

GUIA DE PRÁTICA CLÍNICA
SINAIS E SINTOMAS DO TRATO
GASTROINTESTINAL

AZIA (ACIDEZ/ PIROSE) E DISPEPSIA

4

GUIA DE PRÁTICA CLÍNICA
SINAIS E SINTOMAS DO TRATO
GASTROINTESTINAL

AZIA (ACIDEZ/ PIROSE) E DISPEPSIA

4

©2020 Conselho Federal de Farmácia.

É proibida a duplicação ou a reprodução deste volume, no todo ou em parte, sob quaisquer formas ou por quaisquer meios (eletrônico, mecânico, gravação, fotocópia, distribuição na web e outros), sem permissão expressa do CFF.

FICHA CATALOGRÁFICA

Conselho Federal de Farmácia.

Guia de prática clínica: sinais e sintomas do trato gastrointestinal: azia (acidez/pirose) e dispepsia / Conselho Federal de Farmácia. – Brasília: Conselho Federal de Farmácia, 2020.

200 p. : il. (Guias de prática clínica para farmacêuticos, 4)

ISBN 978-65-87599-01-4

DOI 10.14450/profar.9786587599007

1. Azia. 2. Dispepsia. 3. Prescrição farmacêutica. 4. Problemas de saúde.
5. Atenção à saúde. I. Título. II. Série.

CDU 615.1:615.2

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA

Presidente

Walter da Silva Jorge João

Vice-Presidente

Lenira da Silva Costa

Secretário-Geral

Erlandson Uchôa Lacerda

Tesoureiro

João Samuel de Morais Meira

CONSELHEIROS FEDERAIS EFETIVOS

Romeu Cordeiro Barbosa Neto
(2018/2021)

Ernestina Rocha de Sousa e Silva
(2019/2022)

Mônica Meira Leite Rodrigues
(2020/2023)

Luís Marcelo Vieira Rosa
(2018/2021)

Marcos Aurélio Ferreira da Silva
(2015/2018 - 2019/2022)

Gerson Antonio Pianetti
(2016/2019 - 2020/2023)

Carlos André Oeiras Sena
(2010/2013 - 2014/2017 - 2018/2021)

Márcia Regina Cardeal Gutierrez Saldanha
(2018/2021)

Altamiro José dos Santos
(2014/2017 - 2018/2021)

José Ricardo Arnaut Amadio
(2015/2018 - 2018/2021 - 2019/2022)

Egberto Feitosa Filho
(2020/2023)

Walter da Silva Jorge João
(2012/2015 - 2016/2019 - 2020/2023)

Forland Oliveira Silva
(2014/2017 - 2018/2021)

João Samuel de Morais Meira
(2012/2015 - 2016/2019 - 2020/2023)

Gedayas Medeiros Pedro
(2012/2015 - 2016/2019 - 2020/2023)

José de Arimatea Rocha Filho
(2020/2023)

Ítalo Sávio Mendes Rodrigues
(2020/2023)

Josué Schostack
(2012/2015 - 2016/2019 - 2020/2023)

Luiz Gustavo de Freitas Pires
(2019/2022)

Hortência Salett Muller Tierling
(2020/2023)

Maely Peçanha Fávero Retto
(2020/2023)

Maria de Fátima Cardoso Aragão
(2019/2022)

Lenira da Silva Costa
(2012/2015 - 2016/2019 - 2020/2023)

Antonio Geraldo Ribeiro dos Santos Júnior
(2020/2023)

Jardel Teixeira de Moura
(2020/2023)

Marttha de Aguiar Franco Ramos
(2019/2022)

Erlandson Uchôa Lacerda
(2010/2013 - 2014/2017 - 2018/2021)

ELABORAÇÃO

Angelita Cristine de Melo
Universidade Federal de São João del-Rei

José Ruben Ferreira de Alcântara Bonfim
Secretaria Municipal da Saúde
de São Paulo

Antonio Eduardo Matoso Mendes
Universidade Federal do Paraná

Instituto de Saúde da Secretaria de
Estado da Saúde de São Paulo

Carla Penido Serra
Universidade Federal de Ouro Preto

Josélia Cintya Quintão Pena Frade
Conselho Federal de Farmácia

Cassyano Januário Correr
Universidade Federal do Paraná

Juliana Miranda Ferreira
Ministério da Saúde

Hellen Karoline Maniero
Secretaria de Estado da Saúde
do Distrito Federal

Michel Fleith Otuki
Universidade Federal do Paraná

Natália Fracaro Lombardi
Universidade Federal do Paraná

Thais Teles de Souza
Universidade Federal da Paraíba

Wálleri Christini Torelli Reis
Universidade Federal da Paraíba

REVISÃO TÉCNICA

Alvaro Modesto da Silva Rodrigues Neto
Hospital Universitário de Brasília

André Lacerda Ulysses de Carvalho
Organização Pan-americana da Saúde/
Organização Mundial da Saúde

André de Oliveira Baldoni
Universidade Federal de
São João del-Rei

Angelita Cristine de Melo
Universidade Federal de
São João del-Rei

Carla Penido Serra
Universidade Federal de Ouro Preto

Edgar Nunes Moraes
Universidade Federal de Minas Gerais

Eliane Aparecida Campesatto
Universidade Federal de Alagoas

Inajara Rotta
Hospital de Clínicas da Universidade
Federal do Paraná

Josélia Cintya Quintão Pena Frade
Conselho Federal de Farmácia

Joaquim Maurício Duarte Almeida
Universidade Federal de
São João del-Rei

Leandro David Wenceslau
Sociedade Brasileira de
Medicina de Família e
Comunidade (SBMFC)

Marta Maria de França Fonteles
Universidade Federal do Ceará

Nirla Rodrigues Romero
Universidade Federal do Ceará

Tarcisio José Palhano
Conselho Federal de Farmácia

Wálleri Christini Torelli Reis
Universidade Federal da Paraíba

Yone de Almeida Nascimento
Centro Universitário Newton Paiva

Raissa Carolina Fonseca Cândido
Instituto para Práticas Seguras
no Uso de Medicamentos
(ISMP-Brasil)

REVISÃO DO PORTUGUÊS

Ilana Socolik

Conselho Federal de Farmácia

Luiz Carlos Costa Ferreira

Conselho Federal de Farmácia

REVISÃO FINAL

Tarcísio José Palhano

Conselho Federal de Farmácia

José Ruben Ferreira de Alcântara Bonfim

Secretaria Municipal da Saúde
de São Paulo

Instituto de Saúde da Secretaria de
Estado da Saúde de São Paulo

PREPARAÇÃO DA CONSULTA PÚBLICA/CFE N° 02/2018

Daniel Correia Júnior

Conselho Federal de Farmácia

Josélia Cintya Quintão Pena Frade

Conselho Federal de Farmácia

Maria Isabel Lopes

Conselho Federal de Farmácia

AVALIAÇÃO DAS CONTRIBUIÇÕES À CONSULTA PÚBLICA/CFE N° 02/2018

Angelita Cristine de Melo

Universidade Federal de
São João del-Rei

Juliana Miranda Ferreira

Ministério da Saúde

Josélia Cintya Quintão Pena Frade

Conselho Federal de Farmácia

COORDENAÇÃO

Josélia Cintya Quintão Pena Frade

Conselho Federal de Farmácia

AGRADECIMENTOS

Às entidades parceiras

Organização Pan-Americana da Saúde/
Organização Mundial da Saúde (OPAS/OMS)

Sociedade Brasileira de Medicina de Família
e Comunidade (SBMFC)

Instituto para Práticas Seguras no
Uso de Medicamentos (ISMP-Brasil)

Foro Farmacêutico de las Américas

*Pelas contribuições encaminhadas durante
o período de consulta pública*

Aos farmacêuticos clínicos de Sergipe

Maria de Fátima Cardoso Aragão

Genival Araújo dos Santos Júnior

Ana Paula de Oliveira Barbosa

Daniela Santos Silva Ferreira de Almeida

Kérlin Stancine Santos Rocha

Luciana Figueiredo Menezes de Freitas

Simony da Mota Soares

Thamara de Oliveira Matos

Ao Grupo de Práticas Integrativas
e Complementares

Conselho Regional de Farmácia do
Rio Grande do Sul (CRF/RS)

Acompanhamento e revisão do projeto gráfico

Carla Penido Serra

Hellen Karoline Maniero

Ilana Socolik

Josélia Cintya Quintão Pena Frade

Leilane Alves Pereira

Maria Isabel Lopes

Diagramação e arte

K&R Artes Gráficas

Kiko Nascimento e Gerson Reis

APRESENTAÇÃO

A azia, de acordo com a segunda edição da Classificação Internacional de Atenção Primária (CIAP 2), no componente “sinais e sintomas”, é classificada no código “Do3” (D: aparelho digestivo; Do3: azia/queimação), que abrange também acidez e pirose. Para queixas semelhantes são atribuídos códigos diferentes como: dores epigástricas (Do2), indigestão (Do7) e doença do esôfago (D84). Dispepsia, contudo, é apresentada como sinônimo de indigestão no código “Do7” (D: aparelho digestivo; Do7: dispepsia/indigestão), que exclui “dor epigástrica”, “azia” e “eructação”. A CIAP 2 foi elaborada pelo Comitê Internacional de Classificação da Organização Mundial de Médicos de Família (*World Organization of National Colleges, Academies and Academic Associations of General Practitioners/Family Physicians – WONCA*), e foi traduzida para o português em parceria entre a Sociedade Brasileira de Medicina de Família e Comunidade (SBMFC) e o Ministério da Saúde (COMITÊ INTERNACIONAL DE CLASSIFICAÇÃO DA ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE ASSOCIAÇÕES NACIONAIS, ACADEMIAS E ASSOCIAÇÕES ACADÊMICAS DE CLÍNICOS GERAIS/MÉDICOS DE FAMÍLIA, 2009).

A **azia** é uma sensação de queimação que ascende da área substernal (abaixo do peito), frequentemente provocando gosto ácido ou amargo na boca (RICHTER, 2003; BLENKINSOPP, A.; PAXTON; BLENKINSOPP, J. H., 2008). Tem como sinônimos os seguintes termos: “pirose”, “sensação de queimação esofágica”, “queimação por ácido no sistema digestivo” (SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA DE FAMÍLIA E COMUNIDADE, 2008). Um dos critérios para identificar a pirose é a ausência de diagnóstico de disfunções esofágicas, por exemplo, de uma de suas causas, a doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) (SEBASTIÁN DOMINGO, 2017).

A azia é um dos três problemas de saúde autolimitados mais frequentes que levam o paciente a procurar por atendimento de um profissional de saúde (PILLAY et al., 2010). A prevalência do sintoma varia de 10% a 48% e, quando considerado combinado à regurgitação ácida, a prevalência varia de 21% a 59% (ALMEIDA et al., 2017).

A **dispepsia** é descrita como um conjunto amplo de sintomas que inclui (KENNEDY; CLYDE, 2008; NUMANS et al., 2014; SEBASTIÁN DOMINGO, 2017):

- > plenitude pós-prandial;
- > saciedade precoce;
- > dor epigástrica;
- > queimação retroesternal;
- > ausência de diagnóstico de alteração de órgãos como causa da dispepsia (p. ex. hérnia de hiato, úlcera péptica).

A dispepsia ocorre em pelo menos 20% da população em geral, mas a maioria das pessoas afetadas não procura atendimento médico. Embora não comprometa a sobrevivência de pacientes, seu tratamento tem elevados custos relacionados aos cuidados de saúde e interfere de forma significativa na qualidade de vida (LONGSTRETH; LACY, 2018).

As queixas explanadas neste guia podem ser consideradas como problemas de saúde autolimitados (COMITÊ INTERNACIONAL DE CLASSIFICAÇÃO DA ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE ASSOCIAÇÕES NACIONAIS, ACADEMIAS E ASSOCIAÇÕES ACADÊMICAS DE CLÍNICOS GERAIS/MÉDICOS DE FAMÍLIA, 2009). É preciso cautela para identificar os sintomas que não estão relacionados à outra afecção clínica prévia como úlcera péptica, DRGE, câncer esofágico e gástrico, gastroparesia, entre outros. Aproximadamente 25% dos pacientes com dispepsia têm uma causa orgânica subjacente. No entanto, os demais pacientes têm dispepsia sem causa subjacente na avaliação (LONGSTRETH; LACY, 2018).

Para o alívio de azia e dispepsia, habitualmente o indivíduo acometido opta pelo autocuidado que nem sempre é feito de modo adequado, e pode estar associado a riscos (BERARDI et al., 2009; LONGSTRETH; LACY, 2018). O autotratamento frequente com antiácidos para o alívio de azia, por pessoas não diagnosticadas de modo prévio com qualquer

transtorno gastrointestinal, foi relacionado ao desenvolvimento de esofagite erosiva (MCRORIE JR.; GIBB; MINER JR., 2014).

A Resolução da Diretoria Colegiada - RDC/Anvisa, nº 98, de 1º de agosto de 2016 (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2016a), menciona na Lista de Medicamentos Isentos de Prescrição (LMIP), sob designação de grupos terapêuticos, um conjunto de classes farmacêuticas, sinais e sintomas, e grupo de produtos de ação gastrointestinal para o alívio da azia como sintoma isolado ou relacionado à dispepsia. Esses medicamentos, cuja venda é isenta de prescrição médica, têm caracterização imprecisa e não são somente *antiácidos*. Ademais, registram-se como restrições os fármacos: metoclopramida, bromoprida, mebeverina e inibidores da bomba de prótons (IBP) (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2016b), que constituem produtos de venda sob prescrição médica.

Nos Estados Unidos, segundo a *Food and Drug Administration* (FDA), há três classes farmacêuticas isentas de prescrição para o tratamento de azia: antiácidos, inibidores da bomba de prótons (IBP) e antagonista dos receptores de histamina tipo 2 [H_2] (ARH2) (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2018). Também em vários países europeus, ranitidina, um ARH2, e omeprazol, um IBP, são considerados isentos de prescrição (BERARDI et al., 2009). Uma relação ampla de disponibilidade de IBP de venda sem prescrição, em diferentes países, é apresentada no estudo de Boardman e Heeley (2015).

Até a conclusão deste guia, os IBP não são isentos de prescrição no Brasil, independentemente da dose ou da indicação, e não fazem parte da LMIP. Embora os ARH2 não tenham restrições na LMIP e também não estejam entre os grupos terapêuticos constantes na lista para o tratamento da azia e dispepsia, essa classe de medicamentos permanece com venda sob prescrição (tem tarja vermelha).

O acolhimento da demanda espontânea, pelo farmacêutico, quanto à azia e dispepsia, contribui para a atenção à saúde, uma vez que reduz o risco de autotratamento inadequado, promove o uso seguro de medicamentos e amplia o acesso do paciente aos cuidados de saúde (KRINSKY et al., 2014).

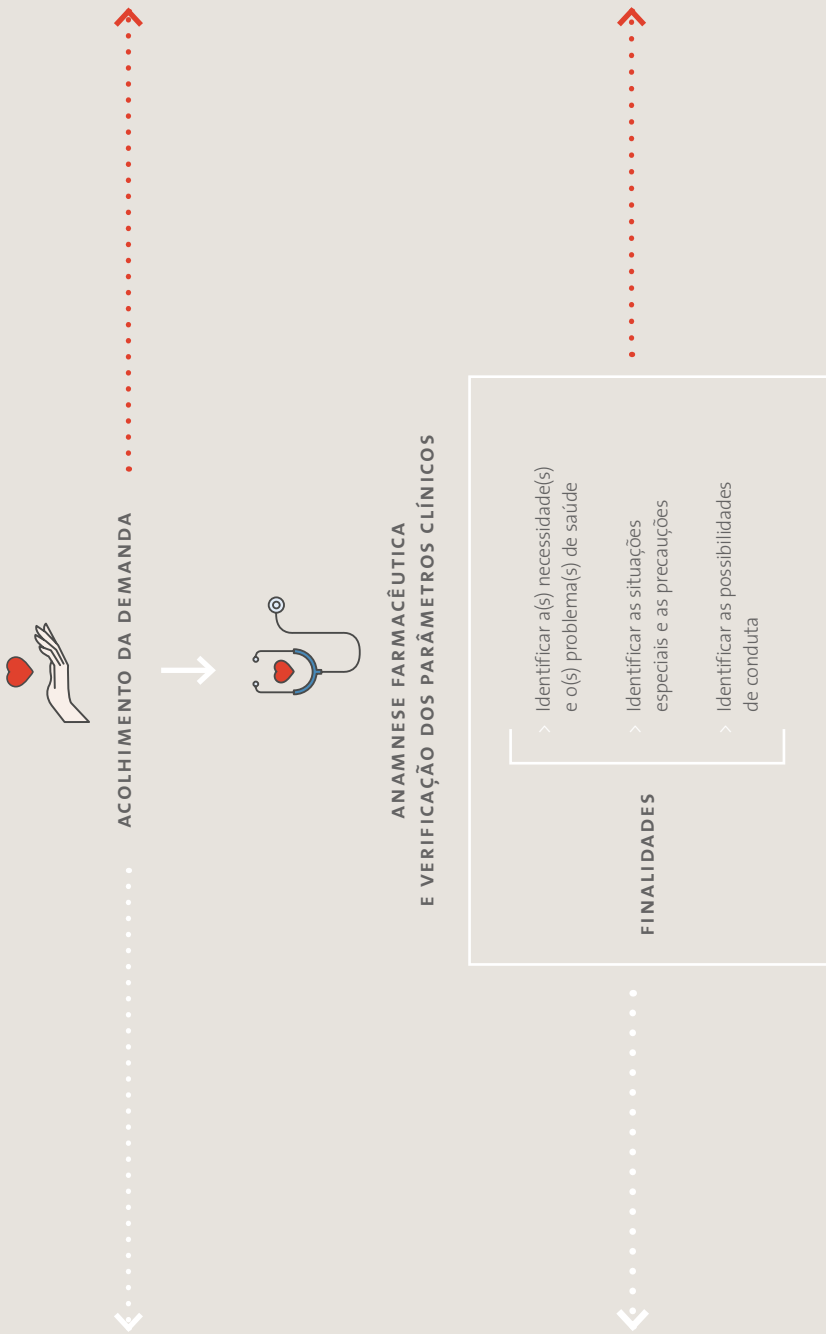
Este guia tem o propósito de apoiar o farmacêutico no manejo de azia e dispepsia, com base nos seguintes conteúdos:

- acolhimento da demanda;
- anamnese farmacêutica e verificação de parâmetros clínicos (referências clínicas), identificação da(s) necessidade(s) e do(s) problemas de saúde, situações especiais e precauções, e alertas para encaminhamento;
- elaboração do plano de cuidado (terapia não farmacológica, terapia farmacológica com medicamentos isentos de prescrição médica e encaminhamento);
- avaliação dos resultados.

As etapas apresentadas na Figura 1 referem-se ao raciocínio clínico empregado na elaboração deste documento. Ainda constituem parte integrante da estrutura deste guia os Apêndices – com informações específicas a respeito de busca, seleção e síntese de evidências*, reações adversas a medicamentos, precedidos de Glossário.

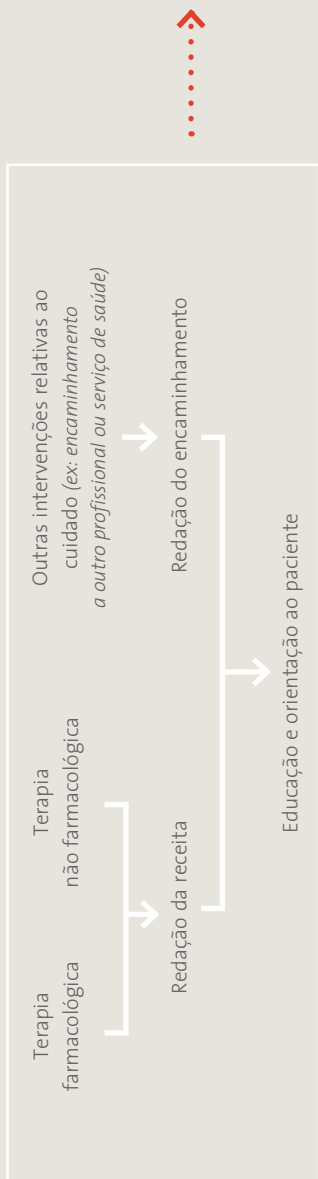
* Usa-se habitualmente medicina (ou saúde) com base em evidências como correspondente à expressão em inglês *evidence based medicine*. Não obstante, no Brasil, já ter-se firmado a expressão *medicina baseada em evidências*, a tradução não está correta; evidência é “qualidade daquilo que é evidente, que é incontestável, que todos veem ou podem ver e verificar” (PRADO E SILVA et al., 1975). Também tem o significado de “certeza manifesta” (ANJOS; FERREIRA, 1999). E de “qualidade ou caráter de evidente, atributo do que não dá margem à dúvida” (HOUAISS; VILLAR, 2011). Em realidade, é necessário com este enfoque da prática médica e de saúde em geral, que emprega métodos epidemiológicos, *provar*, por exemplo, que um tratamento farmacológico é melhor que outro. Portanto, a expressão adequada seria medicina (ou saúde) com base em provas.

FIGURA 1
ETAPAS DO RACIOCÍNIO CLÍNICO





PLANO DE CUIDADO



AVALIAÇÃO DOS RESULTADOS

Remissão da azia/dispepsia

Melhora parcial da azia/dispepsia

Ausência de melhora da azia/dispepsia

Piora da azia/dispepsia



LEGENDA:



Desfecho possível a cada etapa



Registro a cada etapa ou decisão pelo encaminhamento

Fonte: Conselho Federal de Farmácia (2015).

1

MÉTODO DE BUSCA DE EVIDÊNCIA



Para a elaboração deste guia de prática clínica foram considerados os preceitos da saúde com base em evidências, por meio da inclusão, busca sistemática e análise de estudos de elevada qualidade metodológica – primários (ensaios clínicos controlados ao acaso) e secundários (revisões sistemáticas e meta-análises). A estratégia de busca foi aplicada ao *Medline* por meio do *PubMed*. Para tanto, foram utilizados descritores e termos relacionados aos sintomas referidos neste guia, conforme apresentados abaixo:

Tratamento farmacológico

Termos MeSH: *heartburn, dyspepsia, aluminum hydroxide, bismuth, calcium carbonate, magnesium hydroxide, magnesium oxide, antacids*

Termos livres: *pyrosis*

Tratamento não farmacológico

Termos MeSH: *heartburn, dyspepsia, gastroesophageal reflux, acupuncture, body mass index, weight, exercise, physical activity, diet, high fat diet, nsaid, smoking*

Termos livres: *gastro-esophageal reflux, pyrosis, body mass, exercise induced heartburn, exercise induced gastroesophageal reflux, exercise induced reflux, elevation of the bed, body positioning, head-of-bed elevation, posture, bed head elevation, positioning device, body position, meal, nsaid, tobacco*

O detalhe da busca para rastreamento de estudos que tratam a respeito do manejo de azia e/ou dispepsia, o fluxograma contendo o processo de seleção de estudos e a síntese de evidências acerca disso estão descritos nos Apêndices B, C, D e E. Dados adicionais foram obtidos na busca efetuada nas bases de dados *UpToDate*, *Micromedex* e *Natural Medicines*.

As intervenções descritas neste guia foram avaliadas, conforme o grau de recomendação e nível de evidência científica, seguindo o modelo de 2009 do Centro de Medicina Baseada em Evidências da Universidade de Oxford, Inglaterra, Quadro 1 (CENTRE FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE, 2009).

QUADRO 1

Graus de recomendação e níveis de evidência de condutas

GRAU DE RECOMENDAÇÃO	NÍVEL DE EVIDÊNCIA	CARACTERÍSTICAS DO ESTUDO
A	1A	> Revisão sistemática com meta-análise de estudos clínicos (com homogeneidade), controlados e controlados ao acaso
	1B	> Ensaio clínico controlado ao acaso
	1C	> Resultados terapêuticos do tipo “tudo ou nada”
B	2A	> Revisão sistemática (com homogeneidade) ou extrapolações de estudos de nível 1
	2B	> Estudo de coorte (incluindo ensaio clínico controlado ao acaso de menor qualidade) ou extrapolações de estudos de nível 1
	2C	> Observação de resultados terapêuticos, estudos ecológicos ou extrapolações de estudos de nível 1
	3A	> Revisão sistemática de estudos casos-controlé ou extrapolações de estudos de nível 1
	3B	> Estudo caso-controlé ou extrapolações de estudos de nível 1
C	4	> Série de casos (estudos não controlados), estudos pré-clínicos farmacológicos e toxicológicos ou extrapolações de estudos de nível 2 ou 3
D	5	> Opinião desprovida de avaliação crítica, com base em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais, ou estudos inconsistentes/inconclusivos de qualquer nível

Fonte: Adaptado de Centre for Evidence-Based Medicine (2009).

2

ACOLHIMENTO DA DEMANDA



Todo paciente que busca atendimento com o farmacêutico espera ser acolhido e ter o problema dele resolvido. Acolher significa receber bem, dar conforto, escutar e se tornar responsável pelo atendimento da queixa do paciente ou, no mínimo, auxiliá-lo na escolha do melhor itinerário terapêutico (BRASIL, 2013a, 2013b). Nos casos em que o farmacêutico decida intervir nas necessidades e nos problemas de saúde identificados, ele assume a responsabilidade formal e se compromete a selecionar terapias adequadas, no âmbito de atuação dele, fundamentado em princípios éticos, nas melhores evidências disponíveis e na legislação vigente.

Existem situações nas quais a melhor decisão do farmacêutico será o encaminhamento do paciente a outro profissional ou serviço de saúde. Nesses casos, poderá ser indicado o serviço de saúde mais próximo e acessável, ou fazer contato direto com o Serviço de Atendimento Móvel de Urgência (SAMU), segundo a gravidade da situação. Cabe ao farmacêutico interpretar cada caso e decidir pela pertinência ou não do atendimento dele. Para a tomada de decisão, servem como referência as situações que representam alertas para o encaminhamento do paciente, descritas no Capítulo 4 deste guia (Situações de alerta para o encaminhamento).

A finalidade do acolhimento é identificar situações que requerem intervenção do farmacêutico ou indicam necessidade de atendimento do paciente por outro profissional ou serviço de saúde.

3

ANAMNESE FARMACÊUTICA E VERIFICAÇÃO DE PARÂMETROS CLÍNICOS



No processo da anamnese o farmacêutico deve buscar informações que permitam estabelecer se os sintomas estão relacionados a problemas de saúde autolimitados ou a outras – azia e dispepsia – afecções clínicas de maior gravidade, que necessitarão de encaminhamento a outro profissional ou serviço de saúde. A anamnese também deve orientar quanto à seleção da intervenção mais adequada, se não houver encaminhamento.

3.1 IDENTIFICAÇÃO DA(S) NECESSIDADE(S) E DO(S) PROBLEMAS DE SAÚDE

No momento de avaliação do paciente, deve-se ter em mente os seguintes aspectos principais:

- a azia é considerada um transtorno gastrointestinal que acomete a região esofágica, enquanto a dispepsia afeta a região gastroduodenal (DROSSMAN, 2016; MEARIN; REY; BALBOA, 2016; YAMASAKI; FASS, 2017);
- considerar que a dispepsia é um transtorno que pode afetar de modo significativo as atividades diárias do paciente e que difere da azia como sintoma isolado, muitas vezes, somente pela duração (MEARIN; REY; BALBOA, 2016); assim, o farmacêutico deve estar atento à necessidade de encaminhamento ao médico, principalmente nos casos em que a azia for frequente.

3.1.1 Início, frequência e duração dos sintomas



3.1.1.1 Azia

A maioria dos pacientes apresenta azia não complicada, tipicamente leve, não frequente (menos de duas vezes por semana), intermitente ou episódica. O início do sintoma, frequentemente, acontece depois da ingestão de alimentos, durante o exercício físico, na posição de decúbito ou durante a noite (RICHTER, 2003; BERARDI et al., 2009; WORLD GASTROENTEROLOGY ORGANISATION PRACTICE GUIDELINES, 2013).

A **azia pós-prandial** ocorre quase sempre duas horas depois da ingestão de alimentos e pode ficar mais intensa quando o paciente se deita ou se curva, ou ingere alguns alimentos específicos (bebidas alcoólicas, frutas cítricas, alimentos com alto teor de gordura) ou grandes porções de refeições. A **azia noturna** ocorre durante o período em que o paciente está dormindo.

É importante ressaltar que, para ser classificada como **frequente**, a azia precisa ocorrer no mínimo duas vezes por semana (BERARDI et al., 2009; SEBASTIÁN DOMINGO, 2017). A frequência do sintoma pode limitar de modo intenso as atividades de vida diária, a produção no trabalho, o sono e a qualidade de vida (WORLD GASTROENTEROLOGY ORGANISATION PRACTICE GUIDELINES, 2013).

O farmacêutico deve, ao avaliar a queixa de azia, investigar os possíveis fatores associados, a duração, a frequência e a intensidade do sintoma, para a identificação da necessidade de encaminhamento. Os casos em que a azia persiste *por mais de sete dias* podem sugerir uma causa secundária, e os pacientes devem ser encaminhados a outro profissional ou serviço de saúde. Pacientes com queixa por períodos prolongados podem apresentar dano esofágico em razão do refluxo do conteúdo do estômago para o esôfago (BERARDI et al., 2009).

QUADRO 2

Classificação da azia quanto à frequência e duração dos sinais/sintomas

CLASSIFICAÇÃO	FREQUÊNCIA/DURAÇÃO
Intermitente ou episódica	< 2 vezes na semana
Frequente	≥ 2 vezes na semana
Persistente	> 7 dias

Fonte: autoria própria.



3.1.1.2 Dispepsia

A dispepsia é comumente caracterizada de modo impreciso e as definições, muitas vezes, se baseiam nos critérios de Roma (SEBASTIÁN DOMINGO, 2017). Esses critérios têm sido úteis no estabelecimento de padrões para os pacientes serem incluídos em estudos científicos. Entretanto, são menos relevantes na prática clínica, pois há sobreposição considerável na apresentação de sintomas (MOAYYEDI et al., 2017). Dispepsia é considerada sinônimo de indigestão e pode ter início durante ou depois de refeições (WORLD GASTROENTEROLOGY ORGANISATION PRACTICE GUIDELINES, 2013).

