



**Universidade do Algarve**

*Reações adversas gastrointestinais -  
Causas, prevenção e tratamento*

**Alexandra Cristina Neves Pargana**

Dissertação para a obtenção do grau de Mestre em Ciências  
Farmacêuticas

Orientador:  
Professora Doutora Isabel Maria Pires Sebastião Ramalhinho

**2015**

## **Universidade do Algarve**

*Reações adversas gastrointestinais -  
Causas, prevenção e tratamento.*

**Alexandra Cristina Neves Pargana**

Dissertação para a obtenção do grau de Mestre em Ciências  
Farmacêuticas

Orientador:  
Professora Doutora Isabel Maria Pires Sebastião Ramalhinho

**2015**

# **Reações adversas gastrointestinais. Causas, prevenção e tratamento.**

## **Declaração de autoria de trabalho**

Declaro ser a autora deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam da listagem de referências incluída.

---

Alexandra Pargana

©Alexandra Pargana, 2015

A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicitar este trabalho através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou em forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de repositórios científicos e de admitir a tua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

“Valeu a pena? Tudo vale a pena  
Se a alma não é pequena.  
Quem quer passar além do Bojador  
Tem que passar além da dor.  
Deus ao mar o perigo e o abismo deu,  
Mas nele é que espelhou o céu.”

Mensagem de Fernando Pessoa

## **Agradecimentos:**

Agradecer é admitir que houve um momento em que precisamos do outro. Ninguém cresce sozinho. Existem momentos em que é necessário um olhar de apoio, uma palavra de incentivo, um gesto de compreensão, uma atitude de amor. Mas também palavras de realidade e coerência.

- À Professora Doutora Isabel Ramalinho, minha orientadora, agradeço o desafio proposto, a confiança, a persistência, o acompanhamento e toda a dedicação que mostrou neste trabalho. Além disso agradeço as palavras de incentivo, força e motivação durante todo o processo.
- À Professora Doutora Maria Augusta Soares, da FFUL, pelo acompanhamento e toda a colaboração no desenvolvimento dos estudo.
- A todos os colegas da Farmácia Ribeiro Lopes em Lagos, na Pessoa da Dra. Mónica Palma, que colaboraram e tornaram possível a realização deste trabalho.
- À minha família...sem eles não seria possível chegar até aqui.
- Ao André por todas as palavras de força e motivação.
- Aos amigos...simplesmente pela amizade.

## **Resumo:**

Segundo a Organização Mundial de Saúde uma reação adversa a um medicamento (RAM) é qualquer resposta prejudicial e indesejada a um medicamento que ocorre com doses habitualmente usadas para profilaxia, diagnóstico ou tratamento ou para modificação de funções fisiológicas<sup>[6]</sup>.

As RAM Gastrointestinais representam 20 a 40% do total de RAMs sendo caracterizada por não apresentar uma causa ou lesão identificável mas sim um conjunto de sintomas como náuseas, vômitos, dispepsia, cólica abdominal, diarreia entre outros.<sup>[13]</sup>

Estas reações estão associadas a outros medicamentos como é o caso de Anti-inflamatórios não esteroides, Bifosfonatos, Antibióticos, Corticosteroides, opiáceos, entre outros. Sendo a profilaxia e/ou tratamento destas reações associada a antiácidos. De entre os antiácidos os mais utilizados de forma destacada são os Inibidores da bomba de Protões.<sup>[2]</sup>

## **Palavras-Chave:**

Reação adversa a medicamentos; Gastrointestinal; Anti-inflamatórios não esteroides, Inibidor da bomba de protões

## **Abstract:**

Second the World Health Organization an adverse reaction to a medication (RAM) is any harmful and unintended response to a drug that occurs at doses normally used for prophylaxis, diagnosis or treatment or modification of physiological function [6].

The RAM Gastrointestinal represent 20 to 40% of the RAMs being characterized by not provide a cause or identifiable lesion but rather a collection of symptoms such as nausea, vomiting, dyspepsia, abdominal cramps, diarrhea among others. [13]

These reactions are associated with other drugs such as non-steroidal anti-inflammatory drugs, bisphosphonates, antibiotics, Costicoesteroides, opiates, among others. As the prophylaxis and / or treatment of these reactions associated with antacids. Among the most prominently used antacids are proton pump inhibitors. [2]

## **Keywords:**

Adverse reaction to medications; gastrointestinal; Nonsteroidal anti-inflammatory drug, proton-pump inhibitor

# Índice:

<b>Agradecimentos:</b> .....	<b>V</b>
<b>Resumo:</b> .....	<b>VI</b>
<b>Palavras-Chave:</b> .....	<b>VI</b>
<b>Abstract:</b> .....	<b>VII</b>
<b>Keywords:</b> .....	<b>VII</b>
<b>Figuras:</b> .....	<b>IX</b>
<b>Gráficos:</b> .....	<b>IX</b>
<b>Lista de Abreviaturas:</b> .....	<b>X</b>
<b>1. Introdução:</b> .....	<b>1</b>
1.1. Contextualização da dissertação .....	<b>1</b>
1.2. Método de pesquisa bibliográfica .....	<b>1</b>
1.3. Definição de medicamento .....	<b>2</b>
1.4. Importância das reações adversas na história do medicamento .....	<b>2</b>
1.5. Reação adversa a medicamentos.....	<b>3</b>
<b>2. Reação adversa Gastrointestinal.....</b>	<b>11</b>
2.1. Secreção ácida.....	<b>12</b>
2.2. Caracterização das reações adversas gastrointestinais mais frequentes .....	<b>14</b>
2.3. Medicamentos mais frequentemente responsáveis pelas reações adversas gastrointestinais.....	<b>18</b>
<b>3. Abordagem geral sobre o uso de antiácidos na prevenção e tratamento de reações adversas gastrointestinais.....</b>	<b>23</b>
3.1. Contextualização histórica .....	<b>23</b>
3.2. Grupo A02A.....	<b>24</b>
3.3. Grupo A02B.....	<b>27</b>
3.4. Antiácidos com autorização de introdução no mercado em Portugal.....	<b>33</b>
3.5. Profilaxia das úlceras gastroduodenais associadas a anti-inflamatórios não esteroides.....	<b>34</b>
3.6. Norma da direção geral de saúde sobre a utilização de inibidores da bomba de prótons.....	<b>36</b>
<b>4. Estudo “Detecção e caracterização de reações adversas gastrointestinais através do uso de antiácidos” .....</b>	<b>40</b>
4.1. Objetivos .....	<b>40</b>
4.2. Métodos.....	<b>40</b>
4.3. Resultados.....	<b>42</b>
4.4. Discussão e conclusão .....	<b>45</b>
<b>5. Considerações finais.....</b>	<b>47</b>
<b>6. Referências .....</b>	<b>48</b>
<b>Anexo I – Questionário .....</b>	<b>52</b>
<b>Anexo II – Protocolo do Trabalho de Campo .....</b>	<b>55</b>

## **Figuras:**

**Figura 1:** Representação das três vias que são responsáveis pela estimulação da produção de HCl no estômago:.....13

## **Gráficos:**

**Gráfico 1:**Variáveis Demográficas.....42

**Gráfico 2:**Tipo de queixas gástricas.....43

**Gráfico 3:**Classificação dos Inibidores da Bomba de Prótons dispensados.....43

**Gráfico 4:**Medicação discriminada segundo classificação ATC.....44

**Gráfico 5:**Medicação discriminada por grupo anatómico segundo classificação ATC.....45

## Lista de Abreviaturas:

- AIM – Autorização de introdução no mercado.
- AINE – Anti-inflamatório não esteroide.
- ATC – Anatomical Therapeutic Chemical.
- Células ECL – Células enterochromaffin-like .
- Células G – Células produtoras da hormona gastrina.
- COX – Enzima Ciclooxygenase.
- COX-2 – Enzima Ciclooxygenase 2.
- DPOC - Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica
- EMA – *European medicines agency*. Agencia Europeia do medicamento.
- EUA – Estados Unidos da América.
- FDA – Food and Drug Administration.
- GI – Gastrointestinal.
- HCl – Ácido Clorídrico.
- *H. Pylori* – *Bactéria Helicobacter pylori*.
- H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase - Bomba de protões situada na membrana das células parietais gástricas.
- INFARMED – Autoridade Nacional do medicamento e produtos de saúde I.P.
- IBP – Inibidor da bomba de protões
- MNSRM – Medicamento não sujeito a receita médica.
- MSRM - Medicamento sujeito a receita médica.
- OMS – Organização Mundial de Saúde.
- PG(s) – Prostaglandina(s).
- RAM – Reação adversa a medicamento(s).
- SNF – Sistema Nacional de Farmacovigilância.
- SOC – System Organ Class.
- SVIG – Base de dados do Sistema Nacional de Farmacovigilância.

# **1. Introdução:**

## **1.1. Contextualização da dissertação**

Esta dissertação foi realizada no âmbito do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas lecionado na Universidade do Algarve com o objetivo de concluir o ciclo de estudos e obter o grau de mestre.

Pesquisar e aprofundar sobre um tema teria que contribuir para aumentar os meus conhecimentos e também acrescentar valor na minha vida profissional enquanto farmacêutica. Assim, a escolha do tema debruçou-se sobre um problema transversal a todos, e a cada um, dos medicamentos existentes. Um problema importante na prática quotidiana dos profissionais de saúde e mais importante ainda na vida dos doentes - as reações adversas a medicamentos.

Os medicamentos foram desenvolvidos e existem com o intuito de proporcionar uma vida mais longa e saudável ao ser humano combatendo as doenças. Estes medicamentos que proporcionaram inúmeras vantagens à Humanidade não são inócuos, acarretam perigos e em algumas situações provocam reações indesejadas. Estas reações na maioria das vezes não são graves, mas em algumas situações, mesmo que poucas, poderão ser muito graves e ser causa de morte.<sup>[1]</sup> Tendo em consideração que 40% destas reações indesejadas afetam o sistema gastrointestinal<sup>[2]</sup> foi selecionado este tema como base principal do trabalho.

## **1.2. Método de pesquisa bibliográfica**

A pesquisa do material bibliográfico foi realizado entre julho de 2012 e fevereiro de 2015. As principais fontes consultadas consistiram em livros, artigos, revistas e outras publicações da área.

Foram utilizadas as plataformas Pub Med, b-on e Google Académico para acesso aos artigos científicos online. As pesquisas foram realizadas com a utilização de palavras chave, como medicamentos, reações adversas, reações adversas gastrointestinais, farmacovigilância, antiácidos, Inibidores da bomba de prótons e medicamentos mais frequentemente responsáveis por reações adversas a medicamentos, entre outras.

### 1.3. Definição de medicamento

O Estatuto do Medicamento publicado no Decreto-Lei no176/2006 de 30 de Agosto define medicamento como: “toda a substância ou associação de substâncias apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em seres humanos ou dos seus sintomas ou que possa ser utilizada ou administrada no ser humano com vista a estabelecer um diagnóstico médico ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas”.<sup>[3]</sup>

### 1.4. Importância das reações adversas na história do medicamento

Sabe-se que desde sempre o Homem tentou combater as doenças e lutar contra a morte. Nos primórdios eram utilizadas plantas e “mezinhas” com efeitos terapêuticos que foram sofrendo modificações até aos medicamentos assim como os conhecemos hoje em dia. Os riscos associados a estas mezinhas e posteriormente aos medicamentos também estiveram sempre presentes e reportam-nos para a época pré-histórica. Já no século XVI, Paracelso defende que o efeito terapêutico ou tóxico associado a um medicamento só depende da sua dose. Iniciando-se uma maior consciencialização sobre os perigos dos medicamentos.<sup>[4]</sup>

No século XIX são reportados vários casos de importantes reações adversas. Por exemplo, o elixir de sulfonamida que continha o dietilenoglicol (um composto orgânico de fórmula química  $C_4H_{10}O_3$ , um líquido claro, higroscópico e sem odor) como solvente e que provocou a morte a mais de uma centena de pessoas nos Estados Unidos da América (EUA) na década de 30. Outro exemplo é o caso do cloranfenicol (antibiótico de largo espectro), responsável por inúmeros casos de anemia aplásica (quando a medula óssea produz em quantidade insuficiente os três tipos de elementos figurados existente no sangue).<sup>[5]</sup>

Alguns anos mais tarde, na década de 50, inicia-se o registo de reações adversas a medicamento(s) (RAM) e ocorre a publicação do primeiro tratado de reações adversas, “Meyler, L. – Side Effects of Drugs. Amsterdam, Elsevier”, em 1952.<sup>[5]</sup>

A situação mais mediática e flagrante ocorre na década de 60 com a talidomida, um hipnótico ligeiro com a capacidade de suavizar os enjoos matinais largamente utilizado em mulheres grávidas. Este medicamento originou milhares de casos de focomélia (ausência congénita dos membros, estando as mãos e os pés ligados ao tronco por um pequeno coto), mortes neonatais

e abortos espontâneos em 49 países, tornando evidente a importância das RAMs como problema de saúde pública. [5]

### 1.5. Reação adversa a medicamentos

Os medicamentos poderão ser considerados um dos “milagres” da época. Foram um importante contributo no aumento da esperança média de vida e melhoram o quotidiano de centenas de milhões de pessoas todos os dias, um pouco por todo o mundo. Mas não estão livres de riscos e causaram, causam e continuarão a causar efeitos adversos a muitas pessoas. Na verdade, nenhum medicamento está livre de riscos nem poderá ser considerado absolutamente seguro. A sua utilização pode originar, em determinadas circunstâncias e em algumas pessoas reações adversas graves sendo em alguns casos fatais. [1]

Com o objetivo de reduzir ao máximo estes casos graves e fatais a indústria farmacêutica é obrigada por lei a testar os novos medicamentos antes de os disponibilizar no mercado. Por norma é seleccionada uma amostra representativa de doentes, para os quais o medicamento se destina, juntamente com um grupo controlo comparável. Ao grupo controlo é administrado um placebo ou um medicamento já comercializado para a mesma doença. [1]

Os ensaios clínicos, no geral, dizem-nos muito sobre a ação de um medicamento para uma doença definida e o seu potencial efeito adverso. Mas, em relação a populações maiores e com características diferentes do grupo experimental (por exemplo idade, género, estado de saúde, etnia) a informação é limitada. Um ensaio clínico nunca poderá descrever todos os efeitos de um medicamento em todas as situações, na verdade não existe nada que o possa fazer, mas estes ensaios clínicos devem nos dizer o suficiente. [1]

#### Sistemas nacionais e internacionais de farmacovigilância e definição de RAM.

Após a tragédia ocorrida com a talidomida, descrita anteriormente, a Organização Mundial de Saúde (OMS) começou a debruçar-se mais sobre as RAM criando um sistema internacional de farmacovigilância que viria a dar origem ao atual *Uppsala Monitoring Centre (WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring)*. Este centro tem como funções a recolha sistemática e a avaliação dos dados de segurança e efetividade provenientes dos programas nacionais de farmacovigilância dos países membros e o desenvolvimento de

instrumentos e sistemas de classificação necessários ao estudo dos padrões de utilização de medicamentos e do seu impacto na Saúde Pública.<sup>[5]</sup>

Com o objetivo de clarificar e sistematizar esta temática, em 1972, em Génova a OMS publica uma definição para RAM: “Qualquer resposta prejudicial e indesejada a um medicamento que ocorre com doses habitualmente usadas para profilaxia, diagnóstico ou tratamento ou para modificação de funções fisiológicas”.<sup>[6]</sup> Assim, não são consideradas RAM os efeitos adversos que surjam devido a erros no uso do medicamento como: dose do medicamento incorreta, dose omitida, via de administração não especificada, horário de administração incorreto entre outros. Logo os possíveis danos causados por doses de fármaco maiores do que as habituais (sejam elas acidentais ou intencionais) não são consideradas RAM pela OMS<sup>[6]</sup>

Nesta mesma reunião em Génova também é publicada uma definição para Farmacovigilância - “toda a atividade tendente a obter indicações sistemáticas sobre os laços de causalidade provável entre medicamentos e reações adversas numa população”.<sup>[6]</sup>

Em Portugal, somente em 1992 é criado o Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF) que um ano mais tarde é integrado no Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento. Hoje em dia o SNF chama-se Serviço de Farmacovigilância do Infarmed, e está organizado em quatro Unidades Regionais de Farmacovigilância (Norte, Centro, Sul, Lisboa e Vale do Tejo), entidades estas com autonomia técnica e administrativa.<sup>[6]</sup> Esta descentralização ocorreu no ano 2000 tendo como objetivos aproximar o sistema aos profissionais de saúde, envolver os centros universitários no sistema, melhorar a capacidade técnico-científica em farmacovigilância, divulgar o sistema e por ultimo mas não menos importante, promover a notificação das RAM.<sup>[8]</sup>

