

Perfil sociodemográfico e clínico de idosos usuários crônicos de omeprazol na rede básica de saúde

Sociodemographic and clinical profile of the older adults chronic users of omeprazole in the basic health network

Perfil sociodemográfico y clínico de los ancianos usuarios crônicos de omeprazol em la red básica de salud

Camile Lorenz¹; Aline Schneider²; Karla Renata de Oliveira³; Christiane de Fátima Colet⁴

Como citar este artigo:

Lorenz C, Schneider A, Oliveira KR, Colet CF. Perfil sociodemográfico e clínico de idosos usuários crônicos de omeprazol na rede básica de saúde. Rev Fun Care Online. 2019 jan/mar; 11(1):900-907. DOI: <http://dx.doi.org/10.9789/2175-5361.2019.v11i1.900-907>.

RESUMO

Objetivo: Descrever o perfil sociodemográfico e clínico de idosos usuários crônicos de omeprazol. **Método:** Trata-se de um estudo transversal com usuários com idade superior a 60 anos, que retiraram o omeprazol na Farmácia Pública de Panambi/RS. **Resultados:** Participaram da pesquisa sessenta idosos, com idade média de 67,90 ±5,6 anos. Duas interações graves foram identificadas envolvendo citalopram e clopidogrel. Observou-se a presença nas prescrições de medicamentos que tem a sua absorção alterada pelo uso concomitante com o omeprazol como captopril (25%) e enalapril (16,7%). **Conclusão:** Dessa forma, evidenciou-se uma população suscetível a riscos que necessita de acompanhamento farmacêutico.

Descritores: Antiulcerosos, Idosos, Omeprazol.

ABSTRACT

Objective: To describe the sociodemographic and clinical profile of elderly chronic omeprazole users. **Method:** This is a cross-sectional study. Patients aged 60, from the Public Pharmacy of the city of Panambi / RS. **Results:** A total of 60 elderly chronic omeprazole users participated in the study with an average of 67.90 ± 5.6 years of age. Two serious interactions were identified involving citalopram and clopidogrel. There was the presence in the prescription of drugs that have their absorption altered by concomitant use of omeprazole as captopril (25%) and enalapril (16.7%). **Conclusion:** Thus, we highlight that there is a population susceptible to risks that needs pharmaceutical monitoring.

Keywords: Antiulcer, Elderly, Omeprazole.

- 1 Graduada em Farmácia pela Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul (UNIJUÍ).
- 2 Graduada em Farmácia pela UNIJUÍ, Farmacêutica da Prefeitura Municipal de Ijuí.
- 3 Graduada em Farmácia pela Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), Mestre em Bioquímica pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Professora Assistente do Departamento de Ciências da Vida da UNIJUÍ.
- 4 Graduada em Farmácia pela UNIJUÍ, Doutor em Ciências Farmacêuticas pela UFRGS, Professora Adjunta do Departamento de Ciências da Vida da UNIJUÍ.

RESUMÉN

Objetivo: Describir el perfil sociodemográfico y clínico de los ancianos usuarios crónicos de omeprazol. **Método:** Es un estudio transversal descriptivo cuantitativo. Participaron en el estudio pacientes con edad igual o mayor de 60 años, usuarios crónicos de omeprazol, y que acudieron al medicamento en la Farmacia Pública de la ciudad de Panambi/RS. **Resultados:** Participaron de la investigación 60 ancianos 51,7% del sexo femenino, con edad media de 67,90 ±5,6 años, 81,7% relataron alguna comorbilidad, siendo la más prevalente la hipertensión arterial sistémica (61,7%). Los medicamentos que actúan en el tracto alimentar y metabólico fueron los más frecuentes. Se identificaron dos graves interacciones relacionado al citalopram (8,4%) y clopidogrel (1,7%). Se observó en las prescripciones la presencia de medicamentos cuya absorción es alterada por el uso concomitante con el omeprazol, como el captopril (25%) y enalapril (16,7%). **Conclusión:** De esta forma, se ha evidenciado una población susceptible a los riesgos y que necesita de acompañamiento farmacéutico.

Descriptores: Antiulceroso, Anciano, Omeprazol.

INTRODUÇÃO

O aumento da população idosa no Brasil está trazendo cada vez mais desafios aos serviços e aos profissionais de saúde,¹ evidenciando a necessidade de mudanças no modelo de atenção à saúde no país (KARNIKOWSKI *et al.*, 2004, p. 25-34).² O envelhecimento populacional ocasiona uma maior procura por serviços de saúde e, em consequência, pela terapia medicamentosa, elevando a ocorrência de polifarmácia, que pode estar associada ao uso indiscriminado de medicamentos, e contribuir para as interações medicamentosas, comprometendo a eficácia do tratamento e a segurança do paciente.³

Medicamentos antiulcerosos são usados frequentemente entre os idosos, e em um estudo de Saatkamp⁴ se destacou o omeprazol. Essa substância inibe a bomba de prótons (IBP) que suprime a secreção de ácido gástrico por meio da inibição específica da enzima H⁺/K⁺-ATPase na superfície secretora da célula parietal gástrica e sua metabolização ocorre, principalmente, via isoforma CYP2C19 do sistema hepático P450. Esse fármaco é indicado para o tratamento de úlcera péptica, esofagite de refluxo e como componente da terapia na infecção pelo *Helicobacter pylori*.⁵

O omeprazol foi o quarto medicamento mais utilizado por idosos na rede pública de saúde no município de Santa Rosa/RS no ano de 2006.⁶ Outro estudo constatou que o medicamento esteve entre os cinco mais comercializados na farmácia popular do município de Ijuí/RS.⁷

O uso do omeprazol é seguro quando utilizado conforme indicação, porém, o tratamento prolongado pode promover perda da acidez gástrica, sendo que esta pode diminuir a absorção de vitamina B₁₂, bem como afetar a biodisponibilidade de alguns fármacos. Esse medicamento, quando administrado, diminui em até 95% a produção de ácido no estômago, aumentando o pH do meio⁵ e a diminuição da acidez pode prejudicar a absorção de outros medicamentos em uso concomitante.

