



17º Congresso Nacional de Iniciação Científica

TÍTULO: ESTUDOS SOBRE O OMEPRAZOL E OUTROS INIBIDORES DA BOMBA DE PRÓTONS: AS CAUSAS DO USO A LONGO PRAZO

CATEGORIA: CONCLUÍDO

ÁREA: CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E SAÚDE

SUBÁREA: FARMÁCIA

INSTITUIÇÃO: CENTRO UNIVERSITÁRIO DE JALES

AUTOR(ES): RODRIGO PEREIRA TARTARO, PAMELLA ROBERTA VIEIRA

ORIENTADOR(ES): GIOVANNI CARLOS DE OLIVEIRA

COLABORADOR(ES): ADONIS COELHO, EDUARDO YUKIO YANASUGA, ELISÂNGELA CRISTIANE DE ALMEIDA, FRANCIELE CRISTINA BERNARDES MACHI

Realização:



Apoio:



1. RESUMO

Os inibidores da bomba de prótons (IBPs) estão caracterizados como um dos grupos de fármacos mais prescritos no mundo pois demonstram alto grau de confiabilidade com baixas toxicidades. O efeito farmacológico no tratamento de doenças vinculadas à acidez gástrica e a multiplicidade de formulações genéricas postas para venda, acarretam a um crescimento do consumo e prescrições desta classe. Os IBPs são bem aceitos e, nos casos em que aparecem efeitos adversos, são regulados e passageiros. Contudo, alguns estudos sustentam dúvidas sobre a segurança do uso prolongado destes fármacos. Esta pesquisa confere diversos estudos em que a supressão ácida continuada pode provocar agravos, câncer gástrico, infecções bacterianas, pneumonias, falta de vitaminas e osteoporose. O vigente artigo fundamentou-se num levantamento bibliográfico tendo como base revistas, artigos e livros que abordam esse tema e tem por objetivo relacionar as consequências de efeitos adversos, com o emprego em longo prazo dos inibidores da bomba de prótons. Desse modo, a quantidade de estudos publicados ainda não dá confiança em sugerir essa relação definitiva, sendo estimada a utilização criteriosa e acompanhamento dos pacientes que utilizam os IBPs continuamente.

Palavras-Chaves: Inibidor da bomba de prótons. Efeito colateral. Uso crônico.

2. INTRODUÇÃO

Os inibidores da bomba de prótons (IBPs) formam uma das classes de fármacos mais prescritas no mundo, pois estes unem um vasto nível de eficácia paralelamente a uma menor toxicidade (FORGACS; LOGANAYAGAM, 2008). Eles são adotados nas principais condições patológicas onde é preciso diminuir a secreção de ácido gástrico. Lidam por meio de uma inibição irreversível da H⁺/K⁺- ATPase, que resulta na etapa final na via da secreção ácida. Tendo como amostra o omeprazol, um dos primeiros fármacos desta classe, desenvolvido em 1989, este reduz amplamente a secreção de ácido gástrico, tanto basal como a incentivada (RANG et al., 2007).

Os fármacos desta classe abrangem o omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol e esomeprazol. Como eles suprimem a secreção ácida com mais competência que os antagonistas dos receptores H₂, são muito empregados para o tratamento de úlcera péptica, esofagite de refluxo, hipergastrinemia, lesões gastrointestinais geradas pós-anti-inflamatórios não esferoidais, dispepsias, como parte integrante da terapia para infecção por *Helicobacter pylori*, síndrome de Zollinger-Ellison, entre outros (WANNMACHER, 2004).

Desde a criação do omeprazol, as prescrições de IBPs dobraram e sem motivações expositivas para este crescimento. Outras classes ainda efetivas e mais baratas, como os antagonistas dos receptores H₂, também são encontradas no mercado, contudo o consumo dos IBPs tem extrapolado todos outros agentes inibidores de ácido gástrico (FORGACS; LOGANAYAGAM, 2008).

Grande parte dos estudos levanta indagações sobre a segurança do uso prolongado de IBPs no trabalho das doenças pépticas ligadas à acidez gástrica, sendo a grande preocupação com os resultados em longo prazo. Contudo, os trabalhos publicados não confiam em firmar a incidência de complicações graves com o tratamento crônico. Mas, os indícios são cabíveis para recomendar uma utilização cuidadosa, de menor dose e período possível, e acompanhamento especial destes pacientes (HOEFLER; LEITE, 2009). .