O registo das RAMs notificadas em Portugal é realizado na base de dados do Sistema Nacional de Farmacovigilância designada por SVIG, a nível internacional esta base de dados está conectada com a VigiBase uma base de dados mundial de reações adversas criada pela OMS e que é continuamente atualizada e mantida pelo *Uppsala Monitoring Centre*, e com a Base de Dados da Agência Europeia do Medicamento (EMA), a *Eudravigilance*, criada para registo de reações adversas dos medicamentos comercializados na União Europeia.<sup>[5]</sup>

O Decreto-Lei nº 176/2006, de 30 de agosto que estabelece o regime jurídico dos medicamentos de uso humano, habitualmente denominado por Estatuto do Medicamento define reação adversa como uma reação nociva e não intencional a um medicamento.<sup>[3]</sup>

Em 2010 uma nova diretiva comunitária - 2010/84/EU - veio impor alterações na legislação que regulamenta o sistema de Farmacovigilância. Sendo uma das alterações a definição de RAM - “Por motivos de clareza, a definição da expressão «reação adversa» deverá ser alterada por forma a garantir que não se limite a cobrir os efeitos nocivos e involuntários resultantes da utilização autorizada de um medicamento em doses normais, mas também dos erros terapêuticos e das utilizações fora dos termos da autorização de introdução no mercado, incluindo a utilização indevida e abusiva do mesmo”<sup>[8]</sup>

Entre as diversas alterações destaca-se também o facto de os doentes podem notificar (função que estava restrito aos profissionais de saúde), e uma maior abrangência do conceito de reação adversa. De salientar também que todas as reações adversas deverão ser notificadas, independentemente de serem graves / não graves, esperadas / não esperadas. Esta nova diretiva também impõe que a autorização de introdução no mercado (AIM) de um novo medicamento fique condicionada à apresentação de um plano de risco e possibilita as autoridades sanitárias a requerer estudos de pós-comercialização a qualquer medicamento autorizado. Fica ainda exigido a criação de portais nacionais de medicamentos na Web, em ligação ao portal Europeu.<sup>[8]</sup>

Esta alteração na legislação visa promover a notificação, melhorar a qualidade da informação e a eficiência da gestão dos processos operacionais, otimizando assim a monitorização da segurança e efetividade dos medicamentos.<sup>[8]</sup>

Apesar de todos os esforços a nível nacional e internacional, e na grande evolução que ocorreu nos últimos 50 anos a nível de farmacovigilância, as respostas prejudiciais e indesejadas a medicamentos ainda ocupam um lugar demasiado elevado no que respeita a causa de morte. Segundo uma meta-análise realizada nos EUA as reações adversas a medicamentos estão entre a 4ª e a 6ª causas de morte em meio hospitalar e apresentam uma incidência global superior a 10% em doentes hospitalizados<sup>[9]</sup>.

- Fatores que predisõem a RAM

Alguns grupos da população são mais suscetíveis ao aparecimento de RAM. O uso de medicação por indivíduos incluídos nesses grupos exige uma cuidadosa monitorização clínica e uma rigorosa avaliação da relação benefício/risco de acordo com a gravidade do quadro, as reações adversas do medicamento e com o estado de debilidade do paciente. O acompanhamento adequado e o conhecimento das variações farmacocinéticas e/ou farmacodinâmicas características do quadro clínico auxiliam na prevenção e no controlo de possíveis reações adversas. Poderemos considerar sete grupos com alguma suscetibilidade ao aparecimento de RAM, com características diferentes e muito particulares.<sup>[7]</sup>

#### Grupo 1 – Extremos de idade (recém-nascidos/idosos).

Existe um conjunto de características inerentes aos recém-nascidos bem como às crianças que exigem que o uso de medicamentos nestas idades mereça uma cuidadosa orientação e acompanhamento. Estas diferenças limitam as diferentes vias de administração de fármacos principalmente nos primeiros meses de vida. Os recém-nascidos têm dificuldades em metabolizar muitos fármacos devido ao desenvolvimento parcial dos sistemas metabólicos. Requerem uma dose de fármaco proporcional ao peso corporal e menor do que os adultos. Em contrapartida, as crianças (de 2 anos a 12 anos de idade) requerem uma dose superior à dos adultos, em proporção ao seu peso corporal. São exemplo de possíveis alterações os transtornos do crescimento ósseo originados por tetraciclina, corticoides e quinolonas.<sup>[7]</sup>

A população idosa também está predisposta a RAM por diversas razões: dificuldade de cumprir o regime de tratamento, polimedicação, aumento das reações de hipersensibilidade e alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas inerentes a esta faixa etária. A absorção de fármacos encontra-se diminuída, a distribuição sofre alterações, a atividade metabólica está reduzida e existe ainda uma diminuição da capacidade renal.<sup>[7]</sup>

#### Grupo 2 – Género

As mulheres são mais suscetíveis às reações adversas, possivelmente, por uma associação de fatores como as complicações obstétricas, os episódios de dismenorreia que requerem o uso de medicamentos durante vários anos, o uso de contraceptivos e uma maior concentração de

tecido adiposo. É possível, ainda, que exista um determinante hormonal que altere o metabolismo.<sup>[7]</sup>

### Grupo 3 – Grávidas

Durante a gravidez a mulher passa por alterações dos parâmetros farmacocinéticos que podem afetar o efeito terapêutico dos medicamentos. Contudo, a maior preocupação com uso de medicamentos durante a gravidez é com os efeitos que estes possam ter sobre o desenvolvimento e constituição do feto. Nos momentos que antecedem o parto e durante a amamentação os medicamentos administrados à mãe também podem ser tóxicos para o bebê. A utilização de medicamentos durante a gravidez e no período de amamentação deverá ser precedida de uma rigorosa avaliação benefício/risco, de modo a se evitar exposições desnecessárias.<sup>[7]</sup>

### Grupo 4 – Patologias (insuficiência renal e insuficiência hepática)

Os doentes que sofrem de insuficiência renal apresentam uma disfunção funcional no rim que origina alterações metabólicas (retenção de água e sódio, hipercaliemia, acidose metabólica, uremia, entre outras), que poderão interferir na correta excreção/eliminação do fármaco.<sup>[7]</sup>

A insuficiência hepática poderá levar a profundas alterações na farmacocinética dos fármacos. Poderão ocorrer alterações na formação e nos locais de ligação das proteínas plasmáticas, no volume de distribuição (quando existe alteração na circulação esplênica) e na biodisponibilidade dos fármacos (nos casos de redução do fluxo hepático).<sup>[7]</sup>

### Grupo 5 – Hipersensibilidade

A hipersensibilidade a um fármaco pode manifestar-se através de vários acontecimentos, tais como: reação anafilática, reação autoimune, reações cutâneas e febre. Existe um conjunto de fatores que predispõem este tipo de reações alérgicas: a duração, número de ciclos e via de administração do fármaco, história prévia de alergia, história familiar, a idade e a coexistência de alguns quadros clínicos.<sup>[7]</sup>

## Grupo 6 – Variabilidade genética

Respostas anormais a medicamentos incidentes em uma população específica, podem ser decorrentes de alterações farmacocinéticas ou farmacodinâmicas devido a um polimorfismo genético.<sup>[7]</sup>

## Grupo 7 – Polimedicação

A incidência de RAM aumenta exponencialmente com o número de fármacos administrados em parte devido às interações medicamentosas. O uso abusivo de medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM), a automedicação, o uso de produtos naturais e remédios caseiros são responsáveis por uma grande parte das interações medicamentosas.<sup>[7]</sup>

- Diagnóstico das RAM

O diagnóstico das reações adversas nem sempre é um processo fácil e direto. Definir a relação causa/efeito entre um evento clínico e o uso de um medicamento é a questão central das RAM e por vezes uma questão que envolve alguma complexidade. Considerando que a grande maioria das reações adversas não são específicas e podem ser confundidas com outras causas ou relacionadas a manifestações da doença em tratamento, percebe-se a dimensão da dificuldade de se definir a causa da manifestação clínica observada. Assim, a necessidade de formular questões que auxiliassem e ao mesmo tempo unificassem os critérios de diagnóstico das RAM deu origem a vários algoritmos e tabelas de decisão. Estas tabelas, quando utilizadas de forma adequada, permitem uma maior segurança no estabelecimento da relação causal.<sup>[7]</sup>

Existem vários algoritmos propostos. Os algoritmos partem, em geral, na definição de RAM da OMS, a qual exclui a falha terapêutica, envenenamento acidental ou propositado e o abuso. A aplicação destes algoritmos deve permitir o estabelecimento da força da relação causal, ou seja, qual o grau de certeza da relação causa/efeito entre um evento clínico e o uso de um medicamento.<sup>[7]</sup>

Os algoritmos fundamentam-se em algumas questões cruciais para o estabelecimento da relação causal. A primeira questão recai sobre a existência de uma sequência temporal adequada e lógica entre a exposição ao medicamento e o aparecimento do evento clínico. A dificuldade aparece quando não se consegue estabelecer o momento exato da exposição ou do

início da manifestação clínica. Depois de estabelecida a sequência temporal e o carácter lógico da relação causal é necessário pesquisar se a farmacologia do fármaco explica a reação em causa. Muitas vezes a RAM está relacionada com o mecanismo de ação do medicamento o que reforça a hipótese causal. Por outro lado, deve ser descartada a hipótese de o evento clínico estar associado ao quadro clínico do paciente ou a outros medicamentos em uso concomitante. Se o evento clínico for desencadeado pelo medicamento, que recai a suspeita, será de esperar que a sua suspensão leve a uma melhoria do quadro, sendo este outro aspeto a ter em consideração para a relação causal. Uma última questão é se a reação reapareceu após a reexposição ao medicamento. Embora seja importante para se estabelecer a relação causal, esta questão tem limitações práticas pois não seria ético reexpor um doente a um medicamento ao qual este tivesse apresentado um efeito indesejável, particularmente se este foi grave. Neste caso a avaliação da reexposição restringe-se aos casos de história de exposição anterior com relatos semelhantes ou exposição acidental, deliberada ou inadvertida. [7]

As respostas a estas questões serão a base para a construção dos algoritmos e tabelas de decisão auxiliando no estabelecimento e no grau de segurança da relação causal. Apesar das suas limitações, e não descartando a importância da experiência clínica, os algoritmos são uma ferramenta importante para o diagnóstico e tratamento adequado das RAM. [7]

- Classificação das RAM

A classificação original das reações adversas, de acordo com o seu mecanismo, por Rawlins e Thompson considera dois grupos referidos como tipo A (farmacologicamente previsíveis) e tipo B (São farmacologicamente inesperadas). Foi mais tarde atualizada por diferentes autores, que incluíram mais alguns grupos com o argumento de que certas reações não se enquadrariam nessa classificação. [7]

Em Portugal, no SNF, foram adotadas as categorias de causalidade da Organização Mundial de Saúde (OMS). Esta avaliação de causalidade contempla seis graus: Definitiva, provável, possível, improvável, condicional / não classificada e não classificável (Avaliação da Causalidade - Graus de Probabilidade, OMS 1991). [10],[11]

As RAM podem ser previsíveis ou não. No primeiro caso enquadram-se aquelas que podem ser previstas a partir dos conhecimentos da farmacologia do fármaco ou decorrente de

interações medicamentosas, enquanto as imprevisíveis abrangem as reações imunologicamente mediadas e as reações idiossincráticas.<sup>[7]</sup>

- Notificação das RAM em Portugal

As suspeitas de reações adversas podem ser notificadas por profissionais de saúde (médicos, farmacêuticos, enfermeiros, etc.) e por utentes. Para notificar uma reação adversa basta que exista uma suspeita da sua existência, devendo a informação disponível ser enviada logo que possível. A informação que é recolhida através da notificação de reações adversas é vital para garantir a monitorização contínua eficaz da segurança dos medicamentos existentes no mercado, permitindo identificar potenciais reações adversas novas, quantificar e/ou melhor caracterizar reações adversas previamente identificadas e implementar medidas que permitam minimizar o risco da sua ocorrência.<sup>[10]</sup>

A informação poderá ser enviada ao Sistema Nacional de Farmacovigilância através de notificação online no Portal RAM, ou preenchendo o formulário de notificação em papel para utentes ou para Profissionais de Saúde e remetendo-a ao INFARMED, I.P. ou às Unidades Regionais de Farmacovigilância de acordo com localização geográfica do notificador.<sup>[10]</sup>

## 2. Reação adversa Gastrointestinal

Este tipo de reação adversa representa entre 20 a 40% do total de RAMs sendo caracterizada por não apresentar uma causa ou lesão identificável mas sim um conjunto de sintomas como náuseas, vômitos, dispepsia, cólica abdominal, diarreia entre outros. Representam entre 1/10 e um 1/3 de todas as reações adversas descritas em ensaios clínicos e podem ser explicadas por diversos mecanismos como: alteração da estrutura celular, modificação da motilidade, estimulação ou inibição de secreção dos sucos intestinais /hormonais e influência na circulação sanguínea e linfática. Habitualmente são reversíveis com a suspensão medicamento.<sup>[2],[13]</sup>

Segundo a análise da base de dados do Sistema Nacional de Farmacovigilância, entre 2009 e 2011, o SOC (*System Organ Class*) “Doenças gastrointestinais” representa 11% de todas as notificações e está entre os três SOC’s mais comuns neste relatório.<sup>[5]</sup>

As RAM gastrointestinais podem ser classificadas em quatro categorias, segundo Hawkey<sup>[2]</sup>. estas que poderão se sobrepor em alguns casos. Sendo as categorias as seguintes:

- Consequência do modo de ação farmacológica – Os efeitos adversos que venham a ocorrer são um resultado previsível do modo de ação de um fármaco. Como exemplo os agentes anticolinérgicos (inibem a produção da acetilcolina.) podem reduzir a pressão do esfíncter esofágico que irá originar refluxo e azia. <sup>[2]</sup>
- Deterioração das defesas gastrointestinais – Os medicamentos considerados neste grupo provocam uma disfunção dos mecanismos de defesa sendo o exemplo mais conhecido os AINEs que atuam por inibição da síntese de prostaglandinas. <sup>[2]</sup>
- Lesão direta no trato do trato gastrointestinal – Nesta classe estão os medicamentos que provocam algum tipo de ferimento. Como exemplo os danos esofágicos causados por preparações de potássio ou as úlceras gastroduodenais causadas por agentes citotóxicos; <sup>[2]</sup>
- Alteração na flora bacteriana no cólon – A utilização generalizada de antibióticos, especialmente cefalosporinas, está associada a um aumento da incidência de infecção por *Clostridium difficile* e colite pseudo-membranosa. <sup>[2]</sup>

## 2.1. Secreção ácida

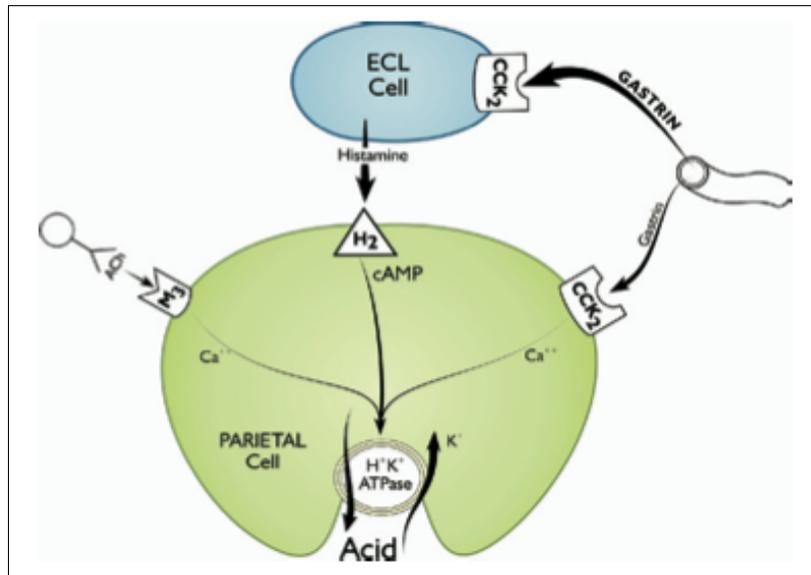
O estômago humano é composto por três áreas geográficas (fundo, corpo e antro) e duas áreas funcionais (glândula oxíntica e glândula pilórica). A glândula oxíntica representa 80% do órgão e tem na sua constituição diferentes tipos de células, entre elas as células parietais que secretam o ácido clorídrico (HCl) para o lúmen gástrico e as células *enterochromaffin-like* (células ECL) que segregam histamina quando estimuladas pela hormona gastrina. A glândula pilórica representa 20% do órgão e é o local onde se encontram as células produtoras da hormona gastrina (Células G). Esta hormona é lançada na corrente sanguínea tendo como destino as células parietais. <sup>[14], [15]</sup>

O bilhão de células parietais existentes no estômago humano conferem-lhe a capacidade para segregar grandes quantidades de HCl concentrado (a uma concentração de cerca de 160 mmol/L ou pH 0,8). O HCl mantém um ambiente gástrico estéril impedindo o crescimento excessivo de bactérias e evitando infeções entéricas. Tem também um importante papel no processo digestivo facilitando a digestão de proteínas e a absorção de ferro, cálcio e vitamina B12. Este ácido (HCl) também têm um papel causal na lesão da mucosa esofágica e gastroduodenal e na origem de várias formas de desconforto gastrointestinais. <sup>[14], [15]</sup>

As células parietais segregam ácido para o lúmen gástrico em resposta a vários estímulos. Os principais são mediados por 3 vias: a neurócrina (o seu transmissor é a acetilcolina que é libertado pelos neurónios pós-ganglionares vagais e estimula diretamente as células parietais através dos receptores muscarínicos), a parócrina (a histamina produzida pelas células ECL liga-se diretamente aos receptores de Histamina H<sub>2</sub> das células parietais) e a endócrina (a gastrina circulante estimula a produção de H<sup>+</sup> direta e indiretamente. Diretamente através da estimulação das células parietais ligando-se aos seus receptores específicos e indiretamente estimulando a produção de histamina nas células ECL). Estas três vias podem ser ativadas diretamente através de estímulos originados no cérebro ou através de reflexos por estímulos que se originam no estômago (distensão, proteínas e ácido). <sup>[14], [15]</sup>

A célula irá reagir ao estímulo através de uma proteína de membrana denominada bomba de prótons (H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase). O aumento da atividade da bomba de prótons irá aumentar a concentração de H<sup>+</sup> no lúmen gástrico tornando-o mais ácido. <sup>[14], [15]</sup>

O funcionamento das três vias está descrito, de forma esquemática, na figura seguinte (Figura 1).



