam usado IBPs até o momento da inclusão no estudo. <b>Exclusão:</b> pacientes em diálise e pacientes que receberam óxido de magnésio, diuréticos ou preparações de cisplatina que podem afetar o magnésio sérico.	<b>Magnésio sérico (mg/dL) no total dos pacientes:</b> não usuários= 1,91±0,19 e usuários= 1,86±0,21 ( $P<0,01$ ) (valores similares para os subgrupos de usuários: omeprazol= 1,86±0,24; lansoprazol= 1,86±0,17 e rabeprazol= 1,86±0,20). <b>Magnésio sérico (mg/dL) conforme diagnóstico de cirrose:</b> 1,82±0,22 no total de pacientes com cirrose e 1,91±0,19 no total de pacientes sem cirrose ( $P<0,01$ ); - Sem cirrose: usuários= 1,89±0,20 e não usuários= 1,92±0,18 (sem diferença significativa, $P$ não declarado); - Com cirrose: usuários= 1,78±0,22 e não usuários= 1,87±0,22 ( $P=0,03$ ). A diferença entre usuários com cirrose e usuários sem cirrose gerou um $P<0,01$ . [O uso de IBPs e a presença de cirrose foram independentemente associados com níveis séricos de magnésio mais baixos: $P=0,02$ e $P=0,01$ , respectivamente.] <b>Magnésio sérico (mg/dL) em grupos etários:</b> - 20-60 anos: usuários= 1,87±0,04 e não usuários= 1,90±0,04 ( $P=0,44$ ); - >60 anos: usuários= 1,86±0,04 e não usuários= 1,91±0,04 ( $P<0,01$ ). [A idade não foi independentemente associada com níveis séricos de magnésio: $P=0,38$ .] [Valores de $P<0,05$ foram considerados estatisticamente significativos]

Fonte: O autor.

Abreviações: DP = Desvio Padrão; IBPs = Inibidores da Bomba de Prótons.

Tabela Suplementar 32 - Dados do estudo 'Use of proton pump inhibitors is associated with anemia in cardiovascular outpatients.'

