



Programa de Suporte ao Cuidado Farmacêutico na Atenção à Saúde

Guia de Prática Clínica: Sinais e Sintomas do Trato Gastrointestinal

Azia (Acidez/ Pirose)

2018

Elaboração

Angelita Cristine de Melo
Universidade Federal de São João del-Rei
(UFSJ)

Antonio Matoso Mendes
Universidade Federal do Paraná

Carla Penido Serra
Universidade Federal de Ouro Preto

Cassyano Januário Correr
Universidade Federal do Paraná

Hellen Karoline Maniero
Conselho Federal de Farmácia

Josélia Cintya Quintão Pena Frade
Conselho Federal de Farmácia

Juliana Miranda Ferreira
Universidade Federal de São João del-Rei

Michel Fleith Otuki
Universidade Federal do Paraná

Natália Fracaro Lombardi
Universidade Federal do Paraná

Thais Teles de Souza
Universidade Federal do Paraná

Wáleri Christini Torelli Reis
Universidade Federal do Paraná

Revisão Técnica

André de Oliveira Baldoni
Universidade Federal de São João del-Rei
(UFSJ)

Angelita Cristine de Melo
Universidade Federal de São João del-Rei
(UFSJ)

Carla Penido Serra
Universidade Federal de Ouro Preto

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

Tarcísio José Palhano
Conselho Federal de Farmácia

Wáleri Christini Torelli Reis
Universidade Federal do Paraná

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

Preparação da Consulta Pública/CFF nº 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

Coordenação

Josélia Cintya Quintão Pena Frade
Conselho Federal de Farmácia

Agradecimentos

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 Moraes Meira

Consulta Pública CFF nº 02/2018

CONSELHEIROS FEDERAIS EFETIVOS

Romeu Cordeiro Barbosa Neto (AC)

José Gildo da Silva (AL)

Marcos Aurélio Ferreira da Silva (AM)

Carlos André Oeiras Sena (AP)

Altamiro José dos Santos (BA)

Luis Cláudio Mapurunga da Frota (CE)

Forland Oliveira Silva (DF)

Gedayas Medeiros Pedro (ES)

Sueza Abadia de Souza Oliveira (GO)

Luís Marcelo Vieira Rosa (MA)

Gerson Antônio Pianetti (MG)

Márcia Regina Cardeal Gutierrez
Saldanha (MS)

José Ricardo Arnaut Amadio (MT)

Walter da Silva Jorge João (PA)

João Samuel de Moraes Meira (PB)

Bráulio César de Sousa (PE)

Elena Lúcia Sales Souza (PI)

Valmir de Santi (PR)

Alex Sandro Rodrigues Baiense (RJ)

Lenira da Silva Costa (RN)

Lérida Maria dos Santos Vieira (RO)

Erlandson Uchôa Lacerda (RR)

Josué Schostack (RS)

Paulo Roberto Boff (SC)

Vanilda Oliveira Aguiar (SE)

Margarete Akemi Kishi (SP)

Amilson Álvares (TO)

Ficha catalográfica

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.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURAS

Figura 1. Etapas do raciocínio clínico.....	13
Figura 2. Algoritmo geral do raciocínio clínico para o manejo da azia.....	57

Quadros

Quadro 1. Graus de recomendação e níveis de evidência de condutas	14
Quadro 2. Afecções clínicas comuns que podem vir acompanhadas de azia	21
Quadro 3. Classes e medicamentos disponíveis no Brasil que podem induzir à azia	25
Quadro 4. Situações que requerem encaminhamento a outro profissional ou serviço de saúde.....	29
Quadro 5. Medidas não farmacológicas para o manejo da azia	32
Quadro 6. Grau de recomendação e nível de evidência das medidas não farmacológicas	34
Quadro 7. Medicamentos/fármacos utilizados no tratamento da azia.	38
Quadro 8 . Informações sobre princípios ativos das associações utilizadas no tratamento de azia.....	45
Quadro 9. Interações entre os principais medicamentos utilizados para o tratamento da azia.....	46
Quadro 10. Graus de recomendação e níveis de evidência das medidas farmacológicas	51
Quadro 11. Modo correto da administração de diferentes formas farmacêuticas para o tratamento da azia.....	52
Quadro 12. Avaliação dos resultados.....	54
Quadro 13. Decisão terapêutica para o manejo da azia.....	56

LISTA DE ABREVIATURAS

- (AINEs) Anti-inflamatórios não esteroides
- (ARH2) Antagonistas dos Receptores H₂ de Histamina
- (CIAP 2) Classificação Internacional de Atenção Primária
- (COX-2) Ciclooxigenase 2
- (DLD) Decúbito Lateral Direito
- (DLE) Decúbito Lateral Esquerdo
- (DMP) Diferença Média Padronizada
- (DRGE) Doença do Refluxo Gastroesofágico
- (DV) Decúbito Ventral
- (EAE) Exposição ao Ácido Esofágico
- (FDA) *Food and Drug Administration*
- (GITE) Grupos e Indicações Terapêuticas Especificadas
- (IBP) Inibidor da Bomba de Prótons
- (IC) Intervalo de Confiança
- (IMC) Índice de massa corporal
- (LMIP) Lista de Medicamentos Isentos de Prescrição
- (MIP) Medicamentos Isentos de Prescrição
- (NICE) *National Institute for Health and Care Excellence*
- (NNT) Número necessário para tratar
- (OR) *Odds Ratio* ou Razão de Chances
- (RDC) Resolução da Diretoria Colegiada
- (RR) Risco Relativo
- (SAMU) Serviço de Atendimento Móvel de Urgência
- (SBMFC) Sociedade Brasileira de Medicina de Família e Comunidade
- (WONCA) *World Organization of National Colleges, Academies and Academic Associations of General Practitioners/Family Physicians*

SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO	10
1 MÉTODO DE BUSCA DA EVIDÊNCIA.....	14
2 ACOLHIMENTO DA DEMANDA	16
3 ANAMNESE FARMACÊUTICA E VERIFICAÇÃO DE PARÂMETROS CLÍNICOS	17
3.1 IDENTIFICAÇÃO DA(S) NECESSIDADE(S) E DO(S) PROBLEMA(S) DE SAÚDE	17
3.1.1 Início, frequência e duração dos sintomas	17
3.1.2 Características e gravidade do sintoma	18
3.1.3 Fatores que precipitam ou agravam o sintoma	19
3.1.4 Possíveis sinais e sintomas associados.....	20
3.2 IDENTIFICAÇÃO DE SITUAÇÕES ESPECIAIS E PRECAUÇÕES	21
3.2.1 Populações especiais	22
3.2.2 Situações especiais que exigem restrições ao tratamento	24
3.2.3 Tratamentos prévios ou concomitantes ao episódio atual.....	25
3.2.3.1 Uso de medicamentos que podem induzir à azia	25
3.2.3.2 Uso concomitante de medicamentos	25
3.2.3.3 Tratamento prévio para o sintoma	26
3.2.3.4 Uso prolongado de inibidores de bomba de prótons.....	27
3.2.4 Preferências e experiências do paciente.....	28
4 SITUAÇÕES DE ALERTA PARA O ENCAMINHAMENTO.....	29
5 PLANO DE CUIDADO	30
5.1 TERAPIA NÃO FARMACOLÓGICA.....	31
5.2 TERAPIA FARMACOLÓGICA.....	35
5.2.1 Medicamentos, formas farmacêuticas, posologia e contraindicações.....	36
5.2.2 Interações entre medicamentos	46
5.2.3 Fitoterápicos e drogas vegetais	50
5.3 EDUCAÇÃO E ORIENTAÇÃO AO PACIENTE	52
6 AVALIAÇÃO DOS RESULTADOS	53
7 DECISÃO TERAPÊUTICA.....	55
7.1 TERAPÊUTICA NO MANEJO DA AZIA	55
7.2 ALGORITMO GERAL DE DECISÃO	57
GLOSSÁRIO	58

Apêndice A – Etapas do raciocínio clínico.....	68
Apêndice B - Busca, seleção e síntese das evidências	70
Apêndice C – Síntese de evidências para o tratamento não farmacológico da Azia	73
Apêndice D – Síntese de Evidências para o tratamento farmacológico da azia	80
Apêndice E – Síntese de evidência sobre fitoterápico.....	84
Apêndice F – Nível de evidência e grau de recomendação	91
Apêndice G – Reações adversas a medicamentos	91
REFERÊNCIAS.....	92

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 “D03” (D: aparelho digestivo; D03: azia/queimação). Queixas como acidez e pirose estão incluídas nesse código, e outras semelhantes estão excluídas, como: dores epigástricas (D02), indigestão (D07), e esofagite/refluxo (D84). A classificação 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 pela Sociedade Brasileira de Medicina de Família e Comunidade (SBMFC) e pelo Ministério da Saúde (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2009).