**Figura 1-** Representação das três vias que são responsáveis pela estimulação da produção de HCl no estômago. Adaptado de Schubert and Peura.<sup>[14]</sup>

Existe uma coordenação entre estas três vias de modo a estimular ou inibir a produção de ácido de acordo com as necessidades fisiológicas, gerando um equilíbrio. Quando este delicado equilíbrio é perturbado, por algum motivo, poderá ocorrer lesão na mucosa.<sup>[14], [15]</sup>

No estado basal, a secreção de ácido é mantida num nível mínimo pela ação inibitória da hormona somatostatina. Esta hormona tem um papel inibitório sobre as células parietais, células ECL (histamina) e células G (gastrina). Durante a ingestão de alimentos a secreção de ácido atinge um nível máximo conseguido pela ativação dos neurónios colinérgicos (derivado à antecipação da refeição, distensão do estômago e proteínas) e consequente libertação de acetilcolina no estômago. A acetilcolina tem a capacidade de inibir a síntese de somatostatina, estimula as células G (gastrina) e as células parietais. À medida que a refeição esvazia o estômago a ativação dos neurónios colinérgicos vai diminuindo e é restabelecida a secreção de somatostatina. Este aumento atenua a quantidade de gastrina e de ácido no lúmen gástrico e é restaurado o estado basal. Este estado basal é caracterizado por uma inibição contínua exercida sobre a gastrina, histamina e células parietais pela hormona somatostatina. Uma diminuição nesta inibição é suficiente para iniciar a secreção de ácido.<sup>[14], [15]</sup>

## 2.2. Caracterização das reações adversas gastrointestinais mais frequentes

De acordo com Hawkey<sup>[2]</sup> os sintomas gástricos mais comuns associados a RAM são: azia, destruição da mucosa e estenose do esôfago, dispepsia, úlceras gastroduodenais, náuseas e vômitos, pancreatite, obstipação, diarreia, má absorção a nível intestinal e colite<sup>[2]</sup>

- Dispepsia

O termo dispepsia é definido como desconforto na parte superior do abdómen incluindo sintomas como: azia, dor retroesternal, náuseas, saciedade precoce (sensação de saciedade), regurgitação ácida e eructação excessiva. Estes sintomas, na maioria das situações, estão relacionados com a ingestão de alimentos sendo uma queixa muito comum mesmo entre os indivíduos saudáveis.<sup>[16],[17]</sup>

A dispepsia é uma queixa comum nos grupos placebo em ensaios clínicos. Por existir uma alta incidência na população em geral por vezes é difícil distinguir entre o espontâneo e o verdadeiro sintoma relacionado com o medicamento. Os mecanismos que levam o medicamento a causar dispepsia são na maioria das vezes desconhecidos, mas sabe-se que alguns causam lesão direta na mucosa intestinal. Estimar a frequência relativa de dispepsia como uma reação adversa ao medicamento não é tarefa fácil.<sup>[18]</sup>

A dispepsia poderá ser subdividida em orgânica ou funcional. A dispepsia orgânica é secundária a uma causa específica como úlceras, parasitoses intestinais ou neoplasias. Na dispepsia funcional (idiopática ou não ulcerosa) os sintomas são crónicos ou recorrentes e não apresentam necessariamente anormalidades estruturais ou bioquímicas.<sup>[19]</sup> Uma grande percentagem de doentes que sofrem de dispepsia funcional também apresentam infeção por *H. Pylori*.<sup>[17]</sup>

Alguns fármacos, como o ácido acetilsalicílico, os AINEs, os inibidores da ciclooxigenase 2 (COX-2), os diuréticos, os antibióticos, os anti-hipertensivos, os corticosteróides, os bifosfonatos, fármacos com ação no sistema nervoso central, fármacos que atuam no sistema imunitário e fármacos que atuam no trato gastrointestinal são apontados como uma das causas para o início dos sintomas dispépticos.<sup>[18]</sup>

- Azia

A azia é um sintoma um pouco vago descrito por uma sensação de azedume ou ardor no estômago <sup>[20]</sup>. Apresenta uma prevalência entre 17-42% em populações ocidentais. Segundo um estudo realizado na Islândia durante 10 anos (1996-2006) a azia tem um grande impacto nas atividades diárias e qualidade de vida. E ainda metade dos indivíduos com queixas de azia afirmaram sofrer de distúrbios do sono por causa desta condição.<sup>[21]</sup>

- Destruição da mucosa e estenose no esófago

Estes problemas são mais comuns em pacientes idosos, particularmente aqueles com doença esofágica pré-existente sendo a sua prevalência maior quando os doentes engolem os medicamentos numa posição reclinada. Preparações de libertação controlada de potássio e quinidina são particularmente propensos a causar este tipo de problema. Existe uma clara associação entre bisfosfonatos e esofagite reversível. Os antibióticos tetracíclicos, o cloreto de potássio, a quinidina e certos bisfosfonatos são reconhecidos como substâncias tóxicos para a mucosa esofágica. Os dois primeiros por originarem esofagite erosiva, o cloreto de potássio e a quinidina associados à estenose.<sup>[22]</sup>

- Úlcera gastroduodenal/péptica

O equilíbrio entre os fatores agressivos para a mucosa gástrica e os fatores defensivos que normalmente a protegem contra agentes corrosivos é bastante importante. Quando este delicado equilíbrio é quebrado por qualquer motivo pode surgir lesão da mucosa. As propriedades defensivas da mucosa são mediadas, em grande medida, por prostaglandinas endógenas, pelo óxido nítrico, e por proteínas específicas. Quando a síntese de qualquer um ou de todos estes fatores estão diminuídos a capacidade de resistência à lesão da mucosa gastroduodenal é reduzida. Assim, mesmo as taxas normais de secreção gástrica de ácido podem ser suficientes para ferir a mucosa e originar úlceras gastroduodenais.<sup>[16],[20]</sup>

A presença de alimentos no estômago tem um efeito tampão que pode proteger a mucosa gastroduodenal de uma lesão induzida pelo ácido. No entanto, durante a noite e em períodos de jejum prolongados o ácido envolve a mucosa, e em casos de úlcera duodenal o aumento da secreção ácida noturna diminui este efeito dos alimentos.<sup>[16]</sup>

A infecção pela bactéria *Helicobacter pylori* (*H. Pylori*) estimula a libertação da gastrina, a qual estimula o excesso de secreção de ácido. Este aumento de ácido irá danificar a mucosa o que conduzirá a ulceração. A infecção crónica por *H. Pylori* e a inflamação ao longo do estômago provoca a degradação da camada de muco e a morte das células epiteliais gástricas. [16]

Apesar de um grande numero de úlceras gastroduodenais estarem relacionadas com infecção por *H. Pylori*, pelo menos 60% dos indivíduos com úlceras complicadas (por exemplo com hemorragia ou perfuração) admitiram ter utilizado AINEs incluindo a aspirina. Sabe-se que os AINEs estão associados à lesão na mucosa. Esta lesão pode ser originada topicamente pela natureza ácida destes fármacos, por mecanismos indiretos (excreção biliar e subsequente refluxo para o duodeno de metabolitos ativos dos AINEs) e através do seu efeito sistémico - a diminuição da síntese das prostaglandinas na mucosa. Uma diminuição nos mecanismos de proteção normalmente estimulada por prostaglandinas permite ao ácido gástrico endógeno instigar a lesão da mucosa. Acresce também o risco de hemorragia devido à atividade anticoagulante dos AINEs [16],[18]

A infecção por *H. pylori* e a utilização de aspirina e outros AINEs são as principais causas de úlcera péptica, (nos Estados Unidos). Outros fatores de risco para doença ulcerosa péptica incluem idade avançada, baixo nível socioeconómico, tabagismo, história familiar de úlceras e consumo excessivo de álcool. Fumar também aumenta o risco de recorrência da úlcera e retarda a cicatrização. [28]

Aproximadamente 70% das úlceras gástricas são devidos a infecção por *H. pylori*, e 30%, devido aos AINEs. Cerca de 90% das úlceras duodenais são devido à infecção por *H. pylori*. [28]

- Náuseas e vômitos

Náuseas e vômitos são reações adversas comuns que podem ter origem em danos no intestino, como ulceração, ou serem provocados farmacologicamente. A náusea especialmente é um sintoma difícil de investigar por ser muito vago. Muitos fármacos (por exemplo, levodopa, opiáceos e digoxina) pode induzir estes sintomas. Alguns agentes utilizados em quimioterapia (por exemplo a cisplatina) originam estes sintomas porque promovem a libertação de serotonina que irá ativar diretamente o nervo vago. Outros fármacos como o cloreto de

potássio, sais de ferro e AINEs também provocam irritação gástrica. A polimedicação, particularmente em doentes idosos, é outro fator que pode desencadear náuseas. [22],[23]

- Obstipação

Os antimuscarínicos e opiáceos são as principais causas de obstipação induzida por fármacos. Uma frequência intestinal reduzida pode ser originada por antidepressivos com a fluoxetina e antiespasmódicos. Antiácidos contendo alumínio, sucralfato assim como ferro podem causar obstipação. Os antiácidos que contem ferro por vezes podem causar o efeito inverso - diarreia. A fibra, ingerida na dieta ou prescrita para tratar a obstipação, pode causar dor, inchaço e agravar a obstipação no caso de serem tomadas quantidades excessivas e a ingestão de líquidos não aumentar na mesma proporção. [22],[23]

- Diarreia

A diarreia pode ser descrita por uma evacuação repetida de fezes líquidas ou não moldadas.<sup>[14]</sup> Os principais fármacos que estão associados à diarreia são: antibióticos (perturbam a flora do cólon), bloqueadores  $\beta$  (antagonizam a estimulação adrenérgica antiperistáltica), os ácidos biliares (têm uma ação irritante direta no cólon) e o misoprostol, (estimula a secreção e motilidade intestinal). [22],[23]

Os Antiácidos que contem magnésio podem originar casos diarreicos, o uso deliberado de laxantes deve ser tido em atenção em pacientes com baixos níveis de potássio, todos os salicilatos também podem causar diarreia. Sabe-se que os fármacos que provocam supressão ácida do estômago (IBP e antagonistas dos receptores H2) predisõem para superinfecções entéricas que irão originar eventos diarreicos. [22],[23]

- Má absorção a nível intestinal

Alguns fármacos (por exemplo, colchicina, metotrexato, biguanidas, laxantes, salicilatos) podem causar má-absorção, mas usualmente de pouca importância clínica. Sulfassalazina e fenitoína geralmente causam má absorção de ácido fólico. [22],[23].

### 2.3. Medicamentos mais frequentemente responsáveis pelas reações adversas gastrointestinais.

O risco de reações adversas gastrointestinais associados aos medicamentos pode ser diminuído através de uma análise cuidada dos fatores de risco associada ao uso de terapia preventiva. Este risco pode ainda ser reduzido com o uso da menor dose eficaz durante o menor período de tempo do medicamento. <sup>[29]</sup>

- AINEs

Os AINEs são um grupo de fármacos que apresentam ação antipirética, analgésica e anti-inflamatória que resulta da inibição da síntese das prostaglandinas. Esta inibição é também responsável por efeitos indesejáveis, fundamentalmente gastrointestinais e renais. <sup>[30]</sup> Estão entre os fármacos mais prescritos na Europa, sendo que em Portugal representam 8,5% das prescrições. <sup>[31]</sup> É esperado que o seu consumo aumente e tende a acompanhar o aumento da incidência das doenças reumáticas tendo em conta que estes fármacos são utilizados na sua grande maioria (cerca de 90%) por pessoas com mais de 65 anos e especialmente por mulheres. <sup>[32]</sup>

Dispepsia, náuseas, vômitos, dor abdominal e azia são os efeitos adversos mais comuns associados aos AINEs e presentes em cerca de 40% dos doentes sujeitos a esta terapêutica. <sup>[33]</sup> Contudo estes sintomas não são claramente preditivos do aparecimento de complicações gastrointestinais. Doentes com historial de úlcera péptica tem um risco aumentado de recaída enquanto estão a tomar AINEs. <sup>[34]</sup>

As lesões do trato gastrointestinal são acompanhadas por hemorragia, ulceração e erosões. Estas lesões acontecem em cerca de 30-50% das pessoas que tomam AINEs mas a maioria são insignificantes, assintomáticas e tendem a desaparecer ou a reduzir com a continuação do tratamento. <sup>[35]</sup> Úlceras sintomáticas e suas complicações (hemorragia, perfuração ou obstrução) ocorrem aproximadamente em 1-1,5% doentes durante o primeiro ano de tratamento com AINEs. <sup>[29]</sup> Alguns estudos sugerem que os primeiros dois meses são o período de maior risco de desenvolver complicações com um risco aproximado de 4,5%. Os casos de mortes associados a AINEs são escassos. <sup>[35]</sup>

- Inibidores da COX2

Os inibidores da COX-2 foram desenvolvidos para minimizar os riscos GI dos AINEs convencionais. O uso destes fármacos aumentou rapidamente após a sua introdução no mercado, mesmo entre pacientes com risco relativamente baixo de eventos adversos relacionados com AINEs, porque apresentam os benefícios dos AINEs convencionais, e reduzem o risco de eventos gastrointestinais. [30]

- Bifosfonatos

Os bifosfonatos estão na base da terapêutica da osteoporose com eficácia comprovada há mais de duas décadas. O uso destes fármacos tem crescido bastante devido à introdução de regimes terapêuticos simples, disponibilidade de genéricos viáveis com custo reduzido e as crescentes preocupações sobre a segurança de longo prazo da terapia de reposição hormonal. São relativamente seguros e bem tolerados pela maioria dos pacientes quando prescritos e usados corretamente. [36]

Os efeitos adversos gastrointestinais são comuns com o uso de bifosfonatos orais e a razão mais importante pela qual os doentes interrompem o tratamento prematuramente. Os bifosfonatos que não contêm azoto (ex: clodronato e etidronato) originam poucas reações adversas no trato gastrointestinal superior sendo a diarreia uma queixa muito mais comum. Em contraste, os bisfosfonatos que contêm azoto, muitas vezes provocam desconforto GI superior que podem levar a esofagite ou erosões esofágicas. [36]

Os IBP estão associados a um maior risco de fracturas [37], por esse motivo a utilização deste tipo de fármacos para controlar os efeitos secundários desta terapêutica com bifosfonatos a nível do trato gastrointestinal superior não será a melhor opção. Para os doentes que apresentam queixas significativas neste aspecto a solução será mudar para outra terapêutica como por exemplo bifosfonatos por via parental. [36]

- Ácido acetilsalicílico (Aspirina)

