



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE EDUCAÇÃO E SAÚDE
UNIDADE ACADÊMICA DE SAÚDE
CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA**

O USO IRRACIONAL DO OMEPRAZOL: UMA REVISÃO

YAMMA KLÍVIA AZEVEDO SANTOS

**CUITÉ - PB
2018**

YAMMA KLÍVIA AZEVEDO SANTOS

O USO IRRACIONAL DO OMEPRAZOL: UMA REVISÃO

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Curso de Bacharelado em Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande, como parte dos requisitos para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

ORIENTADORA: Prof^a. Dr^a. Maria Emília da Silva Menezes

**CUITÉ – PB
2018**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA NA FONTE
Responsabilidade Rosana Amâncio Pereira – CRB 15 – 791

S237u Santos, Yamma Klívia Azevedo.

O uso irracional do omeprazol: uma revisão. / Yamma Klívia Azevedo Santos. – Cuité: CES, 2018.

57 fl.

Monografia (Curso de Graduação em Farmácia) – Centro de Educação e Saúde / UFCG, 2018.

Orientadora: Maria Emília da Silva Menezes.

1. Inibidores da bomba de prótons. 2. Efeitos adversos. 3. Interações medicamentosas. I. Título.

Biblioteca do CES – UFCG

CDU 615.4

YAMMA KLÍVIA AZEVEDO SANTOS

O USO IRRACIONAL DO OMEPRAZOL: UMA REVISÃO

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Curso de Bacharelado em Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande, como parte dos requisitos para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Aprovado em: ____/____/____.

BANCA EXAMINADORA:

Prof.^a Dr.^a Maria Emília da Silva Menezes
(Orientadora) – UFCG

Prof.^a Dr.^a Francinalva Dantas de Medeiros
(Examinadora 1) – UFCG
Suplente: Prof. Dr. Renner de Souza Leite

Prof. Dr. Fernando de Sousa Oliveira
(Examinador 2) – UFCG
Suplente: Prof.^a Dr.^a Camila Albuquerque Montenegro

*Dedico esse trabalho aos meus pais,
os quais me ensinam muito sobre a vida,
principalmente a ter perseverança nos sonhos.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus e a Nossa Senhora por sempre abençoar meus passos, permitindo que eu chegasse a essa e a outras conquistas. Obrigada por estarem presentes em todos os momentos, principalmente naqueles que me faltaram forças para persistir.

Agradeço a minha avó Elizabete Dias (*in memorian*), uma mulher simples e ao mesmo tempo grandiosa. Obrigada por me ensinar a ser uma pessoa melhor e ser o meu anjo da guarda diário.

Aos meus pais, Inácia Cristina e Rildomar Santos, que sempre se dedicaram ao máximo para que as filhas tivessem uma educação e futuro melhor. São exemplos de caráter, esforço, humildade e amor.

As minhas irmãs, Yasmim Maria e Inácia do Rosário, por todo o apoio demonstrado em palavras ou em gestos. Assim como aos demais familiares, que sempre estiveram na torcida pela minha graduação.

A minha família fora de casa, Thaisy de Fátima, Géssyca Isbelo, Fernando Azevedo, Dayanne Feitosa, Anna Paula, Neualy Tâmara e Jéssica Silva. Obrigada por todos os bons momentos compartilhados, as noites mal dormidas, os estresses, as oscilações de humor e todas as recordações que somente a gente entende e que fazem parte da amizade construída.

Aos Kanxas/Farmafiosos, que mesmo diante de tantas dificuldades formos uma turma onde existiu o companheirismo e a felicidade. Desejo sucesso a todos.

Agradeço aos meus amigos Aldo, Priscila, Franci, Rayane, Andrey e Yascara por entenderem as minhas faltas e mesmo com a distância, sempre demonstraram estar junto. Assim como minha equipe de jovens de Nossa Senhora Aparecida, obrigada por todo apoio e carinho.

Agradeço a todos os professores que tive oportunidade de conhecer ao longo do meu percurso acadêmico, em especial aqueles que permitiram meu aperfeiçoamento por meio de monitorias, projetos de pesquisa e curso de extensão.

A minha orientadora, Maria Emília da Silva Menezes, por ser uma pessoa tão iluminada e acolher todos os alunos de forma especial. Obrigada por ter acreditado em mim, mostrando sempre estar disposta a ajudar, por toda paciência e atenção, e pelos ensinamentos que tanto contribuíram para minha formação acadêmica.

Obrigada a Fernando de Sousa Oliveira e Francinalva Dantas de Medeiros por aceitarem o convite para participar desse momento tão importante da graduação.

E por fim, o meu obrigado a todos aqueles que de forma direta ou indireta contribuíram para a realização desse trabalho e do meu sonho. Amo cada um de forma especial e desejo todo sucesso e felicidades.

“Não é sobre chegar no topo do mundo e saber que venceu, é sobre escalar e sentir que o caminho te fortaleceu.”

(Ana Vilela)

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Metodologia da seleção de material.....	19
Figura 2: Distribuição do material selecionado e da base de dados dos artigos.....	19
Figura 3: Mecanismo de ação do omeprazol.....	23
Figura 4: Efeitos indesejáveis.....	26
Figura 5: Etapas para a interrupção do tratamento com IBPs.....	31
Figura 6: Intervenções não farmacológicas.....	36

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Esquema terapêutico do omeprazol.....	25
---	----

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Interações medicamentosas do omeprazol.	33
Quadro 2: Principais indicações do omeprazol.	38

LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

AINE – Anti-inflamatório não-esteróide

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

B12 - Vitamina B12 (cobalamina)

C. difficile - *Clostridium difficile*

CYP - Citocromo P450

DGRE - Doença do refluxo gastroesofágico

DRC - Doença Renal Crônica

FAERS - Sistema de Notificação de Eventos Adversos

FDA - Food and Drug Administration

H⁺ - Íon hidrogênio

H. pylori - *Hylicobacter pylori*

H₂ – Receptor da histamina

IBP - Inibidor de bomba de prótons

IM - Interação medicamentosa

K⁺ - Íon potássio

LECS - Lúpus eritematoso cutâneo subagudo

LRA - Lesão Renal Aguda

OMS - Organização Mundial da Saúde

pH - Potencial hidrogeniônico

RAM - Reação adversa a medicamento

RENAME - Relação Nacional de Medicamentos Essenciais do Brasil

WHO - World Health Organization

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
2 OBJETIVOS.....	17
2.1 Objetivo geral:	17
2.2 Objetivos específicos:	17
3 METODOLOGIA	18
3.1 Tipo de pesquisa	18
3.2 Local da pesquisa	18
3.3 Procedimentos da pesquisa	18
3.4 Critérios de inclusão	19
3.5 Critérios de exclusão	20
4 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	21
4.1 Redutores da secreção ácida	21
4.2 Características gerais do omeprazol	21
4.3 Mecanismo de ação.....	22
4.4 Farmacocinética	22
4.5 Posologia e forma de uso	24
4.6 Associação com outros fármacos na erradicação do <i>H. pylori</i>	24
4.7 Efeitos indesejáveis	24
4.7.1 Risco de fraturas	27
4.7.2 Demência	27
4.7.3 Vitamina B12	28
4.7.4 Magnésio.....	28
4.7.5 Ferro e anemia	28
4.7.6 Lúpus eritematoso cutâneo subagudo (LECS)	29
4.7.7 Sistema urinário.....	29
4.7.8 Alterações gástricas	30

4.7.9 Infecções	30
4.8 Descontinuação do tratamento	31
4.9 Interações	31
4.9.1 Diazepam	33
4.9.2 Carbamazepina	34
4.9.3 Antifúngicos (itraconazol, posaconazol e cetoconazol)	34
4.9.4 Clopidogrel	34
4.9.5 Metotrexato	34
4.9.6 Fenitoína	35
4.9.7 Varfarina	35
4.10 Alternativas não farmacológicas	35
4.11 Uso irracional.....	36
4.12 Papel do farmacêutico	40
5 CONCLUSÃO	42
REFERÊNCIAS	43

RESUMO

Pertencem a classe dos inibidores da bomba de prótons (IBPs), o omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol, dexlansoprazol e esomeprazol, sendo o omeprazol o mais prescrito devido ao menor custo e fácil acesso. É bastante utilizado em doenças gastrointestinais e atua inibindo a enzima K^+ / H^+ -ATPase responsável pela secreção de ácido gástrico. Apesar de ser comercializado como medicamento eficaz, seguro e com poucos efeitos adversos, a exposição desnecessária e prolongada pode causar danos à saúde dos usuários. Diante do exposto, este trabalho teve como objetivo realizar uma revisão de literatura sobre o uso indevido do omeprazol. O estudo foi realizado através do acesso disponível via *internet* e no acervo da biblioteca da Universidade Federal de Campina Grande, *Campus* de Cuité – PB (UFCG). A busca de dados foi feita nas bases de dados *Medline*, *Pubmed*, *Lilacs*, *SciELO*, *Google Acadêmico* e nos comitês nacionais e internacionais de saúde, utilizando os seguintes termos isolados ou em combinação: uso irracional, omeprazol, inibidor da bomba de prótons, efeitos adversos, interações e prescrição. Foram incluídos estudos que abordassem sobre o tema proposto, publicados nos últimos oito anos (2010-2018), nos idiomas inglês, português e espanhol e em formato de artigos, dissertações, monografias, livros e comitês de saúde. Com base nos resultados encontrados, o estudo alerta para os riscos indesejáveis e as possíveis interações que o usuário é exposto ao realizar a utilização inadequada, desnecessária e crônica do omeprazol. Tornando-se necessárias medidas que visem o uso racional do medicamento para se obter o sucesso terapêutico.

PALAVRAS-CHAVE: Inibidores da bomba de prótons. Efeitos adversos. Interações medicamentosas.

ABSTRACT

The class of proton pump inhibitors (PPIs), omeprazole, lansoprazole, pantoprazole, rabeprazole, dexlansoprazole and esomeprazole, omeprazole being the most prescribed because of the lower cost and easier access. It is widely used in gastrointestinal diseases and acts by inhibiting the enzyme K^+/H^+ -ATPase responsible for the secretion of gastric acid. Although it is marketed as an effective, safe and inexpensive drug, unnecessary and prolonged exposure can cause harm to users' health. In view of the above, this work had the objective of reviewing the literature on the misuse of omeprazole. The study was made available through the *internet* and in the library of the Federal University of Campina Grande, *Campus de Cuité* - PB (UFCG). Data search was done in the *Medline*, *Pubmed*, *Lilacs*, *SciELO*, *Academic* and national health committees, using the following terms isolated or in combination: irrational use, omeprazole, proton pump inhibitor, effects adverse reactions, interactions and prescription. We included studies on the proposed theme, published in the last eight years (2010-2018), in the English, Portuguese and Spanish languages and in the format of articles, dissertations, monographs, books and health committees. Based on the results found, the study warns of the undesirable risks and possible interactions that the user is exposed to by making inappropriate, unnecessary and chronic use of omeprazole. There is a need for measures aimed at the rational use of the drug for therapeutic success.

KEY WORDS: Proton pump inhibitors. Adverse effects. Drug interactions.

1 INTRODUÇÃO

Os medicamentos são uma ferramenta essencial na prevenção, preservação e recuperação da saúde e garantem uma melhoria na qualidade e expectativa de vida da população. Apesar dos benefícios, seu uso inapropriado constitui uma das principais causas de complicações à saúde e de prejuízos econômicos e sociais (AIZENSTEIN, 2010).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), mais da metade de todos os medicamentos são prescritos, dispensados, vendidos e usados de forma incorreta pela população (WHO, 2010). O uso irracional é caracterizado por interações medicamentosas, polifarmácia e automedicação e está associado à elevada incidência de reações adversas, hospitalizações e até óbitos (MANSO; BIFFI; GERARDI, 2015).

No Brasil, o consumo indiscriminado, a automedicação e a indicação de remédios por pessoas não capacitadas tecnicamente é um grave problema de saúde pública (ROCHA, 2014).