AUTORES	PAÍS/ANO/ TIPO DE ESTUDO	DESFECHO	TIPO DE IBPs/ DURAÇÃO DE USO DE IBPs	N/ IDADE MÉDIA±DP/ SEXO	CRITÉRIOS PARA A INCLUSÃO E A EXCLUSÃO DOS PACIENTES	RESULTADOS
SHIKATA <i>et al.</i>	Japão/ 2015/ Retrospectivo (Coorte)	Níveis de hemoglobina (HB) no sangue	Não específica/ Sem uso de agentes supressores de ácido gástrico e uso de IBPs (sem especificação de tempo de uso e após ≈1 ano de uso = uso por longo prazo)	278/ 71,8±9,6 anos em usuários de IBPs, 73,4±8,4 anos em usuários de ARH2s e 68,4±11,5 anos em não usuários de agentes supressores de ácido gástrico/ 34,1% de mulheres e 65,9% de homens em usuários de IBPs, 25% de mulheres e 75% de homens em usuários de ARH2s e 30,7% de mulheres e 69,3% de homens em não usuários de agentes supressores de ácido gástrico	<b>Inclusão:</b> pacientes ambulatoriais, recrutados entre 02/2011 e 10/2012, em tratamento para DCVs (cardiopatia isquêmica, insuficiência cardíaca, doença arterial periférica, doença cerebrovascular, cardiomiopatia, e arritmia) ou com fatores de risco para DCVs (hipertensão, dislipidemia, diabetes mellitus e hiperuricemia), e que foram submetidos a hemograma completo e dosagem de creatinina sérica. Os pacientes foram divididos em 3 grupos: não usuários de agentes supressores do ácido gástrico, usuários de IBPs, usuários de ARH2s. <b>Exclusão:</b> história de cirurgia do aparelho digestivo, malignidade, hemodiálise, anemia aplástica, anemia hemolítica, sangramento maior dentro de 1 ano, doença inflamatória, doença do tecido conjuntivo e uso de eritropoietina, vitaminas, ferro ou ácido fólico.	<b>Frequência de anemia (HB &lt;13 g/dL em homens e HB &lt;12 g/dL em mulheres):</b> 51% em usuários de IBPs e 19% naqueles que não receberam IBPs ( $P<0,001$ ). Em pacientes que não receberam IBPs: 17% em não usuários de agentes supressores de ácido gástrico e 33% em usuários de ARH2s. Diferença entre usuários de IBPs e não usuários de agentes supressores de ácido gástrico: $P<0,001$ ; as demais diferenças entre os 3 grupos não foram estatisticamente significativas ( $P$ não declarados). <b>Valores médios de HB (g/dL):</b> 12,8±1,8 em usuários de IBPs, 13,4±1,5 em usuários de ARH2s e 14,0±1,7 em não usuários de agentes supressores de ácido gástrico ( $P<0,001$ , entre usuários de IBPs e não usuários de agentes supressores de ácido gástrico; demais diferenças entre os 3 grupos não foram significativas, $P$ não declarados). <b>Valores médios de VCM (fL):</b> 92,1±5,7 em usuários de IBPs, 91,5±5,1 g/dl em usuários de ARH2s e 93,0±5,1 em não usuários de agentes supressores de ácido gástrico ( $P=0,233$ entre usuários de IBPs e não usuários de agentes supressores de ácido gástrico; demais diferenças entre os grupos também não foram significativas, $P$ não declarados). [O tratamento com IBPs foi independentemente associado com baixa HB ( $P=0,003$ ) e anemia ( $P<0,001$ ).] <b>Diminuição média na HB em 36 pacientes que foram submetidos a hemograma completo pelo menos uma vez dentro de 1 ano antes e novamente 1 ano após o início de uso de IBPs:</b> 0,38±0,87 g/dl (IC95%: -0,67 a -0,09), de 13,5±1,9 para 13,1±1,9 g/dL ( $P=0,013$ ). Houve diminuição também na CHCM de 33,1±0,9 para 32,9±0,9 g/dL ( $P=0,017$ ), na contagem de plaquetas de 19,7±3,4 para 18,8±3,1 $10^4/\mu\text{L}$ ( $P=0,014$ ) e na contagem de glóbulos vermelhos de 439,6±54,9 para 429,4±51,9 $10^4/\mu\text{L}$ ( $P=0,048$ ). Os valores de VCM foram de 92,9±4,0 para 92,9±3,9 fL ( $P=0,863$ ). [Valores de $P<0,05$ foram considerados estatisticamente significativos]

Fonte: O autor.

Abreviações: ARH2s = Antagonistas dos Receptores H2 da Histamina; CHCM = Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média; DCVs = Doenças Cardiovasculares; DP = Desvio Padrão; HB = Hemoglobina; IBPs = Inibidores da Bomba de Prótons; IC95% = Intervalo de Confiança 95%; VCM = Volume Corpuscular Médio.

Tabela Suplementar 33 - Dados do estudo 'Association between proton pump inhibitor use and anemia: a retrospective cohort study.'