A aspirina é o medicamento mais utilizado de todos os tempos, um pouco por todo o mundo. A sua história remonta há muitos milhares de anos quando eram utilizadas preparações de plantas com salicilato na sua constituição. Em 1874 inicia-se a síntese orgânica comercial do ácido salicílico formulado por Kolbe e seus colegas. Uns anos mais tarde, devido aos seus

efeitos adversos, procurou-se uma outra forma desta substância. Em 1895 o químico Felix Hoffman encontrou uma forma de acetilar o grupo hidroxila no anel de benzeno de ácido salicílico para formar o ácido acetilsalicílico, o fármaco que é utilizado nos dias de hoje. [38]

Este fármaco apresenta propriedades anti-inflamatórias, analgésicas e antipiréticas sendo considerado um analgésico fraco (eficaz na dor clínica fraca a moderada) quando comparado com analgésicos como a morfina. [38]

A aspirina e outros AINEs inibem a atividade da enzima ciclooxigenase (COX), que leva à formação de prostaglandinas (PGs) que causa a inflamação, o inchaço, dor e febre. Através da inibição desta enzima-chave na síntese de PG, os medicamentos impedem também a produção de PG fisiologicamente importantes, que protegem a mucosa do estômago dos danos causados pelo HCl, mantem a função renal e as plaquetas agregadas quando necessário. Isto explica os efeitos colaterais associados ao ácido acetilsalicílico. [38]

Através de uma meta-análises de ensaios clínicos randomizados, controlados por placebo de aspirina em baixas doses, indicam que a aspirina duplica o risco de hemorragia gastrointestinal em comparação com placebo. O risco de complicações de úlcera péptica, especialmente hemorragia, está aumentado quando associado com o uso de aspirina. [39]

Os dados disponíveis sobre métodos para reduzir a incidência de hemorragia associada com aspirina ainda são limitadas. As opções incluem a utilização de protetores gástricos como terapia antissecretória de fármacos ou de substituição com prostaglandinas, erradicação de *H. Pylori*, ou uma combinação das duas abordagens. No que respeita ao risco cardiovascular sabe-se que doses acima de 75-150 mg não oferecem benefícios adicionais em termos de prevenção de doenças cardiovasculares. Assim, não deverá ser prescrito mais de 150 mg de aspirina para a redução do risco cardiovascular. [39]

Sabe-se também que é impossível ter certezas de que as úlceras induzidas por *H. Pylori* e as úlceras induzidas por AINEs são exacerbadas pela aspirina. Por isso, é recomendado terapia em pacientes com alto risco e erradicação adicional por *H. Pylori* em pacientes positivos para esta bactéria. [39]

- Opiáceos

Os opiáceos, ou analgésicos opióides, incluem alcaloides naturais e semissintéticos derivados do ópio, bem como os seus substitutos sintéticos que mimetizam a ação da morfina. São fármacos que atuam a nível celular ligando-se aos receptores opióides presentes em todo o sistema nervoso central e em terminações nervosas periféricas. Existem vários tipos de receptores opióides e diferentes fármacos cada um com afinidades específica para cada um deles. Sendo as ações farmacológicas com ação terapêutica mais relevantes: analgesia, sedação, euforia e disforia, supressão respiratória e supressão do reflexo da tosse.

Contudo estes fármacos também podem causar reações indesejadas a nível gastrointestinal como náuseas, vômitos, obstipação e cólicas biliares. As náuseas e os vômitos são originadas pela ativação de quimiorreceptores existentes no tronco cerebral responsáveis por estes reflexos. A obstipação por sua vez é devido a uma diminuição da motilidade a nível intestinal e aumento do tônus, o que atrasa a passagem do bolo fecal e permite uma maior absorção de água. Ao nível do trato biliar os opióides contraem o músculo liso biliar, o que resulta em cólica biliar. De salientar que estes fármacos desenvolvem tolerância e dependência dos mesmos. [24]

- Corticosteróides

Os corticosteróides, naturais ou sintéticos, são utilizados no diagnóstico e tratamento de distúrbios da função supra-renal bem como no tratamento de diversos distúrbios inflamatórios e imunológicos. A nível fisiológico os esteroides são produzidos no córtex da glândula supra-renal e tem diversas atividades biológicas. Tem efeitos importante sobre o metabolismo, na retenção de sal e ainda atividade androgénica e estrógenica. Na literatura está descrito que a administração de doses elevadas de glicocorticóides estimula a produção excessiva de ácido e pepsina no estômago, podendo levar ao desenvolvimento de úlceras pépticas e suas complicações. Contudo, uma meta-análise publicada em 1997 sobre os efeitos adversos dos corticosteróides em doentes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC) concluiu que a evidencia disponível são suportaria uma associação entre uso de corticoterapia sistémica e o desenvolvimento de úlcera péptica. Mas os autores assumem que diferentes meta-análises chegaram a conclusões diferentes sobre o risco de hemorragia gastrointestinal superior de corticosteróides sistémicos.<sup>[25]</sup> Além disso, grandes doses facilitam a absorção de gordura e parecem antagonizar o efeito da vitamina D sobre a absorção de cálcio.<sup>[24]</sup>

- Antibióticos

A administração de grandes doses de penicilinas por via oral pode causar distúrbio gastrointestinal, sobretudo náuseas, vômitos e diarreia. Este problema é mais acentuado com as formas de largo espectro (ex amoxicilina) em relação a outras penicilinas. Além disso a terapia oral pode ser acompanhada de exuberante crescimento de alguma bactérias ou leveduras que ocasionalmente poderá causar enterites.<sup>[24]</sup>

- Outros

Existem outros grupos de medicamentos que igualmente causam reações adversas GI mas com menos frequência, mas igualmente importantes: diuréticos, alguns anti-hipertensores, fármacos que relaxam o esfíncter esofágico inferior (anticolinérgicos, antidepressivos tricíclicos, e fenotiazidas), antimuscarínicos, antiácidos com alumínio/ferro e sucralfato.<sup>[2]</sup>

### **3. Abordagem geral sobre o uso de antiácidos na prevenção e tratamento de reações adversas gastrointestinais.**

Neste trabalho serão considerados antiácidos todos os medicamentos incluídos nos grupos A02A (antiácidos) e A02B (fármacos para a úlcera péptica e doença do refluxo gastroesofágico) segundo o sistema de classificação *Anatomical Therapeutic Chemical (ATC)*.<sup>[40]</sup> Os medicamentos incluídos no grupo A02A (antiácidos) serão denominados em todo o documento como antiácidos clássicos para evitar qualquer tipo de confusão.

#### **3.1. Contextualização histórica**

Os antiácidos clássicos são descritos como medicamentos que neutralizam ou reduzem a acidez do conteúdo gástrico e foram durante muitos anos os medicamentos de escolha para o tratamento de distúrbios gastrointestinais relacionados com o ácido. A base racional da sua prescrição baseava-se na máxima de Schwarz, "sem ácido, não há úlcera". Caíram em desuso devido à sua fraca capacidade de neutralização, sabor, teor de sódio, e perfil de efeitos adversos. Hoje em dia são indicados para situações pontuais.<sup>[14]</sup>

Os medicamentos anticolinérgicos, apesar de seus efeitos adversos associados, em tempos chegaram a ser prescritos antes das refeições e antes de dormir para atrasar o esvaziamento gástrico e controlar os sintomas noturnos causados pela úlcera gástrica. Neste momento a sua utilização é controversa, necessitam de uma individualização da dose e estão contraindicados numa série de situações.<sup>[14],[41]</sup>

Em 1972 o Sir James Black ganha o Prêmio Nobel pela descoberta dos antagonistas dos receptores H<sub>2</sub>. Esta descoberta veio trazer uma nova abordagem em relação à secreção ácida e muda a prática de gastroenterologia para sempre. Pela primeira vez, a produção de ácido era inibida o que levaria à cicatrização da úlcera péptica.<sup>[14]</sup>

Mais recentemente a identificação das bombas de prótons nas células parietais possibilitaram o desenvolvimento de uma nova classe de medicamentos os Inibidores da bomba de prótons (IBP). São os inibidores da produção de ácido mais eficazes atualmente disponíveis no mercado e são a classe mais amplamente prescrita de medicamentos gastrointestinais.<sup>[14]</sup>

### 3.2. Grupo A02A

O grupo A02A (antiácidos) está dividido nas seguintes subclasses: compostos com magnésio (A02AA), compostos com alumínio (A02AB), compostos com cálcio (A02AC), combinações e complexos de compostos de cálcio, alumínio e magnésio (A02AD), antiácidos com antiflatulentos (A02AF), antiácidos com antiespasmódicos (A02AG), antiácidos com bicarbonato de sódio (A02AH), antiácidos com outras combinações (A02AX).<sup>[40]</sup>

Os antiácidos clássicos são descritos como medicamentos que neutralizam ou removem o ácido do conteúdo gástrico. Ao neutralizarem o ácido promovem o alívio da dor por isso são prescritos frequentemente e usados em automedicação para tratar diversos sintomas gastrointestinais.<sup>[42]</sup>

Estes fármacos podem ser classificados em sistémicos ou não sistémicos de acordo de acordo com o seu grau de absorção. Os considerados sistémicos podem originar alcalose metabólica devido á absorção de catiões, os não sistémicos não determinam alterações importantes no equilíbrio acido-base.<sup>[41]</sup>

Nestes antiácidos o que se procura como ideal será um fármaco que reúna um conjunto de características como: ser potente na neutralização do ácido, ser barato, não ser absorvido, conter quantidades desprezíveis de sódio, ter um paladar aceitável, ter boa tolerância geral para possibilitar a administração de doses repetidas e ser isento de reações adversas graves.<sup>[42]</sup>

Os compostos de magnésio com propriedades antiácidas são sais e podem estar na forma de óxido, carbonato, hidróxido ou trissilicato. O hidróxido de magnésio é um potente neutralizador do ácido gástrico com produção de cloreto de magnésio e água. No estômago após a neutralização do HCl pelo sal de magnésio forma-se o cloreto de magnésio. Deste cloreto formado parte é absorvida e sofre eliminação renal, por esse motivo deve existir especial atenção em doentes renais nos quais poderá ocorrer hipermagnesémia acompanhada de depressão cardíaca, em doses tóxicas. (O magnésio é um depressor do Sistema Nervoso Central). Outra reação adversa dos sais de magnésio é o seu efeito laxante (por provocar um aumento da mobilidade gastrointestinal), por esse motivo é frequente encontrar combinações de magnésio (ação rápida) e hidróxido de alumínio (ação lenta), agente que provoca o efeito inverso (obstipação).<sup>[42]</sup>

De todas as formas de apresentação do alumínio, o hidróxido de alumínio é a que tem maior capacidade neutralizadora do ácido gástrico contudo sua utilização frequente tende a originar obstipação, como descrito anteriormente. Após a reação de neutralização do HCl forma-se cloreto de alumínio, que é em parte absorvido e pode originar hiperaluminémia em insuficientes renais. Por outro lado, este cloreto de alumínio liga-se ao fósforo a nível intestinal favorecendo e sua eliminação, facto benéfico em insuficientes renais mas em situação normal pode conduzir a uma carência sistémica de fósforo. <sup>[42]</sup>

O Carbonato de cálcio neutraliza o ácido de forma rápida e efetiva, mas a libertação de dióxido de carbono pode causar eructação, náuseas, distensão abdominal e flatulência. É um antiácido indicado para doentes com hipocalcémia e acidose, mas contraindicado nas grávidas devido á absorção de cálcio com o risco de desenvolverem síndrome lácteo-alcalino. <sup>[30],[42]</sup>

O bicarbonato de sódio é um potente antiácido de rápida mas curta ação. É bastante solúvel e rapidamente absorvido no estômago. O sódio pode representar um risco para doentes com insuficiência renal ou insuficiência cardíaca congestiva. Quando administrado juntamente com quantidade apreciáveis de cálcio (do leite por exemplo) pode ocorrer o síndrome lácteo-alcalino, caracterizado por alcalose, hipercaliemia e insuficiência renal. <sup>[30],[42]</sup>

O magaldrato é um complexo que contém magnésio e alumínio. No estômago é mal absorvido e proporciona um efeito antiácido sustentado. Com esta combinação os efeitos adversos de cada um sobre o intestino (o alumínio causa obstipação e o magnésio o efeito inverso) deveriam ser neutralizados o que nem sempre acontece na prática. <sup>[30]</sup>

Para úlceras não complicadas os antiácidos clássicos devem ser tomados 1 a 3 horas após as refeições e antes de dormir, em casos de sintomas severos ou refluxo incontrolado podem ser administrados com intervalos de 30 a 60 minutos. Quando a sua forma farmacêutica é uma suspensão tem uma maior probabilidade de gerar neutralização em comparação com pó ou comprimidos. Se forem utilizados comprimidos deverão ser bem mastigadas para se obter o seu efeito máximo. <sup>[30],[41]</sup>

Os antiácidos são removidos do estômago vazio em cerca de trinta minutos, mas na presença de alimentos é suficiente para elevar o pH a 5 durante aproximadamente uma hora e prolongar os efeitos de neutralização do antiácido por duas a três horas.

Esta classe de medicamentos pode interferir com a ação de outros fármacos por diversos mecanismos. O gel de hidróxido de alumínio e antiácidos que contem cálcio e magnésio, podem adsorver alguns fármacos e impedir a sua absorção, como é o caso das tetraciclina, anticolinérgicos e clorpromazina. A formação de quelatos, que impedem a absorção de alguns fármacos como é o caso das tetraciclina, é outro mecanismo. Com a alteração do pH do conteúdo gástrico a absorção de fármacos por difusão não iónica é afetada pois depende da acidez do estômago. A pH alcalino os ácidos fracos, por exemplo salicilatos e barbitúricos, ionizam-se e são absorvidos em menor quantidade, em contrapartida os compostos básicos são absorvidos mais facilmente. Esta alteração no pH gástrico poderá ainda originar variações na concentração plasmática de alguns fármacos (impedindo níveis terapêuticos ou originando toxicidade) ou alterar o próprio pH plasmático (comprometendo a ligação às proteínas em casos de alcalose). Por fim, mas não menos importante, a interferência com a excreção urinária de vários fármacos ( como exemplo: hormonas tiroideas, alopurinol, imidazol) que está dependente do pH da urina. Assim os antiácidos deverão ser tomados cerca de duas horas antes ou depois de outros medicamentos para evitar interações.<sup>[30],[41]</sup>

Um antiácido com capacidade de neutralização continua, sem efeitos colaterais, sabor agradável e acessível em termos económicos seria ideal, contudo não existe nenhum que apresente todas estas características. A escolha deverá ser feita de acordo com cada situação em específico.<sup>[30],[41]</sup>

Segundo estudos recentes os suplementos alimentares apresentados em forma de pó e os antiácidos podem aumentar o risco de sensibilização contra a alérgenos de alimentos. Ao aumentarem o pH gástrico poderão impedir a digestão da proteína, resultando em maiores sobras de proteínas, que são capazes de induzir uma resposta imunológica em vez de tolerância.<sup>[19]</sup> Sendo o comprometimento da função gástrica um importante fator risco que está documentado, para sensibilização contra proteínas orais e medicamentos.<sup>[43]</sup>

De todos os antiácidos clássicos comercializados em Portugal apenas o Magaldrato está classificado como medicamento sujeito a receita médica (MSRM), todos os outros são medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) logo podem ser adquiridos em qualquer ponto de venda de MNSRA<sup>[22]</sup>

### 3.3. Grupo A02B

O grupo A02B está dividido nas seguintes subclasses: antagonistas dos receptores H2 (A02BA), prostaglandinas (A02BB), inibidores da bomba de prótons (A02BC), combinações para a erradicação do *H. Pylori* (A02BD) e outros medicamentos para a úlcera péptica e doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) (A02BX).<sup>[40]</sup>

- Antagonistas dos receptores H2

O receptor H2 pertence a uma grande família de receptores associados à proteína G. Estes fármacos, também conhecidos por anti-histaminicos H2, são antagonistas competitivos do receptor de histamina H2 existente nas células parietais.<sup>[41]</sup> Em Portugal existem comercializados três fármacos desta família: cimetidina, ranitidina e famotidina.<sup>[22]</sup>

A cimetidina é um inibidor potente da secreção ácida basal e noturna. Inibe em cerca de 70% a secreção ácida associada a uma refeição proteica, durante três horas com uma dose de 300 mg. Não parece afectar a motilidade gástrica nem a produção de bÍlis ou a secreção pancreática. É bem absorvida por via oral e atinge picos plasmáticos mais elevados quando administrada antes das refeições, contudo quando administrada juntamente com uma refeição a sua absorção é retardada e o seu efeito prolongado. É excretada por via renal, cerca de 50 a 70%, não metabolizada após 24h. Em insuficientes renais é necessário uma redução posológica. Apresenta baixa toxicidade tanto em curtos como em longos períodos de tratamento.<sup>[41]</sup>