Os inibidores da bomba de prótons (IBPs) são os medicamentos mais utilizados na prática de um gastroenterologista (JOHNSON; OLDFIELD, 2013). Presentes no mercado desde 1980, os IBPs são até os dias atuais comercializados como medicamentos eficazes, seguros e com poucos efeitos adversos (GOMM et al., 2016). Na década de 1990, essa classe apresentou um crescimento de 450% que estava relacionado tanto ao crescimento das prescrições indicadas, quanto das não indicadas e da automedicação (ROBLES et al., 2012). Também estão entre uma das classes terapêuticas mais prescritas no mundo, sendo gastos 26 milhões de dólares anualmente com esses medicamentos (REIMER, 2013; DE LOBA et al., 2016).

Pertencem a essa classe o omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol, dexlansoprazol e esomeprazol, sendo o omeprazol o mais prescrito devido ao menor custo e fácil acesso (ARAI; GALLERANI, 2011; DE LA COBA et al., 2016). O omeprazol é bastante utilizado para o tratamento de doença do refluxo gastroesofágico (DGRE), esofagite erosiva associada com DGRE, condições hipersecretórias (Síndrome de Zollinger-Elison, hipergastrinemia, mastocitose

sistêmico e adenoma endócrino múltiplo), úlceras pépticas e terapia da erradicação de *Helicobacter pylori* (SOUZA et al., 2013).

Além disso, faz parte da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais do Brasil (RENAME) e embora a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) só permita sua venda sob prescrição, o seu uso por automedicação, juntamente com os outros IBPs, ainda é um grande problema (LIMA; NETO FILHO, 2014; BRASIL, 2015).

Para Castelo (2016), deve-se evitar a utilização dos IBPs, fora das indicações terapêuticas definidas, a fim de minimizar a exposição desnecessária da comunidade a possíveis danos à saúde. O autor ainda ressalta que essa classe é indiscriminadamente prescrita por profissionais de saúde, ocasionando assim um excesso da utilização dos mesmos.

O mercado do omeprazol é bastante difundido mundialmente, por proporcionar um alívio imediato aos sintomas gástricos e apresentar poucos efeitos adversos em doses terapêuticas. A população faz um uso abusivo e indiscriminado desse medicamento, tanto pela automedicação ocasionada por indicações de pessoas não capacitadas ou por influência de propagandas, quanto por prescrições inadequadas para o tratamento de certas patologias ou pela falta de um acompanhamento terapêutico que ocasiona um uso crônico do fármaco.

Assim é necessário sempre buscar e avaliar informações sobre os riscos que o paciente está exposto ao realizar um uso irracional de medicamentos e alertar à população sobre as consequências desse ato sobre a saúde pública.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral:

- Realizar uma revisão sobre o uso indevido do inibidor da bomba de prótons omeprazol.

2.2 Objetivos específicos:

- Revisar os principais efeitos indesejáveis causados pelo uso prolongado do omeprazol e;
- revisar as possíveis interações farmacológicas do fármaco;
- analisar o uso indevido do omeprazol por meio de prescrições e;
- revisar o papel do farmacêutico.

3 METODOLOGIA

3.1 Tipo de pesquisa

O presente estudo trata-se de uma pesquisa bibliográfica sistemática. O método de revisão sistemática da literatura consiste em um movimento que tem base em critérios pré-determinados e evidências científicas consistentes, tendo como fim colaborar com a escolha de estudos e/ou ferramentas para o desenvolvimento de artigos com informações originais (SCHÜTZ; SANT'ANA; SANTOS, 2011).

Uma revisão sistemática requer, como qualquer estudo, uma questão clara, critérios de seleção bem definidos, garantindo a qualidade do estudo e sua reprodutibilidade, e uma conclusão que forneça novas informações com base no conteúdo garimpado (THOMAS et al., 2012).

Estudos assinalam a revisão sistemática como opção para não apenas para aglomerar informações, mas acompanhar o curso científico de um período específico, auxiliando na construção de novas diretrizes para a atuação profissional (SENA; DE OLIVEIRA, 2014).

3.2 Local da pesquisa

O estudo foi realizado através de acesso disponível via *internet* e no acervo da biblioteca da Universidade Federal de Campina Grande, *Campus* de Cuité – PB (UFCG).

3.3 Procedimentos da pesquisa

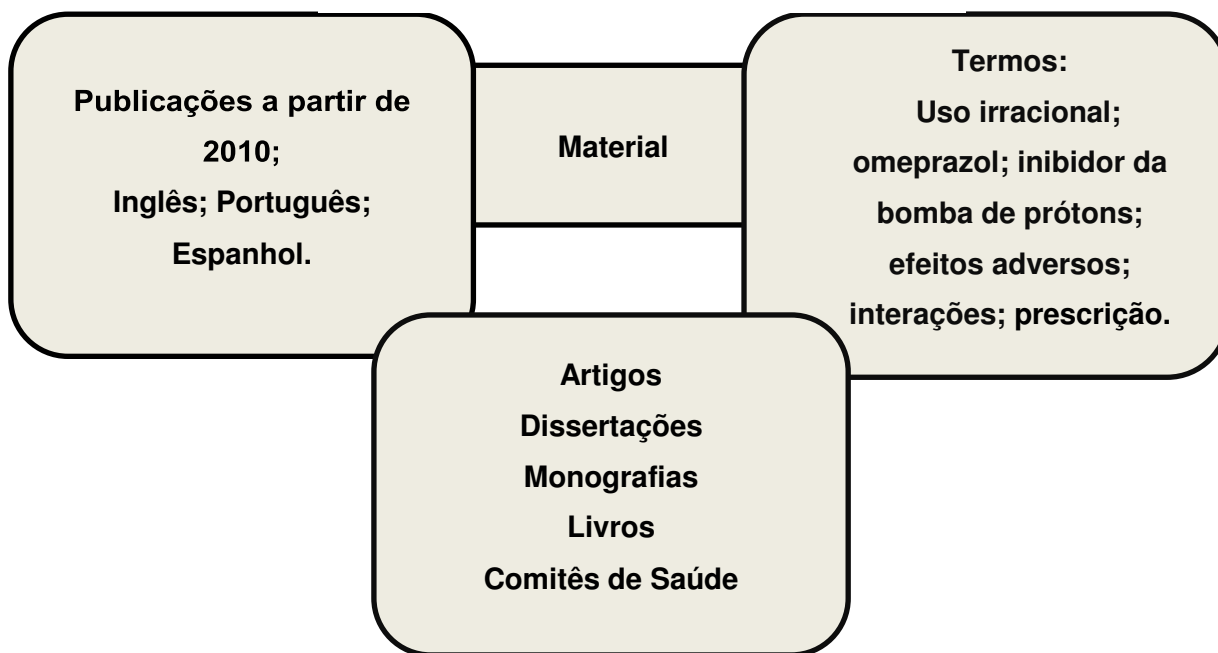
A busca de material ocorreu nos meses de abril e junho de 2018 de forma sistemática, nas bases de dados *Medline*, *Pubmed*, *Lilacs*, *Scielo*, *Google Acadêmico* e dos comitês nacionais e internacionais de saúde.

Para a busca foram utilizados os seguintes termos (palavras-chaves e delimitadores) e combinações dos mesmos: 1) uso irracional; 2) omeprazol; 3) inibidor da bomba de prótons; 4) efeitos adversos; 5) interações; 6) prescrição.

3.4 Critérios de inclusão

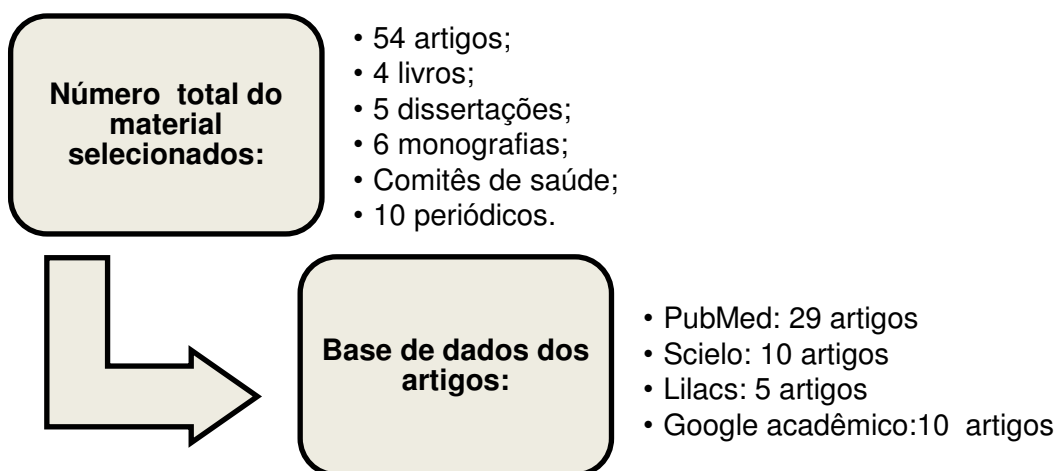
Os critérios de inclusão utilizados no estudo de revisão considerando as bases de dados pesquisadas, assim como o número total do material selecionado, encontram-se nas figuras 1 e 2.

Figura 1: Metodologia da seleção de material.



Fonte: Própria autora, 2018.

Figura 2: Distribuição do material selecionado e da base de dados dos artigos.



Fonte: Própria autora, 2018.

3.5 Critérios de exclusão

Foram excluídos estudos que não apresentaram informações sobre o tema proposto, com acesso mediante pagamento, que não haviam sido publicados nos últimos oito anos (2010-2018), que apresentaram idiomas diferentes dos estabelecidos nos critérios de inclusão ou que não apresentaram referências confiáveis.

4 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

4.1 Redutores da secreção ácida

O ácido gástrico produzido no estômago é responsável pela digestão de proteínas, a absorção de ferro, cálcio e vitamina B12 e de impedir a entrada de bactérias no organismo. Quando os mecanismos homeostáticos estão prejudicados, o volume e a acidez gástrica podem aumentar desproporcionalmente, superando assim as defesas da mucosa gástrica, levando a formação de patologias (FERREIRA; NOBREZA; SOUSA, 2016).

A secreção gástrica é controlada pelas vias neuronal, parácrina e endócrina. Os mediadores acetilcolina, gastrina e histamina são responsáveis pela estimulação da secreção e a somatostatina é o principal inibidor (SILVA, 2014). O ácido é secretado das células parietais gástricas pela bomba de prótons (K^+/H^+ -ATPase) que é ativada pelos mediadores (CASTRO; DE PRADOS; MARTÍNEZ, 2016). A bomba de prótons é uma adenosinatrifosfatase (ATPase) presente na membrana citoplasmática da célula parietal inativa, e quando ativada, é deslocada para a membrana canalicular onde expelle H^+ para o lúmen gástrico em troca de K^+ . A forma mais eficaz de inibição dessa bomba é na etapa final da secreção (CASTELO, 2016).

Os primeiros medicamentos eficazes na redução da secreção gástrica foram os antagonistas dos receptores H_2 da histamina (cimetidina, ranitidina, famotidina e nizatidina). Porém, nos anos 80 surgiram os IBPs, que apresentaram atividade terapêutica mais eficaz e prolongada que os antagonistas dos receptores H_2 , capazes de manter o pH intragástrico superior a 4 por até 16 a 18 horas/dia e sendo o omeprazol o principal desta classe a ser comercializado (ARAI; GARELLANI, 2011; BRAGA; SILVA; ADAMS, 2011).

4.2 Características gerais do omeprazol

Os IBPs apresentam a estrutura geral de um grupo benzimidazol ligado a um grupo piridina através de uma porção sulfóxido (LEE, 2014). O omeprazol é quimicamente denominado como 5-metoxi-2-[(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridil)metil]sulfonil]-1-H-benzimidazol, sendo uma mistura racêmica de dois

enantiômeros (R e S) que são pró-fármacos, convertidos nas células parietais à molécula ativa. Apresenta fórmula estrutural empírica $C_{17}H_{19}N_3O_3S$, peso molecular igual a 345,42, ponto de fusão $155^{\circ}C$ e é pouco solúvel em água (TESTA, 2013; PELOSO, 2014).