AUTORES	PAÍS/ANO/ TIPO DE ESTUDO	DESFECHO	TIPO DE IBPs/ DURAÇÃO DE USO DE IBPs	N/ IDADE MÉDIA±DP/ SEXO	CRITÉRIOS PARA A INCLUSÃO E A EXCLUSÃO DOS PACIENTES	RESULTADOS
SARZYNSKI <i>et al.</i>	EUA/ 2011/ Retrospectivo (Coorte)	Anemia por deficiência de ferro	Esomeprazol, Lansoprazol, Omeprazol, Pantoprazol e Rabeprazol/ Sem uso de IBPs e uso de IBPs ≥1 ano (uso crônico)	196/ 56,67±12,40 anos em casos e 55,21±12,73 anos em controles/ 58,16% de mulheres e 41,84% de homens em casos e controles	<u>Inclusão</u> : pacientes entre 18 e 80 anos que faziam uso de IBPs ≥1 ano, cujo uso iniciou entre 01/01/2004 e 31/12/2006, e que tinham pelo menos um valor de HB documentado. Casos: pacientes ≥1 ano de uso de IBPs; Controles: não usuários de IBPs selecionados aleatoriamente. Casos e controles (1:1) foram combinados por sexo e idade. <u>Exclusão</u> : comorbidades conhecidas por causar anemia (hemorragia gastrointestinal, hemorragia uterina disfuncional, DRC, hemoglobinopatias hereditárias, anticoagulação crônica com Coumadin ou heparina de baixo peso molecular, hemólise, deficiência de B12 ou folato, gravidez ou câncer ativo) ou falta de estudos hematológicos antes e pelo menos 1 ano após o início da terapia com IBPs.	<u>Índices hematológicos entre os casos</u> : a diferença entre a 1ª e a 2ª dosagem de HB foi de -0,19 g/dL ( $P=0,03$ ), de HT foi de -0,63% ( $P=0,02$ ) e de VCM foi de -0,49 fL ( $P=0,05$ ). [Em média, os índices hematológicos foram coletados 6,63 meses antes e 20,16 meses após o início da terapia com IBPs.] <u>Índices hematológicos entre os controles</u> : a diferença entre a 1ª e a 2ª dosagem de HB foi de +0,20 g/dL, de HT foi de +0,56% e de VCM foi de +0,23 fL ( $P$ não declarados). [Em média, o intervalo entre os dois índices hematológicos foi de 24,3 meses.] <u>Comparação dos casos com os controles</u> : reduções na média de HB e HT com $P<0,01$ para ambos, mesmo após ajuste (13) para covariáveis. <u>RC ajustada (13) para uma redução de 1,0 g/dl na HB quanto ao uso crônico de IBPs</u> : 5,03 (IC95%: 1,71-14,78; $P<0,01$ ). <u>RC ajustada (13) para diminuição de 3% no HT quanto ao uso crônico de IBPs</u> : 5,46 (IC95%: 1,67-17,85; $P<0,01$ ). <u>RC ajustada (13) para diminuir o VCM em 2 fL quanto ao uso crônico de IBPs</u> : 1,77 (IC95%: 0,77-4,0,5; $P=0,18$ ). [Valores de $P\leq 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos]

Fonte: O autor.

(13) Ajuste para as seguintes covariáveis: Procedimentos endoscópicos (esofagogastroduodenoscopia e colonoscopia) e história de câncer.

Abreviações: B12 = Vitamina B<sub>12</sub>; DP = Desvio Padrão; DRC = Doença Renal Crônica; EUA = Estados Unidos da América; HB = Hemoglobina; HT = Hematócrito; IBPs = Inibidores da Bomba de Prótons; IC95% = Intervalo de Confiança 95%; RC = Razão de Chances; VCM = Volume Corpuscular Médio.

Tabela Suplementar 34 - Dados do estudo 'Long-term use of proton pump inhibitors, dose-response relationship, and associated risk of ischemic stroke and myocardial infarction.'