A ranitidina é bem absorvida por via oral e apresenta uma ação mais prolongada que a cimetidina. Em termos de estrutura química a ranitidina possui uma pequena diferença (anel furamico em vez de anel imidazólico) em relação à cimetidina. Esta diferença confere à molécula maior potência e não permite que o fármaco passe para o líquido cefalorraquidiano. Com a ranitidina é possível uma idêntica inibição ácida com doses inferiores sem originar estados de confusão, agitação e delÍrio descritos para a cimetidina em insuficientes renais e idosos. Na dosagem de 150mg duas vezes por dia apresenta uma taxa de cura semelhante à cimetidina no entanto pode apresentar um efeito mais rápido sobre a sintomatologia dolorosa.<sup>[41]</sup>

A famotidina é um bloqueador dos receptores H2 mais potente que a cimetidina (40 a 60 vezes) e que a ranitidina (12 a 15 vezes) e apresenta uma longa duração de ação. Com uma

dose de 40 mg à noite a sua eficácia é semelhante aos outros dois fármacos da mesma família. É bem tolerada e apresenta um perfil de efeitos adversos semelhante à cimetidina e ranitidina.<sup>[41]</sup>

Sabe-se que esta classe de fármacos potencia os efeitos de anti-histamínicos H1 quando utilizados para suprimir os efeitos cutâneos induzidas pela histamina.<sup>[21]</sup>

Os antagonistas dos receptores H2 apresentam interações farmacocinéticas significativas com alguns inibidores da protease (IP) utilizados no tratamento da infecção por HIV, como o atazanavir e ritonavir. A administração concomitante de 40 mg de famotidina e atazanavir/ritonavir para pacientes infectados pelo HIV reduz a exposição do atazanavir em aproximadamente 20%, que é comparável a redução observada em indivíduos não infectados pelo HIV. Assim podendo estes fármacos ser administrados em conjunto é recomendado que as doses sejam ajustadas <sup>[45]</sup>

A sua utilização em automedicação não deverá exceder um período de 2 semanas, e se não houver nenhum alívio dos sintomas durante esse tempo, deverá ser sugerido ao paciente que contacte o seu médico assistente. <sup>[44]</sup>

De todos os antagonistas dos receptores H2 que são comercializados em Portugal apenas um está disponível como MNSRM – famotidina 10 mg de nome comercial Lasa. <sup>[23]</sup>

- Prostaglandinas

Em Portugal apenas está disponível um análogo sintético da prostaglandina E1 - o misoprostol de nome comercial Cytotec (comprimido doseado a 200 µg de misoprostol para administração por via oral) e classificado como MSRM.<sup>[22]</sup> O misoprostol apresenta atividade antiulcerosa, citoprotetora (estimula a secreção de bicarbonato duodenal e a produção de muco gástrico e mantém a hemodinâmica da mucosa) e inibitória da secreção gástrica de ácido (diurna e noturna, bem como a estimulada pela histamina, gastrina, alimentos, e café).<sup>[30]</sup>

Este medicamento (Cytotec) está indicado para coadministração com fármacos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) como terapêutica e prevenção de úlceras gástricas e duodenais. Está também aconselhado em situações de lesões hemorrágicas, erosões induzidas por AINEs, na terapêutica da úlcera gástrica ou duodenal ativas e na terapêutica da

gastroduodenite erosiva associada à doença ulcerosa péptica. O misoprostol reduz as complicações gastrointestinais em doentes com artrite reumatoide medicados com anti-inflamatórios não esteroides.<sup>[46]</sup>

O misoprostol mostrou evidente utilidade e eficácia clínica mas o seu uso está limitado pelas suas reações adversas. Não deve ser administrado em mulheres grávidas pois provoca contrações uterinas e é potencialmente abortivo. Além disso pode causar hemorragia uterina com completa ou parcial expulsão do produto de concepção.<sup>[46]</sup> Quando utilizado durante a gestação pode provocar várias deformações no feto como: defeitos nos membros; defeitos no sistema nervoso principalmente síndrome de Moebius; anormalidades viscerais e esqueléticas, defeitos do tubo neural, lábio e fenda palatina.<sup>[30]</sup> Contudo é utilizado para provocar o parto, neste caso quanto maior a dose menor a duração do parto mas maior a taxa de complicações durante o mesmo.<sup>[47]</sup>

- Inibidores da bomba de protões

Os fármacos classificados como inibidor da bomba de protões (IBP) inibem irreversivelmente as bombas de protões (a ATPase de  $H^+$  e  $K^+$  das células parietais) ativas. Estas bombas não estão todas ativas simultaneamente por isso é necessário até cinco dias de tratamento para se atingir a supressão ácida máxima. Quando é suspensa a toma dos IBP novas bombas serão sintetizadas e será retomada a normal secreção ácida no estômago. São eficazes numa toma única diária, na posologia de 20 a 40 mg/dia e com uma baixa incidência de efeitos colaterais<sup>[30]</sup>

Em Portugal existem comercializados cinco fármacos desta família (o omeprazol, o rabeprazol, o esomeprazol o lansoprazol e o pantoprazol). Destes apenas uma marca comercializa omeprazol (Proton 10 e 20 mg) e duas Pantoprazol 20 mg (Mag e Pantoc) como MNSRM.<sup>[22]</sup>

O omeprazol é o fármaco mais potente desta família e a posologia indicada é uma dose diária única de 20 a 40 mg. No caso do lansoprazol a dose usual é de 30 mg uma vez por dia. Em relação ao pantoprazol a dose diária (40 mg) deverá ser reduzida em doentes idosos com insuficiência renal e em doentes com insuficiência hepática. Por sua vez o rabeprazol apresenta uma dose usual de 20 mg por dia em toma única.<sup>[41]</sup>

Estes fármacos (IBP) são eficazes no tratamento e prevenção de úlceras gástricas induzidas por AINE, no tratamento da úlcera péptica, no tratamento da doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) com ou sem esofagite, na esofagite erosiva, esôfago de Barrett, síndrome de Zollinger-Ellison e estão incluídos no esquema terapêutico de erradicação do *Helicobacter pylori* (*H.pylori*).<sup>[48], [49]</sup>

Em relação à sua farmacocinética são metabolizados no fígado principalmente pelos enzimas CYP 2C19 e em menor extensão pelo CYP 3A4. Podem interferir com a atividade do enzima mas a possibilidade é baixa bem como o seu significado clínico. Os fármacos metabolizados pelos mesmos enzimas e descritos como tendo potencial para interações com os IBP incluem varfarina, diazepam, tacrolimus, ciclosporina, e teofilina. Os ajustes da dose não são solicitados por rotina em pacientes que fazem um IBP e outros fármacos metabolizados pela mesma enzima. Segundo o *American Gastroenterological Association Institute* as interações entre os IBP e outros fármacos clinicamente significativas ocorreram com uma frequência de menos de 1 por milhão de prescrições.<sup>[48], [16]</sup>

Alguns estudos tem demonstrado que os diferentes IBP têm eficácias semelhantes no tratamento de doenças gastrointestinais em que a supressão do ácido está indicada. Não existem diferenças clinicamente significativas entre a maioria dos IBP em eficácia, farmacocinética, farmacodinâmica, interações com alimentos e as possibilidades de interações medicamentosas.<sup>[18]</sup>

#### ✓ IBP e Antirretrovirais

Todos os IBP podem reduzir a absorção do agente antirretroviral atazanavir. Esta redução pode potencialmente levar a níveis sub-terapêuticos do fármaco com o risco de falha do tratamento contra o vírus da imunodeficiência humana (HIV) ou o aparecimento de estirpes resistentes do HIV.<sup>[28]</sup> Como descrito anteriormente os agonistas dos receptores H2 são os antiácidos mais adequados para os pacientes infectados com HIV que necessitem de terapêutica antiácida, com a dose devidamente ajustada.<sup>[45], [18]</sup>

#### ✓ IBP e clopidogrel

O clopidogrel é um bloqueador irreversível do receptor de adenosina difosfato (ADP) existente na superfície das plaquetas. Receptor este que tem um papel fundamental na

ativação das plaquetas e sua posterior agregação. Assim o Clopidogrel por impedir a agregação das plaquetas está classificado como anticoagulante. É um pró-fármaco e uma das enzimas envolvidas na sua metabolização, mais propriamente o CYP 2C19, está também relacionado com o metabolismo dos IBP. <sup>[16],[30]</sup>

A aspirina e o clopidogrel são a base do tratamento farmacológico utilizado na prevenção de eventos cardiovasculares isquémicos. Esta terapêutica apresenta como efeito secundário ulceração e hemorragias gastrointestinais. Para prevenir este efeito os IBP são muitas vezes associados ao clopidogrel. Em 2006 foi relatado pela primeira vez por Gilard et al uma diminuição significativa do efeito do clopidogrel quando em associação com o omeprazol *in vitro*. Tendo em conta estes e outros estudos realizados que apresentarão este mesmo resultado a *Food and Drug Administration* (FDA) e a EMA emitiram uma recomendação de que o omeprazol deveria ser evitado em pacientes aos quais é administrado o clopidogrel. Devendo ser utilizado o pantoprazol por ser um inibidor menos potente do CYP 2C19 logo origina uma menor redução dos efeitos do clopidogrel. <sup>[16],[50]</sup>

Por outro lado cresce a evidência de que existe uma fraca interação entre IBP e clopidogrel. Estes resultados sugerem que o benefício da redução do hemorragia suplanta o possível risco cardiovascular adverso em pacientes com indicação para o tratamento IBP concomitante com terapia anticoagulante dupla. Assim, Tarnawski<sup>[50]</sup> escreve que esta interação IBP/Clopidogrel necessita de novos ensaios clínicos randomizados com uma avaliação farmacodinâmica adequada de modo a obter-se um resultado unânime. <sup>[50]</sup>

✓ *IBP, Clostridium difficile* e outras infeções entéricas e Pneumonia

O *Clostridium difficile* é uma bactéria que na sua forma vegetativa é suscetível ao ácido gástrico mas os seus esporos são resistentes. A sua aquisição nosocomial está associada com uma taxa de morbilidade significativa mas também está a emergir como um importante agente patogénico adquirido na comunidade. <sup>[16]</sup>

Sabe-se que o pH ácido do estômago cria um mecanismo de defesa importante contra agentes patogénicos ingeridos, a diminuição desta acidez normal ou induzida por fármacos, tem sido associada com a colonização do trato gastrointestinal superior, normalmente estéril, por esporos e posteriormente uma eventual proliferação no cólon. <sup>[28]</sup> Está descrito a existência de um maior risco de infeções entéricas (por *Clostridium difficile* e outros agentes) e pneumonia

quando são tomados supressores ácidos como é o caso dos IBP e antagonistas dos receptores H2. [33], [51] Este risco de infecção nosocomial por *Clostridium difficile* aumenta com os níveis crescentes de supressão ácida. [16],[18]

Existe também alguma evidência de que os IBP podem causar inibição de leucócitos, que pode contribuir para um aumento de várias infecções. [16] O risco aumentado de pneumonia descrito na literatura ocorre na primeira semana de tratamento depois o risco é atenuado, mas ainda significativo até aos 180 dias. [33]

#### ✓ IBP e a saúde óssea

A terapia com IBP poderá estar associada a um maior risco de fractura. A supressão ácida do estômago poderá diminuir a absorção de cálcio levando a uma desmineralização do osso, osteopénia e osteoporose, sendo este risco superior nos doentes que tomam doses mais elevadas. Tendo em conta esta potencial associação é conveniente o uso da menor dose eficaz especialmente para idosos que necessitem de terapêutica de longa duração com doses elevadas de IBP. [52], [53] Não existem evidências suficientes para recomendar a suplementação de cálcio ou estudos de densidade óssea unicamente por causa do uso de IBP. No entanto, uma estratégia prudente em adultos mais velhos que necessitam de terapia com IBP a longo prazo seria usar a menor dose eficaz, avaliar a ingestão dietética de cálcio e adicionar suplementos de cálcio e vitamina D, quando necessário. [18]

#### ✓ IBP e a hipersecreção ácida

Uma das consequências do tratamento com IBP é a hipersecreção ácida, após a cessação do tratamento, que em última instância pode originar uma hiperplasia das células parietais. Assim existe um aumento da capacidade de secreção de ácido gástrico em relação à existente antes da introdução do IBP. [16] Deste modo quando um tratamento prolongado com IBP é interrompido ocorre uma hipersecreção gástrica que é atenuada com o passar do tempo. Este fenómeno tem sido descrito como temporário (mais do que 8 mas menos do que 26 semanas) e não deve dissuadir os médicos a prescrever o IBP nas situações que estes estão indicados. [16],[54]

#### ✓ IBP e outras situações

Pensa-se que o uso a longo prazo de IBP poderá provocar deficiência de vitamina B12. Esta suspeita é baseada em pequenos estudos retrospectivos não randomizados por isso esta relação não pode ser estabelecida com certeza. <sup>[51]</sup>

Os IBP têm sido associados com o desenvolvimento de *lupus* eritematoso cutâneo visto aumentarem *in vitro* a fotossensibilidade da pele, o que pode contribuir para a ocorrência da doença. Podem induzir a fotohemólise baseada na peroxidação lipídica após a exposição aos raios UVB. <sup>[55]</sup>

Todos os IBP aumentam a concentração plasmática dos digitálicos. Sabe-se que podem aumentar a biodisponibilidade de digoxina em cerca de 10%, o que é pouco provável que seja clinicamente relevante. <sup>[16]</sup>

#### 3.4. Antiácidos com autorização de introdução no mercado em Portugal

Como referido anteriormente os antiácidos considerados neste trabalho serão classificados por ATC através do endereço [http://www.whooc.no/atc\\_ddd\\_index](http://www.whooc.no/atc_ddd_index), e serão considerados os grupos A02A (antiácidos) e A02B (fármacos para a úlcera péptica e doença do refluxo gastroesofágico). <sup>[14]</sup> Os fármacos existentes nesta listagem serão cruzados com os que estão comercializados em Portugal através do prontuário terapêutico online no site <http://www.infarmed.pt/prontuario/index.php>.

De acordo com o prontuário terapêutico os antiácidos e antiulcerosos estão divididos em dois grupos: Antiácidos e modificadores da secreção gástrica.