Conforme o Formulário Terapêutico Nacional (FTN), o omeprazol interage com medicamentos benzodiazepínicos,

carbamazepina, digoxina, metotrexato aumentando o risco de toxicidade; e ainda com *Hypericum perforatum* e *Ginkgo biloba* diminuindo a eficácia do omeprazol, e com varfarina aumentando o efeito anticoagulante do medicamento.⁸ Além disso, um estudo verificou que o omeprazol, quando administrado, é capaz de diminuir significativamente a densidade mineral óssea, uma vez que alguns sais, como o cálcio, são insolúveis em pH básico e, portanto, seriam menos absorvíveis.⁹ Outro estudo sugere que o uso de omeprazol tende a diminuir a reabsorção óssea e impedir a progressão para osteopenia, logo, o uso prolongado deste medicamento pode estar relacionado à desmineralização óssea e ao risco de fraturas.¹⁰

Em consequência do apresentado, a Sociedade Americana de Geriatria atualizou os critérios de Beers, os quais identificam medicamentos potencialmente inapropriados para idosos. Na nova lista de medicamentos estão inclusos os IBP como potencialmente inapropriados para idosos devido ao risco de perda óssea, fraturas e infecção por *Clostridium difficile*.¹¹ Até o presente momento não foram identificados estudos abordando a temática de Beers em relação ao uso de omeprazol por idosos.

Diante disso, o objetivo deste trabalho foi descrever o perfil sociodemográfico e clínico de idosos usuários crônicos de omeprazol.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo transversal, descritivo e quantitativo. A amostra foi constituída por usuários com idade igual ou superior a 60 anos, em uso crônico de omeprazol que retiraram o medicamento na Farmácia Pública da rede básica de saúde no município de Panambi/RS no período de junho a agosto de 2016. A amostragem foi do tipo intencional, e os usuários de omeprazol foram identificados por meio das prescrições médicas contendo o medicamento em estudo no momento que este foi dispensado na Farmácia Pública. Os entrevistados foram convidados a participar da pesquisa de forma espontânea e a assinarem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Os critérios de inclusão para os usuários nesta pesquisa foram ter idade igual ou superior a 60 anos, fazer uso contínuo de omeprazol há pelo menos seis meses, ser capaz de compreender, verbalizar e responder as questões, e aceitar participar da pesquisa.

Os dados foram avaliados por meio da análise descritiva simples com média e desvio padrão, com o auxílio do *software Statistical Package for Social Science (SPSS)* versão 20.0. A classificação farmacológica dos medicamentos foi realizada de acordo com a Classificação Anatômica Química (Anatomical Therapeutic Chemical - ATC) do *WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology*.¹² As interações medicamentosas específicas foram analisadas na base de dados *Micromedex*¹³ e ainda, a pesquisa do valor de pKa foi realizada por meio do *Drug Information System*¹⁴, *Drugbank*¹⁵.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UNIJUÍ, sob o Parecer Consubstanciado nº 1.587,720, CAAE: 55931116.2.0000.5350.

RESULTADOS

A amostra foi constituída por sessenta usuários crônicos de omeprazol, destes, 51,7% eram do gênero feminino. A idade variou de 60 a 82 anos, com média de 67,90 ±5,6 anos (Tabela 1).

Tabela 1 - Dados sociodemográfico de idosos em uso crônico de omeprazol do sistema público do município de Panambi/RS. n=60. 2016.

Descrição	n	%
Gênero		
Feminino	31	51,7
Masculino	29	48,3
Idade		
60 a 70 anos	43	71,7
71 a 80 anos	14	23,3
Acima de 80 anos	3	5
Etnia		
Branco	57	95
Pardo/Negro	3	5
Escolaridade		
Ensino fundamental	57	95
Ensino médio	3	5
Situação Conjugal		
Casado/companheiro	45	75
Separado/divorciado	8	13,3
Viúvo	5	8,3
Solteiro	2	3,3
Profissão		
Aposentado	42	70
Doméstica	11	18,3
Agricultor	6	10
Motorista	1	1,7
Com quem reside		
Com companheiro/familiares	50	83,3
Sozinho	10	16,7

Fonte: autores, 2016.

Dos entrevistados, a maior parte era de etnia branca (95%) e com grau de escolaridade de ensino fundamental (95%). A situação conjugal mais frequente foi a de casado/companheiro (75%), seguido de separado/divorciado (13,3%). A maioria dos entrevistados relatou estar aposentado (70%) e residir com familiares (83,3%) conforme Tabela 1.

Dos usuários crônicos de omeprazol entrevistados, 81,7% relataram alguma comorbidade, sendo a mais prevalente a hipertensão arterial sistêmica (HAS) (61,7%), seguida de dislipidemia, conforme Tabela 2.

Tabela 2 - Dados clínicos de idosos em uso crônico de omeprazol do sistema público do município de Panambi/RS. n=60. 2016.

Descrição	n	%
Apresenta alguma comorbidade?		
Sim	49	81,7
Não	11	18,3
Doenças concomitantes		
Hipertensão Arterial Sistêmica	37	61,7
Dislipidemia	24	40
Diabetes Mellitus tipo 2	19	31,7
Cardiopatias	12	20
Hepatopatia	2	3,3
Finalidade de uso (autorrelatada)		
Gastrite	22	36,6
Acidez estomacal	21	35

Descrição	n	%
Esofagite de refluxo	16	26,7
Úlcera estomacal	1	1,7
Apresenta sintomas dispépticos		
Sim	32	53,3
Não	26	43,3
Não responderam	2	3,4
Dose diária de omeprazol		
20mg	51	85
40mg	9	15
Há quanto tempo utiliza o omeprazol?		
1 a 5 anos	30	50
6 a 10 anos	22	36,7
Mais de 10 anos	5	8,3
Menos de 1 ano	3	5
Turno de administração do omeprazol		
Manhã	52	86,7
Noite	2	3,3
Não respondeu	6	10
Apresentou efeito colateral com o uso de omeprazol		
Não	58	96,7
Sim	2	3,3

Fonte: autores, 2016.

Para todos os entrevistados do presente estudo foi o médico que indicou o uso de omeprazol e as finalidades mais relatadas foram gastrite (36,6%), acidez estomacal (35%) e esofagite de refluxo (26,7) e, ainda, grande parte dos usuários de omeprazol afirmaram apresentar sintomas dispépticos (53,3%) e nenhum relatou apresentar *Helicobacter pylori*.