AUTORES	PAÍS/ANO/ TIPO DE ESTUDO	DESFECHO	TIPO DE IBPs/ DURAÇÃO DE USO DE IBPs	N/ IDADE MEDIANA (IIQ)/ SEXO	CRITÉRIOS PARA A INCLUSÃO E A EXCLUSÃO DOS PACIENTES	RESULTADOS
SEHESTED <i>et al.</i>	Dinamarca/ 2018/ Retrospectivo (Coorte)	Acidente vascular encefálico (AVE) isquêmico e infarto do miocárdio (IM)	Pantoprazol, Omeprazol, Lansoprazol, Rabeprazol, Esomeprazol/ Sem uso de IBPs e uso de 1 DDD de IBPs por ≤84 dias (uso por curto prazo) e por >84 dias (uso por longo prazo)	214.998/ 59 (49-69) anos em usuários por longo prazo, 55 (44-66) anos em usuários por curto prazo e 53 (42-65) anos em não usuários/ 54,6% de mulheres e 45,4% de homens em usuários por longo prazo, 53,8% de mulheres e 46,2% de homens em usuários por curto prazo e 59,7% de mulheres e 40,3% de homens em não usuários	<u>Inclusão:</u> pacientes que foram submetidos à EDA entre 01/01/1997 e 31/12/2012. Foi assumido um período de inclusão de 6 meses após a EDA para poder definir os períodos de uso de IBPs. Não usuários: sem uso de IBPs ou ARH2s durante o período de inclusão; Usuários por curto prazo: uso de 1 DDD de IBPs por ≤84 dias durante o período de inclusão; Usuários por longo prazo: uso de 1 DDD de IBPs por >84 dias durante o período de inclusão. Para comparação, a análise foi repetida para indivíduos que receberam ARH2s. <u>Exclusão:</u> pacientes <30 ou >100 anos de idade na data da EDA, pacientes com doença cardíaca coronária prévia, AVE, aterosclerose das extremidades, usuários de antagonistas do receptor da adenosina difosfato ou dipiridamol no momento da inclusão e pacientes com diagnóstico de DCVs, morte, uso de antagonistas do receptor de adenosina difosfato ou uso de dipiridamol dentro da janela de tempo de 6 meses após a EDA.  [Período de seguimento: se deu até o desfecho de interesse (AVE isquêmico fatal e não fatal e/ou IM fatal e não fatal), emigração, morte ou 6 meses a partir da data de inclusão.]	<u>Usuários de IBPs por longo prazo comparados com não usuários:</u> - AVE isquêmico= risco 29% (IC95%: 5%-59%) maior dentro de um período de 6 meses [RRA ajustada (14)= 1,29 (IC95%: 1,05-1,59)]; - IM= risco 36% (IC95%: 7%-73%) maior dentro de um período de 6 meses [RRA ajustada (14)= 1,36 (IC95%: 1,07-1,73)]. - RRA ajustada (14) dos desfechos combinado (AVE isquêmico + IM) dentro de um período de 6 meses= 1,30 (IC95%: 1,12-1,52). <u>Usuários de IBPs por curto prazo comparados com não usuários:</u> RRA ajustada (14) de AVE isquêmico dentro de um período de 6 meses= 1,14 (IC95%: 0,93-1,38) e RRA ajustada (14) de IM dentro de um período de 6 meses= 1,17 (IC95%: 0,91-1,51). <u>Análise de sensibilidade (período de acompanhamento estendido para 1 ano):</u> - RRA ajustada (14) de AVE isquêmico em usuários de IBPs por longo prazo= 1,31 (IC95%: 1,13-1,50); - RRA ajustada (14) de IM em usuários de IBPs por longo prazo= 1,17 (IC95%: 0,99-1,37). <u>Usuários de ARH2s comparados aos não usuários:</u> RRA ajustada (14) de AVE isquêmico= 1,00 (IC95%: 0,69-1,46) e RRA ajustada (14) de IM= 1,08 (IC95% 0,71-1,65).

Fonte: O autor.

(14) Ajuste para as seguintes covariáveis: Sexo, idade, ano civil, hipertensão, diabetes, insuficiência cardíaca, doença renal, fibrilação atrial, artrite reumatoide, abuso de álcool, úlcera péptica, hemorragia gastrointestinal, câncer gastrointestinal, DRGE, classe de renda e uso concomitante de aspirina ou outros AINEs, estatinas ou anticoagulantes orais.

Abreviações: AINEs = Antiinflamatórios Não Esteroidais; ARH2s = Antagonistas dos Receptores H2 da Histamina; AVE = Acidente Vascular Encefálico; DCVs = Doenças Cardiovasculares; DDD = Dose Diária Definida; DRGE = Doença do Refluxo Gastroesofágico; EDA = Endoscopia Digestiva Alta; IBPs = Inibidores da Bomba de Prótons; IC95% = Intervalo de Confiança 95%; IIQ = Intervalo Interquartil; IM = Infarto do Miocárdio; RRA = Razão de Risco Absoluto.

Tabela Suplementar 35 - Dados do estudo 'Chronic proton pump inhibition therapy in the diagnostic accuracy of serum pepsinogen I and gastrin concentrations to identify pernicious anaemia.'