Na literatura consultada, encontra-se uma diversidade de conceitos sobre sintomas gastrointestinais, podendo gerar confusão. O conceito de dispepsia, por exemplo, é tratado como sinônimo de indigestão (D07) e exclui os termos “dor epigástrica”, “azia” e “eructação”, de acordo com a CIAP 2. Por outro lado, em referências internacionais, a dispepsia é comumente descrita como um conjunto amplo de sintomas que inclui, além de azia, desconforto e dor abdominal, refluxo, náuseas e/ou vômitos, associados à alimentação (KENNEDY e CLYDE, 2008a). Nesse contexto, ainda que este guia trate especificamente de avaliações e tratamentos do sintoma “azia”, a estratégia de revisão bibliográfica abrangeu também o descritor “dispepsia”, a fim de evitar que informações importantes fossem desconsideradas.

A azia é, por definição, uma sensação de queimação que normalmente ascende da área substernal (abaixo do peito) e sobe pela região do esôfago até a garganta, normalmente causando gosto ácido ou amargo na boca (RICHTER, J.E., 2003; BLENKINSOPP et al., 2008). Os critérios ROME IV fornecem características para identificar a pirose. São elas (ROME FOUNDATION, 2006; 2016b; a; SUZUKI, 2017):

- presença de queimação retroesternal;
- sintomas frequentes (pelo menos duas vezes por semana);
- ausência de diagnóstico de disfunções esofágicas, por exemplo, a doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) como causa da azia.

A queixa explanada neste guia pode ser considerada uma afecção clínica autolimitada ou um sintoma relacionado a outros problemas de saúde, tais como: dispepsia funcional, úlcera péptica, DRGE, câncer esofágico e gástrico, gastroparesia, entre outros (LONGSTRETH, George F e LACY, 2016; 2017). Para o alívio da azia, habitualmente o indivíduo acometido opta pelo autocuidado que nem sempre é realizado de maneira adequada, e pode estar associado a riscos. A farmácia é, em muitas situações, o primeiro estabelecimento de saúde buscado pelo paciente (KRINSKY et al., 2014).

Dessa forma, a avaliação adequada do sintoma, para a identificação de quadros que podem ser manejados pelo paciente, sob orientação e supervisão do farmacêutico, e diferenciação das situações que exigem encaminhamento médico, é de extrema importância. Nos Estados Unidos, por exemplo, um levantamento realizado em 2009 indicou que cerca de 18 milhões de pessoas adultas utilizaram, apenas naquele ano, medicamentos isentos de prescrição (MIP) para sintomas como azia e dispepsia, particularmente os antiácidos (BERARDI, R. et al., 2009). Além disso, vale destacar que no país norte-americano e em vários países europeus, a ranitidina (antagonista dos receptores H₂ de histamina – ARH₂) e o omeprazol (inibidor de bomba de prótons – IBP), são considerados isentos de prescrição, e compõem o grupo de medicamentos de escolha para o tratamento da azia.

No Brasil, a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC/Anvisa nº 138, de 29 de maio de 2003, descrevia apenas uma classe de medicamentos para o manejo da azia. Essa RDC foi atualizada pela RDC/Anvisa, nº 98, de 01 de agosto de 2016, na qual a Lista de Grupos e Indicações Terapêuticas Especificadas (GITE) foi substituída pela Lista de Medicamentos Isentos de Prescrição (LMIP) (BRASIL, 2004; AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2016b), entretanto, o arsenal terapêutico, para tratamento da azia, contemplado permaneceu inalterado.

A classe de medicamentos para o alívio desse sintoma, segundo a LMIP corresponde aos **antiácidos**. Nessa lista, os IBP não são isentos de prescrição, independentemente da dose ou da indicação. Embora os ARH₂ não sejam restritos de acordo com a LMIP, até o fechamento deste guia, essa classe de medicamento permanece tarjada e, no Brasil, necessita de prescrição médica.

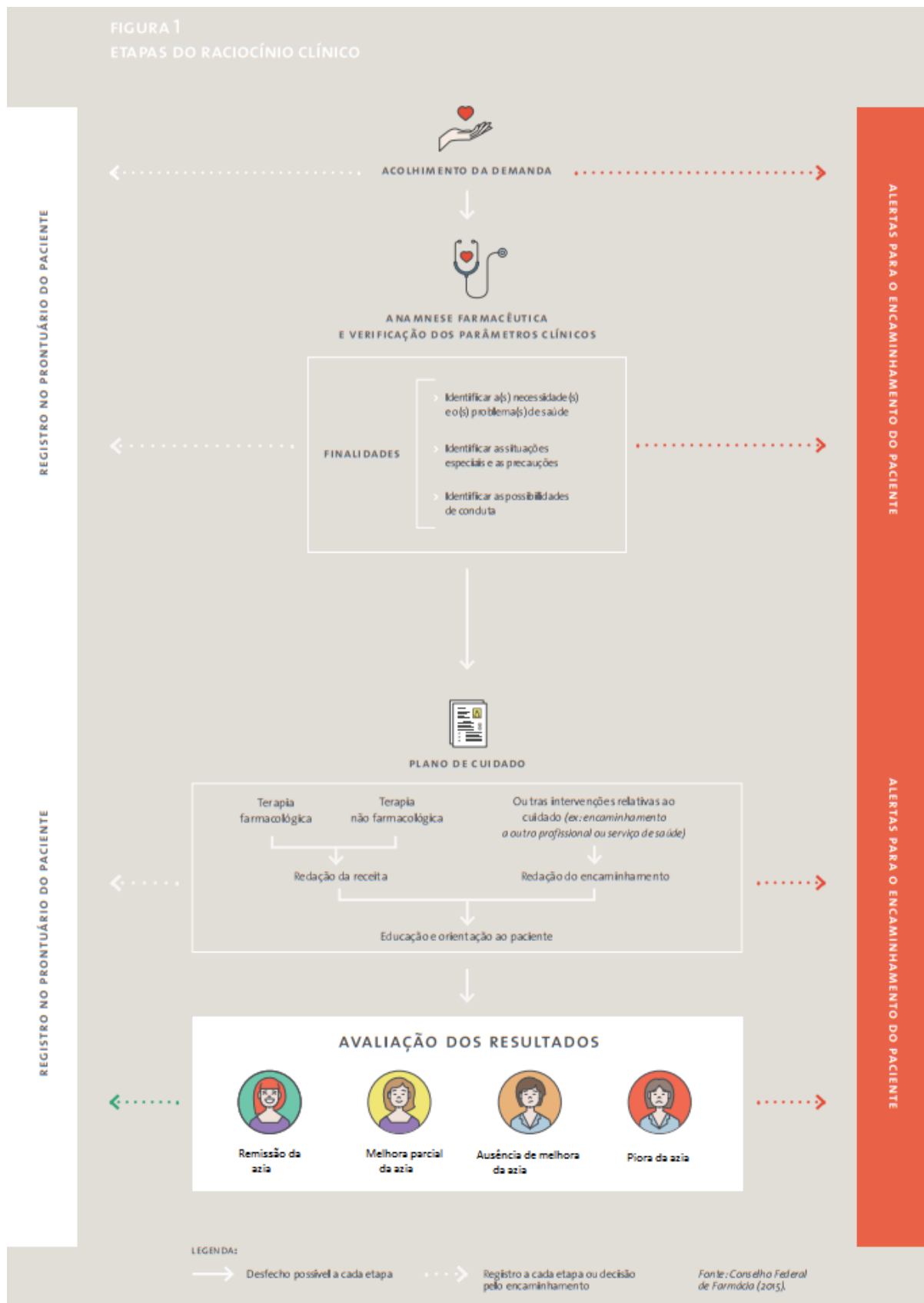
O acolhimento da demanda espontânea quanto à azia, pelo farmacêutico, contribui para a atenção à saúde, uma vez que reduz o risco do autotratamento inadequado, promove o uso seguro dos medicamentos e amplia o acesso do paciente aos cuidados de saúde (KRINSKY et al., 2014). Este guia tem o propósito de apoiar o farmacêutico no manejo sintomático da azia incluindo os seguintes conteúdos:

- acolhimento da demanda;
- anamnese farmacêutica e verificação de parâmetros clínicos (referências clínicas), identificação da necessidade e problema de saúde, situações especiais e precauções, e situações de alerta para encaminhamento;
- elaboração do plano de cuidado (terapia não farmacológica, terapia farmacológica com medicamentos isentos de prescrição médica e encaminhamento);
- acompanhamento 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 sobre busca, seleção e síntese de evidências, reações adversas a medicamentos, precedidos de Glossário.