A dose diária de 20mg foi a mais evidenciada entre os entrevistados correspondendo a 85% destes. Metade dos entrevistados utiliza omeprazol há menos de cinco anos, e cinco pacientes fazem uso há mais de dez anos, conforme Tabela 2. Dos entrevistados, nove (15%) utilizam cálcio concomitantemente ao omeprazol. E ainda, o turno de administração mais citado pelos entrevistados foi o da manhã, correspondendo a 86,7% (Tabela 2).

Quando perguntados sobre os efeitos colaterais relacionados ao omeprazol, 96,7% responderam não sentir alteração alguma com o uso deste medicamento, somente dois (3,3%) entrevistados relataram cefaleia, 18,3% dos pacientes utilizam outros medicamentos para o estômago, e destes, 11,7% relataram utilizar Olin® e 6,6% Leite de Magnésia®.

A maioria (51,7%) afirmou utilizar o medicamento todos os dias e 48,3% relataram esquecer algumas vezes durante a semana. Quando questionados sobre o que fazem quanto esquecem de administrar o medicamento, 33,3% afirma não utilizar mais naquele dia e 15% administra no momento que lembra. Quando o medicamento está em falta na rede pública, 40% dos entrevistados relataram adquirir nas farmácias comerciais (Tabela 2).

Dos usuários crônicos de omeprazol, 30% utiliza cinco ou mais medicamentos concomitantemente. E somente um afirmou fazer uso deste medicamento com a finalidade de proteger o trato gástrico dos muitos medicamentos que faz uso.

De acordo com a Tabela 3, a maioria dos idosos usuários crônicos de omeprazol fazem uso de medicamentos que agem no trato alimentar e metabólico, seguido do sistema cardiovascular, sendo os medicamentos mais utilizados pelos participantes deste estudo a sinvastatina (40%) e o captopril (25%).

Tabela 3 - Medicamentos classificados conforme *Anatomical Therapeutic Chemical (ATC)* primeiro nível e em uso por pacientes usuários crônicos de omeprazol do sistema público do município de Panambi/RS. n=60. 2016.

Medicamentos	n	%
Trato alimentar e metabolismo (A)	101	45,09
Omeprazol	60	100
Metformina	14	23,3
Ácido acetilsalicílico	9	15
Carbonato de cálcio	9	15
Glibenclamida	5	8,3
Outros	4	6,7
Sangue e órgãos hematopoiéticos (B)	1	0,44
Clopidogrel	1	1,6
Sistema cardiovascular (C)	99	44,2
Sinvastatina	24	40
Captopril	15	25
Hidroclorotiazida	12	20
Enalapril	10	16,6
Metoprolol	9	15
Doxazosina	8	13,3
Outros	21	35
Hormonais sistêmicos (H)	3	1,34
Levotiroxina	3	5
Sistema músculo-esquelético (M)	2	0,9
Nimesulida	1	1,6
Piroxicam	1	1,6
Sistema Nervoso Central (N)	18	8,03
Citalopram	5	8,3
Bromazepam	3	5
Paracetamol	2	3,3
Alprazolam	1	1,6
Outros	7	11,67

Fonte: autores, 2016.

Foram identificadas duas interações graves e cinco interações moderadas envolvendo o omeprazol, conforme Tabela 4. Dos medicamentos mais envolvidos em interações podemos destacar o citalopram (8,4%), *Ginkgo biloba* (6,7%) e a levotiroxina (5%).

Tabela 4 - Medicamentos que interagem com omeprazol, medida de gravidade e desfecho da interação em idosos usuários crônicos de omeprazol do sistema público do município de Panambi/RS. n=60. 2016.

Medicamentos que interagem com omeprazol	Gravidade da interação	Desfecho da interação	n	%
Citalopram	Grave	Aumento da exposição do citalopram e risco de prolongamento do intervalo QT	5	8,4
<i>Ginkgo biloba</i>	Moderado	Diminui a efetividade do omeprazol	4	6,7
Levotiroxina	Moderado	Aumento dos níveis de TSH	3	5
Clopidogrel	Grave	Redução da eficácia do clopidogrel e aumento do risco de trombose	1	1,7
Carbamazepina	Moderado	Aumento do risco de toxicidade da carbamazepina	1	1,7
Propranolol	Moderado	Aumento da exposição do propranolol	1	1,7
Alprazolam	Moderado	Toxicidade, depressão do SNC, ataxia, letargia	1	1,7

Fonte: autores, 2016.

Dos medicamentos que tem sua absorção alterada pelo uso concomitante com omeprazol devido a alteração gástrica podemos citar os presentes no sistema cardiovascular, com predomínio do captopril (25%), enalapril (16,7%) e ácido acetilsalicílico (15%), conforme Tabela 5.

Tabela 5 - Medicamentos com descrição de seu pKa e alterações fisiológicas ocasionadas em uso associado com omeprazol em pacientes usuários crônicos de omeprazol do sistema público do município de Panambi/RS. n=60. 2016.

Medicamentos com absorção alterada	pKa do fármaco	Alteração	N	%
Cardiovascular				
Captopril	3,7	Diminui o efeito anti-hipertensivo	15	25
Enalapril	3,0 - 5,4	Diminui o efeito anti-hipertensivo	10	16,7
Ácido acetilsalicílico	3,5	Diminui o efeito antiagregante plaquetário	9	15
Doxazosina	6,93	Aumento do fluxo urinário	8	13,4
Losartana	4,1	Diminui o efeito anti-hipertensivo	8	13,3
Ciprofibrato	4,6	Aumenta o colesterol	2	3,4
Alimentar/metabólico				
Glibenclamida	6,5	Aumenta a glicemia	5	8,4
Carbonato de cálcio	A	A	9	15
Hormonal				
Levotiroxina	2,2 - 6,5 - 10,1	Diminui a reposição de hormônios tireoidianos	3	5
Outros	-		8	13,3

Legenda: A- não tem pKa.

Fonte: autores, 2016.