AUTORES	PAÍS/ANO/ TIPO DE ESTUDO	DESFECHO	TIPO DE IBPs/ DURAÇÃO DE USO DE IBPs	N/ IDADE MEDIANA (IIQ)/ SEXO	CRITÉRIOS PARA A INCLUSÃO E A EXCLUSÃO DOS PACIENTES	RESULTADOS
MARTÍN-ALCOLEA <i>et al.</i>	Espanha/ 2017/ Retrospectivo (Caso-controle)	Interferência nas concentrações séricas de gastrina e pepsinogênio I (PG I) para o diagnóstico de anemia perniciosa (AP)	Não específica/ Sem uso de IBPs e uso de IBPs ≥8 semanas (uso crônico)	112/ 62,6 (33- 89) anos no grupo AP e 56,8 (20-94) anos nos controles/ Sem informações sobre o sexo dos pacientes envolvidos no estudo	<u>Inclusão:</u> pacientes com diagnóstico de AP (casos: grupo AP) confirmado pela presença de dois ou mais dos seguintes critérios: 1- concentrações séricas de B12 <180 pg/mL, 2- positividade para anticorpos anti-FI e/ou anticorpos anti-células parietais gástricas >1/160, 3- presença de gastrite atrófica em uma biópsia gástrica. Para cada caso, foram incluídos ≈ 2 indivíduos com hemograma completo e concentrações séricas de B12 e folato normais (controles). Período de recrutamento: entre 06/2013 e 10/2015. Grupo AP e controles foram subdivididos em tratados (pelo menos durante as 8 semanas anteriores à análise) e não tratados com IBPs. <u>Exclusão:</u> pacientes com infecção por <i>H. pylori</i> (confirmada por biópsia ou anticorpos anti-IgG).	<u>Níveis medianos (IIQ) de gastrina (pg/mL):</u> - grupo AP: 785 (273-1.331) para não tratados com IBPs e 787 (195-1.884) para tratados com IBPs ( $P=0,885$ ); - controles: 27,1 (18,9-54,4) para não tratados com IBPs e 252 (167,5-326) para tratados com IBPs ( $P<0,001$ ). Entre grupo AP e controles não tratados com IBPs: $P<0,001$ e entre grupo AP e controles tratados com IBPs: $P=0,005$ . <u>Níveis medianos (IIQ) de PG I (ng/mL):</u> - grupo AP: 4,7 (2,8-7,2) para não tratados com IBPs e 9,1 (3,4-21,2) para tratados com IBPs ( $P=0,039$ ); - controles: 81,6 (74-119,8) para não tratados com IBPs e 239,1 (128,5-402,9) para tratados com IBPs ( $P<0,001$ ). Entre grupo AP e controles não tratados com IBPs: $P<0,001$ e entre grupo AP e controles tratados com IBPs: $P<0,001$ . <u>Pontos de corte para gastrina e para PG I para diagnóstico de AP:</u> - pacientes não tratados com IBPs: o melhor ponto de corte para gastrina foi >115 pg/mL (sensibilidade 100%, especificidade 92,1%) e para PG I foi <8,3 ng/mL (sensibilidade 95,2%, especificidade 100%); - pacientes tratados com IBPs: o melhor ponto de corte para gastrina >610 pg/mL (sensibilidade 58,8%, especificidade 97,2%) e para PG I foi <24,1 ng/mL (sensibilidade 82,4%, especificidade 100%). [Valores de $P<0,05$ foram considerados estatisticamente significativos]

Fonte: O autor.

Abreviações: AP = Anemia Perniciosa; B12 = Vitamina B<sub>12</sub>; FI = Fator Intrínseco; *H. pylori* = *Helicobacter pylori*; IBPs = Inibidores da Bomba de Prótons; IIQ = Intervalo Interquartil; PG = Pepsinogênio.

## APÊNDICE B - ALERTA TERAPÊUTICO

Ilmos profissionais da saúde da Secretaria Municipal de Saúde e Saneamento do município de Balneário Camboriú

### ALERTA TERAPÊUTICO

*Fevereiro/2019*

*Pricila Centofante Betiolo - Farmacêutica CRF/SC 14.498*

Os inibidores da bomba de prótons (IBPs) são fármacos que promovem uma potente supressão da secreção ácida gástrica, sendo indicados no tratamento das doenças ácido pépticas. É sabido que muitos indivíduos fazem uso desses medicamentos por períodos de tempo maiores que os recomendados. A preocupação relativa aos efeitos indesejáveis que esse uso prolongado pode causar é crescente, o que pode ser constatado pelos vários estudos que vêm sendo publicados, principalmente nos últimos anos. Um desses estudos é uma revisão sistemática que encontrou que a maioria dos 35 estudos relevantes incluídos aponta para a associação entre o uso de IBPs por longo prazo e os desfechos estudados, como alterações no trato gastrointestinal, alterações da microbiota gastrointestinal e aumento de infecções, deficiência de vitamina B<sub>12</sub>, ocorrência de fraturas ósseas e anemia ferropriva.

Também pode haver interações importantes entre os IBPs e outros fármacos, como a que ocorre com o metabolismo do clopidogrel. Essa interação pode estar associada com o aumento do risco de complicações cardiovasculares em função de diminuir a conversão do clopidogrel ao seu metabólito ativo. E, entre os fármacos da classe dos IBPs, é considerada maior com o omeprazol e o esomeprazol.