Para ser classificada como dispepsia funcional (idiopática ou não ulcerosa), se requer a exclusão de causas orgânicas e de doença de estrutura subjacente. É caracterizada por dor frequente, situada no epigástrio, que afeta de modo significativo as atividades habituais de um paciente (MEARIN; REY; BALBOA, 2016). A suspeita de dispepsia funcional exige encaminhamento ao médico.



Sintomas de azia e/ou dispepsia, por mais de sete dias, no último mês, indicam a necessidade de encaminhamento do paciente ao médico, pois sugerem transtorno de etiologia não autolimitada.

3.1.2 Características e gravidade de sintomas de azia e dispepsia

3.1.2.1 Azia

São indícios de maior gravidade a pirose de instalação recente, depois de 50–55 anos, e/ou associada à disfagia (deglutição difícil), odinofagia (dor ao deglutir), sintomas brônquicos recorrentes (ex.: pneumonia por aspiração), rouquidão, tosse recorrente, sangramento gastrointestinal, prova de anemia ferropênica, emagrecimento progressivo não intencional, linfadenopatia e história familiar positiva para adenocarcinoma esofágico (WORLD GASTROENTEROLOGY ORGANISATION PRACTICE GUIDELINES, 2013). O farmacêutico deverá encaminhar o paciente ao médico em caso de informação de qualquer desses sinais/sintomas.

3.1.2.2 Dispepsia

Fatores relacionados à dispepsia como idade acima de 50 anos, emagrecimento não intencional, vômitos persistentes, disfagia, anemia, hematêmese, massa abdominal palpável, história familiar positiva para câncer gastrointestinal e cirurgia gástrica prévia sugerem transtorno de etiologia não autolimitada (BRASIL, 2013b). A irradiação de dor para as costas ou a história pessoal ou familiar de pancreatite podem ser indicações de pancreatite crônica subjacente. Já a ocorrência de dor epigástrica intensa ou dor abdominal no quadrante superior direito, com duração de pelo menos 30 minutos, é sugestiva de colelitíase sintomática (LONGSTRETH; LACY, 2018). O farmacêutico deverá encaminhar o paciente ao médico em caso de informação de qualquer desses sinais/sintomas.

A dispepsia associada frequentemente a sinais/sintomas de DRGE (Quadro 4) pode ser indicação de úlcera péptica e, às vezes, de câncer gástrico (WORLD GASTROENTEROLOGY ORGANISATION PRACTICE GUIDELINES, 2013). Assim, a observação de tais sinais/sintomas também exigem encaminhamento ao médico.



Sinais/sintomas relacionados à azia e dispepsia, persistentes, que limitam as atividades de vida diárias, incluindo a ingestão de alimentos, sugerem transtorno de etiologia não autolimitada, e por isso os pacientes devem ser encaminhados a outro profissional ou serviço de saúde.

3.1.3 Fatores que precipitam ou agravam os sintomas

3.1.3.1 Hábitos alimentícios e de vida

Os sintomas de azia e dispepsia podem ser provocados ou agravados por substâncias e/ou alimentos específicos, conforme descrito no Quadro 3 (NANDURKAR et al., 2004; WORLD GASTROENTEROLOGY ORGANISATION PRACTICE GUIDELINES, 2013). As células secretoras de ácido no estômago são sensíveis a alguns alimentos (DEL VALLE; CHEY; SCBEIMAN, 2003; BERARDI; WELAGE, 2008), que podem desregular a secreção ou promover o refluxo ácido e levar ao desenvolvimento de algumas afecções (CARVALHO et al., 2010).

QUADRO 3

Substâncias e alimentos que podem precipitar ou agravar os sintomas azia e dispepsia

ABÓBORA	PEIXES OLEOSOS (EX.: SALMÃO, SARDINHA)
ÁLCOOL	PEPINO
ALIMENTOS GORDUROSOS	PICLES
ALIMENTOS INDUSTRIALIZADOS	PIMENTA
BEBIDAS CARBONATADAS (EX.: REFRIGERANTES)	PIMENTÃO
CAFÉ (OU OUTRAS BEBIDAS COM CAFEÍNA)	PRODUTOS DERIVADOS DO TRIGO
CEBOLA	QUEIJO
CHOCOLATE	RABANETE
FRITURA	SUCO DE FRUTAS ÁCIDAS (EX.: ABACAXI, ACEROLA, AMEIXA, AMORA, CAJU, LARANJA, LIMÃO, MORANGO, PÊSSEGO, TANGERINA, UVA)
FRUTAS VERDES (EX.: BANANAS VERDES)	TABACO
LEITE	VINAGRE
MELANCIA	

Fonte: Adaptado de Duncanson et al. (2018) e Nutrition Support Dietitians (2018).

Durante a anamnese, é preciso identificar os possíveis alimentos ou substâncias que desencadeiam os sintomas de refluxo ácido (WORLD GASTROENTEROLOGY ORGANISATION PRACTICE GUIDELINES, 2013). Caso seja necessário um aconselhamento detalhado ou se o paciente estiver seguindo uma dieta especial, em que é difícil fazer mudanças, ele deverá ser encaminhado para a orientação de um nutricionista (NUTRITION SUPPORT DIETITIANS, 2018).

Pessoas que habitualmente optam por refeições volumosas, com excesso de carboidratos ou lipídios, têm possibilidade de manifestar azia, pois há aumento da pressão intragástrica e o esfíncter esofágico pode não conseguir impedir o refluxo ácido (BLENKINSOPP, A.; PAXTON; BLENKINSOPP, J. H., 2008; PILICHIEWICZ et al., 2009).

Sabe-se também que o hábito de fazer três refeições regulares é mais prevalente em indivíduos que não apresentam dispepsia e/ou azia do que naqueles acometidos por esses sintomas. Pacientes que pulam refeições e/ou comem tarde da noite são mais propensos a ter azia (JIANG et al., 2014). Assim, os pacientes deverão ser orientados a fracionar os alimentos em refeições menores e mais frequentes, ao longo do dia. A ocorrência e a gravidade de sintomas estão relacionadas diretamente com a quantidade ingerida e, particularmente, com a quantidade de gordura na dieta (WORLD GASTROENTEROLOGY ORGANISATION PRACTICE GUIDELINES, 2013; FEINLE-BISSET, 2016).

3.1.3.2 *Atividade física e alterações fisiológicas*

A regurgitação ácida pode ocorrer durante exercícios físicos pelo aumento da pressão abdominal e redução da vedação do esfíncter gastroesofágico (Apêndice C). O aumento repentino da pressão intra-abdominal, como num esforço de agachamento, parece explicar o aparecimento da azia (RICHTER, 2003; BERARDI et al., 2009).

3.1.3.3 *Estresse*

Os estressores psicossociais têm sido associados à exacerbação de sintomas em vários distúrbios de função do trato gastrointestinal, entre eles, a azia (NALIBOFF et al., 2004). Geralmente o estresse não é o único fator desencadeante e pode aparecer associado à exposição a substâncias desencadeadoras, como alimentos gordurosos, álcool e tabaco. Cerca de 1/3 dos pacientes que apresentam azia atribui o sintoma ao estresse, e a ansiedade é a queixa mais frequente (BOLIN et al., 2000).

3.1.4 Possíveis sinais e sintomas associados

Os pacientes podem apresentar azia de modo isolado ou associado a distúrbios de acidez gástrica (RICHTER, 2003). Regurgitação ácida e hipersalivação também são sintomas comuns. A heterogeneidade da dispepsia é bem conhecida e pode incluir uma combinação com variedade de sinais/sintomas mais específicos, como: eructação, distensão abdominal, náusea, saciedade precoce (BERARDI et al., 2009; WORLD GASTROENTEROLOGY ORGANISATION PRACTICE GUIDELINES, 2013; LONGSTRETH; LACY, 2018).



Refluxo ácido *versus* Doença do Refluxo Gastroesofágico

O *refluxo gastroesofágico* ou *refluxo ácido* ocorre quando o conteúdo do estômago volta para o esôfago e/ou para a boca. A maioria dos episódios é breve, sem complicações, acontece logo depois das refeições ou quando se está deitado, e pode ser acompanhada de sintomas como a azia e um sabor desagradável na boca.

O refluxo ácido torna-se a *doença do refluxo gastroesofágico* (DRGE) quando os sintomas são frequentes ou quando há lesão no esôfago. Além da azia, os sinais/sintomas podem incluir regurgitação, vômitos e deglutição difícil ou dor ao engolir. Pessoas que têm azia pelo menos duas a três vezes por semana e de modo recorrente podem ter DRGE. A Organização Mundial de Gastroenterologia, por meio do documento *Global Perspective on Gastroesophageal Reflux Disease*, reforça que no início da DRGE, afecção não autolimitada, o paciente pode procurar o atendimento farmacêutico. Apesar disso, neste guia recomenda-se que o paciente com sinais/sintomas sugestivos de DRGE deve ser encaminhado para avaliação médica (Quadro 6), pois também o tratamento depende de medicamentos sob prescrição médica.

Fonte: Adaptado de Berardi et al. (2009), World Gastroenterology Organisation Practice Guidelines (2013) e Kahrilas (2018).

No Quadro 4, estão descritos sinais e sintomas típicos e atípicos das afecções clínicas mais comuns que podem vir acompanhadas de azia/dispepsia (BERARDI et al., 2009). Não é objeto deste guia o manejo de sinais/sintomas associados a essas afecções. Contudo, é imperativa a identificação do paciente ao médico (DIPIRO; TALBERT; YEE, 2011; KRINSKY et al., 2014).

QUADRO 4

Afeções clínicas que podem vir acompanhadas de azia/dispepsia

AFECÇÃO CLÍNICA	SINAIS E SINTOMAS ADICIONAIS	
	MANIFESTAÇÕES ESOFÁGICAS	MANIFESTAÇÕES EXTRAESOFÁGICAS
Câncer esofágico ¹	Disfagia, dor no peito não cardíaca (pressão ou queimação), indigestão.	Perda de peso involuntária, tosse ou rouquidão.
Câncer gástrico	Disfagia.	Perda de peso involuntária, anorexia, náuseas, hematêmese, dor abdominal, saciedade precoce.
Doença do refluxo gastroesofágico (DRGE)	Regurgitação ácida (gosto ácido/amargo na boca), dor no peito não cardíaca.	Hipersalivação, transtorno ao engolir, agravamento de asma, laringite, rouquidão, tosse, erosões dentárias, apneia do sono, sensação de obstrução da garganta, infecções recorrentes (exemplo: pneumonia, sinusite crônica).
Esôfago de Barret	Disfagia, dor no peito não cardíaca (menos comum).	-
Gastroparesia	Regurgitação ácida.	Náusea, vômito, saciedade precoce, inchaço e/ou dor abdominal superior, perda de peso involuntária.
Hérnia de hiato	Regurgitação de alimentos ou líquidos na boca, refluxo ácido, disfagia, dor torácica não cardíaca, dor abdominal.	Falta de ar, sinais de sangramento gastrointestinal (hematêmese, fezes enegrecidas).
Úlcera péptica	Queimação e dor epigástrica, eventual durante o dia e frequente à noite.	Náusea ou vômito, hematêmese, sangue escuro nas fezes ou fezes enegrecidas, perda de peso involuntária, mudanças no apetite.

Fonte: Adaptado de Berardi et al. (2009), Moraes-Filho et al. (2010), Prefeitura Municipal de São Bernardo do Campo (2014), Camilleri (2018) e Mayo Clinic (2018).

¹ O câncer esofágico precoce tipicamente não apresenta sinais ou sintomas.



Sintoma de azia associado à dor epigástrica intensa e/ou vômitos persistentes, frequente regurgitação ácida, tosse seca, perda de peso involuntária e sinais de sangramento gastrointestinal indica a necessidade de encaminhamento ao médico, pois sugere transtorno de etiologia não autolimitada.

3.2 IDENTIFICAÇÃO DE SITUAÇÕES ESPECIAIS E PRECAUÇÕES

Os aspectos apresentados a seguir (populações especiais, situações especiais que exigem restrições de tratamento, tratamentos prévios ou concomitantes ao episódio atual, além de preferências de tratamento e experiências do paciente) devem ser considerados, pois podem interferir tanto na história natural e no prognóstico da queixa apresentada pelo paciente, quanto na seleção das terapias não farmacológica e farmacológica. Tais fatores devem ser investigados com atenção pelo farmacêutico durante a anamnese.

3.2.1 Populações especiais



Crianças

As crianças passam por mudanças significativas no trato gastrointestinal, nos primeiros dias e meses de vida. As alterações ocorrem na acidez gástrica, na motilidade gastrointestinal, na função biliar e na microbiota normal. O pH gástrico no momento do nascimento é neutro, e acredita-se que nas primeiras 24 a 48 horas de vida se aproxima de valores de um indivíduo adulto, cerca de 3 (JONES; ROSPOND, 2003). Depois de 3 a 10 dias, há novo aumento até ficar neutro; e aos dois anos de idade tem valores ácidos comparáveis aos de adultos (BATCHELOR; MARRIOTT, 2015). Apesar de todas essas mudanças ocorridas, a azia é afecção pouco comum na infância, afetando majoritariamente adultos jovens (BLENKINSOPP, A.; PAXTON; BLENKINSOPP, J. H., 2008).

No entanto, considerando que a azia é informada, frequentemente, como dor ou pirose na parte superior do peito, crianças que não falam, ou não conseguem explicar exatamente os sintomas, podem apresentar comportamentos como bater no peito quando sentem azia, chorar intensamente no período pós-prandial, despertar do sono e apresentar piora quando deita, com duração de minutos a horas (WINTER, 2018).

Nessa população, é difícil distinguir a DRGE da azia e da dispepsia, por se manifestar de forma atípica. No entanto, a recorrência de pneumonia, otite ou tonsilite, asma brônquica, obstrução nasal crônica e tosse crônica é indicação que pode ter relação com a doença (MEGALE et al., 2006).

Também é difícil identificar a maioria dos sinais/sintomas relacionados à dispepsia em crianças. Além disso, a dispepsia funcional, afecção não autolimitada, é comum na infância e pode causar dano expressivo na qualidade de vida. Adicionalmente, pode não ser fácil distinguir da dispepsia algumas doenças como infecções parasitárias, doenças hepatobiliares, pancreatite, doença celíaca, intolerância à lactose, DRGE e gastrite (TURCO et al., 2016; ROMANO et al., 2016).

Considerando a complexidade de aspectos envolvidos e que o uso de antiácidos não é recomendado para lactentes ou crianças de até 12 anos de idade (TRUVEN HEALTH ANALYTICS, 2018a), quando houver relato ou suspeita de azia ou dispepsia, esses pacientes devem ser encaminhados ao médico (BLENKINSOPP, A.; PAXTON; BLENKINSOPP, J. H., 2008).



Crianças menores de 12 anos, com queixa ou suspeita de azia e/ou dispepsia, devem ser encaminhadas ao médico.



Grávidas

A dispepsia ou indigestão, bem como a azia e a regurgitação ácida, são comuns na gravidez. Podem ser causadas por alterações hormonais e pelo crescimento do feto, que provoca uma pressão no estômago e afeta o esfíncter responsável por manter os alimentos no estômago, permitindo o ácido estomacal refluir até a garganta (BERARDI et al., 2009; NHS, 2017).

Entre 30% e 80% das mulheres sofrem de dispepsia em algum período da gravidez, com sintomas iniciando em qualquer fase da gestação (NICE, 2017).

Estima-se que a frequência de azia, na gravidez, é de 17% a 80% em todo o mundo. Apesar de poder ocorrer em qualquer momento, a maioria das mulheres começa a apresentar esse sintoma no final do primeiro ou no segundo trimestre da gravidez, e esses se tornam mais frequentes nos últimos meses (PHUPONG; HANPRASERTPONG, 2015). À medida que a gravidez avança, há tendência de piora e frequência desse sintoma, que também podem ser desencadeados ou agravados por estresse emocional (BLENKINSOPP, A.; PAXTON; BLENKINSOPP, J. H., 2008; GILL; MALTEPE; KOREN, 2009). Outros fatores de risco associados incluem azia antecedente à gravidez e multiparidade. O índice de massa corporal acima do normal antes da gravidez e o ganho de peso durante não parecem ser fatores preditores de azia (RICHTER, 2005).

Os sinais/sintomas podem ser frequentes e angustiantes, mas complicações graves são raras. Durante a gravidez, o uso de medicamentos deve ser criterioso e a mesma conduta é necessária em relação àqueles utilizados para o alívio da azia, em razão de riscos para o feto. Portanto, entre as intervenções que podem ser sugeridas, as mais adequadas são não-farmacológicas; elas estão apresentadas no Quadro 7 (PHUPONG; HANPRASERTPONG, 2015; VAZQUEZ, 2015). As diretrizes de cuidados pré-natais do *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) recomendam que os

antiácidos devem ser usados por grávidas quando não há melhora de sinais/sintomas, após mudanças nos hábitos de vida e na dieta (VAZQUEZ, 2015).



Idosos

Pacientes acima de 60 anos com azia ou sinais/sintomas dispépticos, de aparecimento recente ou recorrente, ou ainda associados a manifestações de alerta (ex. sangramento, anemia, saciedade precoce, inexplicável perda de peso involuntária, disfagia progressiva, odinofagia) devem ser encaminhados ao médico rapidamente para avaliação endoscópica (SOLOMON; REYNOLDS, 2012; WORLD GASTROENTEROLOGY ORGANISATION PRACTICE GUIDELINES, 2013). A recomendação, baseada em dados de prevalência, é justificada por causa do risco de malignidades nesse grupo etário (TALLEY; VAKIL, 2005; FELD; CIFU, 2018).

Os fatores relacionados à idade que podem predispor os idosos ao surgimento de azia e/ou dispepsia são (ELDERLY HEALTH SERVICE, 2018):

- diminuição da produção de saliva, suco gástrico, bile e enzimas, o que pode comprometer a eficiência da digestão;
- problemas de mastigação: prótese mal ajustada, cárie dentária ou perda dentária que levam à mastigação inadequada;
- modo de vida pouco sadio: excesso de refeições, refeições irregulares, fumo e álcool;
- uso de múltiplos medicamentos: alguns fármacos podem causar azia/dispepsia (Quadro 5).

Os antiácidos estão entre os medicamentos mais utilizados por idosos de diferentes regiões brasileiras e, muitas vezes, o uso é feito de modo irracional (MOSEGUI et al., 1999; SILVA et al., 2012; NEVES et al., 2013; SANTOS et al., 2013). Uma vez que a polifarmácia em geral é frequente nas pessoas com mais de 60 anos, essa situação requer especial atenção, pois, ao modificar o pH gástrico,

os antiácidos podem interferir na farmacocinética dos demais medicamentos, sobretudo na fase de absorção (AMERICAN GERIATRICS SOCIETY, 2015). Quando houver indicação de uso concomitante de antiácido e outros medicamentos, ele deverá ser utilizado conforme cuidados específicos relacionados ao horário de administração (Quadro 9).

Outro dado de alerta é que os IBP são usados de modo abusivo particularmente nos idosos, que representam mais de 50% dos pacientes que fazem uso regular desses medicamentos. Além disso, 40% a 60% deles não apresentam indicação para uso prolongado, sendo, portanto, inapropriado (MAES; FIXEN; LINNEBUR, 2017; MORAES, 2018). O farmacêutico deve estar atento a essas situações e, caso seja necessário, encaminhar o paciente ao médico.



Idosos que apresentem azia de aparecimento recente ou recorrente, ou ainda associada a manifestações de alerta, devem ser encaminhados ao médico rapidamente para avaliação endoscópica.

3.2.2 Situações especiais que exigem restrições ao tratamento

A azia e a dispepsia, quando são afecções autolimitadas, não contribuem para a exacerbação de outras doenças com alta prevalência, como hipertensão arterial sistêmica, *diabetes mellitus* e dislipidemias. Contudo, cautela na administração de antiácidos é necessária na vigência de doença renal crônica ou aguda (TRAN; LOWRY; EL-SERAG, 2007; BLENKINSOPP, A.; PAXTON; BLENKINSOPP, J. H., 2008; KRINSKY et al., 2014; TRUVEN HEALTH ANALYTICS, 2018b).

Doença Renal

Pacientes que têm insuficiência renal aguda e/ou doença renal crônica, com problemas de depuração, apresentam altos teores séricos de magnésio. O uso de antiácidos à base de magnésio pode

agravar o quadro, ao elevar as concentrações plasmáticas de íons ativos, causando intoxicações (ex. hipermagnesemia e intoxicação por alumínio). Além disso, o uso de antiácidos pode exacerbar doenças preexistentes que tenham relação com determinados minerais (ex. doenças neuromusculares, nefrolitíase, hipoparati-reoidismo) (COSTA; VIEIRA-NETO; MOYSÉS-NETO, 2003; VAKIL, 2018).



Recomenda-se o encaminhamento a outro profissional ou serviço de saúde, no caso de pacientes com insuficiência renal aguda e/ou na vigência de doença renal crônica, e que tenham queixa de azia ou dispepsia.

3.2.3 Tratamentos prévios ou concomitantes ao episódio atual

Na anamnese farmacêutica faz-se necessário avaliar a história de uso prévio de algum medicamento para o tratamento de azia e/ou dispepsia, principalmente nos casos em que houve falha terapêutica ou reações adversas (HUNT et al., 2014). Essa análise pode dar informações quanto às preferências do paciente, eventuais erros de administração de antiácidos e a recorrência de sinais/sintomas, o que auxilia na definição do plano de cuidado. Além disso, o tratamento prévio pode mascarar sinais e sintomas importantes para a definição do plano de cuidado.

Adicionalmente alguns medicamentos podem causar azia e/ou sinais/sintomas dispépticos. O Quadro 5 foi elaborado, tomando-se como fonte de informação o *Micromedex*[®] (TRUVEN HEALTH ANALYTICS, 2018b). Os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) tradicionais estão entre os que mais se relacionam à queixa de azia (TALLEY; VAKIL, 2005; BLENKINSOPP, A.; PAXTON; BLENKINSOPP, J. H., 2008; BERARDI et al., 2009).

QUADRO 5

Medicamentos disponíveis no Brasil que podem causar azia e/ou dispepsia

ABATACEPTE	DESLORATADINA
ÁCIDO ACETILSALICÍLICO	ESOMEPRAZOL SÓDICO
ÁCIDO MEFENÂMICO	FLUOXETINA
ÁCIDO VALPROICO	FLURBIPROFENO
ALENDRONATO DE SÓDIO/ COLECALCIFEROL (VITAMINA D3)	FLUTICASONA/SALMETEROL
ALISQUIRENO	FLUVASTATINA SÓDICA
AMOXICILINA/ CLAVULANATO DE POTÁSSIO	GABAPENTINA
ANFOTERICINA B	GLIBENCLAMIDA
ATORVASTATINA	HALOPERIDOL
AZITROMICINA	HEMITARTARATO DE RIVASTIGMINA
BISOPROLOL	IBUPROFENO
BROMOCRIPTINA	INDOMETACINA
BUDESONIDA	IPRATRÓPIO
CANDESARTANA CILEXETILA/ HIDROCLOROTIAZIDA	IRBESARTANA
CARBIDOPA/ LEVODOPA	ITRACONAZOL
CEFALEXINA	LEVOFLOXACINO
CELECOXIBE	LIRAGLUTIDA
CETOPROFENO	LOPERAMIDA
CILOSTAZOL	MELOXICAM

continua na próxima página >>

CIPROFIBRATO	METOTREXATO
CIPROFLOXACINO	NAPROXENO
CITALOPRAN	NAPROXENO SÓDICO
CITRATO DE SILDENAFILA	NITROFURANTOÍNA
CLARITROMICINA	OLANZAPINA
CLOMIPRAMINA	ÔMEGA 3
CLOPIDOGREL	OXICODONA
CLORIDRATO DE ANAGRELIDA	OXALATO DE ESCITALOPRAM
CLORIDRATO DE CICLOBENZAPRINA	PIROXICAM
CLORIDRATO DE DOXICICLINA	QUETIAPINA
CLORIDRATO DE METFORMINA	RISPERIDONA
CLORIDRATO DE PSEUDOFEDRINA/ CLORIDRATO DE FEXOFENADINA	SERTRALINA
CLORIDRATO DE SELEGILINA	SIBUTRAMINA
CLORIDRATO DE TICLOPIDINA	TALIDOMIDA
CLORIDRATO DE TRAMADOL	TOPIRAMATO
CLOZAPINA	VERAPAMIL
DICLOFENACO DE POTÁSSIO	ZOLPIDEM

Fonte: Adaptado de Truven Health Analytics (2018a).

A utilização de medicamentos deve ser investigada como parte de criteriosa anamnese farmacêutica, tendo em vista a possibilidade de interações que poderão determinar a escolha do tratamento farmacológico (Quadro 9), como mencionado no item 5.2.3.

Sabe-se que os antiácidos controlam a azia episódica ou relacionada à dispepsia, pois têm um efeito rápido. Contudo, por apresentarem uma meia-vida curta, essa classe pode não ser a melhor opção para o tratamento da queimação frequente (ALZUBAIDI; GABBARD, 2015). Uma vez que a azia é sintoma comum de algumas doenças, um possível indicador para o encaminhamento ao médico é a falha no tratamento ou uma resposta parcial à terapia. Essas situações podem ser comumente identificadas na consulta farmacêutica e exigem que o paciente seja encaminhado. Além disso, o farmacêutico tem a possibilidade de orientar o paciente quanto ao uso adequado de medicamentos, o que contribui para o sucesso da terapia (WORLD GASTROENTEROLOGY ORGANISATION PRACTICE GUIDELINES, 2013).



Durante a anamnese, é importante o farmacêutico buscar informações sobre o uso prévio frequente e/ou prolongado de medicamentos para o tratamento da azia e dispepsia. Em caso afirmativo, o paciente deverá ser encaminhado ao médico para avaliação diagnóstica.

3.2.3.1 *Uso prolongado de inibidores de bomba de prótons*

As indicações para uso a longo prazo de IBP estão restritas a pacientes com risco elevado por uso de corticosteroides orais ou uso prolongado de AINEs, que estariam propensos a sangramento gastrointestinal, esofagite erosiva grave, esôfago de Barrett, afecções hipersecretórias ou necessidade comprovada de tratamento de manutenção (MORAES, 2018; TRUVEN HEALTH ANALYTICS, 2018b; AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2007). Em outras situações, o uso de IBP a longo prazo tem sido amplamente desaconselhado, tendo em vista a ocorrência de preocupações relacionadas à segurança do tratamento.

As reações adversas a esses medicamentos, decorrentes de uso prolongado, incluem: redução na absorção de vitaminas e minerais, como magnésio (CHEUNG PASITPORN et al., 2015; HANSEN; BRUSERUD, 2016), cálcio (RECKER, 1985; TUUKKANEN; VÄÄNÄNEN, 1986; MIZUNASHI et al., 1993), cobalamina (vitamina B₁₂) (MARCUARD; ALBERNAZ; KHAZANIE, 1994; LAM et al., 2013) e ferro (MCCOLL, 2009), com risco associado de distúrbios eletrolíticos, osteopenia e anemia; risco aumentado de nefrite intersticial (GEEVASINGA et al., 2006; RA; TOBE, 2004; SAMPATHKUMAR et al., 2013; MURIITHI et al., 2014), lesão renal (XIE et al., 2017), demência (HAENISCH et al., 2015; BATCHELOR et al., 2017; GOLDSTEIN et al., 2017; LOCHHEAD et al., 2017), pneumonia (LAHEIJ et al., 2004; GULMEZ et al., 2007; SARKAR; HENNESSY; YANG, 2008; MYLES, et al., 2009; EOM et al., 2011; JENA; SUN; GOLDMAN, 2013), gastrite atrófica, infecção gastrointestinal por *Clostridium difficile* (LEONARD; MARSHALL; MOAYYEDI, 2007; KWOK et al., 2012) e câncer gástrico (CHEUNG et al., 2017; BRUSSELAERS et al., 2017).

Outra questão que merece ser mencionada é o possível efeito dos IBP na mortalidade global. Um estudo de coorte, que avaliou 275.977 novos usuários de IBP e 73.335 novos usuários de ARH2, demonstrou um aumento significativo da mortalidade no grupo exposto aos IBP, ao longo de um período de acompanhamento médio de 5,7 anos (4,5 contra 3,3, a cada 100 pessoas-ano). Nesse estudo, com o ajuste para possíveis fatores de confusão, o uso de IBP relacionou-se ao aumento da mortalidade por todas as causas em comparação com o uso de ARH2, com um índice de risco de 1,25. O risco de morte aumentou com a maior duração do tratamento. Limitações do estudo incluíram a impossibilidade de ser generalizado, uma vez que a coorte recrutada consistiu principalmente de homens brancos idosos e houve falta de dados sobre a causa da mortalidade, o que infere a necessidade de novos estudos, com aplicação de método adequado para confirmar esses achados (XIE et al., 2017). Até o momento, a base subjacente para esse risco de mortalidade aumentada, associada ao uso de IBP, não está conhecida.

Desprescrição de IBP

Os IBP devem ser utilizados na menor dose e pelo menor tempo possível, de acordo com a afecção a ser tratada. As comprovações para várias indicações (p. ex. DRGE, úlcera péptica) somente sustentam o uso a curto prazo (de 2 a 12 semanas) (BOGHOSSIAN et al., 2017).

Pacientes em uso de IBP, em dose elevada (p. ex. omeprazol 40 mg, diariamente, ou 20 mg duas vezes ao dia) devem ser orientados quanto à importância de redução progressiva da dose, a fim de evitar hipersecreção de rebote (WOLFE; SACHS, 2000). Recomendam-se as seguintes estratégias para a diminuição de doses (INADOMI et al., 2001; BJORNSSON et al., 2006; ALZPURUA-IMAZ et al., 2016):

- reduzir 50% da dose durante uma a duas semanas, e suspender depois de uma semana de manutenção, na dose mais baixa de IBP;
- aumentar o intervalo entre as doses para a cada 2-3 dias;
- interromper o uso de IBP e utilizá-lo sob demanda se reaparecerem os sinais/sintomas (diariamente, até a sua resolução).