O sintoma versado nesse guia também tem como sinônimos os seguintes termos: “pirose”, “sensação de queimação no estômago”, “sensação de queimação esofagiana”, “queimação por ácido no sistema digestivo” (SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA DE FAMÍLIA E COMUNIDADE, 2008).

Figura 1. Etapas do raciocínio clínico.



Fonte: (CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2015)

1 MÉTODO DE BUSCA DA EVIDÊNCIA

Para a elaboração deste guia de prática clínica foram considerados os preceitos da saúde com base em evidências, por meio da busca sistemática, inclusão e análise de estudos de alta qualidade metodológica – primários (ensaios clínicos controlados ao acaso) e secundários (revisões sistemáticas e meta-análises). Na estratégia de busca foram utilizadas as bases de dados PubMed, UpToDate e Micromedex. Para tanto, foram usados descritores relacionados, apresentados a seguir:

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*

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

O detalhe da busca para o manejo da azia, bem como o fluxograma contendo o processo de seleção dos estudos e a síntese de evidências, quanto ao manejo da azia estão descritos nos apêndices B, C, D e E.

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

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 e 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-controle ou extrapolações de estudos de nível 1
	3B	Estudo caso-controle ou extrapolações de estudos de nível 1
C	4	Descrição 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 em 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 seu problema resolvido. Acolher significa receber bem, dar conforto, escutar e se tornar responsável pelo atendimento da queixa apresentada pelo paciente ou, no mínimo, auxiliá-lo na escolha do melhor itinerário terapêutico (BRASIL, 2013a; b). Nos casos em que o farmacêutico decida intervir nas necessidades e nos problemas de saúde identificados, ele assume responsabilidade formal e se compromete a selecionar terapias adequadas, no seu âmbito de atuação, fundamentado em princípios éticos e na legislação vigente.

Existem situações em que a melhor decisão do farmacêutico será o encaminhamento do paciente a outro profissional ou serviço de saúde. Nesse caso, poderá ser indicado o serviço de saúde mais próximo e acessível, ou o contato direto com o Serviço de Atendimento Móvel de Urgência (SAMU), segundo a gravidade da situação. Cabe ao farmacêutico interpretar cada situação clínica e decidir sobre qual medida adotar. Para a tomada de decisão, servem como referência as situações que caracterizam alertas para o encaminhamento do paciente, descritas no capítulo 4 deste guia.

A finalidade do acolhimento é discernir situações que requerem intervenção do farmacêutico ou indicam necessidade de atendimento rápido 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 condições clínicas, com 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) PROBLEMA(S) DE SAÚDE

3.1.1 Início, frequência e duração dos sintomas

A maioria dos pacientes apresenta azia não complicada, que é tipicamente leve, não frequente, episódica e comumente associada à alimentação e ao estilo de vida (RICHTER, J.E., 2003). A azia pós-prandial ocorre normalmente 2 horas após a alimentação e pode ficar mais intensa quando o paciente se deita ou se curva, podendo estar relacionada à ingestão de alguns alimentos específicos (bebidas alcoólicas, frutas cítricas, alimentos com alto teor de gordura) ou ingestão de grandes porções de refeições. A azia noturna ocorre entre o sono e o despertar do paciente. Para a azia ser classificada como frequente, precisa ocorrer duas ou três vezes por semana (BERARDI, R. et al., 2009).

Os casos em que este sintoma persiste por mais de sete dias podem sugerir uma causa secundária, e os pacientes devem ser encaminhados a outro profissional ou serviço de saúde. O farmacêutico deve avaliar a queixa de azia, assim como possíveis fatores associados, duração e intensidade do sintoma, para a identificação da necessidade de encaminhamento. Além disso, pacientes com queixa de azia, por período prolongado, podem apresentar dano esofágico em razão do refluxo do conteúdo do estômago para o esôfago. Cerca de 60-70% dos pacientes diagnosticados com DRGE apresentam azia como sintoma (BERARDI, R. et al., 2009).

Como azia é um sintoma típico de DRGE (ALZUBAIDI e GABBARD, 2015), a Organização Mundial de Gastroenterologia através do documento “*Global Perspective*

on *Gastroesophageal Reflux Disease*”, reforça que para o gerenciamento inicial do transtorno não auto-limitado o paciente pode procurar o atendimento farmacêutico (WORLD GASTROENTEROLOGY ORGANISATION GLOBAL GUIDELINES, 2015). Como a identificação da DRGE exige exames mais detalhados (DE BORTOLI et al., 2013) o paciente que apresenta sintomas dessa doença (ver quadro 2) deverá ser encaminhado para avaliação médica.

3.1.2 Características e gravidade do sintoma

Sintomas de azia por mais de sete dias, no último mês, indicam a necessidade de encaminhamento médico, pois sugerem transtorno de etiologia não autolimitada.

O sintoma azia é intermitente e, geralmente, o desconforto pode ser aliviado com o uso de antiácido. Porém, quando este sintoma ocorre com frequência, pode causar prejuízo às atividades habituais. Por exemplo, embora a azia noturna não traga risco à vida do paciente, se persistente, ela habitualmente interfere na sua qualidade de vida, podendo limitar escolhas alimentares e afetar a qualidade do sono (BERARDI, R. et al., 2009). Nos casos de azia persistente ou agravada por fatores externos, o encaminhamento a outro profissional ou serviço de saúde é imperativo (BLENKINSOPP et al., 2008; SILVA, 2008).

A gravidade desse sintoma pode estar relacionada a fatores como: idade maior que 50 anos, emagrecimento, vômitos persistentes, disfagia, anemia, hematêmese, massa abdominal palpável, história familiar de câncer gastrointestinal e cirurgia gástrica prévia (BRASIL, 2013b). Dessa maneira, é fundamental que o farmacêutico realize uma anamnese completa, a fim de excluir doenças de base e confirmar a situação de condição autolimitada da azia.

Sinais/sintomas relacionados à azia, persistentes, que limitam as atividades diárias, incluindo a alimentação, 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 o sintoma

O conhecimento dos fatores que podem precipitar ou agravar a azia constitui importante ferramenta para a anamnese farmacêutica, identificação de sintoma autolimitado e necessidade de encaminhamento a outro profissional e/ou serviço de saúde.

3.1.3.1 Hábitos alimentares e hábitos de vida

A presença de fatores exógenos ou alterações estruturais pode desregular o funcionamento normal das células secretoras do estômago. Além disso, essas células também são sensíveis à ação de substâncias exógenas, como alimentos hiperosmolares (ricos em açúcar) (DEL VALLE et al., 2003; BERARDI, R. R. e WELAGE, 2008), o que pode levar ao desenvolvimento de condições autolimitadas e doenças.

A ingestão de alimentos gordurosos está relacionada à piora de sintomas dispépticos, como a azia (PILICHIEWICZ et al., 2009). Pessoas que habitualmente optam por refeições volumosas, com excesso de carboidratos ou lipídeos, têm maior probabilidade de manifestarem azia (BLENKINSOPP et al., 2008). Além disso, comidas e bebidas, incluindo café, chá, chocolate e cítricos, bem como estresse diário parecem ser fatores precipitantes de episódios de pirose (NANDURKAR et al., 2004; WORLD GASTROENTEROLOGY ORGANISATION PRACTICE GUIDELINES, 2013).

3.1.3.2 Atividade física e alterações fisiológicas

O refluxo gastroesofágico pode ocorrer durante a realização de alguns tipos de exercícios físicos que aumentam a pressão da cavidade estomacal (exemplo: abdominais, levantamento de peso, ciclismo), e por isso, é possível a ocorrência de azia. Contudo, não foram encontradas evidências científicas robustas que comprovem que a prática desse tipo de exercícios cause esse sintoma (ver apêndice C). O princípio da pressão da cavidade estomacal se aplica também a pacientes gestantes e obesos (BERARDI, R. et al., 2009).