No Sistema Único de Saúde (SUS), o omeprazol é o representante da classe dos IBPs que se encontra padronizado na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), fazendo parte da lista do Componente Básico da Assistência Farmacêutica (CBAF). Em Balneário Camboriú, o omeprazol integra a Relação Municipal de Medicamentos Essenciais (REMUME) e, a Secretaria Municipal de Saúde e Saneamento (SMSS) do município, visando o uso racional de medicamentos (URM), por meio de duas diferentes condutas, tem estabelecido a dispensação de omeprazol em desde 2013. A primeira foi a Instrução Normativa N° 01 -

Assistência Farmacêutica que durou de junho de 2013 a 2017, e estabelecia que as farmácias municipais poderiam dispensar omeprazol por um período máximo de 60 dias, com nova dispensação por mais 60 dias, após um intervalo de 60 dias entre as duas. A segunda conduta, o Ofício SMSS nº 001/2017 estabelece, desde junho de 2017 até hoje, que as prescrições devem indicar a quantidade de omeprazol suficiente para no máximo 60 dias de tratamento, e que prescrições de uso contínuo não sejam mais aceitas. Um estudo avaliou um período de um ano para cada conduta citada e observou um aumento no número de dias de possível uso de omeprazol por paciente, do primeiro período (correspondente à Instrução Normativa Nº 01 - Assistência Farmacêutica) para o segundo período (relativo ao Ofício SMSS nº 001/2017).

Em vista disso, o objetivo do presente documento é alertar que é de fundamental importância que os profissionais da saúde, destacando aqui os médicos, atentem para o URM, potencializando o binômio efetividade/segurança, objetivo primordial da farmacoterapia. Além disso, essa prática contribui com os aspectos econômicos relacionados à Assistência Farmacêutica.

Nos quadros abaixo, encontram-se relacionados os esquemas de tratamento para as doenças ácido pépticas com o omeprazol, definidos pelo Formulário Terapêutico Nacional (FTN).

Quadro 1 - Esquemas de administração de omeprazol em adultos

<b>Patologia</b>	<b>Esquema posológico</b>
DRGE sintomática	- 20 mg, por via oral, a cada 24 horas, por 4 semanas
Esofagite erosiva associada com DRGE	- 20 mg, por via oral, a cada 24 horas, por 4 a 8 semanas
Condições hipersecretórias gástricas patológicas	- Dose inicial 60 mg, por via oral, a cada 24 horas, ajustado conforme necessário - Doses acima de 80 mg/dia devem ser divididas - Dose de manutenção: 20 mg, a cada 12 ou 24 horas
Úlceras pépticas	- 20 a 40 mg, por via oral, a cada 24 horas, por 4 a 8 semanas (as doses mais altas são usadas em úlceras gástricas)
Adjuvante no esquema antimicrobiano para erradicação do <i>H. pylori</i>	- 20 mg, por via oral, a cada 12 horas, combinada com claritromicina 500 mg mais amoxicilina 1000 mg ou metronidazol 500 mg, ambos por via oral, a cada 12 horas, durante 7 a 14 dias - Manter o omeprazol 20 mg a 40 mg, a cada 24 horas, até completar 4 a 8 semanas de tratamento

Fonte: O autor.

Abreviações: DRGE = Doença do Refluxo Gastroesofágico; *H. pylori* = *Helicobacter pylori*.



Quadro 2 - Esquemas de administração de omeprazol em crianças

Patologia	Esquema posológico
DRGE sintomática	- Entre 10 e 20 kg: 10 mg, por via oral, a cada 24 horas ou, se necessário, 20 mg, a cada 24 horas - Acima de 20 kg: 20 mg, por via oral, a cada 24 horas ou, se necessário, 40 mg, a cada 24 horas

Fonte: O autor.

Abreviações: DRGE = Doença do Refluxo Gastroesofágico.

Espera-se que essas informações sirvam de orientação aos profissionais da saúde da SMSS de Balneário Camboriú, objetivando a promoção da saúde dos pacientes e a racionalização do uso do omeprazol, aumentando a qualidade da prestação dos serviços de saúde em nosso município.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BETIOLO, P. C. **Inibidores da bomba de prótons: uma revisão dos riscos do uso por longo prazo e o padrão de dispensação em uma farmácia municipal no sul do Brasil**. Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, nível Mestrado Profissional, da Universidade Federal de Santa Catarina para a obtenção do grau de Mestre em Farmacologia. Universidade Federal de Santa Catarina, 2019.