É recomendável fornecer ao paciente uma informação verbal e escrita quanto à sua doença, com recomendações a respeito de modos de vida e opções terapêuticas. Pode-se usar antiácidos e alginatos, ou sob prescrição médica ARH2, como ranitidina, durante a retirada dos IBP (ALZPURUA-IMAZ et al., 2016).

O farmacêutico deve estar atento a pacientes que tenham completado um curso mínimo de quatro semanas do uso de IBP para sintomas gastrointestinais superiores (FARREL et al., 2017). Situações de autotratamento devem ser manejadas com o aconselhamento da interrupção progressiva e/ou encaminhamento ao médico. Já os casos de uso orientado por prescrição, por tempo superior ao recomendado, devem ser avaliados cautelosamente e, se pertinente, encaminhados ao médico para reavaliação terapêutica (REEVE, 2015).



O farmacêutico deve estar atento a pacientes que utilizam IBP por período superior a quatro semanas. Situações de autotratamento devem ser manejadas com o aconselhamento da interrupção progressiva e/ou encaminhamento ao médico. Já os casos de prescrição por tempo acima do recomendado para uma afecção, se pertinente, devem ser encaminhados ao médico para reavaliação terapêutica.

3.2.4 Preferências e experiências do paciente

Para a definição da conduta relacionada à azia e dispepsia, é indispensável que o farmacêutico considere as preferências do paciente e a experiência prévia dele com tratamentos, produtos ou formas farmacêuticas específicas e acessíveis, levando em consideração fatores éticos e legais da provisão do cuidado em saúde. Em relação ao uso de antiácidos, devem-se avaliar vantagens e desvantagens de cada um, observando a eficácia e a segurança, por causa de efeitos adversos comuns relacionados ao trato gastrointestinal.

4

SITUAÇÕES DE ALERTA PARA O ENCAMINHAMENTO



No Quadro 6 estão listadas as situações que requerem o encaminhamento ao médico para diagnóstico e/ou conduta específica (COSTA; VIEIRA-NETO; MOYSÉS NETO, 2003; BLENKINSOPP, A.; PAXTON; BLENKINSOPP, J. H., 2008; KENNEDY; CLYDE, 2008; WORLD GASTROENTEROLOGY ORGANISATION PRACTICE GUIDELINES, 2013; HUNT et al., 2014; KRINSKY et al., 2014; VAKIL, 2018; KAHRILAS, 2018; LONGSTRETH; LACY, 2018; WINTER, 2018). Em geral, o farmacêutico deverá encaminhar qualquer paciente que apresentar sinais/sintomas frequentes, intensos ou recorrentes. Também devem ser encaminhados casos de azia e dispepsia não aliviadas com antiácidos por um período de sete dias, quando existir suspeita de azia não autolimitada, ou sempre que houver dúvida na identificação da necessidade de saúde do paciente (KRINSKY et al., 2014).

5

PLANO DE CUIDADO



O plano de cuidado do paciente requer a seleção de condutas para promover a resolução ou o alívio dos sinais/sintomas, propiciando o seu bem-estar, a manutenção das atividades diárias e a prevenção de complicações. O plano contém ações partilhadas entre o farmacêutico e o paciente com base nas melhores evidências disponíveis e alinhadas com os demais membros da equipe de saúde envolvida no cuidado.

No atendimento da demanda por motivo de azia e dispepsia, são possíveis as seguintes condutas (CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2013a, 2016):

- > encaminhamento a outro profissional ou serviço de saúde;
- > terapia não farmacológica;
- > terapia farmacológica;
- > educação e orientação ao paciente.

Nas situações em que há suspeita de doença subjacente não auto-limitada e/ou grave (ver os sinais de alerta, no Capítulo 4), a melhor conduta é o encaminhamento do paciente ao médico.

5.1 TERAPIA NÃO FARMACOLÓGICA

Os sinais/sintomas, em grande parte dos casos, costumam ser benignos, autolimitados e não relacionados a uma causa orgânica conhecida (KOCH; STERN, 1996; MALAGELADA, 1996; BYTZER; TALLEY, 2001). Podem ser aliviados e/ou prevenidos com a utilização de terapias não farmacológicas, que são recursos disponíveis como conduta adjuvante ou opção ao tratamento farmacológico. As finalidades principais da terapia não farmacológica são (DIPIRO; TALBERT; YEE, 2011; KRINSKY et al., 2014):

- reduzir o desconforto provocado pela azia e dispepsia;
- prevenir complicações;
- evitar a utilização desnecessária de medicamentos.

Tais terapias incluem ações que aumentem a pressão no esfíncter esofágico inferior, diminuam a pressão intragástrica e auxiliem o movimento do conteúdo gástrico (BERARDI et al., 2009; BLENKINSOPP, A.; PAXTON; BLENKINSOPP, J. H., 2008). Uma avaliação da história clínica, completa e detalhada, ajuda na identificação de influências que contribuem para o início ou a piora de sinais/sintomas. Recomendações não farmacológicas devem ser adaptadas individualmente, com base no modo de vida do paciente.

Modificações na dieta e no modo de vida podem ser recomendadas a todos os pacientes com azia e dispepsia, visto sua potência adjuvante à terapia farmacológica. Em pacientes com sobrepeso ou obesidade, a perda de peso representa uma possibilidade para a diminuição de sinais/sintomas (HOWDEN; CHEY, 2003; NANDURKAR et al., 2004; DEVVAULT; CASTELL, 2005; KALTENBACH; CROCKETT; GERSON, 2006; MOAYYEDI; TALLEY, 2006; BLENKINSOPP, A.; PAXTON; BLENKINSOPP, J. H., 2008; KENNEDY; CLYDE, 2008). Em sinais/sintomas noturnos, principalmente secundários à DRGE, o alívio pode se dar pela elevação da cabeceira da cama,

ou pelo uso de espumas ou travesseiros especiais que ergam o tronco e a cabeça (HOWDEN; CHEY, 2003; RICHTER, 2005; KALTENBACH; CROCKETT; GERSON, 2006).

A utilização de roupas ou acessórios apertados na região abdominal pode contribuir para a piora dos sinais/sintomas (BLENKINSOPP, A.; PAXTON; BLENKINSOPP, J. H., 2008), assim como a prática de alguns tipos de exercícios físicos (VAN NIEUWENHOVEN; BROUNS; BRUMMER, 1999). Entretanto, há escassez de provas quanto à aplicação de terapias não farmacológicas nessas situações.

Pacientes com queixa de azia e dispepsia devem ser orientados sobre os benefícios de fazer refeições em porções menores e mais frequentes ao longo do dia (BLENKINSOPP, A.; PAXTON; BLENKINSOPP, J. H., 2008; LONGSTRETH; LACY, 2018). No caso de consumo de álcool, tabaco ou cafeína, os pacientes devem ser aconselhados a limitar ou cessar seus usos (BLENKINSOPP, A.; PAXTON; BLENKINSOPP, J. H., 2008; KENNEDY; CLYDE, 2008; BERARDI et al., 2009). Entre as intervenções não farmacológicas, a acupuntura se mostra como opção no tratamento da azia associada à dispepsia; no entanto, as comprovações de sua eficácia são controversas (LAN et al., 2014). As terapias não farmacológicas para o tratamento são apresentadas no Quadro 7.

QUADRO 7

Condutas não farmacológicas: justificativas e comentários

AZIA ISOLADA OU ASSOCIADA À DISPEPSIA

CONDUTA	JUSTIFICATIVAS/ COMENTÁRIOS
<p>Estimular a redução de peso para pacientes com sobrepeso ou obesos</p> <p>(Grau de recomendação B, nível de evidência 2C)</p>	<p>Informações sobre riscos da obesidade e sua relação com a maior prevalência de azia podem justificar a importância da indicação (BOUCHOUCHA et al., 2015). Embora as comprovações acerca disso sejam pouco robustas (MURRAY et al., 2003), o farmacêutico poderá encaminhar o paciente a um nutricionista para avaliação e prescrição de dieta, de acordo com necessidades e propósitos específicos. Essa conduta é controversa quanto ao tempo necessário para a redução de sintomas (KRINSKY et al., 2014).</p>
<p>Recomendar mudanças nos hábitos alimentares</p> <p>(Grau de recomendação B, nível de evidência, 2B)</p>	<p>Aconselhar o paciente a reduzir o volume das refeições (PEHL et al., 2001) e aumentar a frequência delas (ingerir alimentos a cada 3 horas), a diminuir a ingestão de alimentos com alto teor de gordura, condimentados ou com componentes ácidos, e a evitar alimentar-se três horas antes de deitar (OLIVER; DAVIES; DETTMAR, 2011; KRINSKY et al., 2014). A maior frequência de refeições durante o dia reduz a quantidade de comida no estômago e a distensão gástrica, melhorando o esvaziamento e diminuindo a azia (BLENKINSOPP, A.; PAXTON; BLENKINSOPP, J. H., 2008; LONGSTRETH; LACY, 2018).</p>

continua na próxima página >>

AZIA ISOLADA OU ASSOCIADA À DISPEPSIA

CONDUTA	JUSTIFICATIVAS/ COMENTÁRIOS
<p>Recomendar mudanças nos hábitos alimentares</p> <p>(Grau de recomendação B, nível de evidência, 2B)</p>	<p>Caso seja necessário, o farmacêutico pode encaminhar o paciente a um nutricionista para avaliação e prescrição de dieta, de acordo com necessidades individuais e propósitos específicos.</p> <p>Pacientes com dispepsia parecem tolerar melhor refeições menores, em detrimento do consumo de quantidades maiores de comida (CARVALHO et al., 2010; FEINLE-BISSET, 2016).</p> <p>Apesar de comprovações mostrarem resultados controvertidos a respeito disso, a conduta pode ser indicada aos pacientes, em razão de benefícios em potência alcançados com a reeducação alimentar (KRINSKY et al., 2014). Em relação às mulheres que apresentam sintomas de azia na gravidez, recomenda-se que recebam informações quanto à modificação da dieta (VAZQUEZ, 2015).</p>
<p>Orientar o paciente a evitar o uso de roupas ou acessórios apertados na região abdominal</p> <p>(Grau de recomendação D, nível de evidência 5)</p>	<p>A compressão de roupas e acessórios* na região abdominal pode aumentar a pressão intragástrica, intensificando o refluxo do conteúdo gástrico acima do esfíncter esofágico inferior. Não há prova consistente sobre a melhora do sintoma azia (BLENKINSOPP, A.; PAXTON; BLENKINSOPP, J. H., 2008; BERARDI et al., 2009).</p>

continua na próxima página >>

AZIA ISOLADA OU ASSOCIADA À DISPEPSIA

CONDUTA	JUSTIFICATIVAS/ COMENTÁRIOS
<p>Recomendar mudanças nos hábitos alimentares</p> <p>(Grau de recomendação B, nível de evidência, 2B)</p>	<p>Caso seja necessário, o farmacêutico pode encaminhar o paciente a um nutricionista para avaliação e prescrição de dieta, de acordo com necessidades individuais e propósitos específicos.</p> <p>Pacientes com dispepsia parecem tolerar melhor refeições menores, em detrimento do consumo de quantidades maiores de comida (CARVALHO et al., 2010; FEINLE-BISSET, 2016).</p> <p>Apesar de comprovações mostrarem resultados controversos a respeito disso, a conduta pode ser indicada aos pacientes, em razão de benefícios em potência alcançados com a reeducação alimentar (KRINSKY et al., 2014). Em relação às mulheres que apresentam sintomas de azia na gravidez, recomenda-se que recebam informações quanto à modificação da dieta (VAZQUEZ, 2015).</p>
<p>Orientar o paciente a evitar o uso de roupas ou acessórios apertados na região abdominal</p> <p>(Grau de recomendação D, nível de evidência 5)</p>	<p>A compressão de roupas e acessórios* na região abdominal pode aumentar a pressão intragástrica, intensificando o refluxo do conteúdo gástrico acima do esfíncter esofágico inferior. Não há prova consistente sobre a melhora do sintoma azia (BLENKINSOPP, A.; PAXTON; BLENKINSOPP, J. H., 2008; BERARDI et al., 2009).</p>

continua na próxima página >>

AZIA ISOLADA OU ASSOCIADA À DISPEPSIA

CONDUTA	JUSTIFICATIVAS/ COMENTÁRIOS
<p>Estimular a redução/cessação tabágica e encorajar o paciente a participar de programas para este fim;</p> <p>Identificar, por meio da anamnese, a rotina de uso de tabaco, detalhadamente (quantidade, horários, situações que estimulam o tabagismo, crenças, custos de aquisição, entre outros);</p> <p>Promover a retirada escalonada de modo ativo, com base na rotina de uso de tabaco. Várias técnicas são possíveis:</p> <ul style="list-style-type: none">• retardar o horário de fumar (primeiro e último cigarro);• cortar o cigarro ao meio;• reduzir o número de cigarros por semana. <p>(Grau de recomendação B, nível de evidência 2C)</p>	<p>O tabagismo é reconhecido como fator precipitante de episódios isolados de azia (FORD et al., 2015). O tabaco contém diversas substâncias químicas que aumentam a secreção ácida do estômago (BERARDI et al., 2009; TORRE et al., [200-?]).</p>

continua na próxima página >>

AZIA ISOLADA OU ASSOCIADA À DISPEPSIA

CONDUTA	JUSTIFICATIVAS/ COMENTÁRIOS
<p>Evitar exercícios físicos intensos, por períodos prolongados (Grau de recomendação D, nível de evidência 5)</p>	<p>A azia pode ocorrer durante a prática de alguns tipos de exercícios físicos, principalmente atividades de grande intensidade, possivelmente em razão do tempo de trânsito orocecal mais longo e à permeabilidade intestinal mais elevada (VAN NIEUWENHOVEN; BROUNS; BRUMMER, 1999). Contudo, as comprovações sobre a relação entre exercícios e azia são escassas.</p>
<p>Informar sobre o tratamento com acupuntura (Grau de recomendação D, nível de evidência 5)</p>	<p>A acupuntura é opção adjuvante ao tratamento da azia relacionada à dispepsia. Pacientes podem ser orientados quanto aos possíveis benefícios dessa intervenção; porém, estudos mostram resultados duvidosos quanto à efetividade dessa prática (KIM; CHUNG; CHO, 2015; PHUPONG; HANPRASERTPONG, 2015; ZHOU; SU; ZHANG, 2016). Os estudos incluídos em uma meta-análise tiveram variedade em relação à quantidade de sessões e duração do tratamento. Mas, de modo geral, a maioria usou um tratamento diário com duração de aproximadamente um mês (ZHOU; SU; ZHANG, 2016).</p>
	<p>continua na próxima página >></p>

AZIA ISOLADA OU ASSOCIADA À DISPEPSIA

CONDUTA	JUSTIFICATIVAS/ COMENTÁRIOS
<p>Recomendar a elevação da cabeceira da cama</p> <p>(Grau de recomendação A, nível de evidência 1B)</p>	<p>A elevação da cabeceira da cama pode contribuir para a redução dos sintomas noturnos de azia, relacionados ao refluxo gastroesofágico. Nesse caso, deve-se recomendar a elevação da cabeceira pelo menos cerca de 15 cm, considerada a altura mínima para a efetividade dessa providência. A elevação deverá compreender a extensão da região lombar até a cabeça (KRINSKY et al., 2014).</p> <p>A elevação isolada da cabeça pode gerar uma curvatura do abdômen e aumentar a pressão intragástrica, piorando o sintoma de azia (HOWDEN; CHEY, 2003; RICHTER, 2005; KALTENBACH; CROCKETT; GERSON, 2006).</p> <p>No mercado, está disponível um “suporte terapêutico antirrefluxo”, que também tem a função de elevar a cabeceira.</p>

Fonte: autoria própria, com base nas informações coletadas nas referências citadas no quadro.

*Entenda-se como acessórios: cintos ou faixas.

No Quadro 8, é apresentado um resumo do grau de recomendação e do nível de evidência de cada terapia não farmacológica possível de ser adotada no tratamento de azia e dispepsia.

QUADRO 8

Grau de recomendação e nível de evidência dos tratamentos não farmacológicos

TRATAMENTO NÃO FARMACOLÓGICO	GRAU DE RECOMENDAÇÃO	NÍVEL DE EVIDÊNCIA
Elevação da cabeceira da cama	A	1B
Diminuição do peso	B	2C
Adequação da dieta		2B
Evitar o consumo de produtos desencadeadores		2C
Cessação do tabagismo		2C
Evitar o autotratamento com AINEs		3A
Acupuntura	D	5
Evitar o uso de roupas ou acessórios apertados na região abdominal.		
Evitar exercícios físicos intensos, por períodos prolongados		

Fonte: autoria própria.

5.2 TERAPIA FARMACOLÓGICA

A decisão para o emprego da farmacoterapia pelo farmacêutico deve estar apoiada nas Resoluções do CFF nº 585, de 29 de agosto de 2013 (CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2013a) e nº 586, de 29 de agosto de 2013 (CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2013b), nos limites da LMIP, e nas apresentações disponíveis no mercado brasileiro (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2016a), assim como nas alterações delas.

Para o tratamento farmacológico da azia e dispepsia, os principais medicamentos isentos de prescrição médica são os antiácidos isolados e em combinações.

Para a construção deste guia, foram considerados alguns aspectos como:

- não se dispor no comércio de apresentações isentas de prescrição para os ARH2, embora essa classe terapêutica não conste como restrita na LMIP;
- não se dispor de IBP na LMIP, que são comercializados como isentos de prescrição médica em outros países e citados na literatura científica como opção farmacológica para o tratamento de azia e dispepsia;
- encontrar provas científicas com qualidade para subsidiar a seleção de terapias e analisar o perfil de segurança de plantas medicinais frescas, *in natura*, fitoterápicos ou drogas vegetais.

Deve-se frisar que o tratamento farmacológico não modifica o curso natural da afecção clínica e deve ser utilizado apenas visando à melhora sintomática e o conforto do paciente (KRINSKY et al., 2014).

5.2.1 Medicamentos, formas farmacêuticas, posologias e contra-indicações

A fim de nortear a seleção da terapia farmacológica são apresentados, nos Quadros 9 e 10, os medicamentos em monoterapia e em combinação de dose fixa, contendo os fármacos utilizados para tratar os sintomas abordados neste guia, bem como as apresentações, orientações ao paciente, informações quanto à posologia, situações especiais e contra-indicações. Tendo em vista a finalidade do tratamento da azia, os fármacos do Quadro 9 estão descritos com a função de antiácidos; outras funções desses princípios ativos não estão consideradas.

Os antiácidos são substâncias, administradas por via oral, que neutralizam o ácido gástrico e aumentam o pH do estômago (TRUVEN HEALTH ANALYTICS, 2018c). Em razão desse mecanismo de ação, é bem reconhecido que podem afetar a absorção de fármacos quando tomados juntos ou em curto intervalo de tempo. Pode haver absorção reduzida ou retardada (de fármacos ácidos), ou ainda se intensificar a absorção de alguns medicamentos (de fármacos básicos) (NEUVONEN; KIVISTO, 1994). Informações sobre as principais interações são detalhadas no Quadro 11.

O início e o tempo de efeito para neutralizar o ácido gástrico variam de acordo com o metal usado. Por exemplo (RUTTER, 2004; BRUNTON et al., 2012; AMERICAN SOCIETY OF HEALTH SYSTEM PHARMACISTS, 2017):

- antiácidos em ordem decrescente da capacidade de neutralizar dada quantidade de ácido são: carbonato de cálcio, bicarbonato de sódio, sais de magnésio e sais de alumínio;
- sais de sódio são muito solúveis e têm ação rápida, porém curta. Entretanto, embora o bicarbonato de sódio efetivamente neutralize o ácido, as cargas de álcali e sódio podem representar um risco para pacientes com insuficiência cardíaca ou renal;
- sais de magnésio e alumínio são menos solúveis e têm início de ação lento, porém maior duração;
- sais de cálcio têm a vantagem de início de efeito rápido, assim como ação prolongada;
- no mercado brasileiro, os mais comuns são os sais de magnésio (hidróxido, carbonato, trissilicato), alumínio (hidróxido) e cálcio (carbonato). Existem também preparações contendo sais de sódio (bicarbonato, carbonato), bismuto (carbonato básico) e uma série de combinações entre estas substâncias e outros princípios ativos.

De modo geral, os antiácidos na forma líquida são mais eficientes do que os antiácidos sob forma de comprimidos. A forma líquida é mais fácil de administrar, atua mais rapidamente e tem mais capacidade de neutralização. Suas partículas de pequeno tamanho permitem maior área de contato com o conteúdo gástrico (BLENKINSOPP, A.; PAXTON; BLENKINSOPP, J. H., 2017). Alguns pacientes acham os comprimidos mastigáveis mais convenientes. Há que se reforçar a orientação de mastigar essas formas farmacêuticas antes de serem engolidas, para melhor efeito. É melhor tomar os antiácidos cerca de uma hora depois de uma refeição, já que o ritmo de esvaziamento gástrico fica mais lento e o antiácido poderá, por conseguinte, permanecer mais tempo no estômago. Assim, os antiácidos podem atuar por até três horas, em comparação com apenas 30 minutos a uma hora, quando usados antes das refeições (BLENKINSOPP, A.; PAXTON; BLENKINSOPP, J. H., 2017).

Outra substância disponível é o magaldrato (aluminato de magnésio hidratado), monossustância, na qual os elementos alumínio e magnésio são ligados de modo a formar nova entidade química. As informações sobre este antiácido são limitadas na literatura internacional. No Brasil, está disponível como monoterapia ou em combinação com a dimeticona (TAKEDA PHARMA LTDA, 2009).

A dimeticona é um silicone fluido, com propriedades antiespumantes, usado como barreira tópica para proteger a pele. Já a simeticona é a forma ativada da dimeticona. Esse fármaco reduz a tensão superficial das bolhas de gás existentes no trato gastrointestinal, facilitando a sua eliminação. É empregada como adjuvante no tratamento de várias afecções em que a retenção de gases pode ser um problema. Assim, a nomenclatura correta para o fármaco antiflatulento é simeticona. Apesar disso, no Brasil, ainda é comum o uso dos dois termos como sinônimos, porém, isso é incorreto (CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2012).

Outra substância presente nas combinações é a oxetacaína, anestésico potente tópico, que tem ação prolongada quando aplicada nas membranas mucosas (NHS, 2015).

Quando se analisam as melhores provas disponíveis sobre a efetividade do uso de medicamentos para o alívio da azia ou dispepsia, observa-se que os melhores resultados são alcançados com os IBP, como o omeprazol, pantoprazol ou lansoprazol (DELANEY et al., 2005; DELANEY et al., 2009). Estes fármacos, porém, são tarjados e comercializados sob prescrição médica no Brasil. Comparando-se os antiácidos aos ARH₂, como a ranitidina e cimetidina, nota-se que não existe diferença no alívio dos sintomas da azia, ainda que em alguns estudos o placebo tenha alcançado um resultado próximo das duas classes (MOAYYEDI et al., 2003; DELANEY et al., 2009). Assim, pode-se inferir que a efetividade dos antiácidos no tratamento sintomático da azia é semelhante à dos ARH₂, mas inferior à dos IBP.

QUADRO 9

Medicamentos isentos de prescrição que podem ser utilizados para o tratamento de azia/dispepsia

ANTIÁCIDOS - MONOTERAPIA

MEDICAMENTOS/ FÁRMACOS	APRESENTAÇÕES	ORIENTAÇÕES AO PACIENTE
HIDRÓXIDO DE MAGNÉSIO (Grau de recomendação D, nível de evidência 5)	<ul style="list-style-type: none">> Hidróxido de magnésio, suspensão oral 80,95 mg/mL e 85,5 mg/mL.	<ul style="list-style-type: none">> Aconselhar o paciente a agitar o frasco antes da administração;> Informar que repetidas doses podem causar sinais/sintomas de diarreia;> Advertir o paciente que os antiácidos podem interferir na absorção de outros fármacos, quando administrados concomitantemente;> Instruir que o paciente faça um intervalo de cerca de 2 horas entre as administrações;> Advertir o paciente que o antiácido não deve ser usado por um período superior a 14 dias; caso os sinais/sintomas persistam, deve ser encaminhado a outro profissional ou serviço de saúde.

POSOLOGIA PARA ADULTOS	POSOLOGIA PARA CRIANÇAS	SITUAÇÕES ESPECIAIS 	CONTRAINDICAÇÕES 
<ul style="list-style-type: none"> > 622 mg a 1.244 mg de hidróxido de magnésio a cada 4h, até 4 vezes ao dia; (Obs: dose da suspensão de 8 mL a 15 mL aproximadamente) > Dose máxima: 4.976 mg/dia. 	<ul style="list-style-type: none"> > O uso de antiácidos em menores de 12 anos não é recomendado. É necessário o encaminhamento ao médico para avaliação e decisão terapêutica; > Para maiores de 12 anos: vide informação de doses para adultos. 	<ul style="list-style-type: none"> > Pode ser usado na gravidez (Risco A) (AUSTRALIAN DRUG EVALUATION COMMITTEE, 1999); > Compatível com a amamentação; > Utilizar com cautela quando houver dieta restrita de magnésio; doenças neuromusculares (exemplo: miastenia grave); função renal comprometida, situações em que há risco de hipermagnesemia. 	<ul style="list-style-type: none"> > Hipersensibilidade a qualquer componente da formulação.

continua na próxima página >>

ANTIÁCIDOS - MONOTERAPIA

MEDICAMENTOS/ FÁRMACOS	APRESENTAÇÕES	ORIENTAÇÕES AO PACIENTE
HIDRÓXIDO DE ALUMÍNIO (Grau de recomendação D, nível de evidência 5)	<ul style="list-style-type: none">> Hidróxido de alumínio, suspensão oral 61,5 mg/mL;> Hidróxido de alumínio, comprimido mastigável de 230 mg.	<ul style="list-style-type: none">> Aconselhar o paciente a agitar o frasco antes da administração;> Advertir o paciente sobre o possível aparecimento de constipação intestinal;> Informar ao paciente que doses muito frequentes podem causar obstrução intestinal;> Para reduzir o efeito da constipação, pode ser escolhida uma formulação com combinação de hidróxido de magnésio;> Advertir o paciente que os antiácidos podem interferir na absorção de outros fármacos, quando administrados juntos; assim, aguardar 2 horas entre as administrações;> Advertir o paciente que o antiácido não deve ser usado por mais de 14 dias; caso os sinais/sintomas persistam, encaminhar ao médico.

POSOLOGIA PARA ADULTOS	POSOLOGIA PARA CRIANÇAS	SITUAÇÕES ESPECIAIS 	CONTRAINDICAÇÕES 
<ul style="list-style-type: none"> > 600 mg a 1.200 mg entre as refeições e antes de dormir; > Suspensão: dose de 10 mL a 15 mL; > Comprimidos mastigáveis: dose de 3 a 4 comprimidos. 	<ul style="list-style-type: none"> > O uso não é recomendado para crianças. 	<ul style="list-style-type: none"> > Pode ser usado na gravidez (Risco A) (AUSTRALIAN DRUG EVALUATION COMMITTEE, 1999); no entanto, avaliar a necessidade, pois tem como reação adversa a constipação; > É compatível com a amamentação (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2002). 	<ul style="list-style-type: none"> > Pacientes com hipersensibilidade a qualquer componente da formulação; > Pacientes com doença renal; > Pacientes com obstrução intestinal; > Pacientes com doença de Alzheimer ou idosos com problemas ósseos. O alumínio pode causar a piora das afecções; > Pacientes com deficiência de fosfato, pois o hidróxido de alumínio aumenta a excreção dessa substância.

continua na próxima página >>

ANTIÁCIDOS - MONOTERAPIA

MEDICAMENTOS/ FÁRMACOS	APRESENTAÇÕES	ORIENTAÇÕES AO PACIENTE
CARBONATO DE CÁLCIO (Grau de recomendação D, nível de evidência 5)	<ul style="list-style-type: none">> Carbonato de cálcio, comprimidos mastigáveis de 750 mg.	<ul style="list-style-type: none">> Informar ao paciente que o medicamento pode provocar eructação e flatulência;> Instruir o paciente a comunicar o aparecimento de sinais/sintomas de urolitíase (exemplo: dor intensa na região lombar, poliúria, hematúria);> Advertir o paciente que os antiácidos podem interferir na absorção de outros fármacos, quando administrados juntos; assim, aguardar 2 horas entre as administrações.

POSOLOGIA PARA ADULTOS	POSOLOGIA PARA CRIANÇAS	SITUAÇÕES ESPECIAIS 	CONTRAINDICAÇÕES 
<ul style="list-style-type: none"> > 2 a 4 comprimidos mastigáveis depois do aparecimento dos sinais/sintomas; > Dose máxima: 10 comprimidos/dia ou 7.500 mg/dia. Não usar a dose máxima por mais de 14 dias. 	<ul style="list-style-type: none"> > O uso de antiácidos em menores de 12 anos não é recomendado. É necessário o encaminhamento ao médico para avaliação e decisão terapêutica; > Para maiores de 12 anos: vide informação de doses para adultos. 	<ul style="list-style-type: none"> > Deve ser evitado durante a gravidez (Risco C) (TRUVEN HEALTH ANALITYCS, 2018b) e a amamentação. 	<ul style="list-style-type: none"> > Pacientes com hipersensibilidade a qualquer componente da formulação; > Indivíduos com hipercalcemia ou com antecedentes de nefrolitíase.

continua na próxima página >>

ANTIÁCIDOS - MONOTERAPIA

MEDICAMENTOS/ FÁRMACOS	APRESENTAÇÕES	ORIENTAÇÕES AO PACIENTE
SALICILATO DE BISMUTO MONOBÁSICO (Grau de recomendação D, nível de evidência 5)	<ul style="list-style-type: none">> Salicilato de bismuto monobásico, suspensão oral 17,46 mg/mL;> Salicilato de bismuto monobásico, comprimido mastigável de 262,4 mg.	<ul style="list-style-type: none">> Aconselhar o paciente a agitar o frasco antes da administração;> Informar ao paciente que o medicamento pode causar escurecimento temporário e inofensivo da língua e/ou das fezes;> Instruir o paciente a informar sinais e sintomas de neurotoxicidade (fala arrastada, tontura, letargia, desorientação, hiperreflexia, convulsões e coma), especialmente quando se administram doses elevadas.