4.3 Mecanismo de ação

Assim como todos os IBPs, o omeprazol é um pró-fármaco que necessita ser ativado em ambiente ácido. Ele entra na célula parietal a partir do sangue e acumula-se nos canalículos secretores ácidos da célula parietal, onde é ativado por um processo catalisado por prótons, que resulta na formação de uma sulfenamida tiofílica ou ácido sulfênico. Essa forma ativada reage por meio de ligação covalente com o grupo sulfidril de cisteínas do domínio extracelular da K^{+}/H^{+} -ATPase, as quais são essenciais para a inibição da produção ácida (Figura 3) (BRAGA; SILVA; ADAMS, 2011). A inibição da bomba de prótons é irreversível, fazendo com que a secreção ácida permaneça suprimida por 24 a 48 horas ou mais, até que ocorra síntese de novas bombas de prótons e sua incorporação na membrana luminal das células parietais (GOODMAN; GILMAN, 2010).

4.4 Farmacocinética

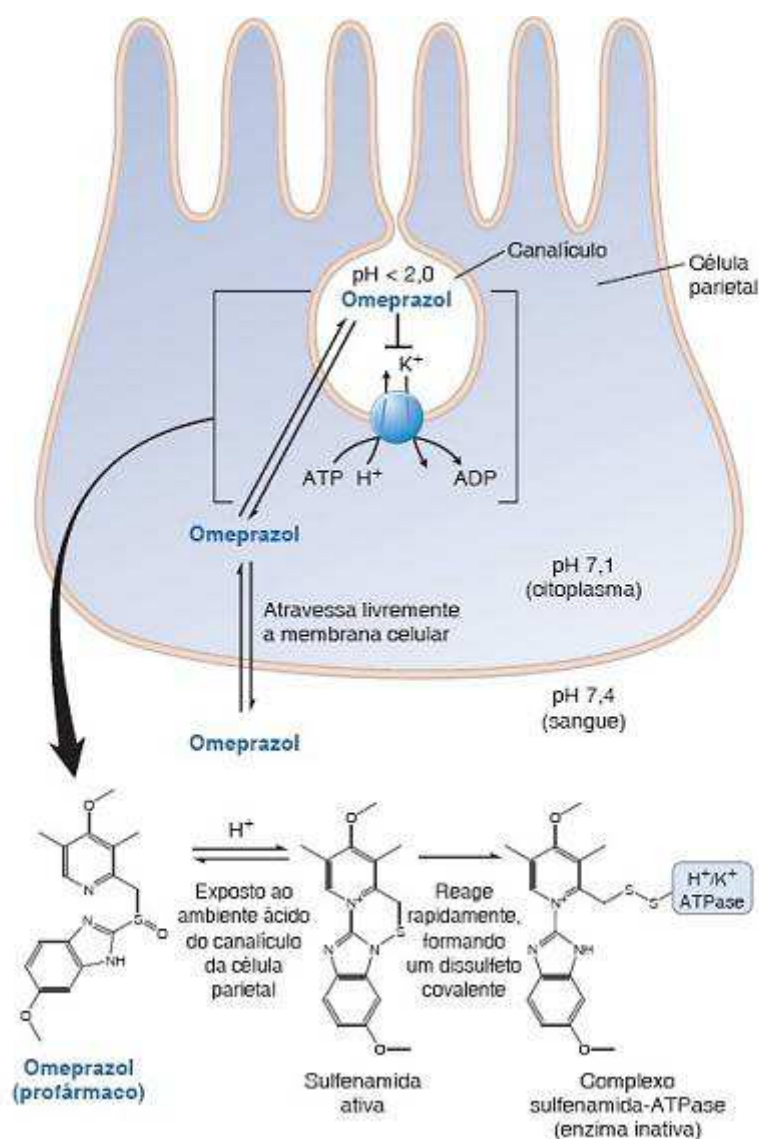
Segundo Araújo (2017), a absorção do pró-fármaco acontece no intestino e atinge níveis plasmáticos rápidos em cerca de 1 à 3,5 horas, apresenta uma biodisponibilidade de 40 a 65%, meia-vida de 0,5 à 1 hora, porém, a inibição da secreção gástrica é cerca de 24 horas. A taxa de ligação às proteínas plasmáticas é de 95%. Sua distribuição sanguínea segue um único alvo, o interior das células parietais e em seguida para os canalículos, onde sofre sua ativação e posterior inibição da bomba de prótons.

O omeprazol sofre um intenso metabolismo de primeira passagem sistêmico, principalmente pelas CYP hepáticas, as enzimas do citocromo P450, dentre elas, as principais isoenzimas envolvidas no metabolismo de fármacos são as CYPs: 1A2, 2C9, 2D6, 2E1 e 3A4. Estas enzimas podem ou não ser expressas na população em geral, pois a expressão está relacionada a diversos fatores, entre eles: genéticos, ambientais e a administração de certos fármacos. A oxidação hepática atua como

um papel central no metabolismo de diversos fármacos, favorecendo sua ação (metabólitos ativos) ou inibindo seu potencial farmacológico (metabólitos inativos). A enzima CYP2C19 é a mais afetada e inibida, correlacionando-se a um metabolismo lento do omeprazol, colaborando para uma maior eficácia e/ou toxicidade desse fármaco (VIANNA et al., 2010).

É excretado de maneira rápida predominantemente renal (77%), na forma de metabólitos e o restante é eliminado nas fezes (TESTA, 2013).

Figura 3: Mecanismo de ação do omeprazol.



Fonte: GOLAN, 2014.

4.5 Posologia e forma de uso

São fármacos instáveis quando expostos ao meio ácido do estômago, então para impedir a degradação é fundamental uma cobertura gastro-resistente que proteja o fármaco do ambiente ácido gástrico e que somente no ambiente alcalino do intestino delgado sejam dissolvidos (BRAGA; SILVA; ADAMS, 2011). As formas farmacêuticas presentes no mercado são injetáveis, comprimidos com revestimento entérico de liberação retardada, comprimidos de desintegração rápida e cápsulas com grânulos com revestimento entérico de liberação normal e retardada (DOMINGUES; MORAES-FILHO, 2013). Cada concentração e via de administração vai depender do paciente e da patologia tratada, como mostra a tabela 1.

Para se obter uma eficácia terapêutica é necessário fazer o uso correto do fármaco, recomenda-se administrar o omeprazol em jejum e cerca de trinta minutos antes da refeição, pois a presença de alimentos no estômago diminui sua absorção (CASTRO; DE PRADOS; MARTÍNEZ, 2016).

4.6 Associação com outros fármacos na erradicação do *H. pylori*

Os IBPs são utilizados na erradicação do *H. pylori*. Esse microrganismo causa uma inflamação na mucosa gástrica e quando não tratada, pode evoluir para gastrite atrófica, metaplasia intestinal e displasia (PEREIRA et al., 2015). A terapêutica tripla *standard* é a mais utilizada universalmente e consistem na administração de um IBP (dose normal, duas vezes por dia), amoxicilina (1 g, duas vezes por dia) e claritromicina (500 mg, duas vezes por dia). O tratamento tem duração de 10-14 dias e em casos de doentes alérgicos às penicilinas, a amoxicilina é substituída por metronidazol (500 mg, duas vezes ao dia) (DIREÇÃO GERAL DA SAÚDE, 2011).

4.7 Efeitos indesejáveis

Os efeitos indesejáveis mais comuns relacionados ao omeprazol são: cefaleia, diarreia, constipação, dor abdominal, náusea, flatulência, inchaço, tontura, erupção cutânea (CASTRO; DE PRADOS; MARTÍNEZ, 2016). No geral, são sintomas autolimitados. Porém, a crescente prescrição desses fármacos por longos períodos e a falta de um monitoramento ou o uso abusivo por parte da população têm causado preocupações. Estudos indicam que o uso crônico pode está

relacionado com efeitos indesejáveis potencialmente graves. Na figura 4 são ilustrados alguns desses efeitos.

Tabela 1: Esquema terapêutico do omeprazol.

	Indicação	Dose	Via de administração	Forma de uso
Crianças	Doença do refluxo gastroesofágico (DGRE)	10 mg*	Oral	1 vez/dia ou, se necessário 20 mg 1 vez ao dia.
		20 mg**	Oral	1 vez/dia ou, se necessário 40 mg 1 vez ao dia
Adultos	Doença do refluxo gastroesofágico (DGRE)	20 mg	Oral	1 vez/dia, por 4 semanas
		40 mg	Parenteral	1 vez/dia, até que a administração oral seja possível.
	Esofagite erosiva associada com doença do refluxo gastroesofágico	20 mg	Oral	1 vez/dia, por 4 a 8 semanas.
		60 mg	Oral	1 vez/dia. Doses acima de 80 mg/dia devem ser divididas
	Condições hipersecretórias gástricas patológicas	60 mg	Parenteral	3 vezes/dia, seguidos por terapia de manutenção oral de 90 mg, 2 vezes/dia e, então, decrescendo para 1 vez/dia.
		20 a 40 mg	Oral	1 vez/dia, por 4-8 semanas.
	Úlceras pépticas refratárias	40 mg	Parenteral	1 vez/dia, até que a administração oral seja possível.
		20 a 40	Oral	1 vez/dia, por
	Adjuvante no esquema	20 a 40	Oral	1 vez/dia, por

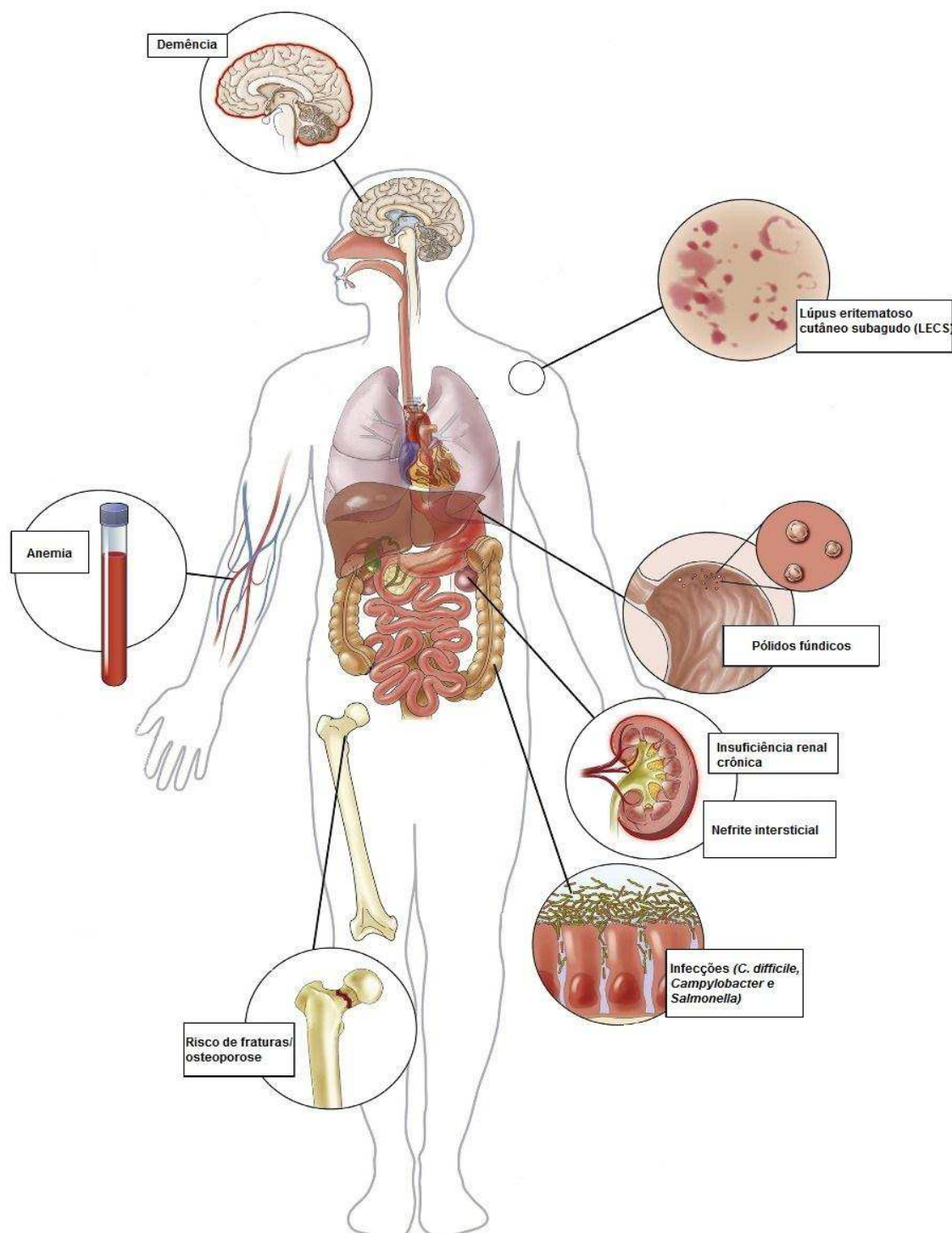
	antimicrobiano para erradicação de <i>Helicobacter pylori</i>	mg	14 dias
--	--	----	---------

*Crianças com peso entre 10 e 20 kg.