ESTADO DE SANTA CATARINA. PREFEITURA DE BALNEÁRIO CAMBORIÚ. SECRETARIA DE SAÚDE E SANEAMENTO. FARMÁCIA MUNICIPAL. **Instrução Normativa Nº 01 - Assistência Farmacêutica, de 18 de junho de 2013**.

ESTADO DE SANTA CATARINA. PREFEITURA DE BALNEÁRIO CAMBORIÚ. SECRETARIA DE SAÚDE E SANEAMENTO. DIVISÃO DE SAÚDE. **Ofício SMSS Nº 001/2017, de 02 de junho de 2017**.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS. DEPARTAMENTO DE ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA E INSUMOS ESTRATÉGICOS. **Formulário Terapêutico Nacional (FTN) 2010 - Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) 2010**. Série B. Textos Básicos de Saúde. 2ª Edição. 2010.


MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS. DEPARTAMENTO

DE ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA E INSUMOS  
ESTRATÉGICOS. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais  
(RENAME) 2018.** 2018.


PREFEITURA DE BALNEÁRIO CAMBORIÚ. **Relação Municipal De  
Medicamentos (REMUME) - Componente Básico Da Assistência  
Farmacêutica (CBAF).** Revisão 2016.

**ANEXO**

## ANEXO A - INSTRUÇÃO NORMATIVA Nº 01 - ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA



**Balneário Camboriú**



**ESTADO DE SANTA CATARINA**  
**PREFEITURA DE BALNEÁRIO CAMBORIÚ**  
 SECRETARIA DE SAÚDE E SANEAMENTO  
 FARMACIA MUNICIPAL

Balneário Camboriú, 18 de junho de 2013

**INSTRUÇÃO NORMATIVA Nº 01 - ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA**

Com o objetivo de implementar ações voltadas à promoção, proteção e recuperação da saúde por meio do acesso aos medicamentos, vimos por meio desta Instrução Normativa, informar aos profissionais de saúde de nosso município novas condutas na dispensação de medicamentos na Atenção Básica.

De acordo com a deliberação CIB 192/2011, alicerçada pela Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) 2010, o município deve dispor de elenco mínimo para atendimento dos agravos da população, considerando o perfil epidemiológico local. Neste cenário está incluído o medicamento Clopidogrel, constante no anexo III da deliberação. Vale ressaltar, que não é obrigatória a disponibilização de todos os medicamentos de referência nacional constantes nos anexos da deliberação.

**Clopidogrel** é um potente inibidor plaquetário, indicado para a redução dos eventos aterotrombóticos (infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e morte vascular) em pacientes que apresentaram IAM ou AVC recente ou doença arterial periférica estabelecida. A dose diária é de 75 mg diários. Sua dispensação deve ser realizada mediante prescrição médica de profissional **Cardiologista, Angiologista e/ou Cirurgião Vascular, Hematologista e Neurologista**. A validade da prescrição é de 180 dias contados a partir da emissão, podendo ser renovada por igual período de tratamento.

Importante enfatizar que a dispensação será realizada nas farmácias descentralizadas do município (Central, Região Norte e Região Sul), por tempo máximo de tratamento de 1 ano (com renovação semestral da prescrição pelo especialista).

**Carbonato de cálcio 600 mg + Vitamina D 200 UI e Carbonato de Cálcio 1250 mg** (500 mg de cálcio elementar) são suplementos alimentares (ou medicamentos dose dependente); produtos que se mostraram capazes de melhorar a densidade mineral óssea e de reduzir fraturas. São indicados como aporte nas hipocalcêmias e auxiliares na prevenção da osteoporose. A dose deve ser baseada inicialmente na avaliação dietética, tanto para o cálcio quanto para vitamina D. A dispensação destes produtos deve ser realizada mediante receituário médico, sem exigência de especialista. A validade da receita é de 180 dias (se houver indicação de uso contínuo), podendo ser renovada semestralmente. A dispensação ocorrerá nas farmácias descentralizadas do município (Central, Região Norte e Região Sul).