O tema foi escolhido pela necessidade da busca de uma análise dos possíveis riscos que o uso irracional destes medicamentos possa promover à população que o utiliza, ressaltando a importância da avaliação das interações medicamentosas e da influência destes medicamentos na fisiologia corporal.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Relacionar as consequências de efeitos adversos, com a utilização em longo prazo dos inibidores da bomba de prótons.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Estudar o mecanismo de ação e o efeito clínico dos medicamentos da classe dos inibidores da bomba de prótons;

Descrever os efeitos adversos desta classe de medicamentos;

Relacionar a emprego crônico com a manifestação de implicações adverso não esperado;

Descrever a fisiopatologia da secreção ácida do estômago e das doenças gastrointestinais, como gastrites e úlceras.

4. METODOLOGIA

Este estudo realizado teve fases de pesquisa qualitativa e descritiva, caracterizada como pesquisa bibliográfica onde foi analisado material escrito que versa sobre o tema em questão. A pesquisa bibliográfica toma por alicerce o estudo de um conjunto de livros de variados autores sobre um tema específico.

“A pesquisa bibliográfica consiste no exame dessa fonte, para levantamento e análise do que já se produziu sobre alguns assuntos que seguimos como tema de pesquisa científica” (RUIZ, 2009).

Procurou-se por meio do levantamento bibliográfico um conhecimento aprofundado em relação ao tema Estudos sobre o omeprazol e outros inibidores da bomba de prótons: as causas do uso a longo prazo.

5. DESENVOLVIMENTO

5.1 FISILOGIA DA SECREÇÃO GÁSTRICA

A secreção gástrica sempre foi questão de análise, desde os tempos antigos. Na Grécia Antiga, o ácido era estimado como um líquido amargo e azedo, já apresentando uma singela ideia da ligação entre acidez e úlceras. Foi traçado um longo caminho desde então, até que, finalmente, foi reconhecido que o suco gástrico era ácido (ABRAHÃO et al., 1999).

A secreção de ácido gástrico é um caminho contínuo e complexo, em que vários fatores centrais e periféricos colaboram para uma finalidade comum: a secreção de H^+ pelas células parietais. As estruturas mais relevantes para a estimulação da secreção de ácido gástrico no SNC abrangem o núcleo motor dorsal do nervo vago, o hipotálamo e o núcleo do trato solitário. A gastrina, que é fabricada pelas células G do antro, sendo o indutor mais competente da secreção de ácido. A liberação da gastrina é incentivada por múltiplas vias, abrangendo ativação do SNC, distensões locais e integrantes químicos do conteúdo gástrico. Deve ter destaque o fato de que a gastrina ainda dá força a secreção ácida indiretamente (BRUNTON; LAZO; PARKER, 2010).

5.2 INIBIDORES DA BOMBA DE PRÓTONS (IBPs)

Os inibidores de bomba de prótons são empregados principalmente para gerar a cicatrização de úlceras gástricas e duodenais e para reparar a doença por refluxo gastroesofágico (DRGE), abrangendo esofagite erosiva, que é difícil ou refratária ao tratamento com antagonistas dos receptores H_2 . Os inibidores de bomba de prótons ainda resultam na base para o tratamento dos distúrbios hipersecretores patológicos, incluindo a síndrome de Zollinger-Ellison (BRUNTON; LAZO; PARKER, 2010).

A bomba $H^+/K^+ATPase$ (bomba de prótons) é o integrante celular responsável pela questão da acidez na secreção das células parietais. É uma enzima específica do polo apical das células e pode ser efetivamente bloqueada por diversos compostos benzoimidazólicos realocados (SILVA, 2010).

5.3 EFEITOS ADVERSOS E INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Em geral, os IBPs resultam notavelmente em poucos resultados adversos. Os mais normais geram náuseas, dor abdominal, prisão de ventre, flatulências e diarreia. Foram expressas a existência de miopatias subagudas, artralguas, cefaléias e exantemas cutâneos (BRUNTON; LAZO; PARKER, 2010).