POSOLOGIA PARA ADULTOS	POSOLOGIA PARA CRIANÇAS	SITUAÇÕES ESPECIAIS 	CONTRAINDICAÇÕES 
<ul style="list-style-type: none"> > 524 mg a cada 30 minutos ou 1 hora, conforme necessário; > Suspensão: 10 mL a 30 mL; > Comprimidos mastigáveis: 2 comprimidos; > Dose máxima: 4.192 mg/dia (8 doses). 	<ul style="list-style-type: none"> > O uso de antiácidos em menores de 12 anos não é recomendado. É necessário o encaminhamento ao médico para avaliação e decisão terapêutica; > Crianças com mais de 12 anos: vide informação de doses para os adultos. 	<ul style="list-style-type: none"> > Pode ser utilizado durante a gravidez (Risco B) (AUSTRALIAN DRUG EVALUATION COMMITTEE, 1999) e deve ser evitado na amamentação; > Lactentes e crianças têm maior risco de toxicidade ao salicilato de bismuto; > Utilizar com cautela em pacientes com gota; diabetes; úlceras hemorrágicas; hemofilia ou outras afecções hemorrágicas ou insuficiência renal; > Pacientes com colite ou outras alterações da mucosa gastrointestinal podem apresentar aumento na absorção de bismuto. 	<ul style="list-style-type: none"> > Pacientes com hipersensibilidade a qualquer componente da formulação; > Hipersensibilidade prévia a anti-inflamatórios não esteroides; > Crianças e jovens que tenham sinais e sintomas de infecções virais.

continua na próxima página >>



ASSOCIAÇÕES ENTRE ANTIÁCIDOS

MEDICAMENTOS/ FÁRMACOS	APRESENTAÇÕES	ORIENTAÇÕES AO PACIENTE
HIDRÓXIDO DE ALUMÍNIO + HIDRÓXIDO DE MAGNÉSIO + SIMETICONA¹ (Grau de recomendação D, nível de evidência 5)	<ul style="list-style-type: none"> > Hidróxido de alumínio 37 mg/mL+ Hidróxido de magnésio 40 mg/mL+ Simeticona 5 mg/mL, suspensão oral; > Hidróxido de alumínio 400 mg/5 mL+ Hidróxido de magnésio 400 mg/5 mL+ Simeticona 30 mg/5 mL – Suspensão oral. 	<ul style="list-style-type: none"> > Aconselhar o paciente a agitar o frasco antes da administração; > Informar ao paciente que os antiácidos podem interferir na absorção de outros fármacos administrados juntos; assim, aguardar 2 horas entre as administrações; > Advertir o paciente que o antiácido não deve ser usado por mais de 14 dias; caso os sinais/sintomas persistam, o paciente deve ser encaminhado ao médico.

Fonte: Autoria própria, com base em informações de World Health Organization (2002), Krinsky et al. (2014), American Hospital Formulary Service (2015) e Truven Health Analytics (2018b, 2018c).

¹ Estão dispostas no quadro, para essa combinação, apenas as apresentações compatíveis com a dose recomendada nas bases de dados. Para outras apresentações, não foi possível fazer conversão de doses.

² Dose de acordo com Micromedex®. Observar diferenças entre doses de simeticona da combinação, uma vez que a apresentação no Brasil tem concentração inferior à estadunidense.

POSOLOGIA PARA ADULTOS	POSOLOGIA PARA CRIANÇAS	SITUAÇÕES ESPECIAIS 	CONTRAINDICAÇÕES 
<ul style="list-style-type: none"> > Suspensão de 37 mg +40 mg + 5 mg/mL: 10 mL a 20 mL, a cada 6 horas; Dose máxima: 80mL/dia²; > Suspensão de 400 mg + 400 mg + 30 mg/5 mL: 10 mL a 20 mL, 12/12h; Dose máxima: 40 mL/dia². 	<ul style="list-style-type: none"> > O uso de antiácidos em menores de 12 anos não é recomendado. É necessário o encaminhamento ao médico para avaliação e decisão terapêutica; > Crianças com mais de 12 anos: vide informação de doses para os adultos. 	<ul style="list-style-type: none"> > Deve ser evitado na gravidez e amamentação; > Usar com cautela em pacientes com doença renal ou em dieta com restrição de magnésio. 	<ul style="list-style-type: none"> > Contraindicações específicas não foram bem determinadas.

5.2.2 Combinações de dose fixa para as quais não foram identificadas informações

Nas fontes consultadas, não foram encontradas informações farmacológicas específicas a respeito de diversas combinações de antiácidos existentes no mercado brasileiro. Para esses produtos, as únicas informações oficiais disponíveis são as contidas nas bulas dos produtores, aprovadas pela Anvisa.

- Hidróxido de alumínio + hidróxido de magnésio
- Hidróxido de alumínio + carbonato de magnésio
- Hidróxido de magnésio + hidróxido de alumínio + carbonato de cálcio
- Hidróxido de magnésio + hidróxido de alumínio + simeticona
- Hidróxido de magnésio + hidróxido de alumínio + oxetacaína
- Óxido de magnésio + hidróxido de alumínio + simeticona
- Trissilicato de magnésio + hidróxido de magnésio + hidróxido de alumínio
- Carbonato de cálcio + bicarbonato de sódio
- Sulfato de magnésio + bicarbonato de sódio
- Carbonato de cálcio + bicarbonato de sódio + alginato de sódio
- Ácido cítrico + bicarbonato de sódio + carbonato de sódio
- Bicarbonato de sódio + carbonato de cálcio + carbonato de magnésio + carbonato básico de bismuto
- Magaldrato + dimeticona

Para estas combinações, optou-se por manter somente as informações disponíveis a respeito dos sais de forma isolada (Quadro 9). Adverte-se que a combinação dos princípios ativos pode modificar a farmacocinética, a farmacodinâmica e os eventos adversos em potência do produto. Não foram encontradas informações completas sobre o magaldrato e o carbonato de bismuto nas fontes consultadas, e por esse motivo eles não foram inseridos no Quadro 10.



Medicamentos comercializados em combinações podem ser mais cômodos para o paciente; no entanto, a decisão de seu emprego deve ser feita considerando suas necessidades de saúde específicas.

QUADRO 10

Informações sobre alguns fármacos usados em combinação fixa para o tratamento de azia/dispepsia, constantes na base de dados Micromedex®

PRINCÍPIO ATIVO	ORIENTAÇÃO AO PACIENTE
CARBONATO DE MAGNÉSIO ÓXIDO DE MAGNÉSIO TRISSILICATO DE MAGNÉSIO SULFATO DE MAGNÉSIO	> Informar que todos os antiácidos contendo magnésio podem ter um efeito laxante.
ALGINATO DE SÓDIO	> Orientações ao paciente não foram encontradas nas fontes consultadas.
BICARBONATO DE SÓDIO	> Orientar que a substância pode desencadear anúria ou oligúria e aumento da retenção de sódio.
SIMETICONA	> Informar que a substância pode causar diarreia, náusea ou vômito. > Comunicar ao paciente que o medicamento age melhor quando administrado depois das refeições e antes de dormir.

Fonte: Autoria própria, com base em informações coletadas de American Hospital Formulary Service (2015) e Truven Health Analytics (2018a, 2018b).

SITUAÇÕES ESPECIAIS**CONTRAINDICAÇÕES**

- > Deve ser evitado na gravidez (Risco D);
- > Uso compatível na amamentação.

- > Antiácidos contendo magnésio não podem ser administrados a pacientes com doença renal crônica ou aguda.

- > Deve ser evitado na gravidez (Risco C);
- > Uso compatível na amamentação.

- > Informações sobre contraindicações não foram encontradas nas fontes consultadas.

- > Deve ser evitado na gravidez (Risco C);
- > Uso compatível na amamentação;
- > Usar com cautela em pacientes que têm afecções edematosas com retenção de sódio (exemplo: insuficiência cardíaca congestiva, doença renal crônica e aguda, hipertensão arterial), pois pode haver risco de piora da retenção de sódio.

- > Uso concomitante com diuréticos que geram alcalose hipoclorêmica;
- > Pacientes com dieta restrita de sódio.

- > O risco para o feto é mínimo;
- > Não recomendado na amamentação.

- > Hipersensibilidade ao fármaco;
- > Suspeita de perfuração intestinal e obstrução.

5.2.3 Interações de antiácidos e outros medicamentos

Durante a seleção da terapia farmacológica para o tratamento de azia ou dispepsia, o farmacêutico deve, ainda, considerar as possíveis interações de medicamentos (descritas no Quadro 11), entre o medicamento "selecionado" e a farmacoterapia em uso pelo paciente, e a respectiva conduta a ser adotada (TRUVEN HEALTH ANALITYCS, 2018b).

QUADRO 11

Interações entre antiácidos e outros medicamentos

CLASSE	INTERAÇÃO	EFEITO
ANTIÁCIDOS	Fexofenadina	> Redução na eficácia da fexofenadina.
	Alendronato de sódio	> Cátions polivalentes, como cálcio e magnésio, fazem a quelação do alendronato e reduzem sua biodisponibilidade em 85%.
	Fosfatos orais	> Redução da absorção do fosfato.
	Propranolol	> Redução da biodisponibilidade do propranolol.
	Levotiroxina	> Diminuição da eficácia da levotiroxina.
	Gabapentina	> Diminuição da eficácia da gabapentina.
COMPOSTOS CONTENDO ALUMÍNIO, CÁLCIO OU MAGNÉSIO	Cetoconazol	> Redução do efeito do cetoconazol.
	Norfloxacino	> Pode resultar em diminuição da eficácia do norfloxacino.

CONDUTA CLÍNICA

Administrar os fármacos com intervalo de pelo menos 2 horas.

Administrar o antiácido com intervalo de pelo menos 30 minutos, após o uso do alendronato.

Administrar os medicamentos com, pelo menos, 1 hora de intervalo.

A administração desses medicamentos deve ser espaçada quando for possível. Acompanhar o paciente quanto à eficácia do propranolol.

O uso concomitante de levotiroxina e antiácidos pode reduzir a eficácia da levotiroxina, resultando em descontrole do tratamento de hipotireoidismo. Se o uso simultâneo for necessário, administrar os medicamentos separadamente, com um intervalo de 4 horas entre eles.

Não administrar antiácidos até 2 horas ou mais da administração de gabapentina. Possibilidade de diminuir a eficácia do anticonvulsivante.

Se necessário o uso concomitante, administrar o antiácido pelo menos 1 hora antes ou 2 horas depois da administração do cetoconazol. Nos casos em que a atividade antifúngica estiver comprometida (não houver melhora dos sinais/sintomas), pode ser necessário um aumento na dose de cetoconazol.

O uso simultâneo não é recomendado. Se não puder ser evitado, o norfloxacino deve ser administrado pelo menos 2 horas depois da utilização de produtos com esses íons. Uma vez que a administração espaçada pode não ser completamente confiável, acompanhar o paciente e avaliar a eficácia do antimicrobiano.

continua na próxima página >>

CLASSE	INTERAÇÃO	EFEITO
COMPOSTOS CONTENDO ALUMÍNIO, CÁLCIO OU MAGNÉSIO	Ticlopidina	> Pode resultar em diminuição da eficácia da ticlopidina.
	Tetraciclinas	> Pode resultar em diminuição da eficácia das tetraciclinas.
HIDRÓXIDO DE ALUMÍNIO	Alopurinol	> Redução da efetividade de alopurinol.
HIDRÓXIDO DE MAGNÉSIO	Felodipina	> Pode resultar em hipotensão.
CARBONATO DE CÁLCIO	Levotiroxina	> Pode resultar em diminuição da absorção de levotiroxina.
	Ranelato de estrôncio	> Pode resultar em diminuição da biodisponibilidade do ranelato de estrôncio.
	Hidroclorotiazida	> Pode resultar em risco de hipercalcemia.
SALICILATO DE BISMUTO	Probenecida	> Redução dos efeitos uricosúricos (eliminação do ácido úrico na urina).
	Doxiciclina	> Redução da atividade da doxiciclina.

Fonte: Autoria própria com base em informações de Truven Health Analytics (2018b).

CONDUTA CLÍNICA

Não é recomendada a administração simultânea desses produtos. Se não puder ser evitada, a ticlopidina deve ser tomada pelo menos 1 a 2 horas antes da administração do produto contendo alumínio, cálcio ou magnésio.

Não é recomendada a administração simultânea. Se não puder ser evitada, as tetraciclina devem ser administradas pelo menos 1 a 2 horas antes dos produtos contendo alumínio, cálcio ou magnésio. Uma vez que a administração espaçada pode não ser completamente confiável, acompanhar de modo contínuo esses pacientes para avaliar a eficácia dos antimicrobianos.

A administração simultânea dos fármacos interfere na capacidade do alopurinol em reduzir os teores de ácido úrico. Recomendar que se tome hidróxido de alumínio pelo menos 3 horas depois da administração do alopurinol.

Fazer a monitoria da pressão sanguínea continuamente, ao adicionar ou retirar bloqueadores de canais de cálcio de pacientes que recebem magnésio.

O cálcio pode formar um quelato insolúvel com levotiroxina. Portanto, a administração de carbonato de cálcio e levotiroxina deve ser separada por pelo menos 4 horas.

A administração concomitante de ranelato de estrôncio e cálcio diminui a biodisponibilidade do primeiro em 60% a 70%, em comparação à administração 3 horas depois de refeição. A administração de ranelato de estrôncio e dos medicamentos contendo cálcio deve ser separada por pelo menos 2 horas.

O uso concomitante pode aumentar o risco de hipercalcemia. Recomenda-se evitar a ingestão de carbonato de cálcio. Se o uso simultâneo for necessário, fazer monitoria do teor sérico de cálcio e/ou encaminhar ao médico para avaliar a função da paratireoide.

Pequenas doses ocasionais de bismuto têm, provavelmente, pouca importância clínica. Deve ser evitada uma terapia prolongada de salicilato de bismuto concomitante à elevada dose de probenecida.

Não é recomendada a administração simultânea. Se não puder ser evitada, a doxiciclina deve ser tomada pelo menos 2 a 3 horas antes da dose do antiácido. Uma vez que a administração escalonada pode não ser completamente confiável, acompanhar continuamente esses pacientes para se obter a eficácia contínua do antimicrobiano.



5.2.4 Medicamentos fitoterápicos, fitofármacos, drogas vegetais e outros produtos para a saúde

Os sintomas considerados neste guia também podem ser tratados com fitoterápicos, fitofármacos e drogas vegetais. Utilizaram-se como critérios de inclusão as plantas medicinais constantes nas bases de dados ALTERNATIVE MEDICINE DEX (AltMedDex), que compõe a base MICROMEDEX®, Natural Medicines® e Farmacopéia Brasileira (Quadro 12). De acordo com o processo de busca de informações adotado, foram identificadas inicialmente: genciana (*Gentiana lutea*, *G. algida*, *G. decumbens*, *G. macrophylla*, *G. triflora*), boldo (*Peumus boldus*) e espinheira-santa (*Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reissek).

A espinheira-santa tem indicação para dispepsia, segundo o Formulário de Fitoterápicos da Farmacopéia Brasileira (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2011) e o Memento Fitoterápico da Farmacopéia Brasileira (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2016c). A planta também consta na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename), com as apresentações: cápsula (60 mg a 90 mg de taninos totais expressos em pirogalol), tintura (60 mg a 90 mg de taninos totais expressos em pirogalol), suspensão oral (60 mg a 90 mg de taninos totais expressos em pirogalol) e emulsão oral (60 mg a 90 mg de taninos totais expressos em pirogalol) (BRASIL, 2018).

A prescrição da planta medicinal *Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reissek (espinheira-santa), na forma de preparação extemporânea, deve ser feita conforme recomenda o Formulário de Fitoterápicos da Farmacopéia Brasileira (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2011). A garantia da correta identificação da espécie de droga vegetal a ser utilizada na preparação se dá por meio da seleção de fornecedores devidamente qualificados pelo estabelecimento farmacêutico que a comercializa.

Alguns estudos sobre produtos contendo várias combinações de plantas, como hortelã, camomila, calêndula, cominho, raiz de alcaçuz e erva-cidreira mostraram trazer alívio sobre os sintomas de dispepsia mas não à azia de modo isolado (THOMPSON COON; ERNST, 2002; KORETZ; ROTBLATT, 2004; MADISCH et al., 2004; MELZER et al., 2004). Outros produtos, como genciana, cúrcuma e boldo também têm uso popular conhecido para alívio de sintomas gastrointestinais, como a azia. Entretanto, não foram encontrados estudos acerca da eficácia do boldo, e para as demais plantas, apesar de possibilidades terapêuticas *in vitro* e/ou em estudos pré-clínicos, provas robustas que confirmem o perfil de efetividade e segurança delas ainda são necessárias (FERREIRA et al., 2004; THAVORN; MAMDANI; STRAUS, 2014; OLENNIKOV et al., 2015). Nas bases de pesquisa, há poucos dados que sustentem esses achados, como o estudo clínico feito em 1988 no qual foi observada a eficácia da espinheira-santa no tratamento da azia (GEOCZE et al., 1988 apud SANTOS-OLIVEIRA; COLAUD-CUNHA; COLAÇO, 2009).

A prescrição de plantas medicinais *in natura* não é recomendada em farmácia comunitária, por ser difícil identificar a espécie correta, sua procedência, bem como atestar parâmetros mínimos de qualidade estabelecidos em farmacopeia. Os farmacêuticos interessados em dispensar plantas frescas e suas preparações, ou espécies vegetais não constantes deste guia, devem procurar orientação em serviços/programas de Farmácias Vivas, disponíveis em alguns municípios (BRASIL, 2010, 2013c) ou na 1ª edição do Formulário de Fitoterápicos -Farmacopeia Brasileira (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2011).

QUADRO 12

Informações farmacoterapêuticas de fitoterápicos e plantas medicinais para o tratamento de azia/dispepsia

NOME POPULAR/ NOME CIENTÍFICO	INDICAÇÃO	POSOLOGIA E MODO DE USAR (ADULTOS)
ESPINHEIRA-SANTA <i>Maytenus officinalis</i> Mabb.	> Sinais / sintomas de dispepsia.	Via oral: Cápsula de 860 mg do extrato seco, de 12/12 h ou de 8/8 h; – 150 mL do infuso (3 g de folhas secas em 150 mL de água q.s.p.), logo depois da preparação, de 8/8 h ou de 6/6 h; – Dose máxima: 2000 mg/dia.

Fonte: Autoria própria, com base em informações da Farmacopeia Brasileira (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2011), Memento Fitoterápico (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2016c) e Tabach, Duarte-Almeida e Carlini (2017).

REAÇÕES ADVERSAS

CONTRAINDICAÇÕES/
SITUAÇÕES ESPECIAIS

Gastrointestinais: aumento do apetite,
alteração no paladar;

–

Tremor nas mãos;

–

Poliúria.

> Não utilizar na gravidez e lactação.



As informações encontradas sobre fitoterápicos são predominantemente para o tratamento da dispepsia/indigestão. Faltam estudos que avaliem os fitoterápicos no tratamento da azia como sintoma isolado.

O Quadro 13 apresenta uma síntese do grau de recomendação e do nível da evidência que fundamenta a utilização de antiácidos e fitoterápicos no tratamento da azia.

QUADRO 13

Grau de recomendação e nível de evidência de terapias farmacológicas

GRAU DE RECOMENDAÇÃO	NÍVEL DE EVIDÊNCIA	TERAPIAS FARMACOLÓGICAS
D	5	Antiácidos
D	5	Fitoterápicos

Fonte: autoria própria.

5.3 EDUCAÇÃO E ORIENTAÇÃO AO PACIENTE

Depois da seleção da melhor conduta terapêutica, o farmacêutico deve orientar o paciente sobre os sinais/sintomas, o tratamento farmacológico e não farmacológico, bem como a respeito das precauções e possíveis efeitos do tratamento (TRUVEN HEALTH ANALITYCS, 2018b).

No contexto da educação ao paciente, explicar a técnica correta de administração de formas farmacêuticas é determinante para a adesão, a efetividade e a máxima segurança do tratamento. No Quadro 14, constam informações a serem dadas quanto às técnicas de administração de diferentes formas farmacêuticas de antiácidos. Adicionalmente, a orientação a respeito das condições de armazenamento e da verificação do prazo de validade deve ser sempre reforçada pelo farmacêutico.

QUADRO 14

Modo correto da administração de diferentes formas farmacêuticas para o tratamento de azia/dispepsia



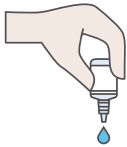
COMPRIMIDO MASTIGÁVEL

A. TÉCNICA DE ADMINISTRAÇÃO

1. Lavar as mãos;
 2. Verificar a dose (quantidade) indicada na receita;
 3. Conferir o nome do medicamento, a dosagem e o prazo de validade na embalagem;
 4. Retirar o(s) comprimido(s) do blíster (invólucro);
 5. Colocar o comprimido na boca e mastigar, devagar, 1 a 2 comprimidos por vez e engolir;
 6. Beber um pouco de água;
 7. Colocar o blíster na embalagem e guardá-la, conforme indicação abaixo.
-

B. ARMAZENAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), protegido da luz. Guardar na embalagem original. Não usar o medicamento com o prazo de validade expirado (data encontrada na embalagem).



SUSPENSÃO ORAL

A. TÉCNICA DE ADMINISTRAÇÃO

1. Lavar as mãos;
 2. Verificar a dose (quantidade) indicada na receita;
 3. Conferir o nome do medicamento, a dosagem e o prazo de validade na embalagem;
 4. Retirar o frasco da embalagem;
 5. AGITAR O FRASCO com a tampa fechada;
 6. Abrir o frasco e medir a quantidade prescrita com o auxílio de um instrumento dosador (seringa, copo dosador), aferindo a quantidade à altura dos olhos; não utilizar colheres, tampas e outros utensílios domésticos para fazer essa medição;
 7. Tampar e guardar o frasco na embalagem. Armazenar, conforme indicação abaixo.
-

B. ARMAZENAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), protegido da luz. Guardar na embalagem original. Não usar o medicamento com o prazo de validade expirado (data encontrada na embalagem).

Fonte: adaptado de Agência Nacional de Vigilância Sanitária (2007).

6

AVALIAÇÃO DOS RESULTADOS



O farmacêutico deve avaliar os resultados obtidos, com base em suas recomendações ao paciente. Essa avaliação pode ser feita por telefone, outro meio à distância ou por agendamento de retorno. Para tanto, o farmacêutico deve manter o registro do atendimento e incluir um meio de contato com o paciente.

Para a avaliação dos resultados, o farmacêutico deve considerar os seguintes aspectos:

- > a meta terapêutica a ser alcançada com o tratamento não farmacológico e farmacológico é a *remissão da azia ou dispepsia*;
- > a avaliação dos resultados é feita por meio da reavaliação do paciente. Também é importante verificar a existência de sinais e sintomas que justifiquem o encaminhamento ao médico (Capítulo 4), assim como de fatores importantes referentes a cada medicamento (Quadro 9);
- > para auxiliar na avaliação dos resultados, são necessários parâmetros de monitorização, tais como o tempo de duração dos sinais/sintomas, a evolução da afecção em resposta ao tratamento não farmacológico e farmacológico. Com base nisso, o farmacêutico pode se deparar com quatro desfechos, que vão desde a resolução da necessidade ou problema de saúde do paciente até a piora dos sinais/sintomas (Figura 1);
- > antes de concluir que houve falha no tratamento, investigar se o paciente aderiu à terapêutica proposta e se aplicou as técnicas de administração de modo correto;
- > adicionalmente, a avaliação dos resultados permite a identificação precoce de problemas relacionados à segurança do tratamento, especialmente de reações adversas.

A avaliação dos resultados obtidos com o tratamento da azia e da dispepsia consistirá na observação do alívio ou da redução dos sinais/sintomas e, também, no aumento da sensação de conforto do paciente com o início da terapia. O Quadro 15 mostra a avaliação de efetividade e segurança para cada um dos possíveis tratamentos de azia.

QUADRO 15

Avaliação dos resultados

CLASSES DE MEDICAMENTOS/ MEDICAMENTOS	PARÂMETROS DE MONITORIZAÇÃO (EFETIVIDADE E SEGURANÇA)
<p>COMPOSTOS DE ALUMÍNIO <i>(Hidróxido de alumínio)</i></p>	<p>Efetividade</p> <ul style="list-style-type: none"> > Alívio da azia e dispepsia: alívio do desconforto; > Redução da repercussão da azia e dispepsia nas atividades de vida diárias. <p>Segurança</p> <ul style="list-style-type: none"> > Efeitos gastrointestinais: constipação; risco de obstrução intestinal com doses elevadas.
<p>COMPOSTOS DE MAGNÉSIO <i>(Hidróxido de magnésio)</i></p>	<p>Efetividade</p> <ul style="list-style-type: none"> > Alívio da azia e dispepsia: alívio do desconforto; > Redução da repercussão da azia e dispepsia nas atividades de vida diárias. <p>Segurança</p> <ul style="list-style-type: none"> > Efeito gastrointestinal: diarreia; > Efeitos decorrentes da hipermagnesemia: fraqueza muscular, alterações no eletrocardiograma, sedação, hipotensão e confusão.

continua na próxima página >>

CLASSES DE MEDICAMENTOS/ MEDICAMENTOS	PARÂMETROS DE MONITORIZAÇÃO (EFETIVIDADE E SEGURANÇA)
<p>COMPOSTOS DE CÁLCIO <i>(Carbonato de cálcio)</i></p>	<p>Efetividade</p> <ul style="list-style-type: none"> > Alívio da azia e dispepsia: alívio do desconforto; > Redução da repercussão da azia e dispepsia nas atividades de vida diárias. <p>Segurança</p> <ul style="list-style-type: none"> > Efeitos gastrointestinais: constipação, flatulência, distensão abdominal; > Síndrome <i>milk-alkali</i>: hipercalcemia, uremia, náuseas, vômitos, cefaleia, fraqueza, azotemia e alterações no paladar.
<p>SALICILATO DE BISMUTO MONOBÁSICO</p>	<p>Efetividade</p> <ul style="list-style-type: none"> > Alívio da azia e dispepsia: alívio do desconforto; > Redução da repercussão da azia e dispepsia nas atividades de vida diárias. <p>Segurança</p> <ul style="list-style-type: none"> > Efeitos gastrointestinais: constipação, diarreia, náuseas, vômitos, sangramento retal, sangue ou muco nas fezes; > Alterações de comportamento, com náuseas e vômitos (em jovens).

Fonte: Truven Health Analytics (2018b).

7

DECISÃO TERAPÊUTICA



7.1 TERAPÊUTICA NO MANEJO DE AZIA/DISPEPSIA


A seleção do tratamento sintomático adequado, para o manejo da azia e dispepsia, deve ter por base evidências de efetividade, segurança, comodidade e custo, considerando as preferências do paciente (Quadro 16).

QUADRO 16

Decisão terapêutica para o alívio de azia/dispepsia

AZIA E DISPEPSIA

A azia é, em geral, um sintoma autolimitado. Na maioria dos pacientes, sua causa está ligada ao modo de vida. Dessa maneira, a mudança de alguns hábitos na rotina diária está entre as principais providências para a prevenção da azia e seu tratamento. Os medicamentos sintomáticos devem ser utilizados racionalmente e somente se esse sintoma incomoda ou atrapalha as atividades de vida diárias do paciente.

 Crianças ¹	1ª <i>Primeira linha</i>	> Terapia não farmacológica: elevação da cabeceira da cama (Quadro 7)
	2ª <i>Segunda linha</i>	> Terapia farmacológica: Antiácidos devem ser empregados somente em crianças com mais de 12 anos (Quadros 9 e 10)

continua na próxima página >>

 <p>Adultos</p>	<p>1ª Primeira linha</p>	<p>> Terapias não farmacológicas: diminuição de peso, evitar consumo de produtos desencadeantes de azia/dispepsia, adequação da dieta (Quadro 7)</p>
	<p>2ª Segunda linha</p>	<p>> Terapia farmacológica: antiácidos (Quadros 9 e 10)</p>
 <p>Grávidas²</p>	<p>1ª Primeira linha</p>	<p>> Terapias não farmacológicas: acupuntura, adequação da dieta (Quadro 7)</p>

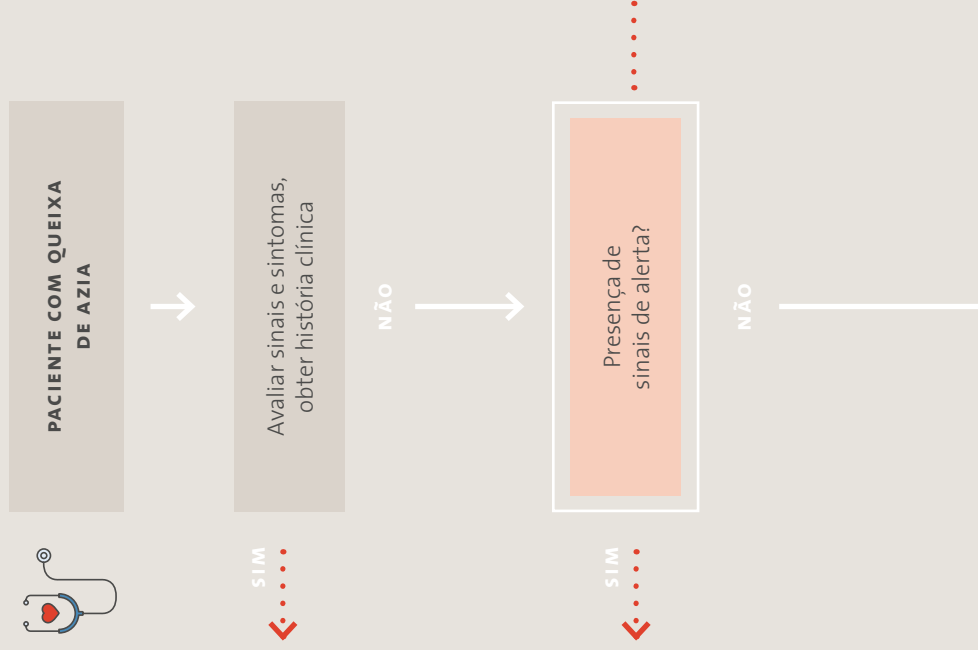
Fonte: Autoria própria.