Os medicamentos antiinflamatórios e analgésicos (**Ibuprofeno, Diclofenaco e Paracetamol**) continuam com liberação máxima de 7 dias de tratamento, exceto prescrições de ortopedista e reumatologista JUSTIFICADAS, de acordo com Circular de Medicamentos veiculada em agosto 2010.

Ainda, o medicamento **Omeprazol** será dispensado por período máximo de 60 dias, intervalo de 60 dias, podendo ser readministrado após este intervalo por mais 60 dias.

BALNEÁRIO CAMBORIÚ- CAPITAL CATARINENSE DO TURISMO  
 Rua Dinamarca, 320 | Bairro das Nações - SC | Cep 88.338-900 | Fone: +55 47 3267.7000 | Fax: +55 47 3367.1826  
 www.balneariocamboriu.sc.gov.br



ESTADO DE SANTA CATARINA  
PREFEITURA DE BALNEÁRIO CAMBORIÚ  
SECRETARIA DE SAÚDE E SANEAMENTO  
FARMÁCIA MUNICIPAL


dias; de acordo com a administração definida no Formulário Terapêutico Nacional, conforme esquema:

- **Adultos - Doença do refluxo gastroesofágico sintomática:** 20 mg, 1 vez/dia, por 4 semanas;  
**Esofagite erosiva associada com doença do refluxo esofágico:** 20 mg, 1 vez/dia, por 4 a 8 semanas;  
**Úlcera pépticas refratárias:** 20 a 40 mg, 1 vez/dia, por 4 a 8 semanas. As doses altas são usadas em úlceras pépticas;  
**Adjuvante no esquema antimicrobiano para erradicação de Helicobacter pylori:** 20 a 40 mg 1 vez/dia, por 14 dias.
- **Crianças - Doença do refluxo gastroesofágico sintomática:**  
entre 10 e 20 kg: 10 mg, 1 vez/dia, ou se necessário, 20 mg, 1 vez/dia;  
acima de 20 kg: 20 mg, 1 vez/dia, ou se necessário, 40 mg, 1 vez/dia. A duração do tratamento fica a critério do especialista.

Esta medida entra em vigor a partir de 04 de junho de 2013.

Sem mais para o momento, contamos com sua colaboração e colocamo-nos à disposição.


Atenciosamente,

  
Marco Otílio Duarte Rodrigues  
Secretário Municipal de Saúde  
C.R.M.S.C. 013761

  
Sabrina Santos Soares  
Gestora Municipal de Saúde  
C.R.M.S.C. 11304

  
Marco Antônio Ribeiro  
Assessor Técnico  
Marco Antônio Ribeiro  
Assessor Técnico  
Mat. 10074 CRMSC 9998  
CPF 198263940-15

  
Patrícia Schlichting  
Farmacêutica Responsável

  
Débora Cristina Martendal  
Farmacêutica Responsável

## ANEXO B - OFÍCIO SMSS Nº 001/2017

ESTADO DE SANTA CATARINA  
MUNICÍPIO DE BALNEÁRIO CAMBORIÚ  
SECRETARIA DE SAÚDE E SANEAMENTO  
DIVISÃO DE SAÚDE



Ofício SMSS/ nº 001/2017

Balneário Camboriú, 02 de Junho de 2017.

**Aos médicos das Unidades Básicas e Especializadas**

Vimos por meio deste, objetivando o uso racional de medicamentos, baseados no alerta terapêutico de 2009 do *Formulário Terapêutico Nacional*, comunicar que a partir de 19 de junho do corrente ano a prescrição de Omeprazol somente será atendida da seguinte maneira:

- O médico deverá discriminar a quantidade de cápsulas suficiente para uso máximo de 02 (dois) meses por paciente;
- Para continuar o uso deste medicamento, será necessário retorno do paciente ao médico para, a critério deste, nova prescrição;
- Não serão mais aceitas prescrições com o termo USO CONTÍNUO.

Agradecemos pela atenção dispensada e colocamo-nos à disposição para esclarecimentos que se fizerem necessários.

Atenciosamente,

Angela C. D. de Oliveira  
Assessora Técnica

Jorge Teixeira  
Secretário Municipal de Saúde

## ANEXO C - CERTIFICADO DO CURSO ONLINE 'INTRODUÇÃO À REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE'