DISCUSSÃO

Neste estudo, um pouco mais da metade dos usuários crônicos de omeprazol são mulheres com média de idade superior a 65 anos. Dados semelhantes foram encontrados por Hipólito¹⁶ em um estudo com 349 pacientes adultos de omeprazol, dos quais a maioria era do sexo feminino, idosos e com idade média de 64,4 anos. Outros estudos com os IBP encontraram resultados semelhantes ao deste trabalho no que se refere a idade e gênero.^{6,17,18,19} A maioria dos entrevistados reside com familiares e um estudo identificou que os idosos que moram sozinhos apresentam três vezes mais chances de não aderir ao tratamento farmacológico e a falta de companhia está associada à perda de memória, que favorece o esquecimento da administração dos medicamentos, sendo este um fator para o uso irracional e culminando em eventos adversos graves.²⁰

A comorbidade mais prevalente entre os entrevistados foi HAS. Esta é a doença crônica mais frequente na prática clínica entre os idosos, e se caracteriza como um problema multifatorial e de detecção tardia devido a seu curso assintomático e, ainda, é considerada o principal fator de risco para morbimortalidade cardiovascular e este risco aumenta com a idade.²¹ Também foi citado pelos entrevistados a dislipidemia; os idosos apresentam alta prevalência desta comorbidade e seu controle faz-se necessário uma vez que aproximadamente 75% dessa população apresenta distúrbios ateroscleróticos subclínicos.²²

Quanto às finalidades de uso mais autorrelatadas pelos idosos, verificou-se que a maioria utiliza omeprazol para gastrite, seguido de acidez estomacal e esofagite de refluxo. E ainda, grande parte afirmou apresentar sintomas dispépticos. De acordo com o FTN, o omeprazol é indicado para doença de refluxo gastroesofágico sintomático, esofagite de refluxo, condições hipersecretoras, úlceras pépticas de múltiplas etiologias e como adjuvante no tratamento de infecções por *Helicobacter pylori*.⁸ Em um estudo foi observado uso elevado de omeprazol em pacientes internados com gastrite.²³ Este medicamento é utilizado no controle da acidez gástrica e no tratamento de úlceras pépticas e da doença de refluxo esofágico.⁵ Quanto aos sintomas dispépticos, um estudo verificou que o omeprazol foi o medicamento mais prescrito para tratamento de dispepsias.²⁴ E outro estudo acrescenta que os IBP são promissores no tratamento de sintomas dispépticos e na dispepsia.²⁵

Nenhum paciente relatou apresentar *Helicobacter pylori*. No entanto, essa bactéria é considerada a principal causadora da gastrite crônica e a sua identificação é realizada por meio do exame de biópsia, por endoscopia digestiva, e o tratamento padrão para esta infecção é a combinação do uso de dois antibióticos, amoxicilina e claritromicina, com um IBP como o omeprazol.⁵ Em um estudo, dos 150 pacientes acompanhados com queixas compatíveis a doenças pépticas, 98 apresentaram resultado positivo para o *Helicobacter pylori*.²⁶ Em revisão sistemática publicada na Cochrane avaliou-se a combinação de terapia empírica e procedimentos de investigação inicial em pacientes com pirose e dor epigástrica e verificou-se que os IBP foram significativamente mais eficazes do que antagonistas H₂ e antiácidos em reduzir a recorrência de sintomas. O mesmo autor salienta que a endoscopia inicial e o teste para *Helicobacter pylori* levam a redução de risco de recorrência de problemas relacionado à acidez gástrica em comparação ao tratamento sem comprovação, sendo assim, a estratégia de testar *Helicobacter pylori* e tratá-la supera a supressão ácida exclusiva.²⁷

Acredita-se que muitos pacientes desconheçam que apresentem essa bactéria, assim como seu diagnóstico e sua forma de tratamento. O mesmo acontece com o uso de antimicrobianos para *Helicobacter pylori*, como já descrito, que muitos pacientes utilizam sem a realização de um antibiograma para identificação do micro-organismo agressor e da sua sensibilidade. Destaca-se a necessidade de uma investigação completa do problema concomitante ao início do tratamento farmacológico, visto que a não identificação do patógeno pode mascarar o diagnóstico, causar toxicidade grave, bem como selecionar micro-organismos resistentes.²⁸

Conforme Tabela 2, a maioria dos entrevistados utiliza doses de 20mg ao dia. Segundo o *Micromedex*¹³ a dose diária de 20mg é recomendada para a maioria das indicações de uso do omeprazol como úlcera duodenal ativa, doença de refluxo gastroesofágico, esofagite de refluxo, tratamento de úlceras induzidas por AINES, úlcera gástrica de infecção no trato gastrointestinal por *Helicobacter pylori*, entre outras. Alguns entrevistados fazem uso de dose maior que 20mg/dia e a justificativa mais frequente para a utilização desta dose foi gastrite, no entanto, em estudo também de coleta de dados, a doença de refluxo foi a justificativa mais descrita para a

utilização da dose acima de 20mg/dia.¹⁶ De acordo com o *Micromedex*¹³ nos casos de doença de úlcera duodenal por *Helicobacter pylori*, gastrite hipersecretora e úlcera gástrica ativa é recomendado o uso de 40mg ou mais por tempo determinado. O adequado seria avaliar a dose e correlacionar com a indicação terapêutica, contudo, nesse estudo a indicação foi autorrelatada, tratando-se de uma limitação do mesmo.

Quanto ao tempo de tratamento com o omeprazol, metade faz uso há menos de cinco anos conforme Tabela 2. Poucos entrevistados fazem uso de cálcio concomitantemente ao omeprazol. Estudos epidemiológicos indicam que há uma relação entre o uso prolongado de IBP e o metabolismo ósseo, porém essa relação ainda não está totalmente estabelecida.⁹ A utilização de omeprazol por longos períodos pode diminuir significativamente a densidade mineral óssea, visto que a elevação do pH gástrico interfere na absorção do cálcio (YANG *et. al.*, 2006). Nas fontes pesquisadas, não foram encontradas informações sobre pKa para carbonato de cálcio.^{29,30}

A associação do uso prolongado de omeprazol com o processo de envelhecimento, que diminui a velocidade de remodelação óssea, permitindo a ocorrência de microfraturas que ao, se acumularem, comprometem o osso,³¹ influencia na recorrência de problemas relacionados a quedas em idosos. A ocorrência de quedas em idosos está relacionada ao tempo de uso e a dose de IBP.³² Os IBP podem acarretar aumento no risco de fraturas de coluna, punho e total em mulheres pós-menopáusicas.⁸ Dessa forma, é imprescindível a indicação correta para uso desse medicamento com períodos estabelecidos pelos prescritores³³ bem como acompanhamento do uso pelos profissionais.