Fatores genéticos que predispõem a alterações na função do esfíncter esofágico inferior, bem como algumas doenças (esclerodermia e gastroparesia) que aumentam a pressão intra-abdominal e diminuem a força de contração do esfíncter, também podem desencadear azia (NANDURKAR et al., 2004; BERARDI, R. et al., 2009). A presença de hérnia de hiato, de esvaziamento gástrico retardado e situações de aumento repentino da pressão intra-abdominal, como tosse, esforço e agachamento, também podem causar azia (RICHTER, J.E., 2003; BERARDI, R. et al., 2009). O mau funcionamento de mecanismos contra o refluxo (ex. peristaltismo, neutralização da saliva) prolongam o contato do conteúdo gástrico com o epitélio esofágico, aumentando a chance de piora do sintoma e de danos teciduais (BERARDI, R. et al., 2009).

3.1.3.3 Estresse

O estresse também pode desempenhar um papel significativo na azia. Pacientes com sintomas de azia relataram um aumento no sintoma relacionado a vida estressante e ansiedade (NHS CHOICES, 2017). Alguns autores sugerem que mecanismos relacionados a comorbidades psicológicas poderiam aumentar a sensibilidade esofágica, o que funciona como um gatilho natural para o aparecimento da azia (DE BORTOLI et al., 2013; HACHEM e SHAHEEN, 2016). Relações significativas foram encontradas entre a presença de estresse grave e sustentado, e o aumento da gravidade dos sintomas de azia (NALIBOFF et al., 2004)

3.1.4 Possíveis sinais e sintomas associados

A azia pode ocorrer isoladamente ou associada a distúrbios de acidez gástrica (RICHTER, J.E., 2003; WORLD GASTROENTEROLOGY ORGANISATION

PRACTICE GUIDELINES, 2013). Outros sinais/sintomas como regurgitação de ácido, hipersalivação, desconforto epigástrico, eructação, distensão abdominal, náusea, saciedade precoce, dor epigástrica e dor no peito, entre outros, podem estar associados à azia. No Quadro 2 estão descritos sinais e sintomas típicos e atípicos das afecções clínicas mais comuns que podem vir acompanhadas de azia (BERARDI, R. et al., 2009). Não é objeto deste guia o manejo de sinais/sintomas associados a essas condições. Contudo, é imperativa sua identificação para encaminhamento a outro profissional ou serviço de saúde (DIPIRO et al., 2011; KRINSKY et al., 2014).

Quadro 2. Afecções clínicas comuns que podem vir acompanhadas de azia

Afecção Clínica	Sinais e sintomas adicionais
Câncer esofágico	Disfagia, perda de peso involuntária, dor no peito (pressão ou queimação), indigestão, tosse ou rouquidão. O câncer esofágico precoce tipicamente não apresenta sinais ou sintomas.
Câncer gástrico	Perda de peso, anorexia, náuseas, hematêmese, dor abdominal, saciedade precoce e/ou disfagia.
Dispepsia	Desconforto epigástrico, eructação, distensão abdominal, náusea e vômito, saciedade precoce.
Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE)	Regurgitação ácida, hipersalivação, gosto ácido/amargo na boca, dor no peito não cardíaca, dificuldade de engolir, asma, laringite, rouquidão, tosse, erosões dentais, apneia do sono, sensação de obstrução da garganta, infecções recorrentes (exemplo: pneumonia), sinusite crônica.
Gastroparesia	Náusea, vômito, saciedade precoce, inchaço e/ou dor abdominal superior.
Úlcera péptica	Queimação e dor epigástrica eventual durante o dia e frequente à noite.

Adaptado de (FILHO e HASHIMOTO, 2000; BERARDI, R. et al., 2009; BRASIL, 2014; CAMILLERI, 2016; MAYO CLINIC, s.d)

Sintoma de azia associado à dor epigástrica intensa, e/ou vômitos persistentes, e/ou regurgitação ácida e/ou hipersalivação e/ou gosto ácido/amargo na boca indicam a necessidade de encaminhamento a outro profissional ou serviço de saúde, pois sugerem transtorno de etiologia não autolimitada.

3.2 IDENTIFICAÇÃO DE SITUAÇÕES ESPECIAIS E PRECAUÇÕES

Os fatores apresentados a seguir (populações especiais, situações especiais que exigem restrições ao tratamento, tratamentos prévios ou concomitantes ao episódio

atual, preferências de tratamento e experiências do paciente) devem ser considerados na história da azia e no prognóstico, assim como para o encaminhamento, e/ou seleção das terapias não farmacológicas e farmacológicas. Eles devem ser investigados com atenção pelo farmacêutico durante a anamnese.

3.2.1 Populações especiais

3.2.1.1. 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 varia entre 6 e 8, no entanto dentro das primeiras 48 horas de vida, já se aproxima dos valores de um indivíduo adulto, entre 1 e 3 (JONES e ROSPOND, 2003). Apesar de todas essas mudanças ocorridas, a azia é uma condição pouco comum na infância, afetando majoritariamente adultos jovens (BLENKINSOPP et al., 2008).

Um dos fatores relevantes desse grupo populacional é que o refluxo gastroesofágico, cujos sintomas associados incluem a queimação, é muito comum em crianças. Frequentemente a azia é relatada como dor ou pirose na parte superior do peito. Contudo, crianças que não falam podem bater no peito quando sentem azia ou chorar intensamente no período pós-prandial. Esse sintoma pode despertar a criança do sono e piorar quando deitado, com duração de minutos a horas (WINTER, 2015).

O uso de antiácidos não é recomendado para lactentes ou crianças com até 12 anos de idade (TRUVEN HEALTH ANALITYCS, 2017c). Assim, pacientes pediátricos com queixa de azia devem ser encaminhados a outro profissional ou serviço de saúde, a fim de excluir condições graves, como úlceras, DRGE e malformações do trato gastrointestinal (BLENKINSOPP et al., 2008).

Nas crianças, por se manifestar de forma atípica, o refluxo gastroesofágico torna-se difícil de diagnosticar. No entanto, a recorrência de pneumonia, asma ou sintomas otorrinolaringológicos pode ter relação com a DRGE (MEGALE et al., 2006). Pacientes com essa suspeita devem ser encaminhados para avaliação de outro profissional e/ou serviço de saúde.

3.2.1.2. Grávidas

Azia é um dos sintomas gástricos mais comuns entre grávidas. Estima-se que a incidência varia de 17% a 80% em todo o mundo. Apesar de poder ocorrer em qualquer momento durante a gravidez, a maioria das mulheres começa a ter os sintomas no final do primeiro trimestre ou no segundo trimestre de gestação e esses sintomas se tornam mais frequentes nos últimos meses (PHUPONG e HANPRASERTPONG, 2015). Gestantes com mais de 30 anos têm maior probabilidade de apresentar o sintoma, que também pode ser desencadeado ou agravado pela presença de estresse emocional (BLENKINSOPP et al., 2008).

A azia nessa fase é causada por hormônios que afetam o músculo responsável por manter os alimentos no estômago, o que deixa o ácido estomacal voltar até a garganta. Os 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 para aqueles utilizados para o alívio da azia, devido aos potenciais riscos para o feto. Portanto, dentre as intervenções que podem ser sugeridas, as mais adequadas são as medidas não-farmacológicas apresentadas no Quadro 5 (PHUPONG e HANPRASERTPONG, 2015; VASQUEZ, 2015). As diretrizes de cuidados pré-natais do *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) recomendam que os antiácidos devem ser usados apenas por gestantes que a azia permaneça problemática, apesar de mudanças nos hábitos de vida e na dieta (VASQUEZ, 2015).

3.2.1.3. Idosos

Um estudo feito na Alemanha mostrou uma tendência de aumento da prevalência de azia com a idade (GAO et al., 2010). Adicionalmente, um estudo feito com mulheres

idosas brasileiras reportou que os antiácidos estão entre os medicamentos mais utilizados e destacou que o uso é feito muitas vezes de forma irracional (MOSEGUI et al., 1999). Como a polifarmácia está essencialmente relacionada aos indivíduos com mais de 60 anos, essa informação requer especial atenção, visto que, ao modificar o pH gástrico, os antiácidos podem interferir na farmacocinética dos demais medicamentos, sobretudo na fase de absorção (BEERS et al., 1990). Dessa maneira, quando houver indicação de antiácido para pacientes em uso de outros medicamentos, é importante que ele seja utilizado uma hora antes ou duas horas após o uso dos demais medicamentos.