¹ Crianças com menos de 12 anos devem ser encaminhadas a outro profissional ou serviço de saúde para investigação.

² Em caso de falha dos tratamentos não farmacológicos, a paciente deve ser encaminhada a outro profissional ou serviço de saúde.

7.2 ALGORITMO GERAL DE DECISÃO

FIGURA 2
ALGORITMO GERAL DE RACIOCÍNIO CLÍNICO PARA O ALÍVIO DE AZIA E DISPEPSIA



- Crianças menores de 12 anos;
- Piora graduativa do sintoma;
- Falha terapêutica dos antiácidos (o sintoma permanece depois do uso de antiácidos na posologia adequada, com ou sem prescrição);
- Azia frequente (≥ 2 vezes por semana);
- Azia episódica (< 2 vezes por semana);
- Regurgitação de conteúdo gástrico;
- Persistência de rouquidão, sibilância, tosse ou sufocamento;
- Dor ou desconforto prolongado ou recorrente na parte superior do abdome: suspeita de dispepsia;
- Disfagia (transtorno na deglutição);
- Odinofagia (deglutição dolorosa);
- Perda de peso recente e progressiva, sem causa plausível;
- Náuseas, vômitos ou diarreias persistentes;
- Sinais de sangramento gastrointestinal (sinais de sangue vivo ou tipo borra de café no vômito, fezes enegrecidas, anemia);
- Dor no peito que irradia para o pescoço, os ombros ou braços (principalmente se houver sudorese e dispneia);
- Uso prolongado de IBB, com prescrição médica.



**PRESCRIÇÃO DE TERAPIA
NÃO FARMACOLÓGICA**

**PRESCRIÇÃO DE TERAPIA
FARMACOLÓGICA**

- Diminuição de peso
- Evitar consumo de produtos desencadeadores
- Mudanças nos hábitos alimentares
- Redução/cessação tabágica
- Evitar autotratamento com anti-inflamatórios não esteroides (AINEs)
- Elevação da cabeceira da cama

- Antiácidos



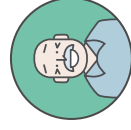
Melhora parcial da
azia e/ou dispepsia



Ausência de
melhora da azia



Piora da azia
e/ou dispepsia



Remissão da azia
e/ou dispepsia

LEGENDA:



Desfecho possível a cada etapa



Decisão pelo encaminhamento

REFERÊNCIAS

A

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). *Bulário Eletrônico*. Brasília, 2007. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp>. Acesso em: 10 out. 2019.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). *Formulário de Fitoterápicos da Farmacopéia Brasileira*. Brasília: Anvisa, 2011. 126 p. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/farmacopeiabrasileira/conteudo/Formulario_de_Fitoterapicos_da_Farmacopeia_Brasileira.pdf>. Acesso em: 10 out. 2019.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). Instrução Normativa nº 11, de 29 de setembro de 2016. Dispõe sobre a lista de medicamentos isentos de prescrição. *Diário Oficial da União*: seção 1: Poder Executivo, Brasília, DF, n. 189, p. 99, 30 set. 2016b. Disponível em: <[http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/\(1\)IN_11_2016_.pdf/e31d6cb1-ob3c-43d3-bd59-9b4a8581daf2](http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/(1)IN_11_2016_.pdf/e31d6cb1-ob3c-43d3-bd59-9b4a8581daf2)>. Acesso em: 10 nov. 2018.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). *Memento Fitoterápico: Farmacopeia Brasileira*. Brasília: ANVISA, 2016c. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33832/2909630/Memento+Fitoterapico/a80ec477-bb36-4ae0-b1d2-e2461217e06b>>. Acesso em: 10 out. 2019.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). RDC nº 98, de 1º de agosto de 2016. Dispõe sobre os critérios e procedimentos para o enquadramento de medicamentos como isentos de prescrição e o reenquadramento como medicamentos sob prescrição, e dá outras providências. *Diário Oficial da União*: seção 1: Poder Executivo, Brasília, DF, p. 32-33, 3 ago. 2016a. Disponível em: <<http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?data=03/08/2016&jornal=1&pagina=32&totalArquivos=104>>. Acesso em: 10 nov. 2018.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). Resolução n° 26, de 13 de maio de 2014. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos. *Diário Oficial da União*: seção 1: Poder Executivo, Brasília, DF, p. 52-58, 14 maio 2014. Disponível em: <<http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?data=14/05/2014&jornal=1&pagina=52&totalArquivos=100>>. Acesso em: 10 nov. 2018.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). Resolução RDC n° 138, de 29 de maio de 2003. Dispõe sobre o enquadramento na categoria de venda de medicamentos. *Diário Oficial da União*: Poder Executivo, Brasília, DF, 6 jan. 2004. Disponível em: <http://www.cff.org.br/userfiles/33%20-%20BRASIL_%20MINIST%C3%89RIO%20DA%20SA%C3%9ADE%202003%20RDC_138_2003_ANVISA.pdf>. Acesso em: 10 nov. 2018.

ALMEIDA, A. M. *et al.* Prevalence of dyspeptic symptoms and heartburn of adults in Belo Horizonte, Brazil. *Archives of Gastroenterology*, São Paulo, v. 54, n.1, Jan./Mar. 2017.

ALZPURUA-IMAZ, I. *et al.* *Inibidores de la Bomba de Protones*: Recomendaciones de Uso. Vitoria-Gasteiz: Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco, 2016. Disponível em: <https://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/publicaciones_informes_estudio/es_pub/adjuntos/Inhibidores_de_la_Bomba_de_Protones_Recomendaciones_mayo_2016.pdf>. Acesso em: 11 jun. 2019.

ALZUBAIDI, M.; GABBARD, S. GERD: Diagnosing and treating the burn. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, Cleveland, v. 82, n. 10, p. 685-692, Oct. 2015.

AMERICAN GERIATRICS SOCIETY. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *Journal of the American Geriatrics Society*, Malden, v. 63, n. 11, p. 2227-2246, Nov. 2015.

AMERICAN HOSPITAL FORMULARY SERVICE. *Drug Information*. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacist, 2015.

AMERICAN SOCIETY OF HEALTH SYSTEM PHARMACISTS. Antacids. In: EBSCO HEALTH. *Dynamed*. Base de dados. Ipswich, 2017. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/index.php?option=com_content&view=article&id=33&Itemid=246>. Acesso em: 11 jun. 2019.

ANJOS, M.; FERREIRA, M. B. *Novo Aurélio Século XXI*. 3. ed. Rio de Janeiro: Nova Fronteira, 1999

ATALLAH, A. N.; CASTRO, A. A. Revisão sistemática e meta-análises. In: ATALLAH, A. N.; CASTRO, A. A. *Evidências para melhores decisões clínicas*. São Paulo: Lemos Editorial, 1998.

AUSTRALIAN DRUG EVALUATION COMMITTEE. *Prescribing medicines in pregnancy: an Australian categorization of risk of drug use in pregnancy*. Canberra: Therapeutic Goods Administration, 1999. Disponível em: <<https://www.tga.gov.au/prescribingmedicines-pregnancy-database>>. Acesso em: 10 nov. 2018.

B

BATCHELOR, H. K.; MARRIOTT, J. F. Paediatric pharmacokinetics: key considerations. *British Journal of Clinical Pharmacology*, Oxford, v. 79, n. 3, p. 395-404, Feb. 2015.

BATCHELOR, R. *et al.* Dementia, cognitive impairment and proton pump inhibitor therapy: A systematic review. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, Melbourne, v. 32, n. 8, p. 1426-1435, Aug. 2017.

BERARDI, R. *et al.* *Handbook of Nonprescription Drugs: An Interactive Approach to Self-Care*. 16th ed. Washington: American Pharmacists Association, 2009.

BERARDI, R. R.; WELAGE, L. S. Peptic ulcer disease. In: DIPIRO, J. T. *et al.* *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*. 7th ed. New York: McGraw-Hill, 2008.

BIBLIOTECA VIRTUAL EM SAÚDE. *Descritores em Ciências da Saúde (DeCS)*. Brasília, 2018. Disponível em: <<http://decs.bvs.br>>. Acesso em: 10 nov. 2018.

BJORNSSON, E. *et al.* Discontinuation of proton pump inhibitors in patients on long-term therapy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, Oxford, v. 24, n. 6, p. 945-954, Sep. 2006.

BLENKINSOPP, A.; PAXTON, P.; BLENKINSOPP, J. H. *O doente na farmácia: o guia de condutas nas doenças comuns*. Tradução de J. Aboufala. São Paulo: Andrei, 2017.

BLENKINSOPP, A.; PAXTON, P.; BLENKINSOPP, J. H. *Symptoms in the pharmacy: a guide to the management of common illness*. 6th ed. Massachusetts: Blackwell Publishing, 2008.

BOARDMAN, H. F.; HEELEY, G. The role of the pharmacist in the selection and use of over-the-counter proton-pump inhibitors. *International Journal of Clinical Pharmacy*, Dordrecht, v. 37, n. 5, p. 709-716, Oct. 2015.

BOGHOSSIAN, T. A. *et al.* Deprescribing versus continuation of chronic proton pump inhibitor use in adults. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, Oxford, v. 16, n. 3, p. CD011969, Mar. 2017.

BOLIN, T. D. *et al.* Heartburn: Community perceptions. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, Melbourne, v. 15, p. 35-39, Jan. 2000.

BONITA, R.; BEAGLEHOLE, R.; KJELLSTROM, T. *Epidemiologia básica*. Tradução de Juraci A. Cesar. 2. ed. São Paulo: Santos, 2010. 213 p. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43541/5/9788572888394_por.pdf>. Acesso em: 25 jul. 2018.

BOUCHOUCHA, M. *et al.* Functional Gastrointestinal Disorders in Obese Patients. The Importance of the Enrollment Source. *Obesity Surgery*, Oxford, v. 25, n. 11, p. 2143-2152, Nov. 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria n° 886, de 20 de abril de 2010. Institui a Farmácia Viva no âmbito do Sistema único de Saúde (SUS). *Diário Oficial da União*, seção 1, Poder Executivo, Brasília, DF, p. 75, 22 abr. 2010. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2010/prto886_20_04_2010.html>. Acesso em: 10 nov. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. *Resolução da Diretoria Colegiada – RDC n° 18, de 03 de abril de 2013*. Dispõe sobre as boas práticas de processamento e armazenamento de plantas medicinais, preparação e dispensação de produtos magistrais e oficinais de plantas medicinais e fitoterápicos em farmácias vivas no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). Brasília: Ministério da Saúde, 2013c. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2013/rdco018_03_04_2013.pdf>. Acesso em: 10 nov. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. *Acolhimento à demanda espontânea: queixas mais comuns na atenção básica*. Brasília: Ministério da Saúde, 2013a. (Cadernos de Atenção Básica, n. 28, v. I). Disponível em: <http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/acolhimento_demanda_espontanea_cab28v1.pdf>. Acesso em: 10 nov. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. *Acolhimento à demanda espontânea*. Brasília: Ministério da Saúde, 2013b. (Cadernos de Atenção Básica, n. 28, v. II). Disponível em: <http://www.saude.sp.gov.br/resources/humanizacao/biblioteca/documentos-norteadores/cadernos_de_atencao_basica_-_volume_ii.pdf>. Acesso em: 10 nov. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. *Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME 2018*. Brasília: Ministério da Saúde, 2018. Disponível em: <<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/novembro/23/17-0407M-RENAME-2018.pdf>>. Acesso em: 11 jun. 2019.

BRUNTON, L. L. et al. Goodman & Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica. 13. ed. [S.l.]: McGraw Hill, 2012.

BRUSSELAERS, N. *et al.* Maintenance therapy with proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: a nationwide population-based cohort study in Sweden. *BMJ Open*, London, v. 7, n. 10, p. e017739, Oct. 2017.

BYTZER, P.; TALLEY, N. J. Dyspepsia. *Annals of Internal Medicine*, Philadelphia, v. 134, n. 9 Pt 2, p. 815-822, May 2001.

CABRAL, A. L. L. V. *et al.* Itinerários terapêuticos: o estado da arte da produção científica no Brasil. *Ciência & Saúde Coletiva*, Rio de Janeiro, v. 16, n. 11, p. 4433-4442, nov. 2011. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232011001200016&nrm=iso>. Acesso em: 10 nov. 2018.

CAMILLERI, M. Gastroparesis: Etiology, clinical manifestations, and diagnosis. Last updated: Sep. 24, 2018. In: POST, T. W. (ed.). *UpToDate*. Data base. Waltham, MA: UpToDate, 2018.

CARLINI, E. A.; FROCHTENGARTEN, M. L. Toxicologia clínica (Fase I) da espinheira-santa (*Maytenus ilicifolia*). In: CENTRAL DE MEDICAMENTOS (Brasil). *Estudo de ação antiúlcera gástrica de plantas brasileiras (maytevirus ilicifolia "espinheira-santa" e outras)*. Brasília: Central de Medicamentos, 1988. p. 67-73.

CARVALHO, R. V. B. *et al.* Food Intolerance, Diet Composition, and Eating Patterns in Functional Dyspepsia Patients. *Digestive Diseases and Sciences*, New York, v. 55, n. 1, p. 60-65, Jan. 2010.

CASTRO, L. L. C. *Fundamentos de farmacoepidemiologia*. Cuiabá: Grupuran, 2000.

CECILIO, L. C. O. As necessidades de saúde como conceito estruturalmente na luta pela integralidade e equidade na atenção em saúde. In: PINHERO, R.; MATTOS, R. A. (ed.). *Os sentidos da integralidade e equidade na atenção e no cuidado à saúde*. Rio de Janeiro: IMS ABRASCO, 2001. p. 113-126.

CENTRE FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE. *Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence* (March 2009). Oxford: CEBM, 2009. Disponível em: <<https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>>. Acesso em: 10 nov. 2018.

CHEUNG, K. S. *et al.* Long-term proton pump inhibitors and risk of gastric cancer development after treatment for *Helicobacter pylori*: a population-based study. *GUT*, [S.l.], v. 67, n. 1, p. 28-35, Oct. 2017.

CHEUNG PASITPORN, W. *et al.* Proton pump inhibitors linked to hypomagnesemia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Renal Failure*, London, v. 37, n. 7, p. 1237-1241, Aug. 2015.

COMITÊ INTERNACIONAL DE CLASSIFICAÇÃO DA ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE ASSOCIAÇÕES NACIONAIS, ACADEMIAS E ASSOCIAÇÕES ACADÊMICAS DE CLÍNICOS GERAIS/MÉDICOS DE FAMÍLIA. *Classificação Internacional de Atenção Primária 2. ed. (CIAP2)*. Florianópolis: Sociedade Brasileira de Medicina de Família e Comunidade, 2009. Disponível em: <http://www.sbmfc.org.br/media/file/CIAP%202/CIAP%20Brasil_atualizado.pdf>. Acesso em: 10 nov. 2018.

CONCEITOS elementares de estatística. [S.l.: s.n.], 2003. Disponível em: <<http://www.inf.ufsc.br/~marcelo.menezes.reis/intro.html>>. Acesso em: 12 ago. 2016.

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA (Brasil). *Curso online: Prescrição Farmacêutica no Manejo de Problemas de Saúde Autolimitados: módulo 2: unidade 1: semiologia farmacêutica e raciocínio clínico*. Brasília: CFF, 2015.

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA (Brasil). Resolução nº 585, de 29 de agosto de 2013. Regulamenta as atribuições clínicas do farmacêutico e dá outras providências. *Diário Oficial da União*: seção 1: Poder Executivo, Brasília, DF, p. 136-138, 26 set. 2013a. Disponível em: <<http://www.cff.org.br/userfiles/file/resolucoes/585.pdf>>. Acesso em: 12 jul. 2017.

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA (Brasil). Resolução nº 586, de 29 de agosto de 2013. Regula a prescrição farmacêutica e dá outras providências. *Diário Oficial da União*: seção 1: Poder Executivo, Brasília, DF, p. 136-138, 26 set. 2013b. Disponível em: <http://www.cff.org.br/userfiles/file/noticias/Resolu%C3%A7%C3%A3o586_13.pdf>. Acesso em: 12 jul. 2017.

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA (Brasil). *Serviços farmacêuticos diretamente destinados ao paciente, à família e à comunidade*: contextualização e arcabouço conceitual. Brasília: CFF, 2016. Disponível em: <http://www.cff.org.br/userfiles/Profar_Arcabouco_TELA_FINAL.pdf>. Acesso em: 10 nov. 2018.

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA. Centro Brasileiro de Informação sobre Medicamentos. *Perguntas respondidas*: qual a diferença entre dimeticona e simeticona? Brasília: CFF, 2012. Disponível em: <<http://www.cff.org.br/pagina.php?id=569>>. Acesso em: 11 jun. 2019.

CORMAN, M. L. *et al. Corman cirurgia colorretal*. 6. ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2017.

CORRER, C.; OTUKI, M. *A prática farmacêutica na farmácia comunitária*. Porto Alegre: Artmed, 2013.

COSTA, J. A. C. D.; VIEIRA-NETO, O. M.; MOYSÉS NETO, M. Insuficiência Renal Aguda. *Medicina*, Ribeirão Preto, v. 36, n. 2/4, p. 307-324, dez. 2003.

COUTINHO, E. S. F.; CUNHA, G. M. D. Conceitos básicos de epidemiologia e estatística para a leitura de ensaios clínicos controlados. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, São Paulo, v. 27, p. 146-151, jun. 2005. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44462005000200015&nrm=iso>. Acesso em: 10 nov. 2018.

D

DABOS, K. J. *et al.* Is Chios mastic gum effective in the treatment of functional dyspepsia? A prospective randomised double-blind placebo controlled trial.

Journal of Ethnopharmacology, Limerick, v. 127, n. 2, p. 205-209, Feb. 2010.

DAWSON, B.; TRAPP, R. G. *Bioestatística básica e clínica*. Tradução de Carla de Mello Vorsatz. 3. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2003.

DEL VALLE, J.; CHEY, W. D.; SCBEIMAN, J. M. Acid peptic disorders. *In: YAMADA, I. (ed.) et al. Textbook of Gastroenterology*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott: Williams & Williams, 2003. p. 321-376.

DELANEY, B. *et al.* Initial management strategies for dyspepsia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, Oxford, n. 4, p. Cdo01961, Oct. 2005.

DELANEY, B. *et al.* WITHDRAWN: Initial management strategies for dyspepsia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, Chichester, n. 4, p. Cdo01961, Oct. 2009.

DEVAULT, K. R.; CASTELL, D. O. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *The American Journal of Gastroenterology*, Philadelphia, v. 100, n. 1, p. 190-200, Jan. 2005.

DIPIRO, J. T.; TALBERT, R. L.; YEE, G. C. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*. 8th ed. New York: McGraw-Hill, 2011.

DOMENICO, E. B. L. D.; IDE, C. A. C. Enfermagem baseada em evidências: princípios e aplicabilidades. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, Ribeirão Preto, v. 11, n. 1, p. 115-118, jan./fev. 2003.

DOWSWELL, T.; NEILSON, J. P. Interventions for heartburn in pregnancy. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, Chichester, n. 4, p. Cdo07065, Oct 2008.

DROSSMAN, D. A. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features, and Rome IV. *Gastroenterology*, Philadelphia, v. 150. p. 1262-1279.e2, Feb. 2016.

DUNCANSON, K. R. *et al.* Food and functional dyspepsia: a systematic review. *Journal of human nutrition and dietetics: the official journal of the British Dietetic Association*, Oxford, v. 31, n. 4, p. 390-407, June 2018.

E

ELDERLY HEALTH SERVICE. *Dyspepsia*. Hong Kong: EHS, 2018. Disponível em: <https://www.elderly.gov.hk/english/common_health_problems/digestive_urinary_and_sexual_problems/dyspepsia.html>. Acesso em: 11 jul. 2018.

EOM, C. S. *et al.* Use of acid-suppressive drugs and risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ: Canadian Medical Association Journal*, Ottawa, v. 183, n. 3, p. 310-319, Feb. 2011.

EWER, A. K.; JAMES, M. E.; TOBIN, J. M. Prone and left lateral positioning reduce gastro-oesophageal reflux in preterm infants. *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition*, London, v. 81, n. 3, p. F201-5, Nov. 1999.

F

FARLEX PARTNER MEDICAL DICTIONARY. *Bolus*. [S.l.], 2018a. Disponível em: <<https://medical-dictionary.thefreedictionary.com/bolus>>. Acesso em: 10 nov. 2018.

FARLEX PARTNER MEDICAL DICTIONARY. Electrolyte Disorders. [S.l.], 2018b. Disponível em: <<https://medical-dictionary.thefreedictionary.com/Electrolyte+disturbance>>. Acesso em: 10 nov. 2018.

FARREL, B. *et al.* Deprescribing proton pump inhibitors. *Canadian Family Physician*, Don Mills, v. 63, n. 3, p. 354-364, May 2017.

FEINLE-BISSET, C. Upper gastrointestinal sensitivity to meal-related signals in adult humans - relevance to appetite regulation and gut symptoms in health, obesity and functional dyspepsia. *Physiology & Behavior*, New York, v. 162, p. 69-82, Aug. 2016.

FELD, L.; CIFU, A. S. Management of Dyspepsia. *JAMA*, Chicago, v. 319, n. 17, p. 1816-1817, May 2018.

FERREIRA, A. B. H. Dicionário da língua portuguesa. 5. ed. Curitiba: Positivo, 2010.

FERREIRA, P. M. *et al.* A lyophilized aqueous extract of *Maytenus ilicifolia* leaves inhibits histamine-mediated acid secretion in isolated frog gastric mucosa. *Planta*, Berlin, v. 219, n. 2, p. 319-324, June 2004.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. *Over-The-Counter (OTC) Heartburn Treatment*. Silver Spring: FDA, 2018. Disponível em: <<https://www.fda.gov/drugs/resourcesforyou/consumers/ucm511944.htm>>. Acesso em: 11 jun. 2019.

FORD, A. C. *et al.* Global prevalence of, and risk factors for, uninvestigated dyspepsia: a meta-analysis. *Gut*, London, v. 64, n. 7, p. 1049-1057, July 2015.

G

GEEVASINGA, N. *et al.* Proton Pump Inhibitors and Acute Interstitial Nephritis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, Philadelphia, v. 4, n. 5, p. 597-604. May 2006.

GEOCZE, S. *et al.* Tratamento de pacientes portadores com dispepsia alta ou úlcera péptica com preparações de espinheira-santa (*Maytenus ilicifolia*). *Publicação CEME*, [S.l.], n. 2, p. 75-87, 1988 apud SANTOS-OLIVEIRA, R.; COULAUD-CUNHA, S.; COLAÇO, W. Revisão da *Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reissek, Celastraceae: contribuição ao estudo das propriedades farmacológicas. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, João Pessoa, v. 19, p. 650-659, abr./jun. 2009.

GILL, S. K.; MALTEPE, C.; KOREN, G. The effect of heartburn and acid reflux on the severity of nausea and vomiting of pregnancy. *Canadian Journal of Gastroenterology*, Oakville, v. 23, n. 4, p. 270-272, Apr. 2009.

GOLDSTEIN, F. C. *et al.* Proton Pump Inhibitors and Risk of Mild Cognitive Impairment and Dementia. *Journal of the American Geriatrics Society*, Malden, v. 65, n. 9, p. 1969-1974, Sep. 2017.

GOTTHARD, R. *et al.* Treatment with cimetidine, antacid, or placebo in patients with dyspepsia of unknown origin. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, London, v. 23, n. 1, p. 7-18, Jan. 1988.

GULMEZ, S. E. *et al.* Use of proton pump inhibitors and the risk of community-acquired pneumonia: a population-based case-control study. *Archives of Internal Medicine*, Chicago, v. 167, n. 9, p. 950-955, May 2007.

H

HAENISCH, B. *et al.* Risk of dementia in elderly patients with the use of proton pump inhibitors. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, Berlin, v. 265, n. 5, p. 419-428, Aug. 2015.

HANSEN, B.; BRUSERUD, Ø. Hypomagnesemia as a potentially life-threatening adverse effect of omeprazole. *Oxford Medical Case Reports*, Oxford, v. 2016, n. 7, p. 147-149, July 2016.

HOLTMANN, G. *et al.* Efficacy of artichoke leaf extract in the treatment of patients with functional dyspepsia: a six-week placebo-controlled, double-blind, multicentre trial. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, Oxford, v. 18, n. 11-12, p. 1099-1105, Dec. 2003.

HOUAISS, A.; VILLAR, M. S. *Dicionário Houaiss da Língua Portuguesa*. Rio de Janeiro: Objetiva, 2011.

HOWDEN, C. W.; CHEY, W. D. Gastroesophageal reflux disease. *The Journal of Family Practice*, Parsippany, v. 52, n. 3, p. 240-247, Mar. 2003.

HUNT, R. *et al.* Coping with common gastrointestinal symptoms in the community: a global perspective on heartburn, constipation, bloating, and abdominal pain/discomfort May 2013. *Journal of Clinical Gastroenterology*, New York, v. 48, n. 7, p. 567-578, Aug. 2014.

I

INADOMI, J. M. *et al.* Step-down management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology*, Philadelphia, v. 121, n. 5, p. 1095-1100, Nov. 2001.

J

JENA, A. B.; SUN, E.; GOLDMAN, D. P. Confounding in the association of proton pump inhibitor use with risk of community-acquired pneumonia. *Journal of General Internal Medicine*, Philadelphia, v. 28, n. 2, p. 223-230, Feb. 2013.

JIANG, S. M. *et al.* Unhealthy dietary behavior in refractory functional dyspepsia: a multicenter prospective investigation in China. *Journal of Digestive Diseases*, Carlton, v. 15, n. 12, p. 654-659, Dec. 2014.

JONES, R. M.; ROSPOND, R. M. *Patient Assessment in Pharmacy Practice*. Philadelphia: Lippincott: Williams & Wilkins, 2003.

K

KAHRILAS, P. J. Medical management of gastroesophageal reflux disease in adults. Last updated: Mar. 28, 2018. In: POST, T. W. (ed.). *UpToDate*. Data base. Waltham, MA: UpToDate, 2018.

KALTENBACH, T.; CROCKETT, S.; GERSON, L. B. Are lifestyle measures effective in patients with gastroesophageal reflux disease? An evidence-based approach. *Archives of Internal Medicine*, Chicago, v. 166, n. 9, p. 965-971, May 2006.

KAVANAGH, B. P. The Grade System for Rating Clinical Guidelines. *PLoS Medicine*, San Francisco, v. 6, n. 9, p. e1000094, Sep. 2009.

KENNEDY, E.; CLYDE, J. Dyspepsia. In: BRAILEY, A. (ed.). *Responding To Minor Ailments*. 2nd ed. [S.l.]: Centre For Pharmacy Postgraduate Education, 2008. p. 7-10.

KIM, K. N.; CHUNG, S. Y.; CHO, S. H. Efficacy of acupuncture treatment for functional dyspepsia: A systematic review and meta-analysis. *Complementary Therapies in Medicine*, Edinburgh, v. 23, n. 6, p. 759-766, Dec. 2015.

KOCH, K. L.; STERN, R. M. Functional disorders of the stomach. *Seminars in Gastrointestinal Disease*, Philadelphia, v. 7, n. 4, p. 185-195, Oct. 1996.

KORETZ, R. L.; ROTBLATT, M. Complementary and alternative medicine in gastroenterology: the good, the bad, and the ugly. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, Philadelphia, v. 2, n. 11, p. 957-967, Nov. 2004.

KRINSKY, D. L. *et al.* *Handbook of nonprescription drugs: an interactive approach to selfcare*. 18th ed. Washington: American Pharmacists Association, 2014.

KWOK, C. S. *et al.* Risk of Clostridium difficile infection with acid suppressing drugs and antibiotics: meta-analysis. *The American Journal of Gastroenterology*, Philadelphia, v. 107, n. 7, p. 1011-1019, July 2012.

L

LAHEIJ, R. J. *et al.* Risk of community-acquired pneumonia and use of gastric acid-suppressive drugs. *JAMA*, Chicago, v. 292, n. 16, p. 1955-1960, Oct. 2004.

LAM, J. R. *et al.* Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B12 deficiency. *JAMA*, Chicago, v. 310, n. 22, p. 2435-2442, Dec. 2013.

LAN, L. *et al.* Acupuncture for functional dyspepsia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, Oxford, v. 3, n. 10, p. CD008487, Oct. 2014.

LEONARD, J.; MARSHALL, J. K.; MOAYYEDI, P. Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression. *The American Journal of Gastroenterology*, Philadelphia, v. 102, n. 9, p. 2047-2056, Sep. 2007.

LOCHHEAD, P. *et al.* Association between proton pump inhibitor use and cognitive function in women. *Gastroenterology*, Philadelphia, v. 153, n. 4, p. 971-979.e4, Oct. 2017.

LONGSTRETH, G. F.; LACY, B. E. Approach to the adult with dyspepsia. Last updated: Nov. 01, 2017. In: POST, T. W. (ed). *UpToDate*. Data base. Waltham, MA: UpToDate, 2018.

LÓPEZ, M.; LAURENTYS-MEDEIROS, J. *Semiologia médica: as bases do diagnóstico clínico*. 5. ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2004. 1233 p.

M

MADISCH, A. *et al.* Treatment of functional dyspepsia with a herbal preparation. A double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter trial. *Digestion*, Basel, v. 69, n. 1, p. 45-52, Jan. 2004.