O turno de administração mais citado foi de manhã. Os IBP devem ser administrados trinta a sessenta minutos antes do café da manhã ou da primeira refeição substancial do dia. Esse horário não só aumenta a absorção como também permite que um elevado nível do fármaco alcance as células parietais, quando as bombas de prótons estão prontas para serem ativadas.³⁴ Esse dado demonstra que os participantes do presente estudo estão utilizando de forma adequada, quanto ao horário de administração, o omeprazol, garantindo a sua máxima absorção.

Poucos idosos relataram ter apresentado efeitos colaterais com o uso do omeprazol, sendo a queixa mais frequente de cefaleia. Em um estudo dos 46 idosos usuários de omeprazol, somente um apresentou diarreia como reação adversa ao medicamento.³⁵ Um levantamento bibliográfico apontou a baixa frequência de efeitos adversos no tratamento prolongado com IBP.³⁶ Destaca-se que as reações adversas são mais frequentes no início do tratamento e para este estudo foram considerados apenas os idosos que utilizavam o omeprazol há seis meses ou mais. No entanto, a segurança e a ausência de toxicidade em longo prazo ainda necessitam de maiores estudos.

Os efeitos colaterais podem ser mais frequentes com a utilização de medicamentos associados. Na presente pesquisa, alguns idosos utilizam outros medicamentos para o estômago. Segundo o FTN, os IBP, quando administrados isoladamente, apresentam definida eficácia em diminuir os sintomas e acelerar a cicatrização de úlcera, gástrica ou duodenal, sendo considerado mais eficaz que os antagonistas H₂. No

entanto, o mesmo formulário orienta para que o seu uso não seja com a finalidade de aliviar imediatamente a ardência epigástrica, pois o efeito completo se dá após um a quatro dias de tratamento, por isso, antiácidos podem ser administrados concomitantemente para aliviar a acidez estomacal.⁸

Com relação à adesão farmacológica, a maioria afirmou utilizar todos os dias o omeprazol, os poucos que relataram esquecer-se de administrar os medicamentos afirmaram que quando esquecem não utilizam mais naquele dia. Em um estudo, 81,4% dos idosos usuários de IBP relataram esquecer-se de administrar os antiulcerosos com frequência.¹⁷ A falta de adesão à prescrição médica incide em custos desnecessários e prejudica a resposta do paciente frente ao tratamento proposto.³⁷

A adesão também pode estar relacionada ao acesso ao medicamento, pois o omeprazol está presente na farmácia pública do município. No município de Serafina Correia/RS, este medicamento também é dispensado gratuitamente pela farmácia básica do município e foi verificado que o omeprazol no ano de 2014 foi o medicamento mais dispensado.³⁸ Quando este medicamento está em falta na rede básica de saúde, grande parte dos entrevistados relataram adquiri-lo nas farmácias comerciais. Destaca-se que a falta de medicamentos nas unidades públicas de saúde prejudica principalmente os indivíduos mais vulneráveis, os de menor renda, que geralmente dependem da obtenção gratuita dos medicamentos como única alternativa de tratamento.³⁹ No presente estudo, a maioria dos idosos usuários de omeprazol não fica sem o medicamento e isso reflete diretamente na adesão terapêutica e por consequência, na melhora dos sintomas relacionados as finalidades de uso.

Alguns idosos usuários crônicos de omeprazol fazem uso de cinco ou mais medicamentos concomitantemente. O uso de cinco ou mais medicamentos na terapêutica é considerado polifarmácia e seu uso é frequente em idosos em decorrência das doenças crônicas e pode gerar o uso indiscriminado de fármacos, contribuindo para as interações medicamentosas.⁴⁰ Em um estudo com idosos, foi verificado que 42% destes faziam polifarmácia¹⁹, e ainda, outro estudo observou no momento da internação de idosos no Hospital Santa Casa da Misericórdia em Vitória/ES que 40,6% destes faziam uso de mais de cinco medicamentos.⁴¹ A população idosa está mais exposta aos riscos relacionados aos medicamentos porque apresenta alterações fisiológicas no organismo que afetam sensivelmente tanto a farmacocinética como a farmacodinâmica da maioria dos fármacos, desencadeando aumento da toxicidade medicamentosa ou reações adversas.⁸

Um idoso relatou utilizar o omeprazol de forma profilática. De acordo com o Centro de Informações sobre Medicamentos, a prescrição de omeprazol fora das indicações previstas em protocolos e diretrizes terapêuticas, como o FTN, pode constituir uma não conformidade de prescrição, aumentando a possibilidade de interações e erros medicamentosos. Por isso, o Centro de Informações de Medicamentos (CIM) recomenda cautela na utilização de omeprazol na prevenção de gastrite em pacientes com polifarmácia, visto que esta indicação possui menor evidência de uso (CIM, 2009) Dias *et. al.*, 2015 verificou em seu estudo que dos 514 idosos entrevistados,

13,2% utilizavam medicamentos para terapia ácido pépticas e destes, 22 utilizavam de forma profilática.

A maioria dos entrevistados neste estudo utiliza medicamentos que agem no trato alimentar e metabólico, seguido do sistema cardiovascular, conforme classificação da *Anatomical Therapeutic Chemical (ATC)*, primeiro nível. O resultado obtido no presente estudo difere dos encontrados por⁴², no qual 70,3% dos medicamentos utilizados por idosos atuam no sistema cardiovascular. Também em outro estudo os medicamentos que agem nesse sistema foram apontados como mais utilizados por esse grupo etário, correspondendo a 35%⁴³ e ainda, Guimarães e Silva (2016)⁴⁴ verificaram que os medicamentos mais prescritos no seu estudo, envolvendo os medicamentos potencialmente inapropriados entre idosos agiam no sistema cardiovascular (29%). Essa diferença do presente estudo com os demais citados deve-se ao critério de inclusão desta pesquisa que foi fazer uso contínuo de omeprazol, e este medicamento, conforme classificação ATC, age no trato alimentar e metabólico.