Os IBPs são muito bem aceitos, mesmo em altas doses. Na dose comum (20 a 40mg/dia), o omeprazol, bloqueia acima de 90% da secreção ácida de 24 horas na grande parte dos pacientes, fazendo muitos destes pacientes quase aclorídricos (SILVA, 2010).

Assim, quando a fabricação de ácido deixa de ser barrada pelos IBPs, o mecanismo de produção de ácido trabalha de modo ainda mais intenso. Desse modo, o emprego em longo prazo de omeprazol em humanos pode então ligar-se com a proliferação de células e tumores carcinoides (BRAGA; SILVA; ADAMS, 2012).

5.4 BENEFÍCIOS DA UTILIZAÇÃO TERAPÊUTICA CRÔNICA DOS IBPS

Estimam que os IBPs são adotados principalmente para criar a cicatrização de úlceras gástricas e duodenais e para extinguir a doença por refluxo gastroesofágico (DRGE), abrangendo esofagite erosiva, que é difícil ou refratária ao tratamento com antagonistas dos receptores H_2 . O êxito dos agentes supressores de secreção ácida em uma pluralidade de afecções baseia-se criticamente de sua habilidade de sustentar o pH intragástrico acima de determinado alvo, normalmente de 3 a 5; esse alvo modifica-se, em certo grau, com a doença a ser trabalhada (BRUNTON; LAZO; PARKER, 2010).

Estudos recentes apontam que o consumo amplo dos fármacos IBPs está intimamente ligado à deficiência do Ferro e Magnésio, minerais primordiais ao metabolismo humano, que estão unidos ao crescimento da susceptibilidade à pneumonia, infecções entéricas (intestinais), fraturas, entre outros problemas já expostos. Existem também dezenas de estudos ligando o uso crônico de alguns expoentes da classe com a depressão (SORRENTINO, 2012).

Estudos apontam que os IBPs têm atividade rápida, mas existe uma grande porcentagem de recidivas dos sintomas posterior ao período do uso. Isso, pois, quando se gere um IBPs, não se está gerando a cura, mas tão apenas promovendo-se a redução dos sintomas; assim, o fármaco que se mostrava como esperança para todos os problemas gástricos sem sua efetividade questionada. Os antagonistas do receptor H_2 barram competitivamente, as consequências da histamina, mas seu principal emprego clínico é como inibidor da secreção de ácido gástrico. Conseguem inibir a secreção de ácido incentivada pela histamina, pela gastrina e pela acetilcolina; a secreção de pepsina ainda diminui com a redução da quantidade do suco gástrico. Vários ensaios clínicos apontam que também geram fechamento de úlceras duodenais. Doenças ligadas à hipersecreção ou hipersensibilidade à secreção gástrica, como por exemplo, a esofagite de refluxo (associada ou não a hérnia de

hiato) também foi tratada de forma competente com os antagonistas H₂ (RANG; DALE, 2007).

5.5 CONSEQUÊNCIAS DO USO PROLONGADO DO OMEPRAZOL E OUTROS INIBIDORES DA BOMBA DE PRÓTONS

Os inibidores da bomba de prótons (IBPs) instituem uma classe de fármacos da qual associam o omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol e rabeprazol. Eles lidam reduzindo a produção do ácido clorídrico pelas células do estômago e por isso são utilizados na terapia de várias doenças em que é necessária a redução da acidez estomacal (gastrites, úlcera gástrica, úlcera duodenal, esofagite de refluxo, azia, síndrome de Zollinger-Ellison e lesões gástricas). Também são indicados como fármacos complementares na terapêutica de infecções provocadas pelo vírus *Helicobacter pylori* (RÚBIO, 2014).

A adoção em curto prazo dos IBPs está vinculada a reações adversas sensíveis e recuperáveis como diarreia, dor abdominal, náuseas, dor de cabeça, alterações na pele, flatulência e defluxo, que incluem quando o tratamento com o fármaco não prossegue. Uma exceção é a oportunidade de acontecer choque anafilático, uma reação alérgica rara, aleatória e complicada que demanda atenção médica urgente. Contudo, o emprego em longo prazo pode levar ao surgimento de reações adversas preocupantes e desconhecidas por grande parte da população. Por exemplo, o emprego por período igual ou superior a dois anos pode levar à redução na captação da vitamina B₁₂, vitamina relevante para o desenvolvimento hormonal e para a surgimento dos glóbulos vermelhos (hemácias). Clinicamente os resultados gerados pelo déficit da vitamina B₁₂ podem se expor como demência, problemas neurológicos, anemia e outras complicações, geralmente irreversíveis (WALLACE; SHARKLEY, 2012).