**Crianças com peso acima de 20 kg.

Fonte: BRASIL, 2010.

Figura 4: Efeitos indesejáveis.



Fonte: Adaptado de VAEZI; YANG; HOWEDEN,

4.7.1 Risco de fraturas

Estudos alertam para a associação do uso de IBP com o risco de fraturas ósseas, osteopenia e osteoporose (THOMSON et al., 2010; LENIHAN et al., 2017). Uma meta-análise, envolvendo dezoito estudos, mostrou que o uso de IBP modestamente aumenta o risco de fratura de quadril, coluna e qualquer outro local (ZHOU et al., 2016). Já no estudo de Wang et al. (2017), foi observado o risco de fraturas em três locais anteriormente não relatados, incluindo fraturas da caixa torácica não espinhais, fraturas pélvicas e fraturas patológicas e complicações.

Yanagihara et al. (2015), avaliou as características ósseas de ratos que receberam ingestão diária de omeprazol durante 90 dias consecutivos em quatro doses diferentes. Os resultados demonstraram que uma dosagem superior desse fármaco influencia em uma menor densidade mineral óssea, entretanto, não houve alterações em outras características dos ossos como a rigidez e a força do fêmur. Tal fato poderia estar relacionado com diminuição da acidez gástrica, que diminui a concentração de cálcio, o qual necessita de um meio ácido para ser absorvido e pela redução da reabsorção óssea através da inibição osteoclástica da bomba de prótons vacuolar. Contudo esse processo necessita de mais estudos, pois não está totalmente esclarecido (VIANNA et al., 2010).

Outros estudos defendem que não há associação do uso prolongado do IBP com a alteração na densidade mineral óssea ou na resistência óssea que possa predispor a um risco aumentado de fraturas (TARGOWNIK et al., 2012). Outros fatores, como o tabagismo, consumo de álcool e baixo índice de massa corporal, quando associados ao uso do medicamento, poderiam aumentar o risco de fraturas (CORLEY et al., 2010; TARGOWNIK et al., 2010; POUWELS et al., 2011; KHALILI et al., 2012).

4.7.2 Demência

No estudo de Akter et al. (2015), foram convidados 60 voluntários saudáveis para participar de uma série de cinco testes neuropsicológicos computadorizados (o CANTAB Dementia Batter), após um período de sete dias em tratamento com IBPs. Descobriu-se que o omeprazol é um dos principais contribuintes para função cognitiva levando à deterioração da memória visual e episódica, velocidade de resposta motora e mental, novo aprendizado, atenção de curto prazo e sustentada,

retenção e manipulação de informações visuoespaciais e desenvolvimento de estratégia. Embora tenha sido estimado o efeito apenas por um curto período de tempo, ficou evidente que os IBPs têm alguns efeitos na cognição.

Em outro estudo, com 73.679 participantes, pacientes que receberam tratamento com IBP apresentaram maior incidência de desenvolvimento de demência de forma estatisticamente significativa do que em pacientes que não receberam o medicamento (GOMM et al., 2016). A má-absorção da vitamina B12, gerado pelo uso prolongado por mais de dois anos, pode causar a demência (ARAÚJO, 2017).

4.7.3 Vitamina B12

Os IBPs estão associados com a deficiência de vitamina B12, principalmente em pacientes que fazem o uso crônico por mais de três anos. Ao reduzirem a acidez estomacal, eles impendem à ativação do pepsinogênio a pepsina, necessária para a liberação e absorção da vitamina B12 presente na dieta. A deficiência dessa vitamina pode está relacionada a certas manifestações neurológicas, psiquiátricas e hematológicas (THOMSON et al., 2010; MINDIOLA et al., 2017).

4.7.4 Magnésio

Danziger et al. (2013), em seu estudo transversal de base hospitalar, concluiu que os IBPs podem levar à hipomagnesemia. Porém torna-se mais evidente em pacientes com suscetibilidade genética (FAULHABER et al., 2013).

A queda nas concentrações do magnésio expõe os usuários crônicos do omeprazol a riscos de arritmias, derrames cerebrais, convulsões, enfraquecimento dos ossos e espasmos musculares (LAM et al., 2013). Os níveis voltam ao normal após a retirada da terapia e em casos de tratamento a longo prazo, o magnésio sérico deve ser verificado anualmente ou quando o paciente se sentir indisposto (MACKAY; BLADON, 2010).

4.7.5 Ferro e anemia

Estudos indicam que o uso prolongado de IBPs levam a uma deficiência de ferro, e consequentemente ao desenvolvimento de anemia ferropriva. A causa dessa

deficiência foi associada à redução na absorção de ferro gastrointestinal em associação com a secreção reduzida de ácido gástrico devido ao uso prolongado de IBPs. Após a interrupção do tratamento ou a troca do medicamento (por exemplo, por famotidina) pode-se observar a melhora no quadro clínico da anemia. Os médicos devem ter cuidado ao prescrever esses medicamentos, assim como monitorar o tratamento (HASHIMOTO; MATSUDA; CHONAN, 2014; LAM et al., 2017; IMAI et al., 2018).

4.7.6 Lúpus eritematoso cutâneo subagudo (LECS)

O lúpus eritematoso cutâneo subagudo (LECS) é uma doença autoimune que pode ser induzido ou agravado por fármacos. Pacientes com suspeita de LECS ou outras doenças autoimunes e fotossensibilidade conhecida podem ser propensos a desenvolver a doença induzida pelos medicamentos (SANDHOLDT; LAURINAVICIENE; BYGUM, 2014).

Em uma análise no banco de dados do Sistema de Notificação de Eventos Adversos (FAERS) da *Food and Drug Administration (FDA)*, durante um período de dois anos, dos 220 casos encontrados de LECS, 120 desses estavam associados com IBPs. Apesar da FDA não reconhecer o LECS como um evento adverso a essa classe, relatos na literatura recomendam uma conscientização e precaução da população e dos prescritores para tal associação (AGGARWAL, 2016). No caso de lesões, designadamente em áreas da pele expostas ao sol, e quando acompanhadas de artralgia, o doente deve procurar imediatamente ajuda médica e o profissional de saúde deve considerar a interrupção do tratamento, para subsequente remissão da doença (EMA, 2015).

4.7.7 Sistema urinário

A nefrite intersticial é uma reação de hipersensibilidade conhecida com o uso de omeprazol. Apesar de rara, é uma condição grave que apresenta manifestações clínicas atípicas e quando identificada, o fármaco deve ser suspenso e iniciar o tratamento. Na maioria dos pacientes a função renal pode ser totalmente recuperada (ANTONIOU et al., 2015). No trabalho de Antoniou et al. (2015), uma pequena percentagem de doentes que iniciaram a terapêutica com IBPs, a curto prazo,

apresentaram risco aumentado de Lesão Renal Aguda (LRA) e nefrite intersticial aguda do que os aqueles que não realizaram este tratamento.

Também no estudo Lazarus et al. (2016), foi observado que o uso crônico dessa classe foi um fator de risco independente para o desenvolvimento de LRA e Doença Renal Crônica (DRC).

4.7.8 Alterações gástricas

Estudos recentes têm analisado a relação entre o uso crônicos dos IBP com alterações proliferativas gástricas. Menegassi et al. (2010), após analisar biópsias de fundo, corpo e antro gástrico em 22 pacientes, associou a presença de alterações proliferativas de mucosa oxíntica (27,3%) ao uso crônico de IBPS. Das alterações, foram encontrados macroscopicamente pólipos fundicos esporádicos e microscopicamente, formação cística glandular. A presença de polipoides gástricos do tipo fúndico, também foi evidenciada em outro estudo, onde o grupo de pessoas com uso de IBP por pelo menos um ano apresentou maior incidência (88,8%) da patologia (MARTINS; BONATTO, 2014).

A intensa inibição de secreção ácida promove aumento na secreção de gastrina compensatória e consequente hipergastrinemia. Essa condição clínica pode levar a proliferação de células e tumores carcinoides (LIMA; NETO FILHO, 2014).

Indivíduos infectados com *H. pylori*, são suscetíveis ao desenvolvimento de atrofia gástrica, que é considerado um precursor do câncer gástrico. Os IBPs, que são utilizados na terapia de erradicação da bactéria, vêm sendo associados quanto ao possível agravamento desse quadro clínico. Resultados de um estudo de base populacional mostraram que mesmo após a erradicação do *H. pylori*, indivíduos em uso crônico de IBP obtiveram um aumento de 2,4 vezes no risco de desenvolvimento de câncer gástrico do que os não usuários. Essa associação pode está relacionada com a profunda supressão de ácido que piora a gastrite atrófica, principalmente em pacientes que já diagnosticados (CHEUNG et al., 2017).

4.7.9 Infecções

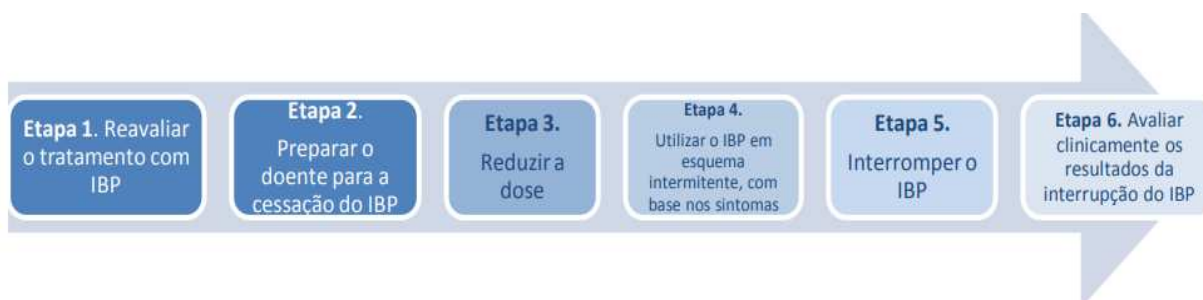
O ácido gástrico representa um mecanismo de defesa contra diversos microrganismos. A inibição causada pelo uso prolongado do omeprazol expõe os usuários a risco de infecções (DE LA COBA et al., 2016).

No trabalho de Chen et al. (2016), houve 1.982 casos de hospitalização por gastroenterite infecciosa. O risco de infecções foi significativamente maior em usuários antigos e atuais de IBP do que naqueles que nunca usaram ou usaram a classe em menos de doze meses. As principais infecções associadas foram *C. difficile*, *Campylobacter* e *Salmonella*. Além disso, foi observado por Kostrzevska et al. (2017), que a dosagem do medicamento pode estar relacionada com uma maior exposição, onde doentes tratados com doses de 40mg de omeprazol, apresentaram maior tendência para infecções intestinais do que aqueles com menor dose.