MAES, M. L.; FIXEN, D. R.; LINNEBUR, S. A. Adverse effects of proton-pump inhibitor use in older adults: a review of the evidence. *Therapeutics Advances in Drug Safety*, London, v. 8, n. 9, p. 273-297, Sep. 2017.

MALAGELADA, J. R. Functional dyspepsia. Insights on mechanisms and management strategies. *Gastroenterology Clinics of North America*, Philadelphia, v. 25, n. 1, p. 103-112, Mar. 1996.

MANUILA, L.; MANUILA, A.; NICOULIN, N. *Dicionário Médico Andrei*. Tradução de C. Roitman. 2. ed. São Paulo: Organização Andrei, 2007.

MARCUARD, S. P.; ALBERNAZ, L.; KHAZANIE, P. G. Omeprazole therapy causes malabsorption of cyanocobalamin (vitamin B₁₂). *Annals of Internal Medicine*, Philadelphia, v. 120, n. 3, p. 211-215, Feb. 1994.

MARTINEZ, J. A. B. Nem tudo que sibila é asma! *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, Brasília, v. 39, n. 4, p. 518-520, July/Aug. 2013.

MAY, B. *et al.* Efficacy of a fixed peppermint oil/caraway oil combination in non-ulcer dyspepsia. *Arzneimittel-Forschung*, Aulendorf, v. 46, n. 12, p.1149-1153, Dec.1996.

MAY, B.; KOHLER, S.; SCHNEIDER, B. Efficacy and tolerability of a fixed combination of peppermint oil and caraway oil in patients suffering from functional dyspepsia. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, Oxford, v. 14, n. 12, p. 1671-1677, Dec. 2000.

MAYO CLINIC. *Esophageal cancer*. [S.l.]: Mayo Clinic, 2018. Disponível em: <<http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/esophageal-cancer/symptoms-causes/dxc-20309186>>. Acesso em: 20 abr. 2018.

MCCOLL, K. E. Effect of proton pump inhibitors on vitamins and iron. *The American Journal of Gastroenterology*, Philadelphia, v. 104, p. S5-9. Mar. 2009. Supl. 2.

MCRORIE JR., J. W.; GIBB, R. D.; MINER JR., P. B. Evidence-based treatment of frequent heartburn: the benefits and limitations of over-the-counter medications. *Journal of the American Association of Nurse Practitioners*, Malden, v. 26, n. 6, p. 330-339, June 2014.

MEARIN, F.; REY, E.; BALBOA, A. Transtornos funcionales y motores digestivos. *Gastroenterología y Hepatología*, España, v. 39, p. 3-13, Sep. 2016. Supl. 1

MEGALE, S. R. *et al.* Gastroesophageal reflux disease: its importance in ear, nose, and throat practice. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, Limerick, v. 70, n. 1, p. 81-8, Jan. 2006.

MELZER, J. *et al.* Meta-analysis: phytotherapy of functional dyspepsia with the herbal drug preparation STW 5 (Iberogast). *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, Oxford, v. 20, n. 11-12, p. 1279-8127, Dec. 2004.

MIZUNASHI, K. *et al.* Effect of omeprazole, an inhibitor of H⁺,K⁺-ATPase, on bone resorption in humans. *Calcified Tissue International*, New York, v. 53, n. 1, p. 21-25, July 1993.

MOAYYEDI, P. *et al.* Systematic review: Antacids, H₂-receptor antagonists, prokinetics, bismuth and sucralfate therapy for non-ulcer dyspepsia. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, Oxford, v. 17, n. 10, p. 1215-1227, May 2003.

MOAYYEDI, P. M. *et al.* ACG and CAG Clinical Guideline: Management of Dyspepsia. *The American Journal of Gastroenterology*, Philadelphia, v. 112, p. 988-1013, June 2017.

MOAYYEDI, P.; TALLEY, N. J. Gastro-oesophageal reflux disease. *The Lancet*, London, v. 367, n. 9528, p. 2086-2100, June 2006. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68932-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68932-0)>. Acesso em: 11 jun. 2019.

MORAES, E. N. *A arte da (des)prescrição no idoso: a dualidade terapêutica*. Belo Horizonte: Folium, 2018.

MORAES-FILHO, J. P. P. *et al.* Brazilian Consensus on gastroesophageal reflux disease: proposals for assessment, classification, and management. *Arquivos de Gastroenterologia*, São Paulo, v. 47, n. 1, p. 99-115, jan./mar. 2010. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/ag/v47n1/v47n1a17.pdf>>. Acesso em: 11 jun. 2019.

MOSEGUI, G. B. G. *et al.* Avaliação da qualidade do uso de medicamentos em idosos. *Revista de Saúde Pública*, São Paulo, v. 33, n. 5, p. 437-444, out. 1999.

MULLINS, C. D.; BALDWIN, R.; PERFETTO, E. M. What are outcomes? *Journal of the American Pharmaceutical Association*, Washington, v. NS36, n. 1, p. 39-49, 1996.

MURITHI, A. K. *et al.* Biopsy-proven acute interstitial nephritis, 1993-2011: a case series. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation*, Philadelphia, v. 64, n. 4, p. 558-566, Oct. 2014.

MURRAY, L. *et al.* Relationship between body mass and gastro-oesophageal reflux symptoms: The Bristol Helicobacter Project. *International Journal of Epidemiology*, London, v. 32, n. 4, p. 645-650, Aug. 2003.

MYLES, P. R. *et al.* Risk of community-acquired pneumonia and the use of statins, ace inhibitors and gastric acid suppressants: a population-based case-control study. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, Chichester, v. 18, n. 4, p. 269-275, Apr. 2009.

N

NALIBOFF, B. D. *et al.* The effect of life stress on symptoms of heartburn. *Psychosomatic Medicine*, Hagerstown, v. 66, n. 3, p. 426-434, May 2004.

NANDURKAR, S. *et al.* Relationship between body mass index, diet, exercise and gastro-oesophageal reflux symptoms in a community. *Alimentary Pharmacology Therapeutics*, Oxford, v. 20, n. 5, p. 497-505, Sep. 2004.

NEUVONEN, P. J.; KIVISTO, K. T. Enhancement of drug absorption by antacids. An unrecognised drug interaction. *Clinical Pharmacokinetics*, New York, v. 27, n. 2, p. 120-128, Aug. 1994.

NEVES, S. J. F. *et al.* Epidemiologia do uso de medicamentos entre idosos em área urbana do Nordeste do Brasil. *Revista de Saúde Pública*, São Paulo, v. 47, n. 4, p. 759-768, ago. 2013. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rsp/v47n4/0034-8910-rsp-47-04-0759.pdf>>. Acesso em: 11 jun. 2019.

NHS. *Antacid and Oxetacaine oral suspension*. [S.l.]: NHS, 2015. Disponível em: <<http://www.palliativecareggc.org.uk/wp-content/uploads/2013/10/245378-2-Antacid-Sept-2015.pdf>>. Acesso em: 11 jun. 2019.

NHS. *Indigestion and heartburn in pregnancy: your pregnancy and baby guide*. [S.l.]: NHS, 2017. Disponível em: <<https://www.nhs.uk/conditions/pregnancy-and-baby/indigestion-heartburn-pregnant/>>. Acesso em: 25 de março de 2018.

NICE. National Institute for Health and Care Excellence. Dyspepsia - pregnancy-associated. [S.l.]; NICE, 2017. Disponível em <<https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:PlxfB2oS2DcJ:https://cks.nice.org.uk/dyspepsia-pregnancy-associated+&cd=17&hl=pt-BR&ct=clnk&gl=br>>. Acesso em: 11 jun. 2019.

NOGUEIRA, R. P. O. *Determinação social da doença e reforma sanitária*. Rio de Janeiro: Cebes, 2010.

NUMANS, M. *et al.* *Dispepsia*. Rio de Janeiro: SBMFC, 2014. p. 1-8. Disponível em: <[http://sbmfc.org.br/media/NHG%204%20Dispepsia\(1\).pdf](http://sbmfc.org.br/media/NHG%204%20Dispepsia(1).pdf)>. Acesso em: 11 jun. 2019.

NUTRITION SUPPORT DIETITIANS. Norfolk and Norwich University Hospitals NHS Foundation Trust. *Patient information leaflet: Indigestion and Acid Reflux*. Colney Lane: NHS, 2018. Disponível em: <<http://www.nnuh.nhs.uk/publication/download/symptom-control-indigestion-and-acid-reflux-v1/>>. Acesso em: 11 jun. 2019.

O

OLENNIKOV, D. N. *et al.* Iridoids and Flavonoids of Four Siberian Gentians: Chemical Profile and Gastric Stimulatory Effect. *Molecules*, Basel, v. 20, n. 10, p.19172-19188, Oct. 2015.

OLIVER, K.; DAVIES, G.; DETTMAR, P. Diet and lifestyle as trigger factors for the onset of heartburn. *Nursing Standard*, London, v. 25, n. 36, p. 44-48, May 2011.

P

PATON, S. Cost-effective treatment of gastro-oesophageal reflux disease - a comparison of two therapies commonly used in general practice. *British Journal of Medical Economics*, [S.l.], v. 8, n. 2, p. 85-95, 1995.

PEHL, C. *et al.* Effect of caloric density of a meal on lower oesophageal sphincter motility and gastro-oesophageal reflux in healthy subjects. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, Oxford, v. 15, n. 2, p. 233-239, Feb. 2001.

PEHL, C. *et al.* Gastroesophageal reflux induced by white wine: the role of acid clearance and "rereflux". *The American Journal of Gastroenterology*, New York, v. 97, n. 3, p. 561-567, Mar. 2002.

PHUPONG, V.; HANPRASERTPONG, T. Interventions for heartburn in pregnancy. *The Cochrane Database Systematic Reviews*, Chichester, n. 9, p. Cdo11379, Sep. 2015. Disponível em: <<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CDo11379.pub2/epdf/full>>. Acesso em: 10 nov. 2018.

PILICHIEWICZ, A. N. *et al.* Relationship between symptoms and dietary patterns in patients with functional dyspepsia. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, Philadelphia, v. 7, n. 3, p. 317-22, Mar. 2009.

PILLAY, N. *et al.* The economic burden of minor ailments on the National Health Service (NHS) in the UK. *SelfCare*, [S.l.], v. 1, n. 3, p. 105-116, 2010.

PINHEIRO, R. *Cuidado em saúde*. Rio de Janeiro: Dicionário da Educação Profissional em Saúde, 2009. Disponível em: <<http://www.epsjv.fiocruz.br/dicionario/verbetes/cuisau.html>>. Acesso em: 10 nov. 2018.

PORTO, C. C. *Semiologia médica*. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009.

PREFEITURA MUNICIPAL DE SÃO BERNARDO DO CAMPO. Secretaria de Saúde. *Diretrizes para o manejo clínico de pessoas com doenças gastrointestinais*. São Bernardo do Campo (SP): Prefeitura Municipal de São Bernarndo do Campo, 2014. Disponível em: <<http://www.saobernardo.sp.gov.br/documents/10181/26510/gastrointestinais.pdf/5ac2d596-5ffb-43e7-a31a-63137e9bc711>>. Acesso em: 11 jun. 2019.

PRADO E SILVA, A. *et al.* (orgs.). *Grande Dicionário Brasileiro Melhoramentos*. 8. ed. rev. amp. São Paulo: Melhoramentos, 1975. 5 v.

R

RA, A.; TOBE, S. W. Acute interstitial nephritis due to pantoprazole. *The Annals of Pharmacotherapy*, Thousand Oaks, v. 38, n. 1, p. 41-45, Jan. 2004.

RECKER, R. R. Calcium absorption and achlorhydria. *The New England Journal of Medicine*, Boston, v. 313, n. 2, p. 70-73, July 1985.

REEVE, E. *et al.* Feasibility of a Patient-Centered Deprescribing Process to Reduce Inappropriate Use of Proton Pump Inhibitors. *The Annals of Pharmacotherapy*, Thousand Oaks, v. 9, n. 1, p. 29-38, Jan. 2015.

REY, L. *Dicionário de termos técnicos de medicina e saúde*. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012. 1008 p.

RICHTER, J. E. Gastroesophageal Reflux Disease. In: YAMADA, T. et al. *Textbook of Gastroenterology*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott: Williams & Williams, 2003. p. 1196-1224.

RICHTER, J. E. The management of heartburn in pregnancy. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, Oxford, v. 22, n. 9, p. 749-757, Nov. 2005.

ROMANO, C. et al. Functional Dyspepsia: An Enigma in a Conundrum. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, Philadelphia, v. 63, n. 6, p. 579-584, Dec. 2016.

RUTTER, P. *Community Pharmacy – Symptoms, Diagnosis and Treatment*. London: Churchill Livingstone, 2004.

S

SAMPATHKUMAR, K. et al. Acute interstitial nephritis due to proton pump inhibitors. *Indian Journal of Nephrology*, Mumbai, v. 23, n. 4, p. 304-307, July/Aug. 2013.

SANTOS, T. R. A. et al. Consumo de medicamentos por idosos, Goiânia, Brasil. *Revista de Saúde Pública*, São Paulo, v. 47, n. 1, p. 94-103, 2013. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rsp/v47n1/13.pdf>>. Acesso em: 11 jun. 2019.

SANTOS-OLIVEIRA, R.; COLAUD-CUNHA, S.; COLAÇO, W. Revisão da *Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reissek, Celastraceae: Contribuição ao estudo das propriedades farmacológicas. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, João Pessoa, v. 19, n. 2b, p. 650-659, abr./jun. 2009.

SARKAR, M.; HENNESSY, S.; YANG, Y. X. Proton-pump inhibitor use and the risk for community-acquired pneumonia. *Annals of Internal Medicine*, Philadelphia, v. 149, n. 6, p. 391-398, Sep. 2008.

SEBASTIÁN DOMINGO, J. J. Los nuevos criterios de Roma (IV) de los trastornos funcionales digestivos en la práctica clínica. *Medicina Clínica*, España, v. 148, n. 10, p. 435-485, May 2017.

SILVA, A. L. et al. Utilização de medicamentos por idosos brasileiros, de acordo com a faixa etária: um inquérito postal. *Cadernos de Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 28, n. 6, p. 1033-1045, jun. 2012. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2012000600003>. Acesso em: 11 jun. 2019.

SILVA, F. M. Dispepsia: caracterização e abordagem. *Revista de Medicina*, São Paulo, v. 87, n. 4, p. 213-223, out./dez. 2008.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENDOCRINOLOGIA; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CIRURGIA DE CABEÇA E PESCOÇO. *Hipoparatiroidismo: diagnóstico e tratamento*. [S.l.]: AMB, 2013. Disponível em: <http://amb.org.br/diretrizes/_DIRETRIZES/hipoparatiroidismo_diagnostico_e_tratamento/files/assets/common/downloads/publication.pdf>. Acesso em: 11 jun. 2019.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA DE FAMÍLIA E COMUNIDADE. *Explicação do tesouro*. Rio de Janeiro: SBMFC, 2008. Disponível em: <http://www.sbmfc.org.br/media/file/ciap/explicacao_tesouro.pdf>. Acesso em: 11 jun. 2019.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE ONCOLOGIA CLÍNICA. Estudos sobre o experimento clínico. *In: SOCIEDADE BRASILEIRA DE ONCOLOGIA CLÍNICA. Leitura Crítica de Artigos Científicos*. São Paulo, 2011. cap. 9. Disponível em: <https://www.sbc.org.br/app/webroot/leitura-critica/LEITURA-CRITICA_C9.pdf>. Acesso em: 11 jun. 2019.

SOLOMON, M.; REYNOLDS, J. C. Esophageal Reflux Disease and Its Complications. *In: PITCHUMONI, C. S.; DHARMARAJAN, T. S. (ed.). Geriatric Gastroenterology*. New York, NY: Springer New York, 2012. p. 311-319.

STRAUS, W. L. *et al.* Do NSAIDs cause dyspepsia? A meta-analysis evaluating alternative dyspepsia definitions. *The American Journal of Gastroenterology*, New York, v. 97, n. 8, p. 1951-1958, Aug. 2002.

T

TABACH, R.; DUARTE-ALMEIDA, J. M.; CARLINI, E. A. Pharmacological and Toxicological Study of *Maytenus ilicifolia* Leaf Extract Part II—Clinical Study (Phase I). *Phytotherapy Research: PTR*, London, v. 31, n. 6, p. 921-926, June 2017.

TAKEDA PHARMA LTDA. *Riopan® Plus*. São Paulo, 2009. Disponível em: <http://www.takedabrasil.com/~media/Countries/br/Files/PDFs/bulas/bulas_para_profissionais_de_saude/riopan_plus_bula_profissional_de_saude.pdf>. Acesso em: 11 jun. 2019.

- TALLEY, N. J.; VAKIL, N. Guidelines for the management of dyspepsia. *The American Journal of Gastroenterology*, New York, v. 100, n. 10, p. 2324-2337, Oct. 2005.
- THAVORN, K.; MAMDANI, M. M.; STRAUS, S. E. Efficacy of turmeric in the treatment of digestive disorders: a systematic review and meta-analysis protocol. *Systematic Reviews*, London, v. 3, p. 71, June 2014.
- THOMPSON COON, J.; ERNST, E. Systematic review: herbal medicinal products for non-ulcer dyspepsia. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, Oxford, v. 16, n. 10, p. 1689-1699, Oct. 2002.
- TORRE, M. T. A. D. L. *et al.* Consulta de Indicación Farmacéutica: actuación del farmacéutico en la resolución de los trastornos leves de salud. [S.l.: s.d], [200-?]. Disponível em: <http://www.grupoberbes.es/uploads/2/6/0/1/26011151/_libro_cofano_indicacin.pdf>. Acesso em: 4 out. 2017.
- TRAN, T.; LOWRY, A. M.; EL-SERAG, H. B. Meta-analysis: the efficacy of over-the-counter gastro-oesophageal reflux disease therapies. *Alimentary Pharmacology Therapeutics*, Oxford, v. 25, n. 2, p. 143-153, Jan. 2007.
- TRUVEN HEALTH ANALITYCS. Antácids. In: SWEETMAN S. (ed.). *Martindale: The Complete Drug Reference*. Greenwood Village: Thomson MICROMEDEX, 2018c.
- TRUVEN HEALTH ANALITYCS. *Micromedex*® *CareNotes*®. Data base. New York: IBM, 2018a. Disponível em: <<https://micromedex.com/>>. Acesso em: 19 jan. 2018.
- TRUVEN HEALTH ANALITYCS. *Micromedex*® *Drugdex System*®. Data base. New York: IBM, 2018b. Disponível em: <<https://micromedex.com/>>. Acesso em: 10 nov. 2018.
- TURCO, R. *et al.* Do Distinct Functional Dyspepsia Subtypes Exist in Children? *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, Philadelphia, v. 62, n. 3, p. 387-392, Mar. 2016.
- TUUKKANEN, J.; VÄÄNÄNEN, H. K. Omeprazole, a specific inhibitor of H⁺-K⁺-ATPase, inhibits bone resorption in vitro. *Calcified Tissue International*, New York, v. 38, n. 2, p. 123-125, Feb. 1986.

U

U.S. NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE. *Medical Subject Headings: MeSH Descriptor Data*. Bethesda: NLM, 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>>. Acesso em: 10 nov. 2018.

V

VAKIL, N. B. Antiulcer medications: Mechanism of action, pharmacology, and side effects. Last updated: May 22, 2018. In: POST, T. W. (ed.). *UpToDate*. Data base. Waltham, MA: UpToDate, 2018.

VAN NIEUWENHOVEN, M. A.; BROUNS, F.; BRUMMER, R. J. The effect of physical exercise on parameters of gastrointestinal function. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*, Osney Mead, v. 11, n. 6, p. 431-439, Dec. 1999.

VAN WIJK, M. P. *et al.* Effect of body position changes on postprandial gastroesophageal reflux and gastric emptying in the healthy premature neonate. *The Journal of Pediatrics*, St. Louis, v. 151, n. 6, p. 585-590, 590.e1-2, Dec. 2007.

VAZQUEZ, J. C. Heartburn in pregnancy. *BMJ Clinical Evidence*, London, p. 1411, Sep. 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4562453/>>. Acesso em: 11 jun. 2019.

W

WALLACE, J. L. How do NSAIDs cause ulcer disease? *Best Practice & Research. Clinical Gastroenterology*, London, v. 14, n. 1, p. 147-159, Feb. 2000.

WINTER, H. S. Patient education: Acid reflux (gastroesophageal reflux disease) in children and adolescents (Beyond the Basics). Last updated: Jul. 2018. In: POST, T. W. (ed.). *UpToDate*. Data base. Waltham, MA: UpToDate, 2018.

WOLFE, M. M.; SACHS, G. Acid suppression: optimizing therapy for gastroduodenal ulcer healing, gastroesophageal reflux disease, and stress-related erosive syndrome. *Gastroenterology*, Philadelphia, v. 118, n. 2, p. S9-31. Feb. 2000. Supl. 1.

WORLD GASTROENTEROLOGY ORGANISATION PRACTICE GUIDELINES. *Manejo dos sintomas comuns de doenças gastrointestinais na comunidade: perspectiva mundial sobre azia, constipação, distensão e dor/desconforto abdominal*. [S.l.]: WGO, 2013. Disponível em: <<http://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/common-gi-symptoms-portuguese-2013.pdf>>. Acesso em: 11 jun. 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Department of Child and Adolescent Health and Development. *Breastfeeding and Maternal Medication: Recommendations for Drugs in the Eleventh WHO Model List of Essential Drugs*. Geneva, 2002. Disponível em: <<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/62435/1/55732.pdf>>. Acesso em: 11 jun. 2019.

X

XIE, Y. *et al.* Risk of death among users of Proton Pump Inhibitors: a longitudinal observational cohort study of United States veterans. *BMJ open*, London, v. 7, n. 6, p. e015735, July 2017.

Y

YAMASAKI, T.; FASS, R. Reflux Hypersensitivity: A New Functional Esophageal Disorder. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*, Seoul, v. 23, n. 4, p. 495-503, Oct. 2017.

Z

ZHOU, W.; SU, J.; ZHANG, H. Efficacy and Safety of Acupuncture for the Treatment of Functional Dyspepsia: Meta-Analysis. *Journal of Alternative and Complementary Medicine*, Ney York, v. 22, n. 5, p. 380-389. May 2016.

GLOSSÁRIO

A

Acolhimento: prática presente em todas as relações de cuidado, nos encontros reais entre trabalhadores de saúde e usuários, nos atos de receber e escutar as pessoas, podendo acontecer de formas variadas (BRASIL, 2013a).

Anamnese: conjunto de informações colhidas com o paciente ou acompanhante, acerca de seus antecedentes, história e detalhes de uma doença (MANUILA, L.; MANUILA, A.; NICOULIN, 2007).

Antifiséticos: classe de medicamentos que promove seu efeito por meio da diminuição da tensão superficial dos líquidos digestivos, levando ao rompimento das bolhas, à dificuldade de formação destas bolhas, ou à formação de bolhas maiores que serão facilmente expelidas. As bolhas dos gases são as responsáveis pela dor abdominal e pela flatulência, e a sua eliminação resulta no alívio dos sintomas associados à retenção dos gases (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2007).

Anúria: estado patológico caracterizado pela ausência completa ou quase completa de urina na bexiga (MANUILA, L.; MANUILA, A.; NICOULIN, 2007).

Azotemia: quantidade de nitrogênio não proteico no sangue, constituído pelo nitrogênio da ureia, das bases púricas, do ácido úrico, da creatinina, do amoníaco (MANUILA, L.; MANUILA, A.; NICOULIN, 2007).

D: medicamentos

B

Bolus: dose de medicamento administrada em curto período, geralmente de 1 a 30 minutos (Adaptado de Farlex Partner Medical Dictionary (2018a)).

C

Categorias de risco para uso de medicamentos na gravidez (Australian Drug Evaluation Committee – ADEC): a *Australian Drug Evaluation Committee* – ADEC estabeleceu sete categorias (A, B1, B2, B3, C, D e X) para indicar o risco que um fármaco pode trazer ao feto. Categoria de risco A: medicamentos que têm sido usados por um grande número de grávidas e mulheres em idade fértil, sem qualquer aumento comprovado na frequência de má-formações ou outros efeitos nocivos diretos ou indiretos ao feto. Categoria de risco B1: medicamentos que foram usados por um número limitado de grávidas e mulheres em idade fértil, sem que tenha sido observado um aumento na frequência de má-formação ou outros efeitos nocivos diretos ou indiretos no feto. Estudos em animais não mostraram comprovações de aumento da ocorrência de lesões fetais. Categoria de risco B2: medicamentos usados por um número limitado de grávidas e mulheres em idade fértil, sem que tenha sido observado um aumento na frequência de má-formação ou outros efeitos nocivos diretos ou indiretos no feto. Estudos em animais são inadequados ou podem ser insuficientes, mas os dados disponíveis não mostram comprovação de aumento da ocorrência de dano fetal. Categoria de risco B3: medicamentos utilizados por número limitado de grávidas e mulheres em idade fértil, sem que tenha sido observado um aumento na frequência de má-formação ou outros efeitos nocivos diretos ou indiretos no feto humano. Estudos em animais mostraram comprovações de maior ocorrência de lesões fetais, cuja importância é considerada incerta em seres humanos. Categoria de risco C: medicamentos que, por seus efeitos farmacológicos, causaram ou são suspeitos de ter causado efeitos nocivos para o feto ou o recém-nascido humano, sem provocar má-formações. Esses efeitos podem ser reversíveis. Categoria de risco D: medicamentos

que causaram, são suspeitos de ter causado ou que se supõe causarem um aumento de incidência de más-formações fetais humanas ou danos irreversíveis. Categoria de risco X: medicamentos que têm risco elevado de causar danos permanentes ao feto e que assim não devem ser utilizados na gravidez ou quando há alguma possibilidade de gravidez (AUSTRALIAN DRUG EVALUATION COMMITTEE, 1999).

Classificação Internacional de Atenção Primária (CIAP): classificação que reflete a distribuição e o conteúdo típicos de atenção primária, tendo como princípio classificador dados obtidos na prática da medicina de família e comunidade, e da atenção primária (COMITÊ INTERNACIONAL DE CLASSIFICAÇÃO DA ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE ASSOCIAÇÕES NACIONAIS, ACADEMIAS E ASSOCIAÇÕES ACADÊMICAS DE CLÍNICOS GERAIS/ MÉDICOS DE FAMÍLIA, 2009).

Colite: inflamação do cólon, total ou de certos segmentos, de origem infecciosa (bacteriana ou amebiana), relacionada com má digestão de certos alimentos ou uma alimentação mal equilibrada ou de causa desconhecida (MANUILA, L.; MANUILA, A.; NICOULIN, 2007).

Constipação Intestinal: evacuação difícil ou pouco frequente de fezes (BIBLIOTECA VIRTUAL EM SAÚDE, 2018).

Cuidado em saúde: atitude interativa que inclui o envolvimento e a relação entre as partes, compreendendo o acolhimento como escuta do sujeito, respeito pelo seu sofrimento e história de vida (PINHEIRO, 2009).

D

Decúbito: atitude do corpo em posição deitada sobre um plano horizontal. O decúbito pode ser dorsal, ventral, lateral direito ou esquerdo (MANUILA, L.; MANUILA, A.; NICOULIN, 2007).

Demanda espontânea: necessidade de saúde definida e apresentada pelo usuário de um serviço de saúde, e que deve ser acolhida, escutada, problematizada, reconhecida como legítima (BRASIL, 2013a).

Desconforto epigástrico ou dor epigástrica: sensação subjetiva e desagradável que se sente quando há lesão tecidual, restrita à região do epigástrio (Adaptado de Silva (2008)).

Desfecho: mudança no estado de saúde do paciente por ação de serviço de cuidado à saúde (MULLINS; BALDWIN; PERFETTO, 1996).

Disfagia: transtorno na deglutição que pode ser consequência de um distúrbio neuromuscular ou de uma obstrução mecânica. A disfagia é classificada em dois tipos distintos: disfagia orofaríngea, por mau funcionamento da faringe e do esfíncter esofágico superior, e disfagia esofágica, em razão de mau funcionamento do esôfago (BIBLIOTECA VIRTUAL EM SAÚDE, 2018).

Dispneia: respiração difícil ou feita com esforço (Adaptado de Biblioteca Virtual em Saúde (2018)).

Distúrbios eletrolíticos: desequilíbrio de íons (p. ex. sódio, potássio, magnésio, cloreto, bicarbonato e fosfato) no sangue (Adaptado de Farlex Partner Medical Dictionary (2018b)).

Droga vegetal: planta medicinal, ou suas partes, que contenham as substâncias, ou classes de substâncias, com ação terapêutica, depois de processos de coleta/colheita, estabilização, quando aplicável, e secagem, podendo estar na forma íntegra, rasurada, triturada ou pulverizada (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2014).

E

Eficácia: utilidade e benefícios para o indivíduo ou a comunidade, decorrentes de serviço ou intervenção, sob condições ideais. A determinação da eficácia é feita com base em ensaios clínicos controlados ao acaso (BIBLIOTECA VIRTUAL EM SAÚDE, 2018).

Encefalopatia: afecção que acomete o cérebro e componentes intracranianos do sistema nervoso central (BIBLIOTECA VIRTUAL EM SAÚDE, 2018).

Ensaio clínico controlado ao acaso: é o termo sinônimo do descritor ensaio clínico controlado aleatório: trabalho que consiste em ensaio clínico que envolve pelo menos um tratamento teste e um tratamento controle, de início e seguimento simultâneos dos grupos teste e controle, e nos quais os tratamentos a serem administrados são selecionados por processo ao acaso, como o uso de uma tabela de números aleatórios (BIBLIOTECA VIRTUAL EM SAÚDE, 2018).

Erução: ejeção de gás ou ar do estômago pela boca (BIBLIOTECA VIRTUAL EM SAÚDE, 2018).

Esofagite: inflamação aguda ou crônica do esôfago, causada por bactérias, produtos químicos ou trauma (BIBLIOTECA VIRTUAL EM SAÚDE, 2018).