A prevalência de DRGE aumenta com a idade; no entanto, a azia, como um sintoma típico relacionado a essa doença, ocorre menos em idosos. Outros sintomas atípicos podem estar presentes, como disfagia e vômito (SOLOMON e REYNOLDS, 2012).

3.2.2 Situações especiais que exigem restrições ao tratamento

Com exceção dos distúrbios relacionados à acidez gástrica, o sintoma azia como condição autolimitada não contribui 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 et al., 2007; BLENKINSOPP et al., 2008; KRINSKY et al., 2014; TRUVEN HEALTH ANALITYCS, 2017c).

Doença Renal

Pacientes com insuficiência renal aguda e/ou na vigência de doença renal crônica, em que existam problemas de depuração, normalmente apresentam níveis séricos de magnésio elevados e o uso de antiácidos pode agravar o quadro, elevando as concentrações plasmáticas de íons ativos e causando intoxicações (ex. hipermagnesemia e intoxicação por alumínio). Além disso, o uso de antiácidos pode exacerbar doenças pré-existentes que tenham associações com determinados minerais (ex. doenças neuromusculares, nefrolitíase, hipoparatiroidismo) (COSTA et al., 2003; VAKIL, 2016).

Recomenda-se o encaminhamento a outro profissional ou serviço de saúde, de pacientes com insuficiência renal aguda e/ou na vigência de doença renal crônica e queixa de azia.

3.2.3 Tratamentos prévios ou concomitantes ao episódio atual

3.2.3.1 Uso de medicamentos que podem induzir à azia

O uso de medicamentos pelo paciente deve ser avaliado como parte da anamnese farmacêutica, visto que alguns deles podem induzir o aparecimento de azia. Os anti-inflamatórios não esteroidais tradicionais, os anti-inflamatórios inibidores seletivos da ciclooxigenase 2 (COX-2) e o antiagregante plaquetário ácido acetilsalicílico estão entre os medicamentos que mais se associam à queixa de azia (TALLEY et al., 2005; BLENKINSOPP et al., 2008; BERARDI, R. et al., 2009). Além deles, outros medicamentos também podem desencadear queixas de azia, conforme apresentado no Quadro 3 (TRUVEN HEALTH ANALITYCS, 2017).

Quadro 3. Classes e medicamentos disponíveis no Brasil que podem induzir à azia

Aceclofenaco	Irbesartana
Ácido mefenâmico	Isoniazida
Alendronato de sódio	Naproxeno
Colecalciferol (Vitamina D3)	Nifedipino
Cetorolaco	Nimesulida
Clonixina	Piroxicam
Clozapina	Quinidina
Diclofenaco	Rifampicina
Flurbiprofeno	Metoprolol
Glibenclamida	Hidroclorotiazida
Ibuprofeno	Tolbutamida

Fonte: Adaptado de (TRUVEN HEALTH ANALITYCS, 2017b)

3.2.3.2 Uso concomitante de medicamentos

A utilização de medicamentos pelo paciente deve ser investigada como parte de uma criteriosa anamnese farmacêutica, tendo em vista a possibilidade de interações importantes que poderão determinar a escolha do tratamento farmacológico (ver Quadro 9).

3.2.3.3 Tratamento prévio para o sintoma

Durante a anamnese farmacêutica, faz-se necessário avaliar o uso prévio de algum medicamento para tratar a azia, principalmente nos casos em que houve falha terapêutica ou reações adversas (HUNT et al., 2014). Esta análise pode fornecer informações quanto às preferências do paciente, os eventuais erros de administração do medicamento e a recorrência do sintoma, auxiliando a definição do plano de cuidado.

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

Durante a anamnese é importante o farmacêutico buscar informações sobre o uso prévio e/ou prolongado de IBP ou ARH2 para o tratamento do sintoma azia. Em caso afirmativo, para a decisão sobre o encaminhamento do paciente a outro profissional ou serviço de saúde, o farmacêutico deverá observar as situações de alerta, descritas no Quadro 4 (TRUVEN HEALTH ANALITYCS, 2017b; FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, s.d).

3.2.3.4 Uso prolongado de inibidores de bomba de prótons

O uso de IBP em longo prazo tem sido amplamente desaconselhado, visto a emergência de preocupações relacionadas à segurança do tratamento. Reações adversas do tratamento prolongado incluem: redução na absorção de vitaminas e minerais, como magnésio (CHEUNGPASITPORN et al., 2015; HANSEN e BRUSERUD, 2016), cálcio (RECKER, 1985; TUUKKANEN e VAANANEN, 1986; MIZUNASHI et al., 1993), cobalamina (vitamina B12) (MARCUIARD et al., 1994; LAM et al., 2013) e ferro (MCCOLL, 2009), com risco associado de deficiências eletrolíticas, osteopenia e anemia; risco aumentado de nefrite intersticial (GEEVASINGA et al.; RA e TOBE, 2004; SAMPATHKUMAR et al., 2013; MURIITHI et al., 2014), doença renal crônica (SPITTLER et al., 2000; 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 et al., 2008; MYLES et al., 2009; EOM et al., 2011; JENA et al., 2013), gastrite atrófica e infecção gastrointestinal por *Clostridium.difficile* em 30% dos casos (LEONARD et al., 2007; KWOK et al., 2012).

Outra questão que merece menção é o possível efeito dos IBP na mortalidade global. Um estudo de coorte observacional, avaliando 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) (XIE et al., 2017). Nesse estudo, após o ajuste para possíveis fatores de confusão, o uso de IBP foi associado ao aumento da mortalidade por todas as causas em comparação com o uso de ARH2, com uma taxa de risco de 1,25. O risco de morte aumentou com a maior duração do tratamento. Limitações do estudo incluíram a dificuldade de generalização, uma vez que a coorte recrutada consistiu principalmente em homens brancos idosos e na falta de dados sobre a causa da mortalidade, o que infere a necessidade de novos estudos, com rigor metodológico adequado para confirmar esses achados. Até o momento, a base subjacente para este risco de mortalidade aumentada associada ao uso de IBP não é conhecida.

Desprescrição de IBP

Os IBP devem ser utilizados na menor dose e pelo menor tempo possível, de acordo com a condição a ser tratada. É necessária a diminuição progressiva da terapia com IBP em pacientes expostos ao uso prolongado, por seis meses ou mais. Para tal, recomenda-se o encaminhamento ao médico em casos de uso orientado por prescrição e o aconselhamento farmacêutico quanto à necessidade de desprescrição progressiva em casos de automedicação.

Pacientes em uso de IBP em alta dose (por exemplo, omeprazol 40 mg diariamente ou duas vezes ao dia) devem ser orientados quanto à importância de redução progressiva da dose, a fim de evitar hipersecreção rebote. Parece racional a redução de 50% da dose a cada semana. Dentre os usuários com administração repetida (duas vezes ao dia) a redução da dose pode ser conseguida diminuindo o número de tomadas para uma vez ao dia, pela manhã, em jejum. Sequencialmente, uma vez que o paciente alcance a dose mais baixa possível, e a faz por uma semana, ele pode ser instruído a interromper o uso de IBP (INADOMI et al., 2001; BJORNSSON et al., 2006).

Estudos demonstraram recuperação da hipersecreção ácida gástrica após a descontinuação de IBP em pacientes com uso prolongado (WOLFE e SACHS, 2000). Em suma, o farmacêutico deve estar atento a pacientes que utilizam IBP por período superior a seis meses. Situações de automedicação devem ser manejadas com o aconselhamento da interrupção progressiva e/ou encaminhamento médico. Já os casos de prescrição prolongada, devem ser avaliados cautelosamente, e se pertinente, o farmacêutico deve encaminhar o paciente ao médico para reavaliação terapêutica.

3.2.4 Preferências e experiências do paciente

Para a definição da conduta terapêutica, é indispensável que o farmacêutico considere as preferências do paciente e a experiência prévia dele com tratamentos, produtos ou formas farmacêuticas específicas, acessíveis, além de considerar fatores éticos e legais da provisão do cuidado em saúde (CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA,

2013a; b). Em relação ao uso de antiácidos, devem-se avaliar vantagens e desvantagens de cada um, devido aos efeitos adversos comuns relacionados ao trato gastrointestinal.