4.8 Descontinuação do tratamento

Muitos efeitos adversos só são observados após semanas ou meses de tratamento, tornando-se necessário um monitoramento para a detecção e controle desses riscos (WOODS, 2017). Segundo Caricol (2015), os IBPs podem ser utilizados de forma segura em longo prazo se caso houver acompanhamento terapêutico. Os pacientes que obtiverem uma resposta terapêutica satisfatória, nas doses e duração de tratamento previsto, devem interromper a medicação de forma gradual, seguindo as seis etapas mostradas na figura 5.

Figura 5: Etapas para a interrupção do tratamento com IBPs.



Fonte: Boletim terapêutico Nº 1/2016. Disponível em: http://www.arslvt.minsaude.pt/uploads/document/file/2518/Boletim_IBP_Jan2016.pdf. Acesso em: 18 de fevereiro de 2018.

4.9 Interações

Segundo Gonçalves (2013), a biodisponibilidade de um fármaco pode ser influenciada por fatores como o tempo de esvaziamento gástrico, o trânsito intestinal, o pH do meio, a presença de alimentos e/ou outros fármacos, e até mesmo com a própria fórmula farmacêutica. O pH pode ser alterado pela presença de alguns nutrientes, gerando interações na absorção de fármacos, pois muitos são bases ou ácidos fracos, onde uma forma não ionizada é mais rapidamente absorvida do que a ionizada. Os alimentos reduzem o tempo de esvaziamento gástrico, gerando um retardamento da desintegração e/ou dissolução dos fármacos, necessitando assim um intervalo de 2 a 3 horas entre a ingestão alimentar e a administração de medicamentos. Já a motilidade intestinal pode melhorar a dissolução ou diminuir a biodisponibilidade, devido às alterações que aumentam ou diminuem o contato do medicamento com a superfície absorviva (ANTUNES; LO PRETE, 2014).

As interações são processos complexos e difíceis de serem detectados. São definidas como uma alteração dos processos cinéticos e/ou dinâmicos de um medicamento ou um nutriente, que podem provocar a inibição da ação do fármaco e/ou alimento (SANDRI et al., 2016).

Considera-se interação medicamentosa (IM) quando ocorre uma associação de dois ou mais medicamentos, provocando o aumento ou a diminuição do efeito terapêutico ou tóxico do outro ou de ambos (PORTO, 2011). Pode variar de insignificante (não exigindo medidas especiais) a potencialmente letal ou ainda causar danos permanentes, sendo responsáveis pela deterioração clínica do paciente e, principalmente, pelo aumento de medidas hospitalares e tempo de internação (CEDRAZ; JUNIOR, 2014).

É considerado um tipo de reação adversa a medicamento (RAM), e a busca de conhecimento sobre esse assunto por parte dos profissionais de saúde, principalmente dos prescritores, contribuiria para o sucesso do tratamento e diminuição dos efeitos negativos (CARVALHO et al., 2013).

O omeprazol influencia na expressão de várias CYPs hepáticas e no pH gástrico, ele interage alterando a absorção, metabolismo e excreção de numerosos fármacos, principalmente o diazepam, carbamazepina, clopidogrel, metotrexato, fenitoína, varfarina, itraconazol, posaconazol e cetoconazol. Deve-se observar a administração concomitante dele com outros fármacos, pois o uso indevido em

certos indivíduos como idosos, crianças e grávidas, pode levar sérios riscos à saúde (ARAÚJO, 2017). O quadro 1 resume outras interações do omeprazol presentes na literatura.

Quadro 1: Interações medicamentosas do omeprazol.

Fármacos que têm concentrações plasmáticas aumentadas pelo omeprazol	Fármacos que têm concentrações plasmáticas diminuídas pelo omeprazol	Fármacos que aumentam as concentrações plasmáticas do omeprazol	Fármacos, alimentos e plantas que diminuem as concentrações plasmáticas do omeprazol
Saquinavir Tacrolimus Clorazepato Citalopram Paritaprevir Raltegravir Dissulfiram Triazolam Digoxina Midazolam Risedronato Alprazolam Fluvastatina	Nelfinavir Micofenolato mofetil Indinavir Bendamustina Delavirdina Vismodegib Ferro Posaconazol Cianocobalamina (vitamina B12)	Voriconazol Fluconazol Armodafinil	Tipranavir <i>Ginkgo biloba</i> Rifampina Cranberry

Fonte: DRUGDEX® System. Thomson MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado, USA.
Disponível em: <http://www.thomsonhc.com/home/dispatch>. Acesso em: 10/05/2018.

4.9.1 Diazepam

O omeprazol apresenta uma significativa interação com a classe dos benzodiazepínicos, sendo o diazepam um representante dessa classe. Age inibindo o metabolismo do diazepam que consequentemente tem sua concentração plasmática aumentada e os efeitos farmacológicos prolongados. Dependendo de cada caso clínico, uma intervenção sugerida seria a modificação e monitoramento do tratamento com o omeprazol ou o uso de benzodiazepínicos que não são metabolizados pelo citocromo P450, por exemplo, lorazepam (LI et al., 2013; LÓPEZ, 2017).

4.9.2 Carbamazepina

A enzima CYP3A4 é uma das responsáveis pela metabolização do omeprazol e da carbamazepina. Quando utilizados concomitantemente, a concentração plasmática da carbamazepina aumenta devido o omeprazol inibir a biotransformação da mesma. Deve-se monitorar a terapia e o troca do omeprazol pelo pantoprazol, é uma alternativa de intervenção, pois não exige ajuste de dose da carbamazepina (LI et al., 2013).

4.9.3 Antifúngicos (itraconazol, posaconazol e cetoconazol)

Esses fármacos dependem de um pH ácido para serem absorvidos, como o omeprazol reduz o pH gástrico, os níveis de absorção destes fármacos também são reduzidos (LI et al., 2013).

4.9.4 Clopidogrel

O clopidogrel é um anticoagulante sanguíneo, que em coterapia com o omeprazol, tem sua eficácia reduzida. Por compartilharem uma via de metabolismo comum (citocromo P450 (CYP)), o omeprazol inibe competitivamente uma das principais enzimas, CYP2C19, importante para a ativação do clopidogrel (MADANICK, 2011). Pacientes com risco de eventos cardiovasculares devem evitar essa interação, já que o efeito do clopidogrel para prevenir coágulos sanguíneos, está comprometido (VIANNA et al., 2010).

Alterações nos parâmetros farmacocinéticos do omeprazol e seus metabólicos, 5-hidroxiomeprazole (5-OH-OMP) e omeprazol sulfona (OMP-S), foram observadas no estudo de Ahmad et al. (2017), onde o clopidogrel induziu sulfoxidação de omeprazol, aumentando sua concentração plasmática e inibiu a hidroxilação, diminuindo a concentração plasmática (AHMAD et al., 2017). Apesar de todos os IBPs diminuíram significativamente as concentrações plasmáticas do clopidogrel, a co-administração com dexlansoprazol ou lansoprazol, em vez do omeprazol, pode ser uma alternativa para minimizar a inibição do clopidogrel e aumentar a sua eficácia (FRELINGER III et al., 2012).

4.9.5 Metotrexato

O uso concomitante de metotrexato (principalmente em altas doses) com IBP pode resultar em eliminação tardia do metotrexato, elevando seus níveis séricos e consequentemente causando uma toxicidade. Tal ação seria explicada pelo bloqueio da secreção renal do metotrexato. Deve-se evitar a administração desses fármacos e somente quando necessário, os clínicos devem monitorar de perto os sinais de toxicidade (SANTUCCI et al., 2010a; SANTUCCI et al., 2010b; BEZABEH et al., 2012).

4.9.6. Fenitoína

A interação desse fármaco com o omeprazol resulta na inibição do seu metabolismo hepático e excreção, provocando o aumento dos seus níveis plasmáticos. Observa-se manifestações clínicas como ataxia, nistagmo, hiperreflexia e tremor. Doses maiores de omeprazol (>40mg/dia) são suscetíveis a interagir com outras hidantoínas (CARVALHO et al., 2013; OKUNO et al., 2013).

4.9.7 Varfarina

Estudos revelam que a interação entre o omeprazol e a varfarina acontece devido a uma inibição enzimática do citocromo metabolizador da varfarina, causando a diminuição da eliminação do anticoagulante. Resultando em uma resposta terapêutica aumentada e, consequentemente, risco de hemorragia (PINTO, 2014; MEIRELLES et al., 2016; LOPEZ, 2017).

4.10 Alternativas não farmacológicas

Pacientes que apresentam hipersensibilidade ao omeprazol devem evita-lo (BRASIL, 2010). Algumas intervenções não farmacológicas, como mudança do estilo de vida e dos fatores comportamentais, são uma estratégia que pode proporcionar benefícios à saúde de indivíduos que apresentam sintomas leves e previsíveis, como também aqueles com sintomas mais graves que estão recebendo terapias farmacológicas (MACHADO; ALMEIDA, 2018). Na figura 6 é ilustrado algumas dessas intervenções.

Figura 6: Intervenções não farmacológicas.



Fonte: Recomendações Terapêuticas. Inibidores da bomba de prótons (IBP). N.º 3 / março 2017. Disponível em: <http://www.infarmed.pt/documents/15786/1909769/Inibidores+da+Bomba+de+Prot%C3%B5es/fe44c351-515c-4ab4-a437-689f2f8c1aae>. Acesso em: 30 de abril de 2018.

4.11 Uso irracional

De acordo com João (2010), o processo de uso racional de medicamentos está relacionado à escolha terapêutica medicamentosa adequada; a indicação apropriada; a inexistência de contraindicação e mínima probabilidade de reações adversas; a dispensação correta, incluindo informação apropriada sobre os medicamentos prescritos; adesão ao tratamento pelo paciente; seguimento dos efeitos desejados e de possíveis reações adversas consequentes do tratamento.

Envolve três protagonistas fundamentais: o prescritor, que tem papel determinante na conduta do paciente; o paciente (individual ou coletivo), que também apresenta uma conduta com suas expectativas e hábitos culturais; e o dispensador, que dependendo da forma de dispensação, pode interferir positivamente ou negativamente no uso correto do medicamento (FILGUEIRAS; SMITH, 2016).

O uso irracional de medicamentos está relacionado a fatores culturais, sociais e governamentais. Tal ato prejudica a população e dissipa os recursos públicos (WANNMACHER, 2012).

A prescrição é um fator importante quando inserida nesse assunto, visto que a mesma se torna um intermédio direto do paciente com o medicamento. Estima-se

que 54 a 69% das prescrições de IBPs são incorretas (DE LA COBA et al., 2016). Diversos estudos analisando prescrições médicas observaram que muitas dessas são inadequadas para os pacientes, ou seja, elas apresentam indicação fora dos protocolos estabelecidos, duração de tratamento indeterminada ou sem justificativa terapêutica (ROBLES et al., 2012; ROCHA et al., 2013; HIPOLITO; ROCHA; OLIVEIRA, 2016; CRISTELLYS; MATEOS, 2017). As principais justificativas estão demonstradas no quadro 2. Nesse âmbito, a prescrição do omeprazol fora das indicações estabelecidas em protocolos e diretrizes terapêuticas, como o Formulário Terapêutico Nacional, pode constituir um erro de prescrição.

Um dos fatores ligados ao uso frequente do omeprazol é sua utilização concomitante com medicamentos gastrolesivos, como os antiinflamatórios não esteroidais (AINEs), visto que os mesmos induzem ao desenvolvimento de úlceras pepticas (gástricas e duodenais), por isso a utilização de um gastroprotetor, como o omeprazol, é recomendado em pacientes que apresentam fatores de risco. Outros fatores que justificam o uso contínuo da monoterapia ou politerapia com esse medicamento são a idade avançada (> 65 anos), antecedentes de úlceras ou sangramento gastrointestinal, presença de número maior de comorbidades e a necessidade de utilização de fármacos por tempo prolongado (CARICOL, 2015; CRISTELLYS et al., 2017).

No entanto observa-se que a gastroproteção está bastante generalizada, sendo na maioria das vezes a indicação mais utilizada nas prescrições.