Estudos pré-clínicos: experimentos em animais ou *in vitro* de seus efeitos biológicos e tóxicos, e aplicações clínicas em potência (U.S. NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE, 2018).

Evidência científica: prova fundamentada em estudos científicos. No caso de comparação entre terapias, o delineamento de estudo ideal para se obter estas provas científicas é o ensaio clínico controlado ao acaso; já em caso de se obter provas científicas relacionadas a reações adversas, o delineamento de estudo mais apropriado são os ensaios clínicos ao acaso, opcionalmente os estudos de caso-controle (Adaptado de Domenico e Ide (2003)).

F

Flatulência: acúmulo de gás nos intestinos, provocando uma distensão frequentemente acompanhada pela expulsão de gás pelo ânus (MANUILA, L.; MANUILA, A.; NICOULIN, 2007).

G

Gastrite atrófica: gastrite com atrofia de mucosa gástrica, células parietais gástricas e glândulas mucosas, levando à acloridria (ausência de ácido clorídrico na secreção gástrica). A gastrite atrófica geralmente se desenvolve da gastrite crônica (BIBLIOTECA VIRTUAL EM SAÚDE, 2018).

Gastroparesia: retardamento persistente do esvaziamento gástrico (BIBLIOTECA VIRTUAL EM SAÚDE, 2018).

GITE: lista de Grupos e Indicações Terapêuticas Especificadas (GITE) de medicamentos que não requerem prescrição médica (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2004).

Guia de prática clínica: conjunto de orientações ou princípios para auxiliar o profissional da saúde nas decisões relacionadas com o tratamento do paciente, ou seja, diagnóstico adequado, terapêutica ou outros procedimentos clínicos para uma determinada afecção. Os guias de prática clínica podem ser desenvolvidos por qualquer agência de governo, instituições, organizações, como sociedades profissionais, ou por reunião de especialistas para discussão. Podem servir de base para a avaliação da qualidade e eficiência do tratamento em relação à melhora do estado de saúde, menor variedade de serviços ou procedimentos realizados e sua redução nos resultados da assistência à saúde prestada (Adaptado de Biblioteca Virtual em Saúde (2018)).

Grau de recomendação e nível de evidência: são sistemas de classificação da força de recomendação e qualidade de prova sobre a qual a recomendação se baseia. O grau de recomendação reflete o grau de confiança de que os efeitos desejáveis da adesão a uma recomendação superam os efeitos indesejáveis. Os sistemas avaliam a qualidade da prova, com base no tipo de estudo e suas características (por exemplo, ocultação, dispersão de dados), consistência, generalização e tamanho do efeito (Adaptado de Kavanagh (2009)).

H

Hematêmese: vômito de sangue, que apresenta característica de cor vermelho vivo ou “borra de café” (Adaptado de Biblioteca Virtual em Saúde (2018)).

Heterogeneidade clínica: causada por diferenças nas características dos estudos incluídos na revisão sistemática, quanto aos pacientes recrutados (por exemplo, idade média, estágio da doença etc) e diferenças na intervenção, tais como dose ou duração do tratamento ou de seu efeito em diferentes subgrupos de pacientes (SOCIEDADE BRASILEIRA DE ONCOLOGIA CLÍNICA, 2011).

Heterogeneidade metodológica: causada por diferenças nas características dos estudos incluídos na revisão sistemática, tais como delineamento do estudo, número de pacientes retirados do estudo, diferenças nos pacientes incluídos (por exemplo, idade média, estágio da doença etc.) e diferenças na intervenção, tais como dose ou duração do tratamento ou de seu efeito em diferentes subgrupos de pacientes (SOCIEDADE BRASILEIRA DE ONCOLOGIA CLÍNICA, 2011).

Hipermagneseemia: teor de magnésio no sangue acima do normal (FERREIRA, 2010).

Hipofosfatemia: afecção na qual os teores de fosfatos no sangue estão anormalmente baixos (BIBLIOTECA VIRTUAL EM SAÚDE, 2018).

Hipoparatiroidismo: distúrbio raro, causado por secreção insuficiente de paratormônio (PTH), caracteriza-se por hipocalcemia (baixa concentração de cálcio no sangue), hiperfosfatemia (alta concentração de fosfato no sangue) e teores circulantes indetectáveis ou inapropriadamente baixos de PTH (SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENDOCRINOLOGIA; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CIRURGIA DE CABEÇA E PESCOÇO, 2013).

Incidência: número de casos novos de doenças ou agravos em determinada população e período (BIBLIOTECA VIRTUAL EM SAÚDE, 2018).

Intervalo de confiança: O intervalo de confiança é um recurso utilizado para testar hipótese e criar limites em que é provável se encontrar o valor referente à população estudada (BONITA; BEAGLEHOLE; KJELLSTROM, 2010). Define os limites inferior e superior de um conjunto de valores que têm determinada probabilidade de conter no interior dele o valor verdadeiro do efeito da intervenção em estudo. Desse modo, o processo pelo qual um intervalo de confiança de 95% é calculado é tal que há 95% de probabilidade de incluir o valor real da eficácia da intervenção em estudo (COUTINHO; CUNHA, 2005).

Itinerário terapêutico: todos os movimentos desencadeados por indivíduos ou grupos na preservação ou recuperação da saúde, que podem mobilizar diferentes recursos, os quais incluem desde os cuidados caseiros e práticas de religião até os serviços de atenção à saúde predominantes (atenção primária, urgência, entre outros) (Adaptado de Cabral et al. (2011)).

Lactente: criança entre 1 e 23 meses de idade (BIBLIOTECA VIRTUAL EM SAÚDE, 2018).

M

Medicamento fitoterápico: obtido com emprego exclusivo de matérias-primas ativas vegetais, cuja segurança e eficácia sejam baseadas em evidências clínicas e que sejam caracterizadas pela constância de sua qualidade (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2014).

Meta-análise: estudos que utilizam um método quantitativo de combinação de resultados independentes (normalmente extraídos de literatura editada) e que sintetiza resumos e conclusões, que podem ser usados para avaliar a eficiência de terapias, planejar novos estudos, entre outros. É frequentemente uma revisão de ensaios clínicos. Geralmente é chamado de meta-análise pelo autor ou patrocinador e deve ser distinguido de revisões de literatura (BIBLIOTECA VIRTUAL EM SAÚDE, 2018).

N

Necessidade em saúde: conjunto de necessidades de saúde: boas condições de vida; acesso e utilização das tecnologias de atenção à saúde; vínculos entre usuário, profissional e equipe de saúde, e o desenvolvimento da autonomia do paciente (CECILIO, 2001). Pode ser interpretada sob a perspectiva da história natural da doença ou pela teoria da determinação social do processo saúde-doença (NOGUEIRA, 2010).

Nefrite intersticial: inflamação do tecido intersticial do rim. Este termo geralmente é usado para a inflamação primária dos túbulos renais e/ou do interstício circunvizinho. Para a inflamação primária do interstício glomerular, ver glomerulonefrite. A infiltração de células de inflamação no compartimento intersticial resulta em edema, aumento do espaço entre os túbulos e disfunção renal tubular (BIBLIOTECA VIRTUAL EM SAÚDE, 2018).

Nefrolitíase: formação de pedras no rim (BIBLIOTECA VIRTUAL EM SAÚDE, 2018).

O

Odds ratio: aproximação do risco relativo, característica de estudos de casos e controles, dada pela proporção entre a probabilidade de adoecer e não adoecer segundo a exposição e não exposição ao fator de risco em estudo (BIBLIOTECA VIRTUAL EM SAÚDE, 2018).

Odinofagia: deglutição dolorosa (FERREIRA, 2010).

Oligúria: diminuição da quantidade de urina emitida em 24 horas (MANUILA, L.; MANUILA, A.; NICOLIN, 2007).

Osteopenia: doença que afeta os processos metabólicos do tecido ósseo (BIBLIOTECA VIRTUAL EM SAÚDE, 2018).

P

Pós-prandial: período de tempo depois de uma refeição ou ingestão de alimentos (U.S. NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE, 2018).

Prevalência: número total de casos de uma dada doença em uma população especificada, num tempo designado. É diferente de incidência, que se refere ao número de casos novos em uma população, em um dado tempo (BIBLIOTECA VIRTUAL EM SAÚDE, 2018).

Problema de saúde autolimitado: enfermidade aguda de baixa gravidade, de breve período de latência, que desencadeia uma reação orgânica, a qual tende a cursar sem dano para o paciente, e que pode ser tratada de forma eficaz e segura com medicamentos e outros produtos com finalidade terapêutica, cuja dispensação não exija prescrição médica, incluindo medicamentos industrializados e preparações magistrais – alopáticos ou dinamizados –, plantas medicinais, drogas vegetais ou com terapias não farmacológicas (CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2013a).

Prognóstico: previsão do curso ou desfecho de uma doença. Expectativa de recuperação ou de sobrevivência de um paciente, em razão do diagnóstico da doença, da natureza e do curso natural desta, do quadro clínico, dos exames de laboratório e do modo como o paciente responde à terapêutica (REY, 2012).

Prurido: sensação desagradável, no tegumento, que leva o indivíduo a se coçar; coceira (Adaptado de Rey (2012)).

R

Reação adversa: reação nociva, mas não intencional, que ocorre com as doses normalmente utilizadas na espécie humana para profilaxia, diagnóstico ou tratamento de uma doença, ou para modificar uma função fisiológica (CASTRO, 2000).

Refluxo gastroesofágico: fluxo retrógrado de suco gástrico (ácido gástrico) e/ou conteúdos duodenais (ácidos e sais biliares, suco pancreático) para o esôfago distal, frequentemente por incompetência do esfíncter esofágico inferior (BIBLIOTECA VIRTUAL EM SAÚDE, 2018).

Regurgitação: passagem de um fluxo em direção oposta ao normal (FERREIRA, 2010).

Remissão: 1. estágio de uma doença ou de uma manifestação patológica de doença, durante o qual os sintomas se atenuam temporariamente (MANUILA, L.; MANUILA, A.; NICOLIN, 2007). 2. diminuição da intensidade dos sintomas de uma doença (REY, 2012).

Revisão sistemática: estudo secundário, que tem por finalidade reunir estudos semelhantes, editados ou não, que avalia criticamente sua metodologia, reunindo-os numa análise estatística, a meta-análise, quando isso é possível. Por sintetizar estudos primários semelhantes e de boa qualidade, é considerada o melhor nível de evidência para tomadas de decisões em questões sobre terapêutica (ATALLAH; CASTRO, 1998).

S

Sibilância (ou sibilo): 1. Os sibilos são ruídos adventícios contínuos e musicais (chiado, chieira, piado) (MARTINEZ, 2013). 2. Estertor seco agudo, que lembra o sopro do vento. Ouvido nos dois tempos da respiração, em uma estenose dos bronquíolos, com ou sem existência de mucosidades obstrutivas (MANUILA, L.; MANUILA, A.; NICOULIN, 2007). 3. Tipo de ruído de timbre agudo, musical, produzido por obstáculo à passagem de ar pelos brônquios, ouvido principalmente na fase expiratória, em afecções brônquicas como a asma. Ainda que as crises asmáticas constituam a principal causa de sibilos, outras afecções que criem obstáculos ao fluxo aéreo, como tumores ou corpos estranhos, podem ser a razão do fenômeno. Nesses casos, o ruído pode ser percebido em um ponto, pela escuta, enquanto, na asma, os sibilos são generalizados e diminuem ou desaparecem com tratamentos broncodilatadores (REV, 2012).

Significância estatística: 1. É uma medida estimada do grau em que esse resultado é “verdadeiro” (no sentido de que seja realmente o que ocorre na população, ou seja, no sentido de “representatividade da população”) (CONCEITOS..., 2003). 2. Probabilidade de que uma diferença entre grupos estudados tenha acontecido apenas por acaso. Quanto menor essa probabilidade (P_a), maior a significância estatística. O nível a partir do qual essa diferença será interpretada como significante deverá ser determinado *a priori* (valor de α) (REV, 2012). 3. Em geral, é interpretada como um resultado que poderia ocorrer por acaso, com um valor p igual ou menor do que 0,05. Isso ocorre quando a hipótese nula é rejeitada (DAWSON; TRAPP, 2003).

Sinais: são dados objetivos que podem ser analisados pelo examinador por meio da inspeção, palpação, percussão, ausculta, ou mostrados por recursos subsidiários. São exemplos de sinais: temperatura corporal, pressão arterial, tosse, edema, cianose, existência de sangue na urina, entre outros (LÓPEZ; LAURENTYS-MEDEIROS, 2004; PORTO, 2009).

Síndrome álcali do leite: é um tipo de hipercalcemia, uma anormal elevação de cálcio no sangue pelo elevado consumo desse mineral (BIBLIOTECA VIRTUAL EM SAÚDE, 2018).

Sintomas: são percepções do paciente de condição de saúde anormal. Como não são mensuráveis pelo examinador, não são absolutas. Os sintomas podem ter influência de cultura, inteligência, experiências prévias, condição socioeconômica do paciente, entre outros (LÓPEZ; LAURENTYS-MEDEIROS, 2004; PORTO, 2009; CORRER; OTUKI, 2013). São exemplos de sintomas: dor, indigestão, tontura, náusea, dormência e tristeza.

T

Tesouro: conjunto de palavras-chave (descritores), semântica e genericamente relacionado, utilizado como instrumento para organização, indexação e recuperação da informação em bases de dados (SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA DE FAMÍLIA E COMUNIDADE, 2008).

Trânsito orocecal: tempo de trânsito no intestino delgado (CORMAN et al., 2017).

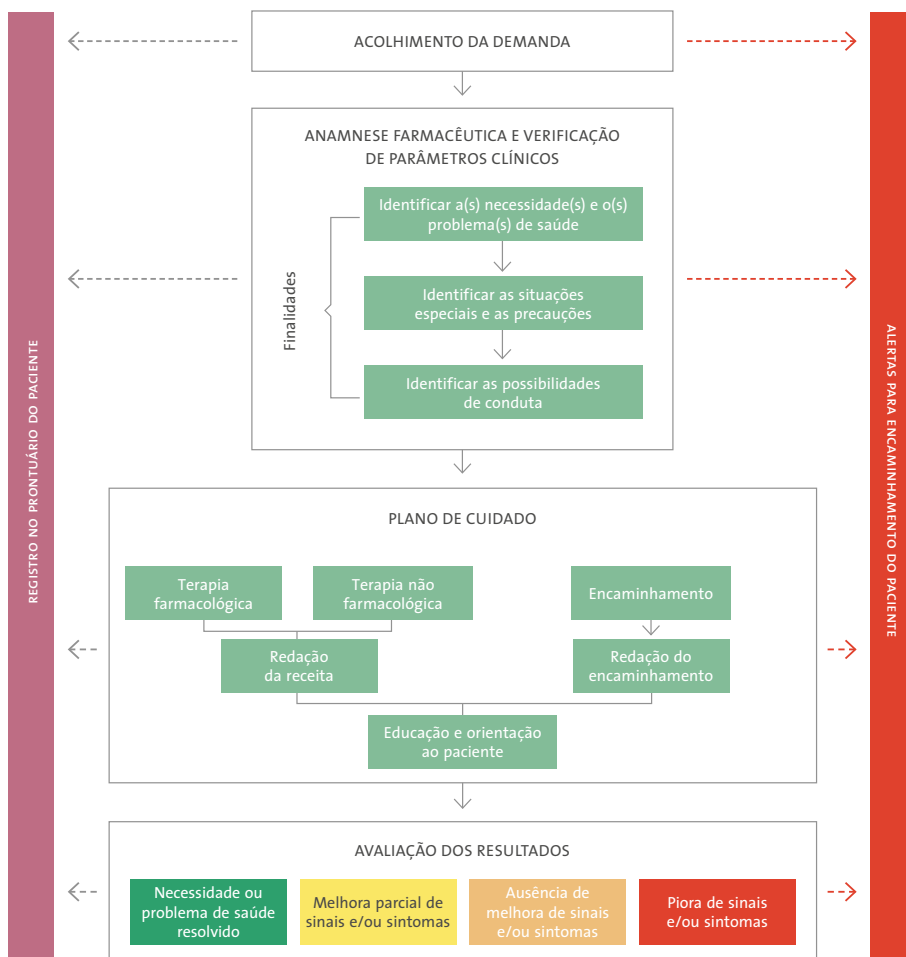
U

Urolitíase: formação de pedras em qualquer parte do trato urinário, geralmente no rim, bexiga ou ureter (BIBLIOTECA VIRTUAL EM SAÚDE, 2018).

APÊNDICES

APÊNDICE A

Etapas do raciocínio clínico



--> Registro a cada etapa ou decisão pelo encaminhamento

→ Desfecho possível a cada etapa

Fonte: Conselho Federal de Farmácia (2015).

APÊNDICE B

Busca, seleção e síntese das evidências

BASE DE DADOS E DATA DA BUSCA	TERMOS E LIMITES UTILIZADOS	TOTAL DE ARTIGOS ENCONTRADOS
<p>Medline (PubMed) em 16/03/2015*</p>	<p><i>Estratégia para busca de revisões sistemáticas ((heartburn[MeSH Terms] OR dyspepsia[MeSH Terms] OR pyrosis[tiab]) OR (Aluminum Hydroxide[MeSH Term] OR Bismuth[MeSH Term] OR Calcium Carbonate[MeSH Term] OR Magnesium Hydroxide[MeSH Term] OR Magnesium Oxide[MeSH Term] OR Antacids[MeSH Term])) AND ((systematic review[pt] OR meta-analysis[pt] OR systematic review[tiab] OR meta-analysis[tiab] OR systematic[sb] OR meta-analysis[MeSH Terms]) NOT (randomized controlled trial[Publication Type] OR controlled clinical trial[Publication Type] OR random allocation[MeSH Terms]) AND hasabstract)</i></p> <p><i>Estratégia para busca de ensaios clínicos (randomized controlled trial[Publication Type] OR controlled clinical trial[Publication Type] OR random allocation[MeSH Terms] OR (random*[Title/Abstract] AND (controlled[Title/Abstract] OR trial[Title/Abstract]))) NOT (systematic review*[tiab] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[tiab] OR letter[pt] OR newspaper article[pt] OR comment[pt] OR systematic[sb]) AND hasabstract) AND (Aluminum Hydroxide[MeSH Term] OR Bismuth[MeSH Term] OR Calcium Carbonate[MeSH Term] OR Magnesium Hydroxide[MeSH Term] OR Magnesium Oxide[MeSH Term] OR Antacids[MeSH Term]) AND (heartburn[MeSH Terms] OR dyspepsia[MeSH Terms] OR pyrosis[tiab])</i></p>	<p>615</p>

ARTIGOS INCLUÍDOS ENTRE
REVISÕES SISTEMÁTICAS
(COM OU SEM META-ANÁLISE)
E ENSAIOS CLÍNICOS
CONTROLADOS AO ACASO

FILTRO PARA ENSAIOS
CLÍNICOS CONTROLADOS
AO ACASO (ECR)

FILTRO PARA
REVISÃO SISTEMÁTICA (RS)
E META-ANÁLISE (MA)

34

17

17

continua na próxima página >>

BASE DE DADOS E DATA DA BUSCA	TERMOS E LIMITES UTILIZADOS	TOTAL DE ARTIGOS ENCONTRADOS
Medline (PubMed) em 18/08/2017	<p><i>(heartburn[MeSH Terms] OR dyspepsia[MeSH Terms] OR pyrosis[Title/Abstract] OR gastroesophageal reflux[MeSH Terms] OR gastro-esophageal reflux[Title/Abstract]) AND (acupuncture[MeSH Terms] OR body mass index[MeSH Terms] OR body mass[Title/Abstract] OR weight[MeSH Terms] OR exercise induced heartburn[Title/Abstract] OR exercise induced gastroesophageal reflux[Title/Abstract] OR exercise[MeSH Terms] OR physical activity[MeSH Terms] OR exercise induced reflux[Title/Abstract] OR head of the bed elevation[Title/Abstract] OR body positioning[Title/Abstract] OR head-of-bed elevation[Title/Abstract] OR posture[Title/Abstract] OR bed head elevation[Title/Abstract] OR positioning device[Title/Abstract] OR body position[Title/Abstract] OR meal[Title/Abstract] OR diet[MeSH Terms] OR diet, high fat[MeSH Terms] OR nsaid[MeSH Terms] OR tobacco[Title/Abstract] OR smoking[MeSH Terms]) AND (systematic review[pt] OR meta-analysis[pt] OR systematic review[tiab] OR meta-analysis[tiab] OR systematic[sb] OR meta-analysis[MeSH Terms] OR randomized controlled trial[Publication Type] OR controlled clinical trial[Publication Type] OR random allocation[MeSH Terms])</i></p>	640

Fonte: autoria própria.

* Excluídos – 456 (duplicatas; revisões não sistemáticas; tema central não dispepsia/ azia; não tratamento (diagnóstico)).

ARTIGOS INCLUÍDOS ENTRE
REVISÕES SISTEMÁTICAS
(COM OU SEM META-ANÁLISE)
E ENSAIOS CLÍNICOS
CONTROLADOS AO ACASO

FILTRO PARA ENSAIOS
CLÍNICOS CONTROLADOS
AO ACASO (ECR)

FILTRO PARA
REVISÃO SISTEMÁTICA (RS)
E META-ANÁLISE (MA)

11

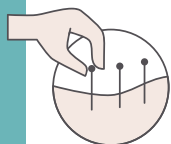
6

5

APÊNDICE C

Síntese de evidências para o tratamento não farmacológico de azia/dispepsia

As revisões sistemáticas identificadas (particularmente da *Cochrane*) são voltadas para o tratamento da dispepsia e não especificamente da azia. Ainda assim, essas revisões foram analisadas e incluídas neste Apêndice sempre que, entre os critérios de inclusão da população dos estudos, enfocassem a azia como sintoma de dispepsia.



INTERVENÇÃO ACUPUNTURA

> **POPULAÇÃO:** ADULTOS

> **ACHADOS**

HÁ PROVAS CONTROVERTIDAS QUANTO AO USO DA ACUPUNTURA PARA O ALÍVIO DA AZIA LIGADA À DISPEPSIA FUNCIONAL. SÃO NECESSÁRIOS OUTROS ESTUDOS PARA AVALIAR A EFICÁCIA DESTA INTERVENÇÃO DE MODO ISOLADO PARA TRATAR A AZIA.

> **EVIDÊNCIA COMENTADA**

Uma revisão sistemática com meta-análise, que investigou a eficácia da acupuntura para o alívio da azia, incluiu vinte ensaios clínicos com um total de 1.423 indivíduos. Embora o risco de viés tenha sido considerado elevado nos estudos, a acupuntura foi associada a um efeito positivo e significativo em pacientes com dispepsia funcional [2,66; Intervalo de Confiança de 95% (IC 95%): 1,85 a 3,82], em comparação com o placebo. Contudo, o placebo também promoveu melhora dos sinais/sintomas da dispepsia funcional (1,18; IC 95%: 1,01 a 2,60) quando comparado ao uso de medicamentos (domperidona, omeprazol, itoprida, cisaprida e ranitidina). Somente dois ensaios clínicos incluídos na revisão informaram eventos adversos mínimos relacionados à acupuntura (KIM; CHUNG; CHO, 2015).

Uma revisão sistemática incluiu 24 ensaios clínicos controlados ao acaso, num total de 3.097 pacientes com dispepsia funcional. A acupuntura melhorou de forma significativa os sintomas da azia em estudos que apresentaram variáveis de desfecho dicotômicas [Risco Relativo (RR): 1,19; IC 95%: 1,12-1,27; $p < 0,001$; diferença média padrão (DMP): -0,78; IC 95%: -1,21 a -0,35; $p = 0,0004$]. Nas análises combinadas, observou-se que a acupuntura melhorou a qualidade relacionada à dispepsia funcional (DMP: 5,97; IC 95%: 3,14-8,80; $p = 0,0002$) e a qualidade relacionada à saúde (DMP: 6,83; IC 95%: 3,02-10,65; $p = 0,004$), sem eventos adversos graves (ZHOU; SU; ZHANG, 2016).

> **POPULAÇÃO:** GRÁVIDAS

> **EVIDÊNCIA COMENTADA**

A revisão sistemática de Phupong e Hanprasertpong (2015), que investigou intervenções para o alívio da azia em grávidas, incluiu apenas um ensaio clínico comparando placebo e acupuntura, que não informou dados relacionados ao resultado primário (alívio da azia). Em termos de resultados secundários, não houve diferença na frequência de efeitos adversos entre mulheres que receberam acupuntura e as que não tiveram tratamento (RR 2,43, IC 95%: 0,11 a 55,89 em um ensaio clínico controlado ao acaso de 36 mulheres). No que diz respeito à qualidade de vida, as mulheres tratadas com acupuntura informaram mais capacidade de dormir (RR 2,80, IC 95%: 1,14 a 6,86) e se alimentar (RR 2,40, IC 95%: 1,11 a 5,18 em um ensaio clínico controlado ao acaso de 36 mulheres).

INTERVENÇÃO

DIMINUIÇÃO DE PESO EM PACIENTES OBESOS

> **POPULAÇÃO:** ADULTOS

> **ACHADOS**

APESAR DE DADOS CONFLITANTES E DE PROVAS POUCO ROBUSTAS, O AUMENTO DO PESO CORPORAL PARECE ESTAR ASSOCIADO AO AUMENTO DA OCORRÊNCIA DE SINTOMAS GASTROINTESTINAIS, ENTRE ELAS A AZIA E O REFLUXO GASTROESOFÁGICO. PORTANTO, A REDUÇÃO DE PESO PODE SER RECOMENDADA AOS PACIENTES COM SOBREPESO OU OBESOS.

> **EVIDÊNCIA COMENTADA**

Em um estudo feito por Murray et al. (2003), o excesso de peso ou a obesidade foi fortemente relacionado(a) com a frequência de azia e regurgitação ácida, independentemente de variáveis de confusão em potência (incluindo outros sintomas dispépticos). Os indivíduos obesos apresentaram azia quase três vezes mais frequentemente do que aqueles com peso normal, o que em parte pode ser explicado pelo fato de o trânsito esofágico em pacientes obesos com refluxo ser mais lento. Os modelos desse estudo foram construídos com base na frequência ou gravidade do refluxo e regurgitação ácida como variáveis dependentes, e no índice de massa corporal (IMC) como variável categórica preditora, ajustados aos fatores de confusão em potência: faixa etária, sexo, tabagismo, consumo de álcool, consumo de café, infecção ativa por *H. pylori*, medidas da condição socioeconômica adulta e do uso de analgésicos, ácido acetilsalicílico e AINEs (MURRAY et al., 2003).



INTERVENÇÃO

EVITAR EXERCÍCIOS FÍSICOS INTENSOS, POR PERÍODOS PROLONGADOS

> **POPULAÇÃO:** ADULTOS

> **ACHADOS**

HÁ ESCASSEZ DE PROVAS DE BOA QUALIDADE ACERCA DA AZIA INDUZIDA POR EXERCÍCIOS.

> **EVIDÊNCIA COMENTADA**

Em um pequeno ensaio clínico que investigou a ocorrência de azia e refluxo em atletas, notou-se que a ocorrência de sinais/sintomas gastrointestinais em indivíduos sintomáticos pode estar relacionada ao tempo de trânsito orocecal mais longo e a uma permeabilidade intestinal mais elevada, quando comparado aos indivíduos assintomáticos. Além disso, os sinais/sintomas são mais pronunciados durante atividades de alto impacto, como corrida (VAN NIEUWENHOVEN; BROUNS; BRUMMER, 1999).

INTERVENÇÃO

ELEVAÇÃO DA CABECEIRA DA CAMA/ POSIÇÃO DO CORPO

> **POPULAÇÃO:** CRIANÇAS

> **ACHADOS**

A ELEVAÇÃO DA CABECEIRA DA CAMA PARECE DIMINUIR O DESCONFORTO E A OCORRÊNCIA DA AZIA RELACIONADA AO REFLUXO GASTROESOFÁGICO.

> **EVIDÊNCIA COMENTADA**

Um ensaio clínico avaliou o efeito da posição do corpo na redução do refluxo gastroesofágico em recém-nascidos prematuros. Foram incluídos no estudo 18 recém-nascidos com refluxo, e com monitoria durante 24 horas, por meio de um pHmetro esofágico. Foi avaliada a influência das três posições: decúbito lateral direito (DLD), decúbito lateral esquerdo (DLE) e decúbito ventral (DV). Os resultados mostraram que as posições DLD e DLE reduzem de forma significativa a gravidade da refluxo esofágico, reduzindo o número de episódios e a duração de episódios mais longos (EWER; JAMES; TOBIN, 1999).

Outro ensaio clínico também investigou em quais posições há redução do refluxo gastroesofágico. Dez bebês prematuros saudáveis foram monitorados por ph-metria esofágica. Os bebês foram posicionados em DLE ou DLD. Os autores concluíram que a posição em DLD para a primeira hora pós-prandial, seguida por mudança de posição para o DLE, promove uma redução do refluxo gastroesofágico (VAN WIJK et al., 2007).

INTERVENÇÃO

EVITAR CONSUMO DE PRODUTOS DESENCADADORES DE AZIA E/OU DISPEPSIA; ADEQUAÇÃO DA DIETA

> **POPULAÇÃO:** ADULTOS

> **ACHADOS**

ALGUNS ALIMENTOS PARECEM DESENCADAR OU AGRAVAR A AZIA, EMBORA NÃO HAJA PROVAS ROBUSTAS EM RELAÇÃO A ISSO. É RECOMENDÁVEL ORIENTAR O PACIENTE QUANTO À REDUÇÃO DO VOLUME DAS REFEIÇÕES, CESSAÇÃO DO TABAGISMO, REDUÇÃO DO CONSUMO DE BEBIDAS ALCÓLICAS E SAL, E ALERTÁ-LO ACERCA DE RISCOS A LONGO PRAZO DA TERAPIA COM ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDES (AINES), VISANDO O BENEFÍCIO GLOBAL DESSAS AÇÕES.