4 SITUAÇÕES DE ALERTA PARA O ENCAMINHAMENTO

No Quadro 4 estão apresentadas situações que requerem encaminhamento a outro profissional ou serviço de saúde. Em geral, o farmacêutico deverá encaminhar qualquer paciente que apresentar sinais/sintomas persistentes ou graves, ou ainda recorrentes. Também devem ser encaminhados casos de azia não aliviada 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).

Quadro 4. Situações que requerem encaminhamento a outro profissional ou serviço de saúde

- **Crianças com idade até 12 anos:** o sintoma é pouco prevalente em crianças; necessidade de encaminhamento para investigação etiológica, a fim de excluir condições graves, como úlceras e máis-formações do trato gastrointestinal. Além disso, é difícil a coleta das informações e há falta de evidências que sustentem o uso de medicamentos nesta faixa etária;
- **Azia recorrente (frequente e persistente):** pode se apresentar como sintoma de outras doenças (ex. úlcera péptica, doença do refluxo gastroesofágico – DRGE – câncer esofágico e gástrico, distúrbios de motilidade gastrointestinal como a gastroparesia);
- **Dor ou desconforto crônico ou recorrente na parte superior do abdômen:** suspeita de dispepsia;
- **Azia persistente por período superior a sete dias no último mês:** pode estar relacionada a transtorno etiológico não autolimitado;
- **Azia agravada por fatores externos ou que limita as atividades diárias:** o sintoma pode estar relacionado a transtorno etiológico não autolimitado;
- **Azia ou regurgitação noturna com duração superior 3 meses;**
- **Pacientes com diagnóstico de insuficiência renal aguda e/ou na vigência de doença renal crônica:** o uso de antiácidos na vigência de alteração na depuração renal pode levar ao aumento dos níveis séricos de magnésio e à intoxicação por alumínio;
- **Ausência de melhora, ou piora, do sintoma azia após o uso de antiácidos por sete dias:** a persistência do sintoma após o uso de antiácidos na posologia adequada, com ou

sem prescrição, indica a necessidade de avaliação diagnóstica e/ou prescrição de alternativas com melhor perfil de efetividade (medicamentos tarjados) por outro profissional;

- **Apresentação crônica de rouquidão, sibilância, tosse ou sensação de afogamento (engasgamento) associados ao sintoma azia, ou outros sintomas brônquicos recorrentes, incluindo pneumonia por aspiração:** necessita avaliação por outro profissional ou serviço de saúde; pode estar relacionada à DRGE (condição que exige diagnóstico e tratamento adequados);
- **Disfagia associada ao sintoma azia:** pode indicar condições patológicas subjacentes tais como neoplasias, edema de glote, megaesôfago chagásico, angioedema;
- **Sinais e sintomas como:** odinofagia (deglutição dolorosa), perda de peso, náusea, vômitos ou diarreia frequente;
- **Sinais de sangramento gastrointestinal associados ao sintoma azia:** queixa de azia associada à presença de sangue vivo ou do tipo borra de café no vômito e/ou fezes, fezes enegrecidas e anemia requerem avaliação por outro profissional ou serviço de saúde, pois podem indicar lesões ulcerativas;
- **Histórico familiar de adenocarcinoma esofágico;**
- **Sinais cardíacos associados ao sintoma azia:** dor no peito que irradia para pescoço, ombros ou braços (principalmente se estiver associado à sudorese e dispneia) necessita de avaliação por outro profissional ou serviço de saúde, pois pode indicar doenças cardíacas;
- **Uso prolongado de inibidores da bomba de prótons, mais de seis meses, com prescrição médica.**

Adaptado de: (COSTA et al., 2003; BLENKINSOPP et al., 2008; KENNEDY e CLYDE, 2008a; BERARDI, R. et al., 2009; HUNT et al., 2014; KRINSKY et al., 2014; WORLD GASTROENTEROLOGY ORGANISATION GLOBAL GUIDELINES, 2015; KAHRILAS, 2016; LONGSTRETH, George F e LACY, 2016; VAKIL, 2016; WINTER, 2016).

Com base na análise das informações obtidas, o farmacêutico, excluindo os casos de encaminhamento identificados na anamnese farmacêutica, procederá à seleção de condutas e elaboração de seu plano de cuidado, de modo compartilhado com o paciente, a fim de atender às necessidades e problemas de saúde dele.

5 PLANO DE CUIDADO

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

No atendimento do paciente com azia são possíveis as seguintes condutas (CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2013a; 2016):

- encaminhamento a outro profissional ou serviço de saúde;
- terapia não farmacológica;
- terapia farmacológica;
- outras intervenções resultantes.

5.1 TERAPIA NÃO FARMACOLÓGICA

A azia, em grande parte dos casos, é um sintoma benigno e autolimitado, não relacionado a uma causa orgânica conhecida (KOCH e STERN, 1996; MALAGELADA, 1996; BYTZER e TALLEY, 2001), que pode ser aliviado e/ou prevenido com a utilização de medidas não farmacológicas, recursos disponíveis como terapia adjuvante ou alternativa ao tratamento farmacológico. As finalidades principais da terapia não farmacológica são (DIPIRO et al., 2011; KRINSKY et al., 2014):

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

Condutas para a redução da frequência e gravidade da azia incluem ações que aumentem a pressão realizada pelo esfíncter esofágico inferior, diminuam a pressão intragástrica e auxiliem a movimentação do conteúdo gástrico. Uma avaliação do histórico clínico, completa e detalhada, ajuda na identificação de fatores que contribuem para o início ou a piora dos sintomas. Recomendações não farmacológicas devem ser adaptadas individualmente, com base nos padrões de vida do paciente.

Modificações na dieta e no estilo de vida podem ser recomendadas a todos os pacientes com azia, visto seu potencial adjuvante à terapia farmacológica (HOWDEN

e CHEY, 2003; NANDURKAR et al., 2004; DEVAULT e CASTELL, 2005; KALTENBACH et al., 2006; MOAYYEDI, Paul e TALLEY, 2006). Em pacientes com sobrepeso ou obesidade, a perda de peso apresenta potencial para diminuição dos sintomas (HOWDEN e CHEY, 2003; NANDURKAR et al., 2004; BLENKINSOPP et al., 2008; KENNEDY e CLYDE, 2008b). Para sintomas noturnos, principalmente secundários à DRGE, o alívio pode se dar pela elevação da cabeceira da cama, ou uso de espumas ou travesseiros especiais que elevem o tronco e a cabeça (HOWDEN e CHEY, 2003; RICHTER, J. E., 2005; KALTENBACH et al., 2006). Sabe-se ainda que a utilização de roupas ou acessórios apertados na região abdominal pode contribuir para a piora dos sintomas (BLENKINSOPP et al., 2008; BERARDI, R. et al., 2009).

Pacientes com queixa de azia devem ser orientados sobre os benefícios da realização de refeições em porções menores e mais frequentes ao longo do dia (BLENKINSOPP et al., 2008; BERARDI, R. et al., 2009; LONGSTRETH, G. F., 2015). No caso do consumo de álcool, tabaco ou cafeína, os pacientes devem ser aconselhados a limitar ou cessar seus usos (BLENKINSOPP et al., 2008; KENNEDY e CLYDE, 2008b; BERARDI, R. et al., 2009). Entre as intervenções não farmacológicas, a acupuntura se mostra como uma opção no tratamento da azia relacionada à dispepsia, no entanto as evidências de sua eficácia são limitadas (LAN et al., 2014). As medidas não farmacológicas para o tratamento da azia são apresentadas no Quadro 5.