As farmácias nesse contexto tornam-se mais um elemento importante, sendo o local onde acontece a dispensação do medicamento, assim pode estar também ligado ao uso indevido do medicamento. Segundo Cristellys; Mateos, (2017), analisando a dispensação de IBPs em farmácias comunitárias, observou que 24,5% dos pacientes consumiam para prevenção de lesões causadas por AINEs e 22,3% como parte do tratamento para a doença de refluxo gastroesofágico (DRGE). Quando se foi questionado aos pacientes, que não apresentavam indicação na receita, o porquê da medicação, 76,2% respondeu que utilizavam para “proteção de todos os medicamentos”, ao analisar esse grupo, muitos eram polimedicados que não estavam expostos a um tratamento com fármacos gastrolesivos e outros apesar de estarem, não apresentavam fatores de risco para requerer gastroproteção.

Quadro 2: Principais indicações do omeprazol.

Autor	Indicação
ROBLES et al., 2012	Gastroproteção
HAROON et al., 2013	Gastroproteção
MACHADO-ALBA et al., 2013	Gastroproteção
SÁNCHEZ-CUÉN et al., 2013	DRGE
CARICOL, 2015	Gastroproteção
HIPOLITO; ROCHA; OLIVEIRA, 2016	DRGE
COBOS, et al., 2017	Gastroproteção
CRISTELLYS; MATEOS, 2017	Gastroproteção
GARRIDO; HERNÁNDEZ, 2017	Gastroproteção
LÓPEZ, 2017	Gastroproteção

Fonte: Própria autora.

Em outro estudo, somente 61,5% dos usuários preenchiam os critérios para tal proteção, destes 75% o utilizavam há mais de cinco anos. O consumo dessa classe em associação com medicamentos gastrolesivos requer atenção, pois nem todos os pacientes expostos apresentam fator de risco de lesões, outros no início do tratamento podem não necessitar, mas posteriormente sim. Por isso uma avaliação periódica é necessária para acompanhar essa necessidade de proteção ou descontinuação naqueles já medicados. Além disso, um percentual não desprezível dos usuários neste mesmo estudo foi diagnosticado com patologias que na literatura têm sido relacionadas ao uso de IBP, como pneumonia, deficiência de vitamina B12 e osteoporose (GARRIDO; HERNÁNDEZ, 2017).

Deve-se observar a duração de tratamento, a fim de evitar os efeitos indesejáveis com o uso crônico. No sistema municipal a prescrição do omeprazol pode ser feita com a indicação de “uso contínuo” no receituário médico, termo que não determina o término do tratamento, permitindo que o usuário possa adquirir o medicamento durante quatro meses sem necessitar de uma nova receita e reavaliação da necessidade do tratamento (MENDES, 2014; MACHADO; ALMEIDA, 2018). Esse termo estava presente em 77% das prescrições médicas analisadas por

Machado; Almeida, (2018). Quando avaliado a duração de tratamento, 46,66% dos pacientes faziam uso do omeprazol há mais de um ano e 43,34% não se lembravam de há quanto tempo o utilizavam.

Sánchez-Cuén et al. (2013) definiu usuário crônico como uma pessoa que toma o medicamento diariamente por um ou mais anos. No seu estudo encontrou 35,3% de prescrições inapropriadas de uso crônico de IBP.

Em 349 prontuários médicos de usuários de omeprazol, atendidos pela farmácia de uma unidade básica de saúde, observou-se que 84,3% usavam a mais de seis meses, sendo 26,6% há 2-5 anos e 25,8% por mais de cinco anos, o tempo aumentou proporcionalmente com a faixa etária. A principal indicação era para o tratamento da DRGE (28,4%), no qual o protocolo indica que o tempo ideal da terapêutica seria de 4 a 8 semanas. No caso de pacientes que não apresentem resposta totalmente satisfatória, é possível ter a terapia prolongada por mais quatro semanas, antes de se determinar um insucesso terapêutico. Porém no trabalho os pacientes com a doença já faziam o tratamento a mais de um ano (HIPOLITO; ROCHA; OLIVEIRA, 2016).

Já em uma análise em uma farmácia comunitária, foi demonstrado uma alta taxa de uso inadequado do omeprazol. 91% dos pacientes estavam tomando o medicamento há mais de um ano e 35% há mais de 10 anos, sendo, em muitos desses casos, um tratamento desnecessário. Além disso, 50% dos pacientes nunca pararam de tomar o IBP desde o início do tratamento e 47% o interromperam em algum momento; destes, 63% apresentaram efeito rebote (GASCON; MANGLANO; ROJAS, 2016).

Braga et al. (2014), também analisando o uso crônico dos IBPs, relatou que 61,4% faziam uso crônico e irregular. Onde 75% utilizavam o medicamento quando apresentava algum sintoma, 13,89% usavam em dias alternados, e 11,1% ingeria mais do que dois comprimidos ao dia no caso dos sintomas não cessarem.

Assim como Hipolito; Rocha; Oliveira, (2016), Cobos et al. (2017), observou que a faixa etária está bastante relacionada com uma maior utilização desse medicamento. Aproximadamente um terço (31,58%) dos pacientes estudados, se automedicavam sem avaliação médica prévia e apresentavam idade superior a 60 anos. A explicação para a prevalência do omeprazol nesta faixa etária, seria pelo fato do envelhecimento trazer consigo o surgimento de várias doenças crônicas

contribuindo para a dependência de medicamentos e polifarmácia. A prescrição ou automedicação de fármacos inapropriados para este grupo impacta na segurança e qualidade de vida, expondo a um risco elevado de mortalidade, tanto por meio do desencadeamento de RAMs, quanto pelo aparecimento de interações (MANSO; BIFFI; GERARDI, 2015).

4.12 Papel do farmacêutico

Os farmacêuticos são especializados para atuarem em diversas áreas da saúde. Em farmácias e drogarias tem papel fundamental na orientação e dispensação segura de medicamentos. Ao exercer a atenção farmacêutica, o paciente recebe orientações voltadas ao seu tratamento farmacológico, como por exemplo, como usar o medicamento, a dose correta, o tempo de tratamento, os benefícios ou riscos, as possíveis interações e dependendo do caso clínico, orientação para buscar atendimento médico (ANTUNES; LO PRETE, 2014; SOTERIO; SANTOS, 2016). Além disso, podem contribuir diminuindo a ocorrência de RAMs, ao realizar um monitoramento racional para reconhecer possíveis riscos que o paciente pode ser exposto (WOODS, 2017).

Uma importante estratégia contra a automedicação e o uso irracional, é a legalização da prescrição farmacêutica, por intermédio da resolução 586 de 29 de agosto de 2013, que estabelece a prescrição farmacêutica sobre medicamentos de venda livre. Esses medicamentos estão entre os mais utilizados por automedicação e apesar de apresentarem relativa segurança, podem acarretar reações alérgicas, efeitos adversos e colaterais e interações medicamentosas de relevância caso não sejam utilizados de forma adequada (FERNANDES; CEMBRANELLI, 2014).

As prescrições além de ser uma via de comunicação entre os profissionais da saúde é nelas que pode ocorrer o início de um insucesso terapêutico. Os erros causam eventos adversos, interações, uso prolongado, administração incorreta, ou seja, contribuem para uso irracional do medicamento. No caso do omeprazol, onde muitas pessoas, principalmente idosos, o utilizam de forma indiscriminada para qualquer desconforto estomacal o farmacêutico pode agir explicando para quais indicações o fármaco é mais utilizado, indicando outros medicamentos ou medidas não farmacológicas, citadas nesta revisão, para o alívio dos sintomas e quando realmente for necessário o tratamento farmacológico, analisar a prescrição

garantindo há não existência de erros e caso sejam identificados, buscar soluções, desde ali no seu ambiente de trabalho como também entrando em contato com o prescritor.

5 CONCLUSÃO

O uso irracional do omeprazol é proporcionado pelas fortes evidências que sustentam a sua eficácia e segurança, o seu sucesso terapêutico, as diversas patologias tratadas, a falta de informações e a não adesão à terapia ou prolongamento da mesma sem uma reavaliação por profissionais da saúde.

Foi contatado por meios dos estudos apresentados, que uso crônico pode acarretar efeitos indesejáveis consideráveis, que estão caracterizados desde deficiências nutricionais a neoplasias. Porém alguns ainda apresentam controvérsias, necessitando de mais análises.

Com relação às interações medicamentosas, o IBP influencia fortemente nos mecanismos farmacocinéticos e farmacodinâmicos de diversos fármacos, sendo os principais o diazepam, carbamazepina, clopidogrel, metotrexato, fenitoína, varfarina, itraconazol, posaconazol e cetoconazol.

Tornam-se necessárias estratégias educativas e de conscientização voltadas à terapia com esse fármaco, partindo de um conjunto de profissionais envolvidos na linha de cuidado do paciente, a começar pelo médico, passando pelo farmacêutico até chegar ao paciente, que precisa ter consciência e comprometer-se com sua farmacoterapia. Tais medidas visam minimizar o uso profilático inadequado e desnecessário, a exposição a efeitos indesejáveis, causados principalmente pelo tratamento prolongado, as interações advindas da polimedicação e promover um monitoramento clínico dos usuários, obtendo-se como resultado o sucesso terapêutico.

REFERÊNCIAS

- AGGARWAL, N. Drug-induced subacute cutaneous lupus erythematosus associated with proton pump inhibitors. **Drugs-real World Outcomes**, v. 3, n. 2, p. 145-154, 2016.
- AHMAD, L.; IQBAL, Z.; NAZIR, S.; KHAN, A.; SHAH, Y.; KHAN, M. I.; Khan, I.; Khan, A. Effect of clopidogrel on the hydroxylation and sulfoxidation of omeprazole: A single dose study in healthy human volunteers. **EXCLI Journal**, v. 16, p. 321, 2017.
- AIZENSTEIN, M. L. **Fundamentos para o uso racional de medicamentos**. Elsevier Brasil, 2010.
- AKTER, S.; HASSAN, M. R.; SHAHRIAR, M.; AKTER, N.; ABBAS, M. G.; BHUIYAN, M. A. Cognitive impact after short-term exposure to different proton pump inhibitors: assessment using CANTAB software. **Alzheimer's Research & Therapy**, v. 7, n. 1, p. 79, 2015.
- ANTONIOU, T.; MACDONALD, E. M.; HOLLANDS, S.; GOMES, T.; MAMDANI, M. M.; GARG, A. X.; JUURLINK, D. N. Proton pump inhibitors and the risk of acute kidney injury in older patients: a population-based cohort study. **CMAJ Open**, v. 3, n. 2, p. E166, 2015.
- ANTUNES, A. O.; LO PRETE, A. C. O papel da atenção farmacêutica frente às interações fármaco-nutriente. **Infarma-Ciências Farmacêuticas**, v. 26, n. 4, p. 208-214, 2014.
- ARAI, A. E.; GALLERANI, S. M. C. **Uso crônico de fármacos inibidores da bomba de prótons: Eficácia clínica e efeitos adversos**. 2011. 61 f. Monografia (Especialização em Farmacologia). Centro Universitário Filadélfia, Londrina, 2011.
- ARAÚJO, E. G. M. Riscos e benefícios do uso prolongado de Omeprazol. **Revista Especialize On-line IPOG**, Goiânia, v. 1, n. 14, dez, 2017.

BEZABEH, S.; MACKEY, A. C.; KLUETZ, P.; JAPPAR, D.; KORVICK, J.

Accumulating evidence for a drug–drug interaction between methotrexate and proton pump inhibitors. **The Oncologist**, v. 17, n. 4, p. 550-554, 2012.

BRAGA, D. C.; BORTOLINI, S. M.; VIEL, J.; CADORE, E.; CORSO, H. Uso crônico de inibidores da bomba de prótons na Atenção Primária. In: **ANAIS DO CONGRESSO SUL-BRASILEIRO DE MEDICINA DE FAMÍLIA E COMUNIDADE**, p. 185, 2014.