O omeprazol é um dos fármacos mais utilizados da classe dos IBPs e seu uso prolongado já foi ligado ao desenvolvimento de uma hipersensibilidade ao fármaco, gerando uma doença rara nos rins conhecida como nefrite intersticial. Essa ação conduz a uma inflamação dos túbulos renais, criando alterações que vão desde disfunção moderada até falta renal aguda. Seus indícios prévios são: perda de peso, erupção cutânea, náuseas, febre e mal-estar (SAVAGE, 2000).

Outra reação complicada vinculada ao uso prolongado e regular (neste caso um ano ou mais) dos IBPs é a redução nos níveis de magnésio na fluxo sanguínea (hipomagnesia), podendo provocar expansão da ocorrência de espasmos (contração involuntária do músculo) nas pernas, arritmias cardíacas, convulsões e mudanças de entusiasmo. Pacientes que fazem uso de outros fármacos que enfraquecem a concentração do magnésio plasmático, como os diuréticos e a digoxina, têm grandes riscos de distinguirem hipomagnesia ao utilizarem IBPs (PECK, 2011).

6. RESULTADOS

O resultado literário demonstrou que o uso em longo prazo dos IBPs pode levar à ocorrência de reações adversas inquietantes e ignoradas pela maioria da população. Por exemplo, o uso por período igual ou superior a 2 anos pode levar à redução no fluxo da vitamina B₁₂, vitamina extraordinária para o desenvolvimento hormonal e para o desenvolvimento dos glóbulos vermelhos (hemácias). Clinicamente os resultados trazidos pelo déficit da vitamina B₁₂ podem se despontar como demência, dificuldades neurológicas, anemia e outras complicações, muitas vezes irreversíveis (RÚBIO, 2014).

O omeprazol é um dos medicamentos mais consumidos da classe dos IBPs e seu uso ininterrupto já foi associado ao desenvolvimento de uma hipersensibilidade ao medicamento, acarretando uma doença rara nos rins chamada nefrite intersticial. Essa condição leva a uma inflamação dos túbulos renais, provocando alterações que vão desde disfunção moderada até insuficiência renal aguda. Seus sintomas iniciais são: perda de peso, erupção cutânea, náuseas, febre e mal-estar (WALLACE; SHARKLEY, 2012).

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

De acordo com o avaliado neste artigo, foi possível perceber que o emprego em longo prazo dos IBPs, mostra alguns resultados colaterais estudados e avaliados, mas em alguns casos existe alguma contestação ou questão em relação ao resultado final avaliado pelos pesquisadores, sendo talvez demandados mais estudos com uma maior quantidade de dados e informações que assegurem a solucionar todas as dúvidas que possam pairar sobre o resultado final.

Os inibidores da bomba de prótons resultam em fármacos empregados geralmente empiricamente (por prescrição ou automedicação) para terapia das exposições digestivas que recordam as das doenças já citadas ou na prevenção do aparecimento de tais sintomas. É visto como o maior progresso no tratamento de doenças gástricas. Quando feitos corretamente, os IBPs são inquestionavelmente os mais potentes inibidores da secreção ácida gástrica encontrada e, assim, tornaram-se primordiais no tratamento de várias doenças ácido ligadas.

Conforme o apresentado é cabível sugerir que o domínio das doenças ácido-pépticas fornece mais qualidade de vida aos pacientes crônicos; neste entendimento, os IBPs têm sido os fármacos inicialmente optados para supressão da secreção de ácido. O emprego desenfreado dos IBPs, por automedicação ainda é um grande ponto a ser enfrentado no Brasil; a este fato une-se o desconhecimento por grande parte dos profissionais da saúde dos potenciais problemas ligados ao uso indiscriminado e por longas fases de tempo dos IBPs.