Quadro 5. Medidas não farmacológicas para o manejo da azia

AZIA ISOLADA OU ASSOCIADA À DISPEPSIA	
Conduta	Justificação/ Comentários
<ul style="list-style-type: none"> Estimular a redução de peso para pacientes com sobrepeso ou obesos <p>(Grau de recomendação B, nível de evidência 2C)</p>	<p>Informações sobre os riscos da obesidade e a sua relação com uma maior prevalência de azia podem justificar a importância da medida (BOUCHOUCHA et al., 2015). Embora as evidências acerca dessa medida 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 as necessidades e os objetivos específicos. Essa conduta é controversa quanto ao tempo necessário para a redução dos sintomas (KRINSKY et al., 2014).</p>
<ul style="list-style-type: none"> Orientar o paciente a evitar o uso de roupas ou acessórios apertados na região abdominal (Grau de recomendação D, nível de evidência 5) 	<p>Entenda-se como acessórios: cintos ou faixas. A compressão das roupas e acessórios na região abdominal pode aumentar a pressão intragástrica, facilitando o refluxo do conteúdo gástrico acima do esfíncter esofágico inferior. Não há evidência consistente sobre a melhora do sintoma azia, mas os demais benefícios justificam a medida (BLENKINSOPP et al., 2008; BERARDI, R. et al., 2009).</p>

<ul style="list-style-type: none"> Cessação tabágica: encorajar o paciente a participar de programas para este fim: <ul style="list-style-type: none"> Conhecer o hábito tabágico, dependência nicotínica, opções de tratamento adequadas e motivação para a cessação) <p>(Grau de recomendação B, nível de evidência 2C)</p>	<p>O tabagismo é reconhecido como um 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, R. et al., 2009; TORRE et al., [s.d]).</p>
<ul style="list-style-type: none"> Orientar o paciente a evitar autotratamento com anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs); <p>(Grau de recomendação B, nível de evidência 3A)</p>	<p>Pacientes que fazem uso de AINEs tem maior tendência a apresentar sintomas dispépticos quando comparado a indivíduos que não fazem uso dessa classe de medicamentos (FORD et al., 2015). Os AINEs podem causar danos à mucosa gastroduodenal através de vários mecanismos, incluindo o efeito irritante tópico desses fármacos no epitélio, comprometimento das barreiras protetoras da mucosa, supressão da síntese de prostaglandina gástrica, redução do fluxo sanguíneo da mucosa gástrica e interferência com o reparo de lesão superficial (WALLACE, 2000).</p>
<ul style="list-style-type: none"> Recomendar mudanças dietéticas <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 alimentar (ingerir alimentos a cada 3 horas), diminuir a ingesta de alimentos com alta taxa de gordura, condimentos ou com componentes ácidos e evitar alimentar-se duas horas antes de deitar (KRINSKY et al., 2014). A maior frequência de alimentação durante o dia reduz a quantidade de comida no estômago e a distensão gástrica, agilizando o esvaziamento e diminuindo a azia (BLENKINSOPP et al., 2008; LONGSTRETH, G. F., 2015). Orientar sobre os benefícios de uma dieta adequada. Caso seja necessário, o farmacêutico pode encaminhar o paciente a um nutricionista para avaliação e prescrição de dieta, de acordo com as necessidades individuais e os objetivos específicos. Apesar das evidências suportarem que essas medidas têm resultados controvertidos, a conduta pode ser indicada aos pacientes, em razão dos potenciais benefícios alcançados com a reeducação alimentar (KRINSKY et al., 2014). Em relação às mulheres que apresentam sintomas de azia na gravidez, é recomendado que recebam informações quanto à modificação da dieta (VASQUEZ, 2015).</p>
<ul style="list-style-type: none"> Evitar exercícios físicos intensos, por períodos prolongados <p>(Grau de recomendação D, nível de evidência 5)</p>	<p>A azia pode ocorrer durante a realização de alguns tipos de exercícios físicos, principalmente as atividades de alto impacto, possivelmente em razão do tempo de trânsito orocecal mais longo e permeabilidade intestinal mais elevada (VAN NIEUWENHOVEN et al., 1999). Contudo as evidências sobre a relação entre exercícios e azia são escassas.</p>
<ul style="list-style-type: none"> Evitar o consumo de produtos “gatilho” 	<p>Se o uso de álcool ou cafeína for um fator de contribuição para o aparecimento do sintoma, recomendar a limitação do consumo desses produtos (KRINSKY et al., 2014). O álcool por</p>

<p>(Grau de recomendação B, nível de evidência 2C)</p>	<p>exemplo, parece aumentar significativamente a fração de tempo em que o pH do esôfago foi <4 (PEHL et al., 2002). Outros produtos podem, segundo o relato do paciente, estar relacionados ao aparecimento do sintoma. Nesse caso, orientá-lo a evitar o consumo de tais substâncias.</p> <p>Essa recomendação aplica-se também às gestantes. Sugere-se evitar ou reduzir a ingestão de alimentos indutores de refluxo (como alimentos gordurosos e picantes, tomates, produtos ácidos ou cítricos, cafeína) (VASQUEZ, 2015).</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Informar sobre o tratamento com acupuntura <p>(Grau de recomendação D, nível de evidência 5)</p>	<p>A acupuntura é uma opção adjuvante ao tratamento da azia. Pacientes podem ser orientados quanto aos possíveis benefícios dessa intervenção, contudo estudos mostram resultados duvidosos quanto a efetividade dessa prática (KIM et al., 2015; PHUPONG e HANPRASERTPONG, 2015; ZHOU et al., 2016). Os estudos incluídos em uma meta-análise variaram em relação à quantidade de sessões e duração do tratamento. Mas de forma geral, a maioria usou um tratamento diário com duração de aproximadamente 1 mês (ZHOU et al., 2016)</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Recomendar a elevação da cabeceira da cama <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, que é considerada a altura mínima para a efetividade da medida. É importante que a elevação compreenda 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 e CHEY, 2003; RICHTER, J. E., 2005; KALTENBACH et al., 2006).</p> <p>No mercado, é disponibilizado um “suporte terapêutico antirrefluxo” que também possui a função de elevar a cabeceira.</p>

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

No Quadro 6 é apresentado um resumo do grau de recomendação e nível de evidência de cada medida não farmacológica passível de ser adotada no manejo da azia.

Quadro 6. Grau de recomendação e nível de evidência das medidas não farmacológicas

Medida não-farmacológica	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-gatilho”		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		

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 (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2016a), e nas apresentações disponíveis no mercado brasileiro, assim como suas alterações.

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

Para a construção deste guia foram consideradas algumas questões como:

- não dispor de apresentações com comercialização isenta de prescrição para os ARH2, embora essa classe terapêutica não conste como restrita na LMIP no tratamento da azia;
- não dispor de IBP na lista LMIP, que são comercializados como isentos de prescrição em outros países e citados na literatura científica como opção farmacológica para o tratamento da azia;
- encontrar evidências 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 destacar que o tratamento farmacológico não modifica o decurso natural da condição clínica e deve ser utilizado apenas visando à melhora sintomática e o conforto do paciente (SIMASEK e BLANDINO, 2007; KRINSKY et al., 2014).

5.2.1 Medicamentos, formas farmacêuticas, posologia e contraindicações

A fim de nortear a seleção da terapia farmacológica, são apresentados, nos Quadros 7 e 8, os medicamentos em monoterapia e em combinação de dose fixa, contendo os fármacos utilizados para tratar o sintoma abordado neste guia, bem como suas apresentações, orientações ao paciente, informações sobre posologia, situações especiais e contraindicações. Tendo em vista o objetivo do tratamento da azia, os fármacos presentes no Quadro 7 estão descritos com a função de antiácidos, e outras funções desses ativos não estão contempladas

Os antiácidos são substâncias administradas por via oral que neutralizam o excesso de ácido gástrico e aumentam o pH do estômago (TRUVEN HEALTH ANALITYCS, 2017c). Devido a esse mecanismo de ação, é bem reconhecido que os antiácidos podem afetar a absorção de fármacos quando administrados em curto intervalo de tempo. Pode haver absorção reduzida ou retardada (de fármacos ácidos), ou ainda aumentar a absorção de alguns medicamentos (de fármacos básicos) (NEUVONEN e KIVISTO, 1994). Informações sobre as principais interações são detalhadas no Quadro 8.

A capacidade de neutralizar o ácido gástrico varia de acordo com o metal usado no sal. Por exemplo:

-
- sais de sódio são muito solúveis e têm uma ação rápida, porém curta (RUTTER, 2004);
 - sais de magnésio e alumínio são menos solúveis e têm início de ação lento, porém uma maior duração (RUTTER, 2004);
 - sais de cálcio, têm a vantagem de um início de efeito rápido assim como uma ação prolongada (RUTTER, 2004).