O omeprazol foi o medicamento mais frequente neste estudo, no entanto, foi critério de inclusão fazer uso contínuo deste medicamento. Seguido desse, cita-se a sinvastatina e o captopril, que agem no sistema cardiovascular, como medicamentos mais utilizados pelos entrevistados. Bem como no estudo de Mascarenhas¹⁹ no qual a sinvastatina foi o segundo medicamento mais utilizado pelos idosos (38%) e também no estudo de Vieira⁴⁵ foi verificado que este medicamento faz parte da terapia medicamentosa de 53,1% dos idosos estudados. Um estudo verificou que o captopril estava entre os medicamentos mais utilizados por idosos que residiam em uma instituição de longa permanência, totalizando 31,7%.⁴⁶ Associado ao envelhecimento populacional, ocorre aumento na prevalência de doenças crônico-degenerativas associadas à idade, principalmente, as doenças cardiovasculares.⁴³ Os medicamentos mais utilizados pelos idosos usuários crônicos de omeprazol estão relacionados às doenças mais prevalentes neste estudo, já citadas.

Foram identificadas interações medicamentosas graves com o omeprazol, conforme Tabela 4. A interação mais frequente foi com o citalopram que, quando combinado com o omeprazol, aumenta os níveis sanguíneos do antidepressivo Inibidor Seletivo da Recaptação da Serotonina (ISRS) e, dessa forma, pode aumentar o risco de efeitos secundários, incluindo alteração no ritmo cardíaco.

Com relação ao clopidogrel, a administração de omeprazol com este medicamento diminui o efeito cardioprotetor do clopidogrel, uma vez que a via de metabolização dos dois fármacos se dá via CYP450 2C19. Em um estudo com pacientes com mais de 66 anos de idade que iniciaram o tratamento com o antiagregante plaquetário após infarto agudo do miocárdio e que já faziam uso de IBP, foi verificado um aumento no risco de um novo infarto a curto prazo.⁴⁷ Outro estudo verificou que os pacientes com angioplastia coronária em uso de clopidogrel e IBP tiveram menor resposta antiplaquetária em comparação com os pacientes que não utilizavam medicamentos antiulcerosos.⁴⁸

Outra potencial interação verificada neste estudo foi entre o omeprazol e o *Ginkgo biloba*. A administração concomitante

destes reduz a biodisponibilidade do omeprazol e aumenta a concentração plasmática do seu metabólito ativo, denominado 5-hidróxiomeprazol. Este dado indica que o *Ginkgo biloba* pode induzir a isoforma CYP2C19 e com isso, reduzir a concentração plasmática do omeprazol,⁴⁹ diminuindo o seu efeito terapêutico.

Outro problema relacionado ao uso de omeprazol é a alteração da absorção de alguns medicamentos, conforme Tabela 5. Dos idosos usuários crônicos de omeprazol que utilizam medicamentos em associação, é provável que alguns possam ter sua absorção comprometida devido a alteração de pH causado pelo omeprazol no trato gástrico. Os medicamentos que sofrem alteração de absorção pela diminuição da acidez são os que apresentam pKa entre 2,5 e 7,5, pois a proporção não dissociada varia consideravelmente com o Ph.⁵⁰

Entre os medicamentos utilizados pelos entrevistados e que têm sua absorção alterada pelo uso concomitante com omeprazol, destacam-se os que atuam no sistema cardiovascular. A diminuição do efeito anti-hipertensivo pode desenvolver complicações como acidente vascular encefálico, infarto agudo do miocárdio e doença renal crônica e, ainda, alteração na pressão arterial sistólica e diastólica.⁵¹ Um estudo com ratos normotensos e hipertensos em uso de omeprazol para verificar a influência do pH gástrico no efeito hipotensor do nitrato de sódio. Os resultados desse estudo sugerem que o omeprazol acentua o efeito hipotensor do nitrato de sódio.⁵² Por isso, destaca-se a necessidade de acompanhamento farmacêutico para identificar os problemas relacionados aos medicamentos (PRM) e garantir a eficácia e a segurança dos tratamentos farmacológicos.

Os medicamentos que atuam no trato alimentar e metabólico, como a glibenclâmida, também sofrem mudanças de absorção devido as alterações gástricas ocasionadas pelo omeprazol. A alteração verificada em estudo de aumento da glicemia, visto que a não absorção adequada dos medicamentos hipoglicemiantes aumenta os níveis de glicose no sangue. Dessa forma, os sintomas de hiperglicemia tornam-se mais evidentes como poliúria, polidipsia, perda de peso, polifagia e visão turva ou complicações agudas que podem ocasionar cetoacidose diabética. A diminuição do controle da hiperglicemia, também, está associada a danos, disfunções e falências de diversos órgãos, especialmente olhos, rins, nervos, coração e vasos sanguíneos.⁵³ A alteração de absorção dos medicamentos deve ser acompanhada pelos profissionais da saúde visto que interfere diretamente na eficácia e na segurança dos medicamentos utilizados pelos pacientes em uso de omeprazol.

Considerando o uso prolongado de omeprazol, as interações medicamentosas e as alterações de absorção de medicamentos, ocasionadas pelo uso contínuo de omeprazol, destaca-se a importância de avaliar a prática da prescrição. Essa baseia-se em uma rigorosa análise das prescrições para identificar problemas relacionados aos medicamentos utilizados pelos idosos, visando melhorar a qualidade da farmacoterapia. Dessa forma, os profissionais da saúde, com destaque ao médico, ao farmacêutico e ao enfermeiro, podem sugerir condutas terapêuticas para prevenir a ocorrência de interações e as reações adversas.⁵⁴ Assim, o sistema de saúde

público brasileiro necessita incorporar informações sobre o processo de desprescrição para que essa prática se torne parte da rotina terapêutica.

CONCLUSÃO

Conhecer o perfil de usuários de omeprazol é importante para garantir segurança e efetividade no tratamento de pacientes idosos. Observou-se que, embora a maioria dos usuários crônicos de omeprazol utilize este medicamento de forma correta, eles fazem uso contínuo deste IBP por períodos prolongados, estando suscetíveis a interações medicamentosas e a alteração de absorção que podem diminuir os efeitos terapêuticos e aumentar os eventos adversos.

A falta de conhecimento dos idosos sobre o diagnóstico e o tratamento, verificado neste estudo, reforçam a necessidade de acompanhamento para esses pacientes com ênfase na desprescrição e no uso racional de medicamentos para garantir a eficácia terapêutica. E ainda, mostra a necessidade de implementação de protocolos de cuidados e a realização de seguimento farmacoterapêutico, que podem auxiliar os idosos, melhorando o uso de medicamento e sua qualidade de vida.