BRAGA, M. P.; SILVA, C.B.; ADAMS, A. I. H. Inibidores da bomba de prótons: Revisão e análise farmacoeconômica. **Saúde (Santa Maria), Ahead of Print**, v. 37, n. 2, p. 1932, 2011.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Formulário Terapêutico Nacional 2010: Rename 2010**. Brasília: Ministério da Saúde, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME 2014**. 9a ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2015.

CARICOL, F. C. Seguridad del omeprazol: ¿ es adecuada la duración de los tratamientos?. **Farmacéuticos Comunitarios**, v. 7, n. 1, p. 5-9, 2015.

CARVALHO, R. E. F. L.; REIS, A. M. M.; FARIAS, L. M. P.; ZAGO, K. S. A.; CASSIANI, S. H. B. Prevalência de interações medicamentosas em unidades de terapia intensiva no Brasil. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 26, n. 2, p. 150-157, 2013.

CASTELO, F. A. S. **Inibidores da bomba de protões: segurança e efeitos a longo prazo**. 2016. 28 f. Dissertação (Mestrado em Medicina) - Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto, Porto, 2016.

CASTRO, L. A.; DE PRADOS, C. M. A.; MARTÍNEZ, A. A. I. Consideraciones prácticas en el manejo de los inhibidores de la bomba de protones. **Revista Española de Enfermedades Digestivas**, v. 108, n. 3, p. 145-153, 2016.

CEDRAZ, K. N.; SANTOS JUNIOR, M. C. Identificação e caracterização de interações medicamentosas em prescrições médicas da unidade de terapia intensiva de um hospital público da cidade de Feira de Santana, BA. **Revista Sociedade Brasileira de Clínica Médica**, v. 12, n. 2, p. 124-30, abr-jun, 2014.

CHEN, Y.; LIU, B.; GLASS, K.; DU, W.; BANKS, E.; KIRK, M. Use of proton pump inhibitors and the risk of hospitalization for infectious gastroenteritis. **PloS One**, v. 11, n. 12, p. e0168618, 2016.

CHEUNG, K. S.; CHAN, E. W.; WONG, A. Y.; CHEN, L.; WONG, I. C.; LEUNG, W. K. Long-term proton pump inhibitors and risk of gastric cancer development after treatment for *Helicobacter pylori*: a population-based study. **Gut**, p. gutjnl-2017-314605, 2017.

COBOS, D. F. O.; MALO, G. J. U.; MOLINA, M. F. T.; CÁRDENAS, J. C. V. Estudio Transversal: Prescripción, Consumo y Automedicación de Inhibidores de Bomba de Protones en Pacientes de Atención Primaria del Azuay, 2016. **Revista Médica HJCA**, v. 9, n. 1, p. 18-22, 2017.

CORLEY, D. A.; KUBO, A. I.; ZHAO, W.; QUESENBERRY, C. Proton pump inhibitors and histamine-2 receptor antagonists are associated with hip fractures among at-risk patients. **Gastroenterology**, v. 139, n. 1, p. 93-101, 2010.

CRISTELLYS, J.; MATEOS, R. Valoración del uso de los inhibidores de la bomba de protones en la población/Assessment of Proton Pump Inhibitors Use in Population. **Farma Journal**, v. 2, n. 1, p. 73, 2017.

DANZIGER, J.; WILLIAM, J. H.; SCOTT, D. J.; LEE, J.; LEHMAN, L. W.; MACK, R. G.; HOWELL, M. D.; LEO, A. C.; MUKAMAL, K. J. Proton-pump inhibitor use is

associated with low serum magnesium concentrations. **Kidney International**, v. 83, n. 4, p. 692-699, 2013.

DE LA COBA, C.; ARGÜELLES-ARIAS, F.; MARTÍN DE ARGILA, C.; JÚDEZ, J.; LINARES, A.; ORTEGA-ALONSO, A.; RODRÍGUEZ, E.; RODRÍGUEZ-TÉLLEZ, M.; VERA, I.; AGUILERA L.; ÁLVAREZ, A.; ANDRADE, R.J.; BAO, F.; CASTRO, M.; GIGANTO, F.; ON BEHALF OF SEPD. Proton-pump inhibitors adverse effects: a review of the evidence and position statement by the Sociedad Española de Patología Digestiva. **Revista Espanhola de Enfermidades Digestivas**, Madrid, v. 108, n. 4, p. 207-224, 2016.

Direção-Geral da Saúde. Supressão Ácida: Utilização dos Inibidores da Bomba de Protões e das suas Alternativas Terapêuticas. Norma número 036/2011. Lisboa: Direção-Geral da Saúde; 30 Setembro 2011. Disponível em: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-ecirculares-normativas/norma-n-0362011-de-30092011.aspx>. Acessado em: 20 de maio de 2018.

DOMINGUES, G.; MORAES-FILHO, J.P.P. Inibidores da bomba protônica. **Revista Brasileira de Medicina**, v. 70, n. 3, 2013.

EMA [Internet]. Nova redação da informação do medicamento – Extratos das recomendações do PRAC relativamente aos sinais adotadas em 6-9 de julho de 2015 pelo PRAC. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/Other/2015/08/WC500191719.pdf. Acessado em: 18 de fevereiro de 2018.

FAULHABER, G. A. M.; ASCOLI, B. M.; LUBINI, A.; MOSSMANN, M.; ROSSI, G.; GEIB, G.; FURLANETTO, T. W. Serum magnesium and proton-pump inhibitors use: a cross-sectional study. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 59, n. 3, p. 276-279, 2013.

FERNANDES, W. S.; CEMBRANELLI, J. C. Automedicação e o uso irracional de medicamentos: o papel do profissional farmacêutico no combate a essas práticas. **Revista Univap**, v. 21, n. 37, p. 5-12, 2014.

FERREIRA, M. R. N.; NOBREZA, N. D.; SOUSA, J. A. Estudo comparativo dos inibidores da bomba de prótons no tratamento de úlceras gástricas induzidas por etanol em *Mus musculus*. **Revista Interdisciplinar**, v. 9, n. 4, p. 12-19, out. nov. dez, 2016.

FILGUEIRAS, M. A. S.; SMITH, M. R. M. Uso Racional de Medicamentos. 2016.

Disponível em:

http://portal.cfm.org.br/index.php?option=com_content&view=article&id=26353:uso-racional-de-medicamentos&catid=46. Acessado em: 28 de Março de 2018.

FRELINGER III, A. L.; LEE, R. D.; MULFORD, D. J.; WU, J.; NUDURUPATI, S.; NIGAM, A.; BROOKS, J. K.; BHATT, D. L.; MICHELSON, A. D. A randomized, 2-period, crossover design study to assess the effects of dextansoprazole, lansoprazole, esomeprazole, and omeprazole on the steady-state pharmacokinetics and pharmacodynamics of clopidogrel in healthy volunteers. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 59, n. 14, p.1304-1311, 2012.

GARRIDO, M. A.; HERNÁNDEZ, I. S. M. Adecuación y seguridad en el consumo crónico de inhibidores de la bomba de protones. **Revista Clínica de Medicina de Familia**, v. 10, n. 2, p. 70-77, 2017.

GASCON, P. R.; MANGLANO, M. L. F.; de ROJAS, D. H. F. Inibidores de la bomba de protones: análisis de su utilización en una oficina de farmacia. **Pharmaceutical Care España**, v. 18, n. 4, p. 143-153, 2016.

GOLAN, D. E. et al. **Princípios de farmacologia**: a base fisiopatológica da farmacoterapia. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014.

GOMM, W.; VON HOLT, K.; THOMÉ, F.; BROICH, K.; MAIER, W.; FINK, A. et al. Association of proton pump inhibitors with risk of dementia: a pharmacoepidemiological claims data analysis. **JAMA Neurology**, v. 73, n. 4, p. 410-416, 2016.

GONÇALVES, J. J. S. **Interações entre a alimentação e os fármacos mediadas pelo CYP3A4**. 2013. 88 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Faculdade de Ciências e Tecnologia, Universidade do Algarve, Portugal, 2013.

GOODMAN & GILMAN. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica**. 11. ed. Porto Alegre: Artmed.1821 p., 2010.

HAROON, M.; YASIN, F.; GARDEZI, S. K.; ADEEB, F.; WALKER, F. Inappropriate use of proton pump inhibitors among medical inpatients: a questionnaire-based observational study. **JRSM Short Reports**, v. 4, n. 8, p. 2042533313497183, 2013.

HASHIMOTO, R.; MATSUDA, T.; CHONAN, A. Iron-deficiency anemia caused by a proton pump inhibitor. **Internal Medicine**, v. 53, n. 20, p. 2297-2299, 2014.

HIPÓLITO, P. **Avaliação das prescrições de pacientes que utilizam omeprazol em uma Unidade Básica de Saúde do Sul do Brasil**. 2014. 21 f. Trabalho de conclusão de curso – Bacharelado em Farmácia, Universidade Federal Do Rio Grande Do Sul. Porto Alegre, 2014.

HIPÓLITO, P.; ROCHA, B. S.; OLIVEIRA, F. J. A. Q. Perfil de usuários com prescrição de omeprazol em uma Unidade Básica de Saúde do Sul do Brasil: considerações sobre seu uso racional. **Revista Brasileira de Medicina de Família e Comunidade**, v. 11, n. 38, p. 1-10, 2016.

IMAI, R.; HIGUCHI, T.; MORIMOTO, M.; KOYAMADA, R.; OKADA, S. Iron deficiency anemia due to the long-term use of a proton pump inhibitor. **Internal Medicine**, v. 57, n. 6, p. 899-901, 2018.

JOÃO, W. S. J. Reflexões sobre o Uso Racional de Medicamentos. **Pharmacia Brasileira**, n. 78, p. 15-16, set./ out. 2010.

JOHNSON, D. A.; OLDFIELD, E. C. Perspectives in clinical gastroenterology and hepatology. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v.11, n. 5, p. 458–464, 2013.

KHALILI, H.; HUANG, E. S.; JACOBSON, B. C.; CAMARGO, C. A.; 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. 344, p. e372, 2012.

KOSTRZEWSKA, M.; ŚWIDNICKA-SIERGIEJKO, A.; OLSZAŃSKA, D.; JURKOWSKA, G.; GARLEY, M.; RATAJCZAK-WRONA, W.; JABLONSKA, E.; JAMIOLKOWSKI, J.; DABROWSKI, A. The effect of omeprazole treatment on the gut microflora and neutrophil function. **Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology**, v. 41, n. 5, p. 575-584, 2017.

LAM, J. R.; SCHNEIDER, J. L.; QUESENBERRY, C. P.; CORLEY, D. A. Proton pump inhibitor and histamine-2 receptor antagonist use and iron deficiency. **Gastroenterology**, v. 152, n. 4, p. 821-829, 2017.

LAM, J. R.; SCHNEIDER, J. L.; ZHAO, W.; CORLEY, D. A. Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B12 deficiency. **Jama**, v. 310, n. 22, p. 2435-2442, 2013.

LAZARUS, B.; CHEN, Y.; WILSON, F. P.; SANG, Y.; CHANG, A. R.; CORESH, J.; GRAMS, M. E. Proton pump inhibitor use and the risk of chronic kidney disease. **JAMA Internal Medicine**, v. 176, n. 2, p. 238-246, 2016.

LEE, M. W. Design and use of a proton pump inhibitor case to integrate physiology, pharmacology, and biochemistry. **Advances in Physiology Education**, v. 38, n. 1, p. 104-107, 2014.

LENIHAN, C. R.; NAIR, S. S.; VANGALA, C.; RAMANATHAN, V.; MONTEZ-RATH, M. E.; WINKELMAYER, W. C. Proton pump inhibitor use and risk of hip fracture in

kidney transplant recipients. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 69, n. 5, p. 595-601, 2017.

LI, W.; ZENG, S.; YU, L. S.; ZHOU, Q. Pharmacokinetic drug interaction profile of omeprazole with adverse consequences and clinical risk management. **Therapeutics and clinical risk management**, v. 9, p. 259, 2013.