Nos grupo dos antiácidos podemos encontrar:

- Associação de Alginato de sódio, Bicarbonato de sódio e Carbonato de cálcio
- Bicarbonato de sódio
- Associação de Carbonato de cálcio e carbonato de magnésio
- Carbonato de di-hidróxido de alumínio e sódio
- Carbonato de di-hidróxido de alumínio e sódio + Dimeticone
- Fosfato de alumínio
- Hidróxido de alumínio
- Associação de Hidróxido de alumínio + Hidróxido de magnésio + Dimeticone

- Hidróxido de magnésio
- Magaldrato

Em relação aos fármacos modificadores da secreção gástrica estão subdivididos em cinco grupos:

1. Anticolinérgicos ( estes fármacos não estão disponíveis em Portugal desde 2004)
  - pirenzepina e telenzepina
2. Antagonistas dos receptores H<sub>2</sub>
  - Cimetidina, famotidina e ranitidina
3. Inibidores da bomba de prótons
  - Esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol e omeprazol
4. Prostaglandinas
  - Misoprostol
5. Protetores da mucosa gástrica
  - Associação de Alginato de sódio + Bicarbonato de sódio + Carbonato de cálcio
  - Sucralfato

### 3.5. Profilaxia das úlceras gastroduodenais associadas a anti-inflamatórios não esteroides.

Devido ao elevado número e natureza grave das complicações gastrointestinais relacionadas com AINE os esforços recentes têm sido direcionados para a prevenção de lesões da mucosa induzida por estes fármacos. O ideal para minimizar este risco seria evitar os AINEs e/ou substituir por um outro agente com menos complicações, mas o uso de AINEs é normalmente o preferido, assim tem sido desenvolvidas estratégias de profilaxia. <sup>[20]</sup> Aos doentes que apresentem um ou mais fatores de risco e que necessitem AINEs deverá ser prescrita proteção gástrica. <sup>[35]</sup>

Para reduzir o risco de úlceras induzidas por AINEs (isoladamente ou em combinação com aspirina) deverá ser utilizada a menor dose de AINE durante o menor tempo possível, e / ou adicionar um IBP ou misoprostol no regime terapêutico. <sup>[16]</sup> Os antagonistas de receptores H<sub>2</sub> não são recomendados nesta situação. Os IBP são superiores aos antagonistas dos receptores H<sub>2</sub> em manter os pacientes em remissão durante o tratamento com AINEs e contribuem para a melhorar os sintomas dispépticos associados aos AINEs. <sup>[34]</sup> A ranitidina e a famotidina quando comparadas com placebo reduzem a incidência de úlceras duodenais mas não de úlceras gástricas. Uma meta análise mostrou que os agonistas dos receptores H<sub>2</sub> não reduzem

significativamente o risco de úlceras sintomáticas em doentes que fazem AINEs. Mas existem evidências que a famotidina é efetiva na prevenção de úlceras gástricas e duodenais em pacientes que tomam doses baixas de aspirina. <sup>[35]</sup>

As prostaglandinas são uma forma altamente eficaz para prevenir as úlceras associadas a AINEs mas tem um numero significativo de efeitos adversos, sendo as mais significativas a diarreia, desconforto abdominal e aborto espontâneo<sup>[35]</sup> Num estudo realizado em idosos com artrite reumatoide, o misoprostol reduziu complicações gastrointestinais graves induzidas AINE em 40% quando comparado com o placebo. <sup>[30]</sup> Contudo, tem a sua utilização limitada por não ser bem tolerado e apresentar uma elevada frequência de efeitos adversos gastrointestinais. <sup>[35]</sup>

Outra das estratégias para diminuir os efeitos adversos GI provocados pelos AINEs passa pela prescrição de AINEs que inibem seletivamente a COX-2. Estes fármacos estão associados a uma menor taxa de eventos GI quando comparados com os AINEs clássicos. Quando utilizado juntamente com aspirina em baixas doses não apresenta qualquer vantagem comparativamente aos outros AINEs. Na Europa o seu uso está contraindicado em pacientes que apresentem historial clínico de eventos cardiovasculares. <sup>[16],[35]</sup>

A combinação de um AINE com IBP é tão eficaz como um inibidor de COX-2 para a prevenção primária e secundária de complicações gastrointestinais. Um inibidor da COX-2 em junção com um IBP reduz o risco de úlcera recorrente mais que um inibidor de COX-2 por si só. <sup>[16],[18]</sup>

Para pacientes nos quais os inibidores de COX-2 são contraindicados devido ao risco aumentado de doença cardíaca (ou em que o custo de ambos em combinação é considerada proibitiva), deve ser prescrito um AINEs em associação com um IBP ou uma dose baixa de misoprostol. <sup>[56]</sup>

O uso de qualquer uma das estratégias de proteção gástrica que são recomendadas ( AINEs + IBP, AINEs + dose baixa de misoprostol, Inibidor COX-2) estão associados com uma redução significativa do risco de desenvolver complicações GI <sup>[56]</sup>

Um estudo recente (2011) realizado em França mostrou uma subutilização persistente de inibidores da secreção ácida em pacientes com risco de complicações gastrointestinais e a

tomar AINEs. Para metade dos utilizadores de AINEs acima de 65 anos ainda não está prescrito um tratamento preventivo adequado. Isto sublinha a necessidade de melhores programas educacionais voltados para médicos e doentes. A melhor adesão às recomendações para a prática clínica evitaria uma proteção gástrica desnecessário em utilizadores de AINEs de baixo risco e forneceria a proteção gástrica para os doentes com risco de complicações gastrointestinais, sem custo adicional para o orçamento de estado direcionado para saúde.<sup>[57]</sup>

### 3.6. Norma da direção geral de saúde sobre a utilização de inibidores da bomba de protões.

A Direção Geral de Saúde (DGS) publicou a norma 036/2011 em Setembro de 2011 sob o título “Supressão Ácida: Utilização dos Inibidores da Bomba de Protões e das suas Alternativas Terapêuticas.”

Segundo esta norma os IBP deverão ser usados como terapêutica crónica nas seguintes situações:

- Na DRGE com esofagite;
- Na DRGE sem esofagite mas com sintomas persistentes;
- No esófago de Barrett;
- Na úlcera péptica com episódios recorrentes;
- No síndrome de Zollinger-Ellison.

Na DRGE sem esofagite, os IBP devem ser utilizados como tratamento de primeira linha. Se os doentes não apresentarem sintomas após 4 semanas, deve tentar-se uma redução gradual da dose dos IBP e os sintomas ocasionais podem ser controlados com antiácidos ou agonistas dos receptores H<sub>2</sub>.

Na DRGE com esofagite os IBP devem ser utilizados durante as primeiras 4-8 semanas numa dose superior à de manutenção. No seu uso crónico deve ser diminuída a dose para valores de manutenção ou uma dose mais baixa, desde que controle os sintomas.

Nas restantes situações dispépticas, 4 a 8 semanas após o início da terapêutica com IBP, deve ser feita uma avaliação do doente, e se possível iniciar a redução gradual do uso de IBP até ao abandono.

Quando existem sintomas dispépticos não provocados por DRGE existem duas situações de abordagem do problema:

1. Nos doentes com mais de 55 anos ou quando existem sinais de alarme para cancro, estenose e ulceração grave, a endoscopia deve ser realizada antes de iniciar o tratamento com IBP.
2. Nos doentes com 55 anos ou menos e sem sinais de alarme os IBP podem ser o tratamento de primeira linha. Mas poderá também ser testada a infeção por *H. Pylori* e se estiver presente deverá ser tratada e erradicada. Na dispepsia funcional sem úlcera, os antagonistas dos receptores H2 são uma alternativa. Para os sintomas dispépticos esporádicos a toma em SOS de antiácidos clássicos e dos antagonistas dos receptores H2 é mais apropriada, porque estes fármacos são mais rápidos a atuar do que os IBP.

Segundo esta norma, antes de serem utilizados fármacos de supressão ácida em sintomas dispépticos o médico deverá:

- Procurar identificar se o doente está a tomar medicamentos que poderão estar a induzir os sintomas, como o ácido acetilsalicílico, AINE, anticolinérgicos, corticosteróides, bifosfonatos orais e bloqueadores dos canais de cálcio.
- Excluir causas graves não gastrointestinais de sintomas dispépticos, como doença coronária, pericardite, aneurisma dissecante da aorta e tromboembolismo pulmonar.
- Verificar se existem “sinais de alerta”, isto é, sinais e sintomas que possam sugerir cancro, estenose ou ulceração grave. Nestas situações deverá ser requerida uma endoscopia.
- Realizar o teste para o *H. Pylori* em doentes nas seguintes situações, doentes com úlcera gástrica ou duodenal ativa, particularmente se hemorrágica, doentes com história clínica de úlcera gástrica ou duodenal ainda não tratada conta a infeção e doentes com idade abaixo de 55 anos que apresentem os sintomas pela primeira vez

sem DRGE óbvia e sem sinais de alarme. No caso de um resultado positivo deverá ser realizada uma terapia tripla durante 10-14 dias. A terapia tripla consiste na conjugação de três fármacos: IBP (dose normal, duas vezes por dia), amoxicilina (1g, duas vezes por dia) e claritromicina (500mg, 2 vezes por dia). A amoxicilina deverá ser substituída por metronidazol (500mg, duas vezes por dia) em doentes alérgicos às penicilinas.

- Induzir a mudança de hábitos de vida, bem como a redução de peso no doente. Aconselhar que este evite alimentos ácidos (como citrinos, cebolas e tomates) e produtos que aumentem a produção de ácido ou danifiquem as defesas da mucosa (bebidas carbonadas, AINEs, álcool, tabaco e cafeína)

Como foi descrito anteriormente apenas algumas condições requerem o uso crónico e a longo prazo de IBP. Para os doentes que não se encontram nestas situações deverá ser realizada uma reavaliação após 4-8 semanas do início do tratamento e erradicação do *H. Pylori*. Esta avaliação terá como objetivo a redução gradual do uso do IBP e uma educação do doente sobre o uso dos antagonistas dos receptores H2 e os antiácidos clássicos.

A redução gradual com subsequente abandono da terapia deverá ser levada a cabo nas seguintes situações: DRGE sem esofagite que não apresente sintomas após quatro semanas de tratamento, úlcera péptica que não tenha sintomas após quatro a oito semanas de tratamento e erradicação pelo *H. Pylori* e dispepsia funcional sem úlcera que não tenha sintomas após quatro a oito semanas de tratamento.

O regime de redução gradual consiste na redução da dose do IBP para metade durante duas semanas e depois parar o IBP. Se necessário o doente poderá utilizar um antagonista dos receptores de H2, como a ranitidina, ou um antiácido clássico. A longo prazo deverá ser reduzida a dose antagonista dos receptores de H2 ou antiácido clássico para a dose mais baixa necessária e utilizados apenas em SOS para controlar os sintomas.

Embora os IBP sejam frequentemente tomados em SOS, outros supressores ácidos funcionam melhor em situações pontuais. São necessárias mais de 24h para os IBP proporcionarem o alívio dos sintomas, quando comparado com outros antiácidos são os que demoram mais tempo. Os antiácidos clássicos aliviam os sintomas em alguns minutos (5-20 minutos) e os antagonistas dos receptores H2 demoram cerca de uma hora e os IBP cerca de 24h. Os

antiácidos clássicos são indicados para um alívio imediato de sintomas esporádicos mas os IBP são os mais eficazes quando o objectivo é a supressão total da produção de ácido a longo prazo.

Em relação à escolha entre os vários IBP o critério que deve prevalecer é o seu custo. De acordo com a norma em questão apresentam eficácias semelhantes e não existe evidência clínica de superioridade entre si quando em doses equivalentes. <sup>[53]</sup>

## **4. Estudo “Detecção e caracterização de reações adversas gastrointestinais através do uso de antiácidos”**

### **4.1. Objetivos**

- **Objetivo Geral**  
Detecção e caracterização de reações adversas (RAMs) gastrointestinais através do estudo do perfil de utilização da terapêutica antiácida, em ambulatório.
- **Objetivos Específicos**
  1. Caracterização das RAMs gastrointestinais associadas ao consumo de antiácidos;
  2. Caracterização dos medicamentos suspeitos de associação com as RAMs gastrointestinais

### **4.2. Métodos**

Trata-se de um estudo descritivo, transversal e observacional realizado em simultâneo em cinco farmácias comunitárias selecionadas por conveniência, quatro no distrito de Lisboa e uma no distrito de Faro. No presente documento serão apenas analisados e discutidos os dados referentes à Farmácia Ribeiro Lopes – Rede Barral, situada no concelho de Lagos no Algarve.

A população foi constituída pelos clientes da farmácia que aceitaram integrar o estudo. Foram incluídos indivíduos de ambos os géneros com idade igual ou superior a 18 anos que pretendiam adquirir um antiácido para uso próprio em automedicação ou por prescrição médica. O estudo obrigava a que a toma do antiácido estivesse relacionada com o uso passado, presente ou futuro de outro medicamento que tivesse causado ou pudesse vir a causar sinais ou sintomas gastrointestinais e deveria pertencer a um dos grupos: antiácidos (A02A) ou fármacos utilizados na úlcera péptica e doença do refluxo gastroesofágico (A02B).

A recolha dos dados foi realizada através da aplicação de um questionário estruturado (anexo I) pela autora deste trabalho.

Os dados foram recolhidos de 2<sup>a</sup> a 6<sup>a</sup> feira das 9h às 19h na 2<sup>a</sup> semana de cada mês durante 3 meses (Abril, Maio e Junho de 2012). Nos casos em que o doente não se recordava de todos os medicamentos que estava a tomar foi agendada uma nova entrevista para recolher a informação em falta.

Foram consideradas as seguintes variáveis: demográficas, clínicas e medicamentosas. As variáveis demográficas estudadas foram: a idade e género enquanto que as clínicas foram as queixas gástricas e o tipo da queixa (natureza da RAM). Finalmente, as variáveis medicamentosas avaliadas foram: medicamentos tomados, o antiácido solicitado, o tipo de solicitação (automedicação ou prescrição médica), o tipo de antiácido, o objetivo da utilização do antiácido (prevenção ou alívio de queixas gástricas por toma de medicamentos), o tipo de queixas gástricas, os medicamentos associados à toma do antiácido, o resultado da utilização do antiácido e a frequência da toma do antiácido.

A análise da informação obtida foi realizada numa base de dados em Excel construída para registo e tratamento dos dados obtidos. Posteriormente foi realizada uma análise descritiva de frequências das variáveis em estudo recorrendo também ao programa Excel.

Os medicamentos foram classificados recorrendo ao sistema ATC através do endereço [http://www.whooc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whooc.no/atc_ddd_index/), pesquisados no Infomed, *site* do Infarmed, através do endereço <http://www.infarmed.pt/infomed/inicio.php> e os sinais ou sintomas pelo sistema ICPC pesquisado através do endereço <http://icpc2.danielpinto.net/>. Os sinais e sintomas considerados no estudo são: dor/cólica abdominal (D01), dor abdominal epigástrica (D02), azia (D03), dispepsia (D07), flatulência (D08), náuseas (D09), vómitos (D10), hematemesa (D14) e melema (D15).

Foi realizado um teste piloto durante um dia na Farmácia onde decorreu o estudo com o objetivo de verificar as qualidades do questionário e as condições de aplicação do mesmo.

Toda a equipa da farmácia foi formada sobre o estudo e todos os elementos colaboraram no processo de forma voluntária.

A primeira abordagem aos utentes foi sempre realizada ao balcão da farmácia pelos profissionais que se encontravam no atendimento ao balcão. Sempre que era solicitado um antiácido, em automedicação ou com prescrição médica, o utente era encaminhado ao

investigador que verificava se o utente preenchia os parâmetros necessários e exigidos para integrar o estudo.

O questionário aplicado foi desenvolvido pela investigadora Prof. Doutora Maria Augusta Soares da FFUL. Após o teste piloto foram realizadas algumas alterações necessárias à correcta interpretação e facilidade de resposta ao mesmo. O questionário final e utilizado no estudo é constituído por duas partes:

- I- Preenchido pelo utente com o auxílio do investigador e em casos de dificuldade de leitura ou escrita por parte do utente preenchido pelo investigador, através de entrevista.
- II- Preenchido pelo investigador.

O questionário aplicado na farmácia comunitária e o protocolo do trabalho encontram-se em anexo. (Anexo I e Anexo II respetivamente)

### 4.3. Resultados

Participaram neste trabalho catorze mulheres e treze homens que corresponde a 52% de inquiridos do género feminino e 48% de género masculino. Dos 27 inquiridos, apenas um pertencia à faixa etária dos 18 aos 30 anos, onze pertencia à faixa etária dos 50 aos 64 anos (sendo a maioria homens) e 15 indivíduos pertencia à faixa etária seguinte, mais de 65 anos, (sendo a maioria mulheres). Estes resultados são apresentados no gráfico 1

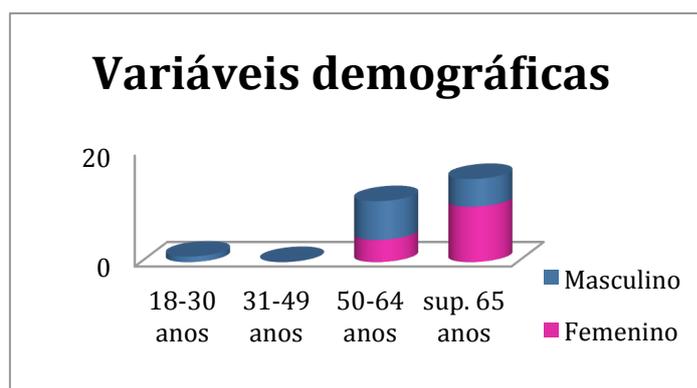
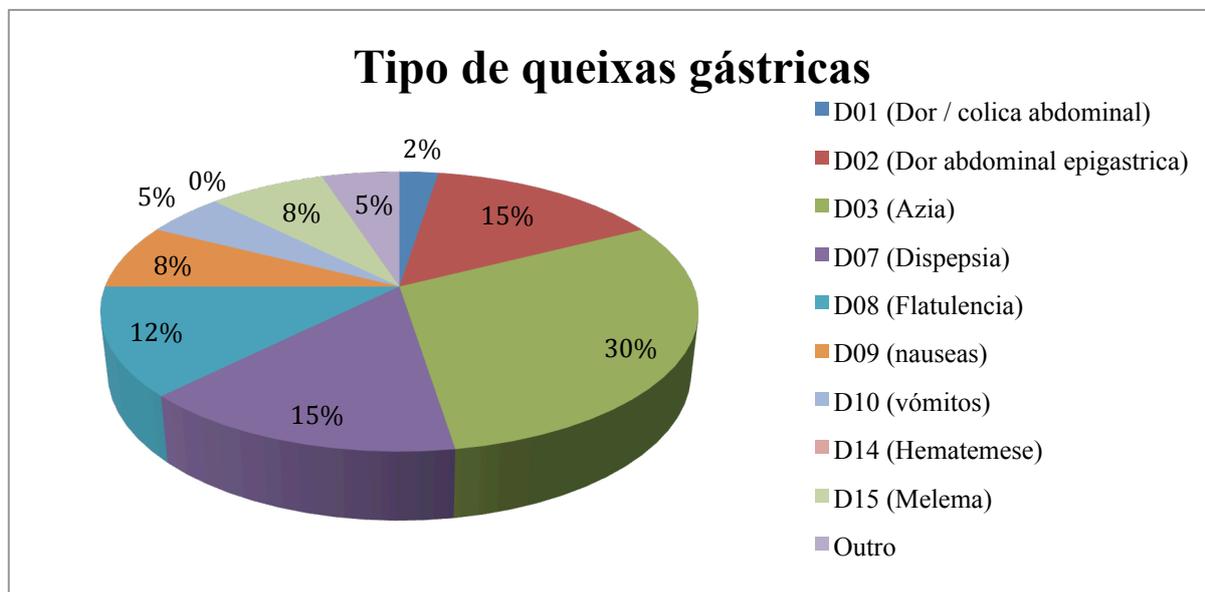