Mesmo havendo estudos assegurando que os IBPs são sem dúvida os mais fortes bloqueadores da secreção ácidos gástricos encontrados no mercado, essenciais para prevenção e tratamento de doenças ácido-ligadas, o bloqueio da secreção ácida fabricada por esta classe de fármacos pode ligar-se com a hiperplasia ou a hipertrofia celular, encontradas no estômago. Os antagonistas dos receptores H_2 , como a ranitidina poderiam ser empregados preferencialmente aos IBPs em longo prazo sempre que esta alternância de drogas seja feita.

O que se pode finalizar é que se deve sempre considerar toda a anamnese do paciente e avaliar os riscos e benefícios antes de se suprimir o tratamento com os IBPs, pois geralmente em relação ao quadro clínico geral do paciente, é compensatório adotar o IBPs e posterior a sua solução do problema da acidez gástrica, tratar-se então, os resultados colaterais gerados por esta classe de fármacos, os quais são reduzidos e em muitos casos recuperáveis.

8. FONTES CONSULTADAS

ABRAHÃO, Silvio et al. EFEITO DA RANITIDINA E DO OMEPRAZOL SOBRE O pH GÁSTRICO EM CÃES. *Acta Cirurgica Brasileira*, [s.l.], v. 14, n. 1, p.11-16, jan. 1999.

BRAGA, Muriele Picoli; SILVA, Cristiane de Bona da; ADAMS, Andréa Inês Horn. INIBIDORES DA BOMBA DE PRÓTONS: REVISÃO E ANÁLISE FARMACOECONÔMICA. **Saúde (santa Maria)**, [s.l.], v. 37, n. 2, p.19-32, 26 abr. 2012. Universidad Federal de Santa Maria.

FORGACS, I.; LOGANAYAGAM, A. Overprescribing proton pump inhibitors. **Bmj**, [s.l.], v. 336, n. 7634, p.2-3, 5 jan. 2008. BMJ.

BRUNTON, Laurence L.; LAZO, John S.; PARKER, Keith. L.; **Goodman & Gilman: As bases farmacológicas da terapêutica**. 11. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill-Brasil, 2010.

HOEFLER, Rogério; LEITE, Betânia Ferreira. Segurança do uso contínuo de inibidores da bomba de prótons. **Boletim Farmacoterapêutica**, Brasília, n. 01, p.1-3, jan. 2009.

PECK, Peggy. **El uso prolongado y regular de inhibidores de la bomba de prótones (IBP) puede depletar magnésio**. Sertox. 2011. Disponível em: <http://www.sertox.com.ar/modules.php?name=News&file=article&sid=3647>. >Acesso em: 08 abr. 2017.

RANG, H. P.; DALE, M. M. **Farmacologia**. 3.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001.

RANG, H. P. et al. **Farmacologia**. 5.ed. 6.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007. 829 p.

RÚBIO, Francisca G. Lós riesgos del omeprazol. Grupo de Trabajo de Utilización de Fármacos de la sem FYC. **Medicina de Familia**. 2014. Disponível em: <<http://abcblogs.abc.es/medicina-de-familia/2014/06/26/los-riesgos-del-omeprazol/>>. Acesso em: 08 abr. 2017.

RUIZ, Álvaro João. **Metodologia científica: guia para eficiência nos estudos**. 6ª.ed. São Paulo: Atlas, 2009.

SAVAGE, Ruth. **Omeprazole Induced Interstitial Nephritis**. 2000. Disponível em:< <http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUarticles/omeprazole.htm> >. Acesso em: 08 abr.2017.

SILVA, P. **Farmacologia**. 8.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010. 1325 p.

SORRENTINO, Victor. **Estudos Relacionam Omeprazol com Depressão e Câncer de Estômago**. 2012. Disponível em:<http://www.blogdodrvictorsorrentino.com/2012/06/http://estudos-relacionam-omeprazol-com.html>. Acesso em 02 abr. 2017.

WALLACE, John L.; SHARKLEY, Keith A. Farmacoterapia da acidez gástrica, úlceras pépticas e doença do refluxo gastresofágico. **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman**. 12ª edição. AMG. Porto Alegre; 2012. pág. 1310-1313 2012.

WANNMACHER, L. **Inibidores da bomba de prótons**: indicações racionais, Brasília, v.2, n.1, dez. 2004.