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

LÓPEZ, L. A. M. Riesgo de resultados negativos asociados a inhibidores de la bomba de protones: revisión de las prescripciones electrónicas en pacientes polimedicados. **Farmacéuticos Comunitarios**, v. 9, n. 2, p. 39-45, 2017.

MACHADO, L. F.; ALMEIDA, A. F. S. Avaliação do uso do omeprazol pelos pacientes do grupo de hipertensos do município de Inhaúma-MG. **Revista Brasileira de Ciências da Vida**, v. 6, n. 3, 2018.

MACHADO-ALBA, J.; FERNÁNDEZ, A.; CASTRILLÓN, J. D.; CAMPO, C. F.; ECHEVERRI, L. F.; GAVIRIA, A.; LONDOÑO, M. J.; OCHOA, S. A.; RUÍZ, J. O. Prescribing patterns and economic costs of proton pump inhibitors in Colombia. **Colombia Médica**, v. 44, n. 1, p. 13-18, 2013.

MADANICK, R. D. Proton pump inhibitor side effects and drug interactions: much ado about nothing. **Cleveland Clinic Journal of Medicine**, v. 78, n. 1, p. 39-49, 2011.

MANSO, M. E. G.; BIFFI, E. C. A.; GERARDI, T. J. Prescrição inadequada de medicamentos a idosos portadores de doenças crônicas em um plano de saúde no município de São Paulo, Brasil. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, v. 18, n. 1, p. 151-164, 2015.

MACKAY, J. D.; BLADON, P. T. Hypomagnesaemia due to proton-pump inhibitor therapy: a clinical case series. **QJM: An International Journal of Medicine**, v. 103, n. 6, p. 387-395, 2010.

MARTINS, R. F.; BONATTO, M. W. Pólipos gástricos estão relacionados ao uso crônico de inibidores de bomba de próton? **GED Gastroenterologia Endoscopia Digestiva**, v. 33, n. 4, 2014.

MEIRELLES, L. M. A.; DA SILVA NETO, N.B.; DE SOUSA OLIVEIRA, R. C.. Interações relacionadas ao uso de anticoagulantes orais. **Boletim Informativo Geum**, v. 7, n. 1, p. 40, 2016.

MENDES, F. D. M. **Proposta para a diminuição do uso excessivo e inadequado do omeprazol no município de Cajuri**. 2014. 53 f. Monografia (Especialização em Atenção Básica em Saúde da Família) - Universidade Federal de Minas Gerais, Conselheiro Lafaiete, MG, 2014.

MENEGASSI, V. D. S.; CZECZKO, L. E. A.; CZECZKO, L. S. G.; IOSHII, S. O.; PISANI, J. C.; RAMOS JUNIOR, O. Prevalence of gastric proliferative changes in patients with chronic use of proton pump inhibitor agents. **ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)**, v. 23, n. 3, p. 145-149, 2010.

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

OKUNO, M. F. P.; CINTRA, R. S.; VANCINI-CAMPANHARO, C. R.; BATISTA, R. E. A. Interação medicamentosa no serviço de emergência. **Einstein**, v. 11, n. 4, 2013.

PELOSO, L. J. **A concentração sérica de tacrolimo após a ingestão de omeprazol: um estudo piloto**. 2014. 83 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia. MG, 2014.

PEREIRA, R. S. G. M.; MAIA, D. F. A.; RODRIGUES, M. L. R. Terapêutica sequencial vs. tripla standard na erradicação do *Helicobacter pylori*: qual a evidência? **Revista ADSO**, v. 3, n. 5, 2015.

PINTO, M. C. B. **Interações medicamentosas relevantes no tratamento de doenças cardiovasculares**. 2014. 77 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Faculdade Ciências da Saúde, Universidade Fernando Pessoa, Porto, Portugal, 2014.

PORTO, C. C. **Interação Medicamentosa**, 1ª edição. São Paulo, Guanabara Koogan, 2011.

POUWELS, S.; LALMOHAMED, A.; SOUVEREIN, P.; COOPER, C.; VELDT, B. J.; LEUFKENS, H. G.; VAN STAA, A.; DE VRIES, F. Use of proton pump inhibitors and risk of hip/femur fracture: a population-based case-control study. **Osteoporosis International**, v. 22, n. 3, p. 903-910, 2011.

Recomendações Terapêuticas. Inibidores da bomba de prótons (IBP). N.º 3 / março 2017. Disponível em:
<http://www.infarmed.pt/documents/15786/1909769/Inibidores+da+Bomba+de+Prot%C3%B5es/fe44c351-515c-4ab4-a437-689f2f8c1aae>. Acessado em: 30 de abril de 2018.

REIMER, C. Safety of long-term PPI therapy. **Best Practice & Research Clinical Gastroenterology**, v. 27, n. 3, p. 443-454, 2013.

ROBLES, K. Y. B.; AGUIRRE, R. T.; RONDO, I. F. C.; HERRERA, C. G. C.; KUNZE, S. V.; ARQUÍÑIGO, L. S.; VALLE, H. S. Frecuencia de laprescripción de los inhibidores de bomba de protones basados en guías de práctica clínica en pacientes hospitalizados en dos hospitales docentes de Lima – Peru. **Revista de Gastroenterología do Peru**, Lima, v. 32, n. 1, 2012.

ROCHA, A. L. R. **Uso racional de medicamentos**. 2014. 49 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Especialização em Tecnologia Industrial Farmacêutica) - Instituto de Tecnologia em Fármacos/Farmanguinhos, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2014.

ROCHA, M. C.; STRASSER, M.; YANAGITA, M. L. B.; RIBEIRO, E.; CAMPA, A. Gastric acid suppressors on inpatients in a Brazilian hospital: overuse and underuse. **Revista Brasileira de Farmácia**, 94 (3): 257 – 264, 2013.

SÁNCHEZ-CUÉN, J. A.; IRINEO-CABRALES, A. B.; BERNAL-MAGAÑA, G.; PERAZA-GARAY, F. J. Inadequate prescription of chronic consumption of proton pump inhibitors in a hospital in Mexico. Cross-sectional study. **Revista Española de Enfermedades Digestivas**, v. 105, n. 3, p. 131-137, 2013.

SANDHOLDT, L. H.; LAURINAVICIENE, R.; BYGUM, A. Proton pump inhibitor-induced subacute cutaneous lupus erythematosus. **British Journal of Dermatology**, v. 170, n. 2, p. 342-351, 2014.

SANDRI, M.; GEWEHR, D. M.; HUTH, A.; MOREIRA, A. C. Uso de medicamentos e suas potenciais interações com alimentos em idosos institucionalizados. **Scientia Medica**, v. 26, n. 4, p. 6, 2016.

SANTUCCI, R.; LEVEQUE, D.; KEMMEL, V.; LUTZ, P.; GEROUT, A. C.; N'GUYEN, A.; LESCOUTE, A.; SCHNEIDER, F.; BERGERAT, J.P.; HERBRECHT, R. Severe intoxication with methotrexate possibly associated with concomitant use of proton pump inhibitors. **Anticancer Research**, v. 30, n. 3, p. 963-965, 2010a.

SANTUCCI, R.; LEVEQUE, D.; LESCOUTE, A.; KEMMEL, V.; HERBRECHT, R. Delayed elimination of methotrexate associated with co-administration of proton pump inhibitors. **Anticancer Research**, v. 30, n. 9, p. 3807-3810, 2010b.

SENA, I. G.; DE OLIVEIRA, I. C. Guia para estudos de revisão sistemática: uma opção metodológica para as Ciências do Movimento Humano. **Movimento**, v. 20, n. 1, 2014.

SHÜTZ, G. R.; SANT'ANA, A. S. S.; SANTOS, S. G. Política de periódicos nacionais em Educação Física para estudos de revisão sistemática. **Revista Brasileira de Cineantropometria do Desempenho Humano**, Santa Catarina, v. 13, n. 4, p.313-319, 2011.

SILVA, M. J. L. **Influência de fármacos modificadores e protetores da secreção gástrica**. 2014. 62 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz, Portugal, 2014.

SOTERIO, K. A.; SANTOS, M. A. A automedicação no Brasil e a importância do farmacêutico na orientação do uso racional de medicamentos de venda livre: uma revisão. **Revista da Graduação**, v. 9, n. 2, 2016.

SOUZA, I. K. F.; SILVA, A. L.; ARAUJO, A. J, et al. Análise qualitativa das alterações anatomopatológicas na mucosa gástrica decorrentes da terapêutica prolongada com inibidores da bomba de prótons: estudos experimentais x estudos clínicos. **Arquivo Brasileiro de Cirurgia Digestiva**, v. 26, n. 4, p. 328-334, 2013.

TARGOWNIK, L. E., LESLIE, W. D., DAVISON, K. S., GOLTZMAN, D., JAMAL, S. A., KREIGER, N; JOSSE, R. G.; KAISER, S. M.; KOVACS, C. S.; PRIOR, J. C.; ZHOU, W. The relationship between proton pump inhibitor use and longitudinal change in bone mineral density: a population-based from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos). **The American Journal of Gastroenterology**, v. 107, n. 9, p. 1361, 2012.

TARGOWNIK, L. E.; LIX, L. M.; LEUNG, S.; LESLIE, W. D. Proton-pump inhibitor use is not associated with osteoporosis or accelerated bone mineral density loss. **Gastroenterology**, v. 138, n. 3, p. 896-904, 2010.

TESTA, C.G. **Avaliação comparativa do perfil de dissolução in vitro de microgrânulos gastrorresistentes de omeprazol de diferentes fabricantes para desenvolvimento de medicamento similar**. 2013. 44 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Especialização em Tecnologias Industriais Farmacêuticas) - Instituto de Tecnologia em Fármacos/Farmanguinhos, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2013.

THOMAS, J. R. et al. **Métodos de Pesquisa em atividade física**. 6 ed. Porto Alegre: Artmed, 2012.

THOMSON, A. B.; SAUVE, M. D.; KASSAM, N.; KAMITAKAHARA, H. Safety of the long-term use of proton pump inhibitors. **World journal of gastroenterology: WJG**, v. 16, n. 19, p. 2323, 2010.

VAEZI, M. F.; YANG, Y. X.; HOWDEN, C. W. Complications of proton pump inhibitor therapy. **Gastroenterology**, v. 153, n. 1, p. 35-48, 2017.

VIANNA, C. J. C.; FRANCO, C. S. A.; LUCARELLI, R. R.; GUERRA, S. M. **Avaliação das prescrições contendo omeprazol e associações na farmácia pública de Governador Valadares**. 2010. 70 f. Trabalho de Conclusão de Curso, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Vale do Rio Doce. Governador Valadares, 2010.

WANG, L.; LI, M.; CAO, Y.; HAN, Z.; WANG, X.; ATKINSON, E. J.; LIU, H.; AMIN, S. Proton Pump Inhibitors and the Risk for Fracture at Specific Sites: Data Mining of the FDA Adverse Event Reporting System. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, p. 5527, 2017.

WANNMACHER, L. **Uso racional de medicamentos**, Ministério da Saúde. Brasília-DF, 2012.

WHO. **Medicines: rational use of medicines**. Fact sheet nº 338. May, 2010.

WOODS, D. J. O papel dos farmacêuticos hospitalares na prevenção de reações adversas a medicamentos. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde**, São Paulo, v. 8, n. 2, p. 4-7, 2017.

YANAGIHARA, G. R.; PAIVA, A. G.; NETO, M. P.; TORRES, L. H.; SHIMANO, A. C.; LOUZADA, M. J. Q.; ANNONI, R.; PENONI, A. C. O. Efeitos da administração em longo prazo do omeprazol sobre a densidade mineral óssea e as propriedades mecânicas do osso. **Revista Brasileira de Ortopedia**, v. 50, n. 2, p. 232-238, 2015.

ZHOU, B.; HUANG, Y.; LI, H.; SUN, W.; LIU, J. Proton-pump inhibitors and risk of fractures: an update meta-analysis. **Osteoporosis International**, v. 27, n. 1, p. 339-347, 2016.