Gráfico 1 - Variáveis demográficas

Nas queixas gástricas destaca-se a azia referido por 30% dos inquiridos, seguido de dor abdominal epigástrica e dispepsia ambos referidos em 15% dos casos, depois a flatulência com uma percentagem de 12%. As náuseas e melema são indicados em 8% dos casos, os

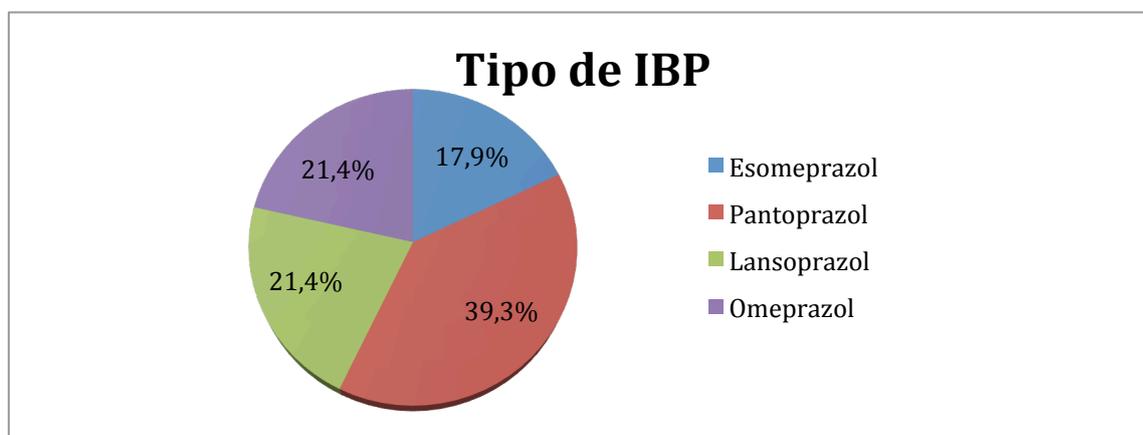
vómitos e outros sintomas representam, cada um, 5% do universo de todas as queixas e por fim a dor/cólica abdominal apenas 2%. Estes dados são apresentados no gráfico 2.



**Gráfico 2-** Tipo de queixas gástricas

O antiácido dispensado a todos os utentes que colaboraram neste estudo, foi um Inibidor da Bomba de prótons, classificado como MSRM e pertencente ao grupo A02B segundo o código ATC.

O Pantoprazol representa 39,3% dos antiácidos dispensados, seguido do Lanzoprazol e Omeprazol (ambos com 21,4%) sendo o Esomeprazol o menos dispensado com uma percentagem de 17,9%, tal como se pode ver no gráfico III.

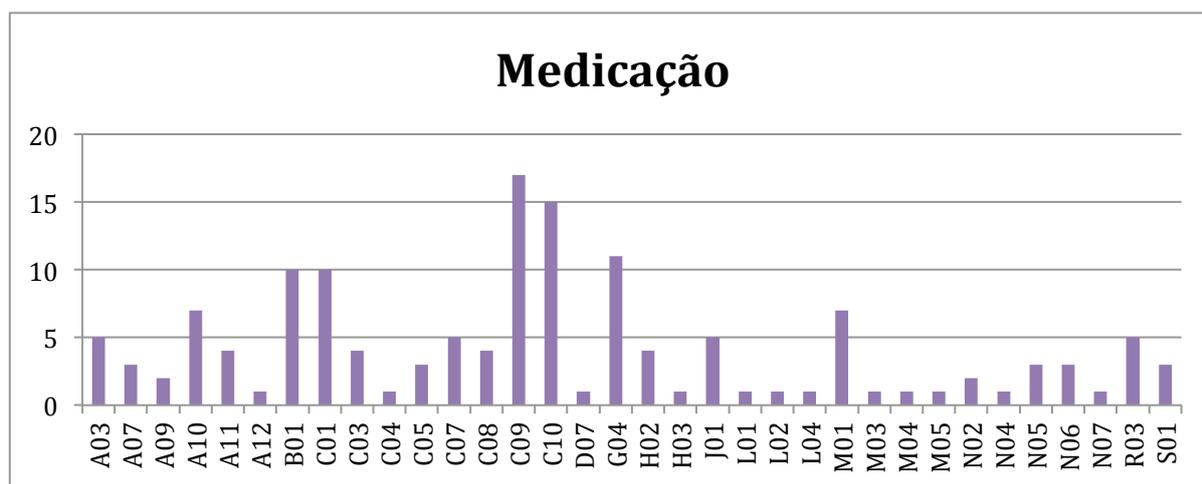


**Gráfico 3 -** Classificação dos Inibidores da Bomba de Protões dispensados

As vinte e sete pessoas que colaboraram neste estudo solicitaram o antiácido apresentando uma prescrição médica, pelo que não foi verificada nenhuma situação de automedicação.

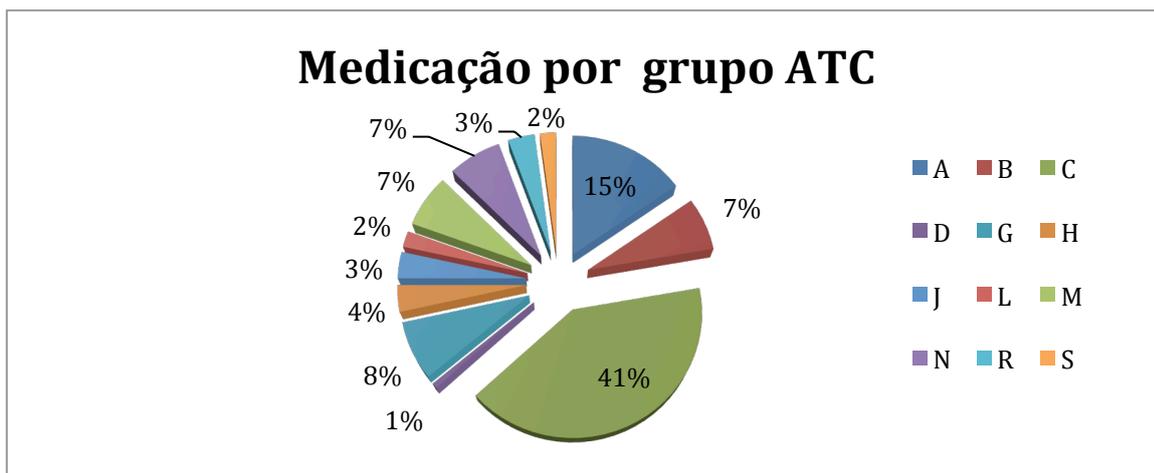
Constata-se que 70% dos inquiridos toma o IBP para evitar que os sintomas surjam e apenas 30% para aliviar os sintomas existentes. Não foi referida a opção “tomo apenas quando surgiam os sintomas”.

Foi encontrada medicação de um grande variedade de acordo com a classificação ATC como se pode verificar no gráfico IV. De salientar o Grupo C09 (fármacos que atuam no eixo renino-angiotensina) e C10 (Agentes modificadores dos lípidos) que apresentam maior frequência, seguidos do C04 (vasodilatadores periféricos) e logo depois pelo B01 (agentes antitromboticos) e C01.



**Gráfico 4 - Medicação discriminada segundo classificação ATC**

No gráfico V podemos verificar que a maioria dos medicamentos encontrados, estão associados ao sistema cardiovascular (41%) seguido do grupo anatómico trato alimentar e metabolismo (15%).



**Gráfico 5** - Medicação discriminada por grupo anatómico segundo classificação ATC

#### 4.4. Discussão e conclusão

Antes da discussão dos resultados torna-se necessário assinalar as limitações do estudo. Foram apenas entrevistados 27 doentes o que torna impossível tirar conclusões relativamente aos objetivos formulados inicialmente. O baixo número de inquiridos está relacionado com as características da farmácia, o baixo número de utentes que solicitaram a medicação em estudo, e também provavelmente devido ao eventual desinteresse dos profissionais de farmácia envolvidos no estudo. Apesar da disponibilidade demonstrada, com frequência o investigador não era alertado quando um antiácido era solicitado. Esta atitude estaria relacionada com eventual inexistência de atividades de investigação na rotina da farmácia e o grande fluxo de trabalho.

Apesar do número de antiácidos dispensados por dia nesta farmácia ser considerável a grande maioria não se enquadrava nos requisitos do estudo: medicação pontual para uma situação aguda, ou a inexistência de outra terapêutica.

Foram analisados 28 IBP em 27 doentes. Um doente estava a fazer terapêutica duplicada, ao qual foi aconselhado que esclarecesse o mais rapidamente possível a situação com o seu médico assistente. Os idosos considerados os clientes habituais que todos os meses vão comprar a sua medicação e os turistas que vão uma única vez á farmácia e a maioria das vezes solicitam MNSRM.

O estudo foi aplicado durante três meses (Abril, Maio, Junho) e tendo em atenção que muitos idosos todos os meses compram a mesma medicação, o questionário foi preenchido uma única vez.

Todos os utentes a que foi solicitado aceitaram participar no estudo, por isso não foi registada nenhuma recusa. As pessoas que participaram no estudo foram extremamente simpáticas e mostraram-se disponíveis e interessadas, apesar da grande maioria ser idosos. Notou-se alguma satisfação por parte destas pessoas por alguém se interessar pelos seus problemas e pela sua medicação. De referir que além do preenchimento do inquérito, na grande maioria das vezes existiu uma conversa informal que surgia de forma espontânea. O preenchimento do inquérito foi sempre realizado no gabinete do utente, um espaço com privacidade.

Nas queixas gástricas destaca-se a azia referido por 30% dos inquiridos, seguido de dor abdominal epigástrica e dispepsia ambos referidos em 15% dos casos, depois a flatulência com uma percentagem de 12%.

O antiácido dispensado a todos os utentes que colaboraram neste estudo, foi um Inibidor da Bomba de prótons, classificado como MSRM e pertencente ao grupo A02B segundo o código ATC.

O Pantoprazol representa 39,3% dos antiácidos dispensados, seguido do Lansoprazol e Omeprazol (ambos com 21,4%) sendo o Esomeprazol o menos dispensado com uma percentagem de 17,9%.

O farmacêutico para além de dispensar a medicação deve promover a adesão à terapêutica. Durante a aplicação do questionário, existiram alguns casos onde se esclareceram dúvidas relativas aos medicamentos. Assim, este tipo de abordagem constitui uma atividade extremamente positiva na farmácia sendo um possível meio de fidelizar os utentes.

## **5. Considerações finais**

Nenhum medicamento é inócuo, todos apresentam riscos associados. Conhecer e conseguir minimizar esses riscos é um dos desafios. Saber quando e como se deve agir perante uma reação adversa e mais importante como evitar. O lado mais escuro dos medicamentos mas com uma importância extrema.

Assim o trabalho desenvolvido permitiu-me alargar e aprofundar o meu leque de conhecimentos sobre reações adversas no geral e gastrointestinais mais especificamente. Todo o universo da farmacovigilância e a importância da notificação de reações adversas ficaram bastante mais claras para mim. A importância e necessidade de estar mais alerta no meu dia a dia na farmácia comunitária para triar este tipo de situações e me tornar um agente mais ativo na notificação de RAM.

Sendo que as reações adversas GI são o grupo com maior prevalência, ficar desperta para quais são os medicamentos que habitualmente são a sua causa torna-se uma ferramenta de extrema importância quando se está ao balcão de uma farmácia comunitária. Uma ferramenta útil para conseguir auxiliar os doentes na gestão da sua terapêutica. Isto também se reflete no aconselhamento de MNSRM, onde o farmacêutico tem um papel de extrema importância e onde muitos dos medicamentos nesta categoria exigem uma análise dentro desta temática.

Assim concluo que o farmacêutico pode desempenhar um papel importante na gestão da terapêutica colaborando com outros profissionais de saúde de forma a resolver e evitar reações adversas e dessa forma proporcionar melhorias ao nível da qualidade de vida dos doentes.

## 6. Referências

1. Uppsala Monitoring Centre (WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring). ViewPoint. Watching for safer medicines Part1. Sweden: TK Uppsala; 2002.
2. Hawkey C, Skelly M. Drug-induced Gastrointestinal Disorders. *The Medicine Publishing Company Ltd.* 2003; 106-109.
3. Decreto-Lei nº176/2006, de 30 de Agosto. INFARMED - Gabinete Jurídico e Contencioso. Legislação Farmacêutica Compilada. Lisboa.
4. Pita JR. História da Farmácia. 2ª Edição. Coimbra: Minerva; 2000.
5. Silva JC, Soares MA, Martins SO. Reações Adversas a Medicamentos. Análise da base de dados SVIG 2009 – 2011. Relatório Final. Lisboa: Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa; Julho 2012.
6. OMS. *International Drug Monitoring: The Role of National Centres. Geneva, 1972 (WHO Technical Report, No 498) upsala.*
7. Gomes M, Reis A coordenadores. Ciências Farmacêuticas. Uma abordagem em Farmácia Hospitalar. 1ª edição. São Paulo: Editora Atheneu; 2001. Cap.7, P.125-146.
8. Diretiva 2010/84/UE do Parlamento Europeu e do conselho. [Consultado em: 2014-08-15]. Disponível em: [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol1/dir\\_2010\\_84/dir\\_2010\\_84\\_pt.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol1/dir_2010_84/dir_2010_84_pt.pdf)
9. Lazzarou J, Pomeranz BH, Corey PM. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients. A meta-analysis of prospective studies. *JAMA.* 1998. 279; 1200-5.
10. Infarmed- Autoridade Nacional do medicamento e produtos de saúde, I.P - <http://www.infarmed.pt> - [Consultado em: 2014-12-20].
11. Avaliação da Causalidade - Graus de Probabilidade, OMS 1991 - [Consultado em: 2014-12-20]. Disponível em: [http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PERGUNTAS\\_FREQUENTES/MEDICAMENTOS\\_USO\\_HUMANO/MUH\\_FARMACOVIGILANCIA/Causalidade\\_graus\\_probabilidade.pdf](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PERGUNTAS_FREQUENTES/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/MUH_FARMACOVIGILANCIA/Causalidade_graus_probabilidade.pdf)
12. Seeley et al; *Anatomia & Fisiologia*; Lusociência; 2003; 6ª Edição
13. Matos L. Reações adversas gastrointestinais. Hospital Egas Moniz e FFUL. 2011. [Consult. 2013-08-13]. Disponível em: <http://ufs.ff.ul.pt/curso/RAMgastrointestinais.pdf>.
14. Schubert M and Peura D. Control of Gastric Acid Secretion in Health and Disease. *Gastroenterology* 2008;134:1842–1860
15. Seeley, R.R.; Stephens, T.D. & Tate, P. 2005. Anatomia e fisiologia. Lusociência, 6ª Ed
16. Jackowski L. Acid suppression therapy: taking the heartburn out of the evidence. 2010 The Alosa Foundation.
17. Futagami S, Shimpuku M et all. Pathophysiology of Functional Dyspepsia. *J Nippon Med Sch* 2011; 78 (5)