> **EVIDÊNCIA COMENTADA**



Adequação da dieta

Um pequeno ensaio clínico avaliou se a quantidade de refluxo gastroesofágico pós-prandial está relacionada ao teor calórico de uma refeição. Foram incluídos no estudo doze voluntários sadios (seis do sexo feminino, com idade entre 19 e 31 anos), que receberam duas refeições, perfazendo 842 kcal (refeição sólida de 582 kcal e refeição líquida de 260 kcal) ou uma refeição de 582 kcal (redução de 31%), de modo ao acaso. Observou-se uma diminuição da pressão inferior do esfíncter esofágico, depois da ingestão de refeição com alto teor calórico (mediana 10,9 mmHg, intervalo de 4,8-16,7 mmHg), predominantemente de carboidratos, e refeição com baixa caloria (mediana de 9,9 mmHg, faixa de 3,9-18,4 mmHg), sem diferença no número de relaxações transitórias do esfíncter esofágico inferior. O estudo concluiu que a redução da densidade calórica de uma refeição não tem influência na pressão pós-prandial do esfíncter inferior esofágico nem diminui o refluxo gastroesofágico em voluntários sadios. A quantidade de refluxo gastroesofágico induzida pela ingestão de uma refeição parece depender do volume, mas não da densidade calórica dela. Contudo, outros estudos com qualidade metodológica e maior tamanho de amostra são necessários para confirmar se a ingestão de refeições calóricas tem influência no refluxo pós-prandial (PEHL et al., 2001).

Alimentos desencadeadores de sintomas

Álcool

Outro ensaio clínico avaliou o refluxo induzido pela ingestão de vinho em 12 pacientes saudáveis, que receberam 300 mL de vinho branco e água junto de refeição padrão. O vinho branco aumentou de forma significativa a fração de tempo em que o pH do esôfago foi <4 , e a frequência e a duração do refluxo gastroesofágico em comparação com a água. Aparentemente, o mecanismo de patogênese de episódios de refluxo induzidos pelo vinho branco envolve perturbação da depuração esofágica, em razão do aumento das contrações simultâneas e da redução do peristaltismo (PEHL et al., 2001).

Tabaco

Uma meta-análise de estudos transversais incluiu 306 estudos que investigaram a prevalência e os fatores de risco para o desenvolvimento de dispepsia. Dezenove estudos avaliaram a prevalência de dispepsia em pacientes tabagistas. A prevalência combinada de dispepsia foi maior nos fumantes (atuais) em comparação com os não fumantes [31,9%; (IC 95%: 22,6% - 41,9%) versus 27,4% (IC 95%: 19,4% a 36,3%)]. O *odds ratio* (OR) para dispepsia, naqueles que são atualmente fumantes comparado àqueles que não são, foi de 1,25 (IC 95%: 1,12 - 1,40), com heterogeneidade significativa entre os estudos ($I^2 = 76,0\%$, $p < 0,001$), mas sem prova de assimetria do gráfico funil (teste de Egger, $p = 0,21$). Outros nove estudos utilizaram uma definição ampla de dispepsia para avaliar o efeito do tabagismo sobre a prevalência de dispepsia. Quando apenas esses estudos foram incluídos na análise, houve também uma prevalência significativamente maior de dispepsia entre fumantes (OR=1.35; IC 95%: 1.17-1.56, $I^2 = 77,8\%$, $p < 0,001$) (FORD et al., 2015).

AINEs

A meta-análise de Ford et al. (2015) incluiu também 13 estudos que avaliaram a prevalência de dispepsia em pacientes que fazem uso de AINEs. Em geral, 1.687 (36,5%) dos 4.622 usuários de AINEs informaram dispepsia, comparados com 6.180 (31,7%) dos 19.483 não usuários. A prevalência de dispepsia foi significativamente maior entre os participantes que faziam uso de AINEs (OR = 1,59; IC 95%: 1,27 a 1,99), com heterogeneidade significativa entre os estudos ($I^2 = 88,3\%$, $p < 0,001$), mas sem prova de assimetria do gráfico de funil Egger ($p = 0,14$). Seis outros estudos que utilizaram uma definição ampla de dispepsia (que inclui qualquer sinal/sintoma que se refere ao trato gastrointestinal superior) foram incluídos na análise, porém a diferença permaneceu estatisticamente significativa (OR = 1,25; IC 95%: 1,02 a 1,52, $I^2 = 75,3\%$, $p = 0,001$) (FORD et al., 2015).

Outra meta-análise que também avaliou o uso de AINEs e dispepsia, sob uma definição restrita, mostrou que os AINEs aumentaram o risco de dispepsia em 36% ($p < 0,05$). Usando a definição mais restrita de dispepsia, a porcentagem agregada de pacientes com dispepsia no grupo tratado com AINEs foi de 4,8% e no grupo placebo de 2,3%, enquanto o risco relativo (RR) foi de 1,36 (IC 95%: 1,11-1,67). Usando a definição mais ampla, a porcentagem agregada de pacientes com dispepsia no grupo tratado com AINEs foi de 9,8% e no grupo placebo 4,2%, e o RR foi de 1,13 (IC 95%: 0,98-1,32), porém essa diferença não é estatisticamente significativa (STRAUS et al., 2002).

APÊNDICE D

Síntese de evidências para o tratamento farmacológico de azia/dispepsia

As revisões sistemáticas identificadas (particularmente da *Cochrane*) são voltadas para o tratamento da dispepsia e não especificamente da azia. Ainda assim, essas revisões foram analisadas e incluídas neste apêndice sempre que, entre os critérios de inclusão da população dos estudos, enfocassem a azia como sintoma de dispepsia.

CLASSES E MEDICAMENTOS	POPULAÇÃO
Antiácidos	> Adultos
Antiácidos vs. Inibidores de bomba de prótons (IBP)	> Adultos

Evidência comentada

Uma revisão incluiu estudos clínicos que comparavam a eficácia de antiácidos mastigáveis e líquidos. Observaram que as formas farmacêuticas mastigáveis propiciam alívio mais rápido e prolongado. O motivo não é claro, mas sugere-se que os antiácidos mastigáveis permanecem mais tempo na boca expondo o esôfago a numerosos bolos menores do que os antiácidos líquidos, durante um período relativamente mais longo. Um estudo incluído na revisão avaliou 155 sujeitos com azia frequente, não diagnosticados anteriormente com qualquer transtorno gastrointestinal, que estavam se autotratando com antiácidos isentos de prescrição, com pelo menos 3 meses de história de azia frequente. Observou-se que 47% desses indivíduos apresentaram prova endoscópica de esofagite erosiva. Assim, se discute que embora os antiácidos possam ser utilizados de forma segura e eficaz para azia infrequente, podem não ser a melhor opção para o tratamento de azia frequente (MCRORIE JR.; GIBB; MINER JR., 2014).

IBP são mais eficazes que antiácidos no tratamento de sinais/sintomas de dispepsia.

Evidência comentada

Revisão sistemática da Cochrane com meta-análise comparou o uso de IBP *versus* antiácidos ou alginatos no tratamento de sintomas de dispepsia (DELANEY et al., 2005). Quatro estudos foram incluídos, com um total de 2.154 pacientes, com idade acima de 18 anos. A meta-análise mostrou que os IBP são mais eficazes na redução de sinais/sintomas de dispepsia do que os antiácidos. O risco relativo (RR) para a avaliação global dos sinais/sintomas de dispepsia com IBP *versus* antiácido ou alginatos foi de 0,65 (Intervalo de confiança – IC – 95% 0,54-0,78). Para azia, o efeito foi ainda maior, com RR de 0,52 (IC95% 0,45-0,60). Mas para dor epigástrica, verificou-se heterogeneidade significativa entre os estudos com RR não significativa: 0,80 (IC 95% 0,63-1,02).

continua na próxima página >>

CLASSES E MEDICAMENTOS	POPULAÇÃO
Antiácidos vs. Inibidores de bomba de prótons (IBP)	> Adultos
Antiácidos vs. Antagonistas de receptores tipo 2 de histamina (ARH2)	> Adultos
Farmacoterapia vs. placebo Antiácidos + ARH2 ou Antiácidos + Antiflatulentos vs. Placebo	> Grávidas

ACHADOS

Revisão sistemática da Cochrane analisou separadamente os pacientes com azia na população total de pacientes com sinais/sintomas de dispepsia (DELANEY et al., 2009). Para azia, o número necessário para tratar (NNT) foi de 3,5 (IC95% 2,7-3,9) na comparação IBP *versus* antiácidos e alginatos. Em resumo, os IBP mostram-se, em geral, mais efetivos que outros tratamentos, mas em especial sobre a redução do sintoma de azia quando comparados ao placebo, antiácidos ou ARH2.

Quando comparados ARH2 e antiácidos, não houve diferença na melhora da azia entre os dois tratamentos.

Evidência comentada

Revisão sistemática da Cochrane encontrou somente um ensaio clínico comparando ARH2 *versus* antiácidos ou alginatos (DELANEY et al., 2009). Esse ensaio avaliou dados sobre azia e melhora global isolada em pacientes maiores de 18 anos (PATON, 1995). Como os pacientes com predomínio de dor epigástrica não foram incluídos, não se verificou diferença significativa entre ARH2 e antiácidos ou alginatos. O RR foi de 0,86 (IC95% 0,35-2,11) para melhora da azia e 0,98 (IC95% 0,78-1,24) para melhora global. É possível que o estudo não tenha tido poder suficiente de verificar a diferença quando da avaliação da azia. A amostra foi de apenas 80 pacientes, e dessa maneira a capacidade de identificação da redução do RR é de apenas 50%, em um estudo com poder estatístico de 80% e nível de significância de 95%.

Evidência comentada

Uma revisão feita por Phupong e Hanprasertpong (2015) incluiu dois ensaios. Um dos estudos (n = 100 grávidas), realizado na década de 1960, avaliou o uso intramuscular de prostigmina *versus* placebo. Esse tratamento é antigo e não é mais empregado atualmente. O outro estudo (n = 156 grávidas) usou como intervenção “hidróxido de magnésio + hidróxido de alumínio + simeticona” *versus* placebo. As grávidas que receberam tratamento farmacológico informaram alívio de azia com mais frequência (RR = 1,85; IC 95% = 1,36 a 2,50; I² = 0%). Foi classificada prova de qualidade moderada. Os dados sobre o alívio parcial da azia foram heterogêneos e não mostraram diferença (RR médio = 1,35; IC 95% = 0,38 a 4,76; I² = 88%). Nesse caso, a qualidade da prova foi classificada como muito baixa. Os autores da revisão sugerem que há poucas comprovações para demonstrar que a azia na gravidez pode ser completamente aliviada pelo tratamento farmacológico. A falta de provas de boa qualidade limita a capacidade de tirar conclusões relevantes para a prática clínica.

continua na próxima página >>

CLASSES E MEDICAMENTOS	POPULAÇÃO
Farmacoterapia vs. placebo Antiácidos + ARH2 ou Antiácidos + Antiflatulentos vs. Placebo	> Grávidas
Antiácidos vs. ARH2 ou placebo	> Adultos

ACHADOS

Uma outra revisão sistemática, um pouco mais antiga, avaliou o efeito de medicamentos e o aconselhamento para o alívio da azia em grávidas (DOWSWELL; NEILSON, 2008). Foram incluídos 3 estudos, com um total de 286 mulheres, e todos encontraram melhora dos sintomas a partir de suas intervenções. Estudo de 1999 comparou a utilização de antiácido à base de cálcio associado à ranitidina (ARH₂), contra o uso do antiácido isoladamente, demonstrando melhora na intensidade média da azia no grupo com ranitidina, na primeira e segunda semanas de utilização. Um segundo estudo comparou uma associação de agentes (hidróxido de magnésio + hidróxido de alumínio + simeticona) a um placebo de mesma aparência, resultando em melhora significativa no alívio da azia (RR 1,41; IC95% 1,18-1,68). A partir dessas análises, é possível verificar que há pouca informação sobre o alívio da azia em grávidas, o que dificulta a adequação das intervenções quanto à eficácia e segurança.

Antiácidos apresentam não inferioridade em relação aos ARH₂, porém também tiveram resultados estatisticamente iguais ao placebo.

Evidência comentada

Revisão sistemática avaliou a utilização de antiácidos, ARH₂, procinéticos, bismuto e sucralfato no tratamento da dispepsia não ulcerosa (MOAYYEDI et al., 2003). Foram incluídos 44 estudos controlados ao acaso, que atendiam aos critérios e às definições dos sinais/sintomas de dispepsia, conforme diretrizes internacionais. Um estudo comparou os antiácidos *versus* ARH₂, com amostra total de 104 pacientes, em que verificou-se uma tendência a favor dos antiácidos, porém sem significância estatística (Redução do Risco Relativo (RRR) 30%; IC95% -23% a 80%). No mesmo ensaio clínico, os antiácidos não apresentaram melhora suficientemente significativa quando comparados ao placebo, numa amostra de 109 pacientes com sinais/sintomas de dispepsia (RRR -2%; IC95% -36% a 24%) (GOTTHARD et al., 1988).

APÊNDICE E

Síntese de evidências para o tratamento de azia/dispepsia com fitoterápicos

Os estudos localizados (particularmente da *Cochrane*) são voltados para o tratamento da dispepsia e não especificamente da azia. Ainda assim, essas revisões foram analisadas e incluídas neste apêndice sempre que, entre os critérios de inclusão da população dos estudos, abordassem a azia como sintoma de dispepsia.

PLANTA	POPULAÇÃO	ACHADOS
ESPINHEIRA-SANTA (<i>Maytenus ilicifolia</i>)	> Adultos	A espinheira-santa pode ser um tratamento eficaz e seguro para o alívio da dispepsia. No entanto, em razão do pequeno número de estudos, da baixa qualidade metodológica e da falta de padronização quanto à dose, os dados precisam ser interpretados com cautela. Ainda são necessários outros ensaios clínicos com boa qualidade metodológica para apoiar ou refutar o uso de espinheira-santa para essa finalidade.

EVIDÊNCIA COMENTADA

Carlini e Frochtengarten (1988) realizaram um ensaio com sete voluntários sadios, para avaliar a toxicidade da espinheira-santa. Os participantes ingeriram durante 14 dias o abafado de espinheira-santa, em dose correspondente ao dobro daquela utilizada na medicina popular (não especificado). Os voluntários foram submetidos a eletrocardiograma e exames físicos no início do estudo: antes das ingestões diárias e no 1º, 7º e 14º dia de tratamento. Além disso, eles responderam questionários sobre reações adversas e foram feitas dosagens utilizando urina e sangue dos voluntários. Segundo os autores, não foram encontrados resultados alterados que pudessem ser atribuídos ao uso da planta. Sintomas como boca seca, náusea, gastralgia foram observados em alguns voluntários, com melhora no decorrer do estudo (SANTOS-OLIVEIRA; COLAUD-CUNHA; COLAÇO, 2009; CARLINI; FROCHTENGARTEN, 1988). Um ensaio duplo-cego, 23 pacientes diagnosticados com dispepsia alta não-ulcerosa foram alocados para receber durante 28 dias, duas cápsulas com 200 mg/cada de liofilizado de espinheira-santa (n = 13) ou cápsulas com placebo (n = 10). Um paciente do grupo espinheira-santa não terminou o tratamento e houve cinco desistências do grupo placebo (diferença estatisticamente significativa). O grupo tratamento apresentou melhora geral estatisticamente significativa, em relação ao grupo placebo, particularmente nos sintomas de azia, dor e náusea. Não houve relatos de eventos adversos (SANTOS-OLIVEIRA; COLAUD-CUNHA; COLAÇO, 2009; GEOCZE et al., 2009).

Os resultados preliminares promissores levaram à continuação dos estudos. Recentemente, estudo clínico feito por Tabach, Duarte-Almeida e Carlini (2017) selecionou 24 voluntários saudáveis (12 mulheres e 12 homens), entre 20 e 40 anos de idade. Durante 6 semanas, foram administrados comprimidos de *M. ilicifolia* com uma dose inicial diária de 100 mg e aumentando as doses semanais até a dose final de 2.000 mg/dia. Não havia grupo controle. Perfis bioquímicos e funções psicomotoras foram avaliados semanalmente e, além disso, os indivíduos completaram um questionário que procurava identificar quaisquer reações adversas. Os resultados dos testes iniciais, realizados durante o processo de seleção, foram considerados como linha de base para comparação. Todos os sujeitos completaram o estudo sem alterações significantes nos parâmetros avaliados. As reações adversas mais citadas foram xerostomia e poliúria, com reversão destas durante o estudo (TABACH; DUARTE-ALMEIDA; CARLINI, 2017).

continua na próxima página >>

PLANTA	POPULAÇÃO	ACHADOS
ANGÉLICA <i>(Angelica archangelica)</i>	> Adultos	Existem poucas provas que confirmem os benefícios atribuídos a muitos fitoterápicos. Os estudos avaliam os fitoterápicos em combinação e por isso não se pode determinar os efeitos de cada um deles de modo isolado. Além disso, embora exista comprovação sobre o benefício de alguns produtos naturais para o alívio da azia (entre eles gengibre, hortelã, alcachofra e boldo), são necessários mais estudos com alta qualidade metodológica para apoiar ou refutar o uso destes.
HORTELÃ-PIMENTA <i>(Mentha x piperita)</i>		
IBERIS <i>(Iberis amara)</i>		
CAMOMILA <i>(Matricaria chamomilla)</i>		
QUELIDÓNIA-MAIOR <i>(Chelidonium majus)</i>		
COMINHO <i>(Carum carvi)</i>		
ALÇAÇUS <i>(Glycyrrhiza glabra)</i>		
CAPIM-CIDREIRA <i>(Melissa officinalis)</i>		
CARDO MARIANO <i>(Silybum marianum)</i>		
ALCACHOFRA <i>(Cynara scolymus)</i>	> Adultos	O uso de alcachofra para o alívio dos sinais/sintomas da dispepsia parece eficaz.

Um ensaio clínico, duplo cego, controlado ao acaso, avaliou a eficácia e segurança de uma preparação de ervas contendo extratos de *Angelica archangelica*, *Iberis amara*, *Matricaria chamomilla*, folhas de *Mentha x piperita*, *Carum carvi*, raiz de *Glycyrrhiza glabra* e *Melissa officinalis* para o tratamento de 120 indivíduos com dispepsia funcional. Cada um dos participantes recebeu o tratamento em três blocos consecutivos, com duração de 4 semanas. Os dois primeiros blocos de tratamento foram fixos, ou seja, não houve modificações no tratamento. O terceiro período de tratamento baseou-se no julgamento do investigador sobre a melhoria dos sinais/sintomas durante o período de tratamento anterior. Em pacientes que não apresentaram melhora dos sinais/sintomas, o tratamento foi modificado, e somente quando houve redução dos sinais/sintomas, manteve-se o mesmo tratamento. Durante as primeiras 4 semanas, os sinais/sintomas diminuíram significativamente em indivíduos em tratamento, quando comparados ao placebo ($p < 0,001$). Durante o segundo período de 4 semanas, os sinais/sintomas melhoraram ainda mais em indivíduos que continuaram o tratamento, ou que deixaram de participar do grupo placebo ($p < 0,001$). Houve piora nos indivíduos que trocaram de intervenção passando a integrar o grupo placebo. Após 8 semanas, 43,3% dos indivíduos que receberam tratamento e 3,3% dos indivíduos do grupo placebo relataram alívio completo dos sinais/sintomas ($p < 0,001$ versus placebo) (MADISCH et al., 2004).

Uma meta-análise avaliou a segurança e eficácia de uma preparação de ervas de ingredientes mistos (Iberogast, Medical Futures, Inc.), para o tratamento da dispepsia funcional. Iberogast é uma preparação comercial composta de cardo mariano, folha de hortelã-pimenta, camomila, cominho, alcaçuz, iberis, quelidônia-maior, angélica e capim-cidreira. Dos seis ensaios clínicos controlados ao acaso identificados, três usaram placebo e um cisaprida. O Iberogast foi bem tolerado. Não houve aparecimento de efeitos adversos graves. Quando comparado ao placebo, o Iberogast melhorou de modo significativo a gravidade dos sinais/sintomas gastrointestinais (*odds ratio* – OR = 0,22; intervalo de confiança – IC 95%: 0,11-0,47; $p = 0,001$). O Iberogast não demonstrou diferença significativa em comparação com a cisaprida. Os efeitos do cardo mariano isolado não podem ser determinados a partir deste estudo (MELZER et al., 2004).

Um ensaio clínico controlado ao acaso, com 274 pacientes diagnosticados com dispepsia funcional, avaliou a eficácia da alcachofra para o alívio dos sinais/sintomas. Os indivíduos ($n = 129$) receberam duas cápsulas de 320 mg de extrato de alcachofra padronizado ou placebo, três vezes ao dia, durante seis semanas. Houve melhora significativa dos sinais/sintomas ao longo deste período em pacientes que fizeram uso de extrato, quando comparados aos pacientes que usaram placebo ($8,3 \pm 4,6$ versus $6,7 \pm 4,8$, $p < 0,01$). Além disso, os pacientes tratados com extrato de folha de alcachofra demonstraram melhora significativamente maior nos escores globais de qualidade de vida em relação ao grupo placebo, embora as faixas se cruzassem ($-41,1 \pm 47,6$ versus $-24,8 \pm 35,6$, $p < 0,01$) (HOLTMANN et al., 2003).

continua na próxima página >>

PLANTA	POPULAÇÃO	ACHADOS
<p>HORTELÃ-PIMENTA (<i>Mentha x piperita</i>)</p> <p>COMINHO (<i>Carum carvi</i>)</p>	<p>> Adultos</p>	<p>A combinação de hortelã-pimenta e cominho parece aliviar os sinais/sintomas de dispepsia. Contudo, outros estudos são necessários para avaliar a segurança e a eficácia desses fitoterápicos separadamente.</p>
<p>MASTIC (<i>Pistacia lentiscus</i>)</p>	<p>> Adultos</p>	<p>A mastic parece promover alívio do sintoma de azia, relacionado à dispepsia funcional.</p>

EVIDÊNCIA COMENTADA

Um ensaio multicêntrico, duplo-cego, controlado, avaliou a eficácia e a segurança de uma combinação herbal padronizada contendo cominho (Enteroplant®) em 45 pacientes com dispepsia funcional. Foi administrado diariamente Enteroplant® (óleo de hortelã-pimenta 90mg e cominho 50mg em cápsula com revestimento entérico), por quatro semanas. Durante o ensaio, ocorreu perda de 6 participantes. A avaliação foi realizada em 39 pacientes (Enteroplant®: 19; placebo: 20). Após quatro semanas de tratamento, a intensidade da dor epigástrica foi significativamente menor no grupo de pacientes tratados com Enteroplant®, em comparação ao grupo placebo (grupo Enteroplant®: $p = 0,015$; grupo placebo: $p = 0,008$). Ao final do estudo, 63,2% desses pacientes não apresentaram dor. Os sintomas da dor epigástrica melhoraram para 89,5% dos pacientes no grupo tratamento. O medicamento experimental também foi superior ao placebo quanto à frequência da dor, ao prognóstico médico, à gravidade da doença e à eficácia. Além disso, verificou-se que Enteroplant® é bem tolerado pelos pacientes. Contudo, o efeito do cominho de modo isolado não está claro (MAY et al., 1996; MAY; KOHLER; SCHNEIDER, 2000).

Um ensaio clínico controlado ao acaso avaliou o efeito da goma de mascar de mastic no tratamento da dispepsia funcional em 148 pacientes. Os critérios de inclusão foram: ser sintomático em pelo menos 12 semanas nos nove meses anteriores; ter entre 18-75 anos de idade. Foram excluídos pacientes cuja queixa principal era refluxo gastroesofágico (mais de uma vez por semana), pacientes portadores de *Helicobacter pylori*, gastrite ou duodenite identificados por endoscopia, e pacientes que usavam medicamentos capazes de alterar funções gástricas (narcóticos, antidepressivos tricíclicos e bloqueadores dos canais de cálcio). Os indivíduos foram aleatoriamente designados para receber uma goma mastigável (contendo 350 mg de mastic), três vezes ao dia, ou para receber placebo, por três semanas. Após o tratamento, o escore utilizado (índice de dispepsia de Hong- Kong) foi significativamente menor em pacientes que fizeram uso da goma de mascar, quando comparado ao grupo placebo ($14,78 \pm 1,78$ versus $19,96 \pm 1,83$, $p < 0,05$). Houve melhora em 40% dos pacientes que receberam placebo e em 77% dos que receberam goma mastigável ($p < 0,02$). A goma mostrou melhora significativa na dor de estômago em geral, na dor causada por ansiedade, e na queimação ($p < 0,05$ para todos) (DABOS et al., 2010).

continua na próxima página >>

PLANTA	POPULAÇÃO	ACHADOS
<p>FITOTERÁPICOS <i>(Revisão sistemática)</i></p>	<p>> Adultos</p>	

Revisão sistemática publicada em 2002 teve como objetivo avaliar criticamente as provas disponíveis quanto ao uso de produtos à base de plantas medicinais no tratamento da dispepsia não ulcerosa. Esse estudo traz uma lista de 44 plantas normalmente utilizadas no tratamento da dispepsia, entre elas algumas muito utilizadas no Brasil (alcachofra, boldo, cominho, cardamomo, chicória, canela, gengibre, erva-cidreira, hortelã, erva de são joão, entre outras). Foram incluídos 17 ensaios clínicos controlados, sendo a hortelã e o cominho as plantas mais estudadas. Treze dos dezessete estudos estavam relacionados a uma combinação de duas ou mais plantas, o que dificulta verificar qual das plantas presentes nas preparações é mais eficaz contra determinado sintoma. Um dos estudos da revisão foi um ensaio clínico controlado ao acaso, duplo-cego, que incluiu 46 pacientes com dispepsia funcional, tratados com óleo de hortelã-pimenta e extrato de gengibre (180 mg/dia e 25 mg/dia) ou placebo, por 4 semanas. No final do período de tratamento, 74% dos doentes tratados com a associação herbal relataram uma melhoria na pontuação dos sinais/sintomas gastrointestinais em comparação com 30% no grupo placebo ($p < 0,012$) (THOMPSON COON; ERNST, 2002).

Apenas um ensaio clínico controlado ao acaso incluiu combinações das ervas boldo (*Peumus boldus*), cáscara sagrada (*Rhamnus purshianus*), genciana (*Gentiana lutea*) e ruibarbo (*Rheum sp.*). Todas as quatro ervas ou placebo foram administradas a 359 pacientes com distúrbios funcionais leves ou moderados do trato gastrointestinal, por 28 dias. Em comparação com o placebo e a linha de base, a combinação de todas as quatro ervas *versus* ruibarbo ou genciana sozinhas produziu melhorias estatisticamente significantes na dispepsia ($p < 0,001$). Boldo e cáscara sagrada sozinhos só melhoraram os sintomas de constipação ($p < 0,001$). Não foram notificadas reações adversas durante o ensaio. Em geral, as plantas que apresentaram melhor perfil de eficácia e segurança no tratamento da dispepsia não ulcerosa foram o hortelã e o cominho (THOMPSON COON e ERNST, 2002).

APÊNDICE F

Grau de recomendação e nível de evidência das medidas não farmacológicas e farmacológicas

GRAU DE RECOMENDAÇÃO	NÍVEL DE EVIDÊNCIA	MEDIDA NÃO-FARMACOLÓGICA
A	1B	Elevação da cabeceira da cama
B	2B	Adequação da dieta
	2C	Diminuição do peso Evitar o consumo de “produtos-gatilho” Cessação do tabagismo
	3A	Evitar o autotratamento com AINEs
D	5	Acupuntura Evitar o uso de roupas ou acessórios apertados na região abdominal. Evitar exercícios intensos, por período prolongado
GRAU DE RECOMENDAÇÃO	NÍVEL DE EVIDÊNCIA	MEDIDAS FARMACOLÓGICAS
D	5	Antiácidos
D	5	Fitoterápicos

Fonte: autoria própria.

APÊNDICE G

Reações adversas a medicamentos

Pacientes que apresentarem reações adversas que não possam ser manejadas devem ser orientados a suspender o uso do medicamento e encaminhados a outro profissional ou serviço de saúde. A utilização de medicamentos para o alívio do sintoma da azia/dispepsia pode desencadear reações adversas. O quadro abaixo apresenta as reações adversas mais comuns e graves decorrentes do uso de medicamentos no tratamento da azia/dispepsia (KRINSKY et al., 2014; TRUVEN HEALTH ANALITYCS, 2018b).

MEDICAMENTO	REAÇÕES ADVERSAS
HIDRÓXIDO DE MAGNÉSIO	Comum > Gastrointestinais: diarreia dose dependente; Grave > Hipermagnesemia.
HIDRÓXIDO DE ALUMÍNIO	> Gastrointestinais: constipação intestinal, náuseas, vômitos; > Hipofosfatemia.
CARBONATO DE CÁLCIO	Comuns > Gastrointestinais: constipação, flatulência, distensão abdominal. Graves > Cardiovascular: infarto do miocárdio; > Renal: urolitíase; > Reprodutivo: câncer de próstata; > Outros: síndrome do álcali do leite.

continua na próxima página >>

<p>SALICILATO DE BISMUTO MONOBÁSICO</p>	<p>Comuns</p> <ul style="list-style-type: none"> > Gastrointestinais: constipação, diarreia, náuseas ou vômitos. <p>Grave</p> <ul style="list-style-type: none"> > Neurológico: neurotoxicidade (nível de consciência alterado ou coma, disfunção cerebelar, ototoxicidade, neuropatia periférica) – raro.
<p>HIDRÓXIDO DE ALUMÍNIO + HIDRÓXIDO DE MAGNÉSIO + SIMETICONA</p>	<p>Comum</p> <ul style="list-style-type: none"> > Gastrointestinal: diarreia. <p>Graves</p> <ul style="list-style-type: none"> > Hiper magnesemia, hipofosfatemia; > Gastrointestinal: obstrução intestinal; > Neurológico: encefalopatia.

Fonte: Truven Health Analytics (2018b).

APOIO



OPAS

REALIZAÇÃO