REFERÊNCIAS

1. ANDRADE MA, Silva VS, Freitas O. *Assistência farmacêutica como estratégia para o uso racional de medicamentos em idosos*. Semina Ciênc Biol Saúde. 2004;25(1):55-63.
2. KARNIKOWSKI MGO, Nóbrega OT, Naves JOS, Silver LD. *Access to essential drugs in 11 Brazilian cities: a community based evaluation and actio method*. J Public Health Policy. 2004;25(3-4):288-98.
3. HAYES BD, Klein-Schwartz W, Barreto, F Jr. *Polypharmacy and the geriatric patient*. Clin Geriatr Med. 2007;23(2):371-90.
4. SAATKAMP JA, Vieira A, Manfredini V, Tavares G, Carpes P, Farias, F. *Principais Classes Terapêuticas Utilizadas pelos Idosos do Programa de Extensão Ativa Idade*. In Anais do Salão Internacional de Ensino, Pesquisa e Extensão, Open Journal System. 2011;3(3).
5. RANG HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. *Farmacologia*. 7ª ed. Rio de Janeiro (RJ): Elsevier; 2012.
6. FLORES VB, Benvegnú LA. *Perfil de utilização de medicamentos em idosos da zona urbana de Santa Rosa, Rio Grande do Sul, Brasil*. Cad de Saúde Públ. 2008;24(6):1439-1446.
7. BONOTTO LF, Colet CF. *Farmácia Popular do Brasil em Ijuí: perfil dos usuários e redução de preços dos produtos Brasil*. Rev Bras de Farm. 2013;94(1):41-48.
8. BRASIL. *Formulário Terapêutico Nacional*. Ministério da Saúde. 2ª ed. Brasília (DF), 2010.
9. YANG YX, Lewis JD, Epsteins S, Metz DC. *Long-term próton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture*. Jama. 2006;296(29):2947-53.
10. HYUN JJ, Chun HJ, Keum B, Seo YS, Kim YS, Jeet YT *et al*. *Effect of omeprazole on the expression of transcription factors in osteoclasts an osteoblasts*. Int J Mol Med. 2010;6(26): 877-83.
11. FICK DM, Semla TP, Beizer J, Brandt N, Dombrowski R, DuBeau CE, Eisenberg W *et al*. *American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults*. J Am. Geriatr Soc. 2015;63(11):2227-46.
12. ANATOMICAL THERAPEUTIC CHEMICAL (ATC) [Internet]. *World Health Organization*. 2016 [citado em 2016 Nov 27]. Available at: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/.
13. MICROMEDEX [Internet]. *Greenwood Village, Colorado, USA; c1974-2012* [citado em 2016 Nov 27]. Available at: <http://www.thomsonhc.com>.
14. DRUG INFORMATION SYSTEM [Internet]. *Online Drug Information System*. 2016 [citado em 2016 Out 5]. Available at: <http://druginfosys.com/>.
15. DRUGBANK [Internet]. *DrugBank Version 4.3*. 2016 [citado em 2016 Out 5]. Available at: <http://www.drugbank.ca/>.