18. Eom CS, Jeon C. Use of acid-suppressive drugs and risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2011; 183(3): 310-319
19. Oliveira S, Santos I et al. Prevalência de dispepsia e fatores sociodemográficos. *Rev Saúde Pública* 2006; 40(3): 420-7
20. Wolfe M and Sanches G. Acid Suppression: Optimizing Therapy for Gastroduodenal Ulcer Healing, Gastroesophageal Reflux Disease, and Stress-Related Erosive Syndrome. *Gastroenterology* 2000; 118: S9–S31
21. Olafsdottir L, Gudjonsson H et al. Natural history of heartburn: A 10-year population-based study. *World J Gastroenterol* 2011 February 7; 17(5): 639-645
22. Infarmed- Autoridade Nacional do medicamento e produtos de saúde, I.P. / Ministério da Saude. *Prontuário Terapeutico* – 11; 2012. Págs 296-309
23. Seeley et al; *Anatomia & Fisiologia*; Lusociência; 2003; 6ª Edição
24. Bertram G. Katzung. *Farmacologia Básica e Clínica*; 5ª Edição. Rio de Janeiro: Guanabara koogan; 1994.
25. Charlene E. McEvoy and Dennis E. Niewoehner. Adverse Effects of Corticosteroid Therapy for COPD\*A Critical Review. *CHEST* 1997; 111:732-43
26. *Ordem dos Farmacêuticos. Normas de Orientação Terapeutica*. Lisboa; 2011
27. Sostres C, Galhardo C, et al. Adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs, aspirin and coxibs) on upper gastrointestinal tract. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2010; 121–132
28. HJ Cho, HS Yoo et al. A Case of Cimetidine-Induced Immediate Hypersensitivity. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2012; Vol. 22(3): 216-21
29. Jones R. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Prescribing: Past, Present, and Future. *The American Journal of Medicine* 2011; 110 (1A): 4S-5S
30. Goodman & Gilman. *As Bases Farmacológicas da Terapêutica*; McGrallHill; 2005; 11ª Edição.
31. Brun J, Jones R. Non-steroidal anti-inflammatory drug-associated dyspepsia: the scale of the problem. *Am J Med* 2001; 110:12S–3S.
32. Ali T, Roberts D et al. Long-term Safety Concerns with Proton Pump Inhibitors. *The American Journal of Medicine* 2009; 122(10): 896-903.
33. Ehsanullah R, Page M. Prevention of gastroduodenal damage induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs: controlled trial of ranitidine. *BJM* 1988; 297: 1017-1021
34. Sostres C, Gargallo C et al. Adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs, aspirin and coxibs) on upper gastrointestinal tract. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2010; 24: 121–132.
35. Silverstein FE, Graham DY, et al. Misoprostol reduces serious gastro-intestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern*
36. Abrahamsen Bo, Adverse Effects of Bisphosphonates. *Calcif Tissue Int* (2010) 86:421–435
37. Eom CS, Park SM. Use of Acid-Suppressive Drugs and Risk of Fracture: A Meta-analysis of Observational Studies. *Annals of family medicine* 2011; 9(3): 257-267

38. Vane J.R. , Botting R.M., The mechanism of action of aspirin. *Thrombosis Research* 110 (2003) 255–258
39. Shiotani A, Kamada T, Haruma K. Low-dose aspirin-induced gastrointestinal diseases: past, present, and future. *J Gastroenterol* 2008; 43:581–588
40. WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index - [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index](http://www.whocc.no/atc_ddd_index) [Consult. 2012-10-16]
41. Teixeira A. Antiulcerosos. In: Osswald W, Guimarães S, coordenadores. *Terapêutica Medicamentosa e suas Bases Farmacológicas*. 4ª Edição. Porto: Porto Editora; 2001. P. 660-673
42. Soares M.A. , coordenador. *Medicamentos não prescritos: aconselhamento farmacêutico*. 2ª Edição. Lisboa: Associação Nacional de Farmácias; 2002. P. 322-325
43. Pali-Schol I, Jensen-Jarolim E. Anti-acid medication as a risk factor for food allergy. *Allergy* 2011; 66: 469–477.
44. Narhi U, Vanakoski J and Sihvo S. Switching of H2-Receptor Antagonists to Over-the-Counter Status in Finland. Implications for Consumption and Adverse Effects. *Clin Drug Invest* 2005; 25 (4): 243-248
45. Wang X, Boffito M et al. Effects of the H2-Receptor Antagonist Famotidine on the Pharmacokinetics of Atazanavir-Ritonavir With or Without Tenofovir in HIV-Infected Patients. *AIDS PATIENT CARE and STDs* 2011; 25(9): 509-515
46. Resumo das Características do Medicamento (RCM) – Cytotec. Disponível em : [http://www.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=2291&tipo\\_doc=rcm](http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=2291&tipo_doc=rcm) [Consult. 2012-10-16]
47. Loto O, Ikuomola A et al. Comparative study of the outcome of induction of labor using 25 µg and 50 µg of vaginal misoprostol. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* 2012; 25, No. 11: 2359-2362
48. World Gastroenterology Organisation Practice Guidelines: *Helicobacter pylori* nos países em desenvolvimento. Agosto de 2011
49. N Parikh and Howden C. The Safety of Drugs Used in Acid-related Disorders and Functional Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterol Clin North Am*. 2010 September ; 39(3): 529–542.
50. Tarnawski A. Clopidogrel and proton pump inhibitors - where do we stand in 2012? *World J Gastroenterol* 2012; 18(18): 2161-2171.
51. R. Fossmark, G. Johnsen et al. Rebound acid hypersecretion after long-term inhibition of gastric acid secretion. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 149–154.
52. Yang Y, Lewis J. Long-term Proton Pump Inhibitor Therapy and Risk of Hip Fracture. *JAMA* 2006; 296 (24): 2947-2953.
53. Supressão Ácida: Utilização dos Inibidores da Bomba de Prótons e das suas Alternativas Terapêuticas. Norma da DGS. Numero 036/2011
54. Gebhardt E, Eberlein B. In vitro Evaluation of Phototoxic Properties of Proton Pump Inhibitors, H2-receptor Antagonists and Statins. *Acta Derm Venereol* 2012; 92: 193–220.

55. Yamene K, Kato Y. Effects of PPIs and an H2 blocker on the Antiplatelet Function of Clopidogrel in Japanese Patients under Dual Antiplatelet Therapy. *J Atheroscler Thromb*, 2012; 19:559-569.
56. Targownik L, Metge C et al. The Relative Efficacies of Gastroprotective Strategies in Chronic Users of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. *Gastroenterology* 2008; 134: 937–944
57. Thiéfin G, Schwalm MF. Underutilization of gastroprotective drugs in patients receiving non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Digestive and Liver Disease* 2011; 43: 209–214

# Anexo I – Questionário

## Questionário

### Caracterização das Reações Adversas Gastrointestinais através da Utilização de Antiácidos

#### Estudo a decorrer na FFUL no ano lectivo de 2011/2012

Solicitamos que responda a este questionário relacionado com o medicamento que vai tomar, para podermos conhecer as razões que o levaram a utilizá-lo. Este questionário está integrado num estudo da Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa.

Se não se lembrar dos nomes de todos os medicamentos que toma, solicitamos autorização para telefonar e obter essa informação ou, pode vir à farmácia trazê-la.

Os seus dados serão tratados de forma anónima e utilizados apenas para investigação.

Obrigada pela sua colaboração.

....., de ..... de 2012 Assinatura \_\_\_\_\_

Farmácia \_\_\_\_\_ Dir Técnico \_\_\_\_\_

Localidade \_\_\_\_\_ Concelho \_\_\_\_\_

Estagiário \_\_\_\_\_ Nº quest \_\_\_\_\_

1. Nome: \_\_\_\_\_ Tel: \_\_\_\_\_

2. Sendo preciso um contacto posterior, como prefere?

- a. Telefonema (1)  Melhor dia e hora para ligar? \_\_\_\_\_  
b. Vir à farmácia (2)

3. Idade

- a. 18-30 anos (1)   
b. 31-49 anos (2)   
c. 50-64 anos (3)   
d. ≥65 anos (4)

4. Sexo

- a. Feminino (1)   
b. Masculino (2)

5. Solicita o antiácido:

- a. Em automedicação (1)   
b. Com receita (2)

6. Se em automedicação pede por (**a preencher pelo investigador**):

- a. Nome de marca (1)   
b. Sinais/sintomas que tem ou pode vir a ter (2)

## Questionário

### Caracterização das Reações Adversas Gastrointestinais através da Utilização de Antiácidos

#### Estudo a decorrer na FFUL no ano lectivo de 2011/2012

7. Vai tomar o antiácido para?
- a. Aliviar sintomas que tem (1)
  - b. Atualmente não tem sintomas, mas vai tomar quando surgirem (2)
  - c. Atualmente não tem sintomas, mas vai tomar para evitar que surjam (3)
8. Grupo de antiácidos (*a preencher pelo investigador*):
- a. Antiácido por acção neutralizante (1)
  - b. Antihistamínico H2 (2)
  - c. Inibidor da bomba de protões (3)
  - d. Outro grupo (4) 
    - i. Qual \_\_\_\_\_
9. Qual o antiácido (*a preencher pelo investigador*):
- a. Marca \_\_\_\_\_
  - b. Composição qualitativa/quantitativa \_\_\_\_\_
  - c. ATC \_\_\_\_\_
10. Classificação do antiácido quanto ao regime de dispensa (*a preencher pelo investigador*):
- a. MSRM (1)
  - b. MNSRM (2)
  - c. Outro (3) 
    - i. Qual \_\_\_\_\_
11. Antiácido dispensado (*a preencher pelo investigador*):
- a. Com receita (1)
  - b. Sem receita (2)
12. Para que sintomas vai tomar o antiácido:
- a. D01 - Dor / cólica abdominal generalizada (1)
  - b. D02 - Dor abdominal epigástrica (2)
  - c. D03 - Azia (3)
  - d. D07 - Dispepsia/indigestão (4)
  - e. D08 - Flatulência/meteorismo/eructação (5)
  - f. D09 - Náusea (6)
  - g. D10 - Vómitos (7)
  - h. D14 - Hematemese/vómito de sangue (8)
  - i. D15 - Melena (9)
  - j. Outro (10) 
    - a. Qual? \_\_\_\_\_

## Questionário

### Caracterização das Reações Adversas Gastrointestinais através da Utilização de Antiácidos

#### Estudo a decorrer na FFUL no ano lectivo de 2011/2012

13. Acha que os sintomas estão ou podem vir a estar associados a algum dos medicamentos que está ou que vai tomar ?
- a. Sim (1)  Não (2)
- b. Se sim, que medicamento/para quê?
- i. Marca /para quê
- \_\_\_\_\_
- \_\_\_\_\_
- ii. Composição qualitativa e quantitativa (*a preencher pelo investigador*)
- a. \_\_\_\_\_
- b. \_\_\_\_\_
- iii. ATC (*a preencher pelo investigador*)
- a. \_\_\_\_\_
- b. \_\_\_\_\_
14. Com que frequência vai tomar o antiácido?
- a. Ocasionalmente ( $\leq 1$  vez/semana) (1)
- b. Frequentemente (entre 1 e 3 vezes/semana) (2)
- c. Diariamente (3)
15. Se vai tomar antiácidos por causa de medicamento e não é a 1ª vez que toma, acha que o antiácido é?
- a. Muito benéfico (1)
- b. Tem algum benefício (2)
- c. Não nota benefício (3)
- d. Não sabe (4)
- e. Agrava (5)

Obrigada pela colaboração

# Anexo II – Protocolo do Trabalho de Campo

**Deteção e caracterização de reações adversas gastrointestinais através da  
utilização de antiácidos  
2011-2012**



**Deteção e caracterização de reações adversas gastrointestinais  
através da utilização de antiácidos**

## **Protocolo**

### **INTRODUÇÃO**

### **OBJECTIVOS**

#### **GERAL**

Deteção e caracterização de reações adversas (RAMs) gastrointestinais através do estudo do perfil de utilização da terapêutica antiácida, em ambulatório.

#### **ESPECÍFICOS**

1. Caracterização das RAMs gastrointestinais associadas ao consumo de antiácidos;
2. Caracterização dos medicamentos suspeitos de associação com as RAMs gastrointestinais.

### **MÉTODOS**

**Tipo de estudo** – descritivo, transversal e observacional.

**Local** – quatro farmácias comunitárias selecionadas por conveniência, no distrito de Lisboa e no de Faro.

**População** – clientes das farmácias que integram o estudo e pretendam adquirir um antiácido devido a sinais/sintomas relacionados com a toma de medicamentos.

#### **Crítérios de inclusão:**

- Indivíduos de ambos os sexos;

**Deteção e caracterização de reações adversas gastrointestinais através da utilização de antiácidos**  
2011-2012

- Idade igual ou superior a 18 anos;
- Que pretendam adquirir um antiácido para uso próprio;
- Em automedicação ou por prescrição;
- O uso de antiácido deve estar relacionado com o uso passado ou futuro de outro medicamento que tenha causado ou possa vir a causar sinais ou sintomas gastrointestinais;
- O antiácido solicitado pertencente a um dos grupos: antiácidos (A02A), inibidor da bomba de prótons (A02B) ou antihistamínicos H<sub>2</sub> (A02B).

**Recolha de dados** – através da aplicação de um questionário estruturado, por entrevistadores treinados.

Os dados são recolhidos na farmácia de 2<sup>a</sup> a 6<sup>a</sup> feira das 9h às 19h na 2<sup>a</sup> semana de cada mês, durante 3 meses.

Os dados referentes aos medicamentos que o doente toma quando ele não se lembrar de todos, são recolhidos por telefonema posterior ou pela vinda do doente à farmácia com essa informação.

As recusas são registadas.

**Variáveis em estudo**

1. **Demográficas:** idade, sexo;
2. **Clínicas:** queixas gástricas, tipo da queixa (natureza da RAM);
3. **Medicamentosas:** medicamentos tomados, antiácido solicitado, tipo de solicitação (automedicação ou prescrição médica), tipo de antiácido, objetivo da utilização do antiácido (prevenção ou alívio de queixas gástricas por toma de medicamentos), tipo de queixas gástricas, medicamentos associados à toma do antiácido, resultado da utilização do antiácido, frequência da toma do antiácido.

**Análise de dados** – numa base de dados em Excel construída para registo e tratamento de dados. Análise descritiva de frequências das variáveis em estudo.

Os medicamentos são classificados por ATC através do endereço [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/)

Os sinais ou sintomas são classificados pelo sistema ICPC (anexo 1) pesquisado através do endereço <http://icpc2.danielpinto.net/>

Os medicamentos são pesquisados no Infomed, site do Infarmed, através do endereço <http://www.infarmed.pt/infomed/inicio.php> (anexo 2). Aplica-se a pesquisa através do regime de dispensa, estado de AIM e ATC (A02A e A02B).

**Deteção e caracterização de reações adversas gastrointestinais através da  
utilização de antiácidos  
2011-2012**

**Teste Piloto**

Realiza-se durante 1 dia em todas as farmácias envolvidas no estudo.

**Equipa envolvida no estudo**

Toda a equipa da Farmácia é formada quanto ao estudo em curso e para colaboração.

**Intervenção**

Sempre que é atendido, um cliente que solicite um antiácido, em automedicação ou com prescrição médica, é dirigido ao investigador para convite e integração no estudo.

**Deteção e caracterização de reações adversas gastrointestinais através da  
utilização de antiácidos  
2011-2012**

**ANEXO 1**

**SINAIS E SINTOMAS**

---

- D01 - Dor / cólica abdominal generalizada
- D02 - Dor abdominal epigástrica
- D03 - Azia
- D04 - Dor anal / rectal
- D05 - Irritação perianal
- D06 - Dor abdominal localizada, outra
- D07 - Dispepsia / indigestão
- D08 - Flatulência / meteorismo / eructação
- D09 - Náusea
- D10 - Vômitos
- D11 - Diarreia
- D12 - Obstipação
- D13 - Icterícia
- D14 - Hematemese / vômito de sangue
- D15 - Melena
- D16 - Hemorragia rectal
- D17 - Incontinência intestinal
- D18 - Alteração nas fezes / movimentos intestinais
- D19 - Sinal / sintoma dos dentes / gengivas
- D20 - Sinal / sintoma da boca / língua / lábios
- D21 - Problema de deglutição
- D23 - Hepatomegália
- D24 - Massa abdominal ne
- D25 - Distensão abdominal
- D26 - Medo de cancro do aparelho digestivo
- D27 - Medo de outra doença do aparelho digestivo
- D28 - Limitação funcional / incapacidade (d)
- D29 - Sinal / sintoma digestivo, outro

**Deteção e caracterização de reações adversas gastrointestinais através da  
utilização de antiácidos  
2011-2012**

**ANEXO 2**

**Pesquisa de Medicamentos**  
Não é necessário preencher todos os campos para que a pesquisa se possa efetuar.

DCI da Substância Activa / Active substance INN

Nome do Medicamento / Medicinal product name

Número de Registo / Authorization number

Data de Autorização / Authorization date

Design / Strength

Forma Farmacéutica / Dosage Form

Classificação quanto à Dispensa / Classification status

Classificação ATC / ATC code

Entidade de Autorização / Authorization MAH

Número de resultados por página		
10	20	50