- 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 associações entre estas substâncias e outros princípios ativos.
-

Outra substância disponível é o magaldrato (aluminato de magnésio hidratado), uma monossustância na qual os elementos alumínio e magnésio são ligados de modo a formarem uma nova entidade química. Este antiácido já foi descontinuado nos Estados Unidos, o que faz com que as informações sobre eles sejam limitadas na literatura internacional. No entanto, está disponível no Brasil apenas em associação com 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 presentes no trato gastrointestinal, facilitando sua eliminação, e é usada como adjuvante no tratamento de várias condições clínicas em que a retenção de gases possa ser um problema. Assim, dimeticona e simeticona apresentam aplicações diferentes; 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 feito erroneamente (CEBRIM/CFF, 2012).

Quando se analisam as melhores evidências disponíveis sobre a eficácia do uso de medicamentos para o alívio da azia isoladamente, ou no contexto da dispepsia, observa-se que os melhores resultados são alcançados com os IBP, como o omeprazol, pantoprazol ou lansoprazol (DELANEY et al., 2005; 2009). Estes fármacos, porém, são tarjados e de venda sob prescrição médica no Brasil. Comparando-se os antiácidos aos ARH2, como a ranitidina e cimetidina, os estudos mostram 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, P. et al., 2003; DELANEY et al., 2009). Assim, pode-se inferir que a eficácia dos antiácidos no tratamento sintomático da azia é semelhante aos ARH2, mas inferior aos IBP.

Quadro 7. Medicamentos/fármacos utilizados no tratamento da azia.

ANTIÁCIDOS MONOTERAPIA									
Medicamentos/ Fármacos	Apresentações	Orientações paciente	ao	Posologia adultos	para	Posologia crianças	para	Situações especiais	Contraindicações
Hidróxido de magnésio	Hidróxido de magnésio, suspensão oral e 80,95mg/mL e 85,5mg/mL.	<ul style="list-style-type: none"> - Orientar que o frasco deve ser sempre agitado antes da administração (TRUVEN HEALTH ANALITYCS, 2017c); - Informar que repetidas doses podem causar sintomas de diarreia (KRINSKY et al., 2014); - Informar que os antiácidos podem interferir na absorção de outros fármacos, quando administrados concomitantemente; - Orientar que o paciente dê um intervalo de cerca de 2 horas entre as administrações (AMERICAN HOSPITAL FORMULARY SERVICE, 2015); - Não deve ser usado por um período superior a 14 		622 a 1244 mg de hidróxido de magnésio de 4/4h até 4 vezes ao dia (TRUVEN HEALTH ANALITYCS, 2017c); (Obs: dose da suspensão de 8 a 15mL aproximadamente)		O uso de antiácidos em crianças menores de 12 anos não é recomendado (TRUVEN HEALTH ANALITYCS, 2017c). É necessário o encaminhamento médico para avaliação e decisão terapêutica;		Deve ser evitado durante a gravidez (Risco D) (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION apud TRUVEN HEALTH ANALITYCS, 2017c). Compatível com amamentação (TRUVEN HEALTH ANALITYCS, 2017c); Utilizar com cautela em pacientes com: dieta restrita de magnésio; doenças neuromusculares (exemplo: miastenia gravis); função renal comprometida, devido ao risco de hipermagnesemia.	- Hipersensibilidade a qualquer componente da formulação.

		dias (KRINSKY et al., 2014); caso os sintomas persistam, o paciente deve ser encaminhado a outro profissional ou serviço de saúde.				
Hidróxido de alumínio	Hidróxido de alumínio, suspensão oral 61,5mg/mL; - Hidróxido de alumínio, comprimido mastigável 230mg.	<ul style="list-style-type: none"> - Informar sobre o possível aparecimento de constipação intestinal com o uso do medicamento (KRINSKY et al., 2014); - Doses muito frequentes podem causar obstrução intestinal (TRUVEN HEALTH ANALITYCS, 2017a); - Para reduzir o efeito da constipação, pode ser escolhida formulação com associação ao hidróxido de magnésio (TRUVEN HEALTH ANALITYCS, 2017a); - Informar que os antiácidos podem interferir na absorção de outros fármacos, quando administrados concomitantemente; Orientar que o paciente 	600mg a 1200mg entre as refeições e antes de dormir (KRINSKY et al., 2014; TRUVEN HEALTH ANALITYCS, 2017a); - Suspensão: dose de 10 a 15mL aproximadamente; - Comprimidos mastigáveis: dose de 3 a 4 comprimidos aproximadamente.	O uso não é recomendado para crianças (TRUVEN HEALTH ANALITYCS, 2017a).	Pode ser usado na gestação (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 da condição (TRUVEN HEALTH ANALITYCS, 2017c); - Pacientes com deficiência de fosfato, pois o hidróxido de alumínio aumenta a excreção dessa substância (KRINSKY et al., 2014).

		<p>dê um intervalo de cerca de 2 horas entre as administrações (AMERICAN HOSPITAL FORMULARY SERVICE, 2015);</p> <p>- Não deve ser usado por um período superior a 14 dias (KRINSKY et al., 2014); caso os sintomas persistam, deve ser encaminhado ao médico.</p>				
Carbonato de cálcio	Carbonato de cálcio, comprimidos mastigáveis de 750mg.	<p>- O medicamento pode causar eructação e flatulências (TRUVEN HEALTH ANALITYCS, 2017c);</p> <p>- Orientar que o paciente deve informar o aparecimento de sintomas de urolitíase (exemplo: dor intensa na região lombar, poliúria, hematúria) (TRUVEN HEALTH ANALITYCS, 2017c)(TRUVEN);</p> <p>- Informar que os antiácidos podem interferir na absorção de outros fármacos, quando administrados</p>	<p>2 a 4 comprimidos mastigáveis após o aparecimento dos sintomas (TRUVEN HEALTH ANALITYCS, 2017c);</p> <p>Dosagem máxima: 10 comprimidos/dia ou 7500 mg. Não usar a dosagem máxima por mais de 14 dias (TRUVEN HEALTH ANALITYCS, 2017c).</p>	<p>O uso de antiácidos em crianças menores de 12 anos não é recomendado (TRUVEN HEALTH ANALITYCS, 2017c). É necessário o encaminhamento médico para avaliação e decisão terapêutica.</p> <p>Crianças maiores de 12 anos: vide informação de dosagem do adulto.</p>	<p>Deve ser evitado durante a gestação (Risco C) (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION apud TRUVEN HEALTH ANALITYCS, 2017c) e amamentação.</p>	<p>- Pacientes com hipersensibilidade a qualquer componente da formulação;</p> <p>- Indivíduos com hipercalcemia.</p>

		concomitantemente. Orientar que o paciente dê um intervalo de cerca de 2 horas entre as administrações (AMERICAN HOSPITAL FORMULARY SERVICE, 2015).				
Salicilato de bismuto monobásico	Salicilato de bismuto monobásico, suspensão oral 17,46mg/mL; - Salicilato de bismuto monobásico, comprimido mastigável 262,4mg.	- Informar que o medicamento pode causar escurecimento temporário e inofensivo da língua e/ou das fezes (TRUVEN HEALTH ANALITYCS, 2017c); - Instruir o paciente a relatar sinais e sintomas de neurotoxicidade (fala arrastada, tontura, letargia desorientação, hiperreflexia, convulsões e coma), especialmente quando administrar altas doses do fármaco (TRUVEN HEALTH ANALITYCS, 2017c).	524 mg a cada 30 minutos ou 1 hora, conforme necessário (TRUVEN HEALTH ANALITYCS, 2017c); - Suspensão: 10 a 30 mL; - Comprimidos mastigáveis: dose de 2 comprimidos; - Dose diária máxima: 4192 mg (8 doses).	O uso de antiácidos em crianças menores de 12 anos não é recomendado (TRUVEN HEALTH ANALITYCS, 2017c). É necessário o encaminhamento médico para avaliação e decisão terapêutica. Crianças maiores de 12 anos: vide informação de dosagem do adulto.	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; Utilizar com cautela em pacientes com hipersensibilidade prévia a anti-inflamatórios não esteroides; pacientes com gota; diabetes; úlceras hemorrágicas; hemofilia ou outras condições hemorrágicas ou insuficiência renal;	- Pacientes com hipersensibilidade a qualquer componente da formulação; - Adolescentes que tenham sinais e sintomas de infecções virais.

						Pacientes com colite ou outras anormalidades da mucosa gastrointestinal podem apresentar aumento na absorção de bismuto.			
ASSOCIAÇÕES ENTRE ANTIÁCIDOS									
Medicamentos/ Fármacos	Apresentações	Orientações paciente	ao	Posologia adultos	para	Posologia crianças