16. HIPÓLITO P, Rocha BS, Arsego, FJ, Oliveira Q. *Perfil de usuários com prescrição de omeprazol em uma Unidade Básica de Saúde do Sul do Brasil: considerações sobre seu uso racional*. Rio de Janeiro. Rev Bras Med Fam Comunidade. 2016;11(38):1-10.
17. SCHROETER G, Chaves LL, Engroff P, Faggiani FT, Carli GA, Morrone FB. *Estudo de utilização de anti-ulcerosos na população idosa de Porto Alegre, RS, Brasil*. Rev HCPA. 2008;28(2):89-95.
18. LÓPEZ-DORIGA BP, Alvarez MN, Mansilla LS. *Inhibidores de la bomba de protones: estudio de prescripción en una Unidad de Recuperación Funcional*. Rev Esp Geriatr Gerontol. 2013;48(6):269-71.
19. MASCARENHAS GDM, Silva KO, Silva PA, Faria LA, Reis LA, Novaes MI. *Adequação dos medicamentos utilizados por idosos participantes de um grupo de convivência, conforme os critérios de Beers*. Rev Saúde Com. 2014;10(3):279-288.
20. CINTRA FA, Guariento ME, Miyasaki LA. *Adesão medicamentosa em idosos em seguimento ambulatorial*. Ciência e Saúde Coletiva. 2010;15(1):3507-15.
21. CUNHA PRMS, Branco DRC, Bernardes ACF, Aguiar MIF, Rolim ILTP, Linard AG. *Prevalência e causas de não adesão ao tratamento anti-hipertensivo de idosos na atenção básica*. Rev Pesq Saúde. 2012;13(3):11-6.
22. GONZÁLES DF. *O tratamento de pacientes idosos com dislipidemia*. Semergen. 2014;40(1):17-21.
23. DIAS NS, Santos PA, Pinto MV, Fernandes CKC, Gonçalves Júnior AF, Souza SAO et al. *Análise de prontuários de pacientes com gastrite em um hospital na região do este II do estado de Goiás*. Rev Facul Montes Belos. 2015;8(1):1-9.
24. BRAGA DC, Bortolini SM, Cassol M, Bordignon SCF. *Sintomas dispépticos na atenção primária – perfil dos pacientes*. Ged Gastroenterol Endosc Dig. 2013;32(3):66-69.
25. LIMA APV, Neto Filho MA. *Efeitos em longo prazo de inibidores da bomba de prótons*. Braz J Surg Clin Res. 2014;5(3):45-49.
26. CAETANO A, Felix VN, Coimbra FTV, Ganc AJ. *Helicobacter pylori e doença péptica: estudo comparativo de métodos diagnósticos*. Arq. Gastroenterol. São Paulo. 2008;45(3):255-257.
27. Delaney B, Ford AC, Forman D, Moayyedi P, Qume M. *Initial management strategies for dyspepsia* In: The Cochrane Library. 4ª ed. Oxford: Update Software, 2004.
28. MAIER CR, Abegg MA. *Avaliação da utilização de antibióticos por profissionais de saúde e pela população na cidade de Toledo, Paraná, Brasil*. Arq. Ciênc. Saúde Unipar. 2007;11(1):19-26.
29. *Farmacopéia Brasileira* [Internet]. 5ª ed. Brasília (DF): Anvisa, 2010 [acesso em 2016 nov 11]. Available at: http://www.anvisa.gov.br/hotsite/cd_farmacopeia/index.htm.
30. MCEVOY GK. *AHFS Drug Information*. Bethesda: ASPH, 2014.
31. SILVA VL, Cozzolino SMF. *Minerais e Terceira Idade*. In: Cozzolino, S.M.F. Biodisponibilidade de micronutrientes. Manole. 2005.
32. CHEN J, Yuan YC, Leontiadis GI, Howden CW. *Recent Safety Concerns With Proton Pump Inhibitors*. J Clin Gastroenterol. 2012;46(2):93-114.
33. WILHELM SM, Rjater RG, Kale-Pradhan PB. *Perils and pitfalls of long-term effects of proton pump inhibitors*. Expert Rev Clin Pharmacol. 2013;6(4):443-51.
34. HASSAL E, Israel D, Shepherd R, Radke M, Dalvag A, Skold B et al. *Omeprazole for treatment of chronic erosive esophagitis in children: a multicenter study of efficacy, safety, tolerability and dose requirements*. International Omeprazole Study Group. J Pediatr. 2000;137(6):800-7.
35. PASSARELLI MCG. *Reações adversas a medicamentos em uma população idosa hospitalizada* [tese]. São Paulo (SP): Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2005.
36. BRAGA MP, Silva CB, Adams AIH. *Inibidores da bomba de prótons: revisão e análise farmacoterapêutica*. Saúde (Santa Maria), Ahead of Print. 2011;37(2):19-32.
37. BLANSKI CRK, Lenardt MH. *A compreensão da terapêutica medicamentosa pelo idoso*. Rev Gaúch Enf. 2005;26(2):180-188.
38. Sordi F. *Estudo descritivo sobre o uso de medicamentos na rede pública municipal de saúde de Serafina Corrêa/RS* [Dissertação]. Porto Alegre (RS): Curso de Especialização em Gestão em Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2015.
39. GUERRA AA, Assis Acúrcio F, Gomes CAP, Miralles M, Werneck GAF, Carvalho CL. *Disponibilidade de medicamentos essenciais em duas regiões de Minas Gerais, Brasil*. Rev Panam Salud Publ. 2004;15(3):168-175.
40. SECOLI SR. *Polifarmácia: interações e reações adversas no uso de medicamentos por idosos*. Rev Bras Enferm. 2010;63(1):136-40.
41. NASSUR BA, Braun V, Devens LT, Morelato RL. *Avaliação dos medicamentos inapropriados utilizados por idosos admitidos em hospital geral filantrópico*. Rev Soc Bras Clin Med. 2010;8(3):208-11.
42. LUCCHETTI G, Granero AL, Pires SL, Garzoni ML. *Fatores associados à polifarmácia em idosos institucionalizados*. Rev Bras. Geriatr. Gerontol. 2010;13(1):51-58.
43. GAUTÉRIO DP, Santos SSC, Pelzer MT, Barros EJ, Baumgarten L. *Caracterização dos idosos usuários de medicação residentes em instituição de longa permanência*. Rev Esc Enf USP. 2012;46(6):1-7.
44. GUIMARÃES E SILVA DC, Pereira ML, Soares DB, Loyola-Filho AI, Nascimento MMG. *Uso de medicamentos potencialmente inapropriados entre idosos em um hospital geral brasileiro*. Infarma Cienc Farmac. 2016;28(1):27-32.
45. VIEIRA LB, Cassiani SHB. *Avaliação da adesão medicamentosa de pacientes idosos hipertensos em uso de polifarmácia*. Rev Bras Cardiol. 2014;27(3):195-202.
46. RIBEIRO NP, Mascarenhas R Mascarenhas MA, Gutierrez LLP. *Polifarmácia utilizada por idosos residentes em instituições de longa permanência do município de Viamão/RS*. Ciên Movim. 2013;30(1):65-74.
47. PEZALLA E, Day D, Pulliadath I. *Initial assessment of clinical impact of a drug interaction between clopidogrel and proton pump inhibitors*. J Am Coll Cardiol. 2008;52(12):1038-9.
48. LAU WC, Gurbel PA. *The drug-drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel*. CMAJ. 2009;180(2):699-700.
49. YIN OQ, Tomlinson B, Waye MM, Chow AH, Chow MS. *Pharmacogenetics and herb-drug interactions: experience with Ginkgo biloba and omeprazole*. Pharmacogenetics, 2004;14(12): 841-850.
50. LABAUNE JP. *Farmacocinética*. 1ª ed. São Paulo: Andrei, 1993.
51. *Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial* [Internet]. 2010. [acesso em 2016 nov 27]. Available at: <http://departamentos.cardiol.br/dha/publicacoes/ivdiretriz/>.
52. PINHEIRO LC. *Omeprazol atenua os efeitos anti-hipertensivos do nitrito de sódio em ratos* [tese]. Campinas (SP) Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas; 2011.
53. RODRIGUES IKC. *Diabetes mellitus: aspectos clínicos, farmacológicos e o papel da atenção farmacêutica ao paciente hospitalizado* [monografia]. Recife (PE): Faculdade Santa Emília Centro de Consultoria Educacional; 2012.
54. MORAL G, Barroso VA, Garcia LJ, Santana GC. *Ancianos frágeis polimedicados: ¿es la deprescripción de medicamentos una salida?* [Internet] Rev Esp Geriatr Gerontol; 2012. [acesso em 2016 dez 01]. Available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0211139X12000601>

Recebido em: 04/08/2017

Revisões requeridas: 12/09/2017

Aprovado em: 14/11/2017

Publicado em: 07 /01/2019

Autora responsável pela correspondência:

Christiane de Fátima Colet

Departamento de Ciências da Vida, Rua do Comércio,

3000, Bairro Universitário, Ijuí

Rio Grande do Sul, Brasil

CEP: 98.700-000

E-mail: chriscolet@yahoo.com.br

Divulgação: Os autores afirmam não ter conflito de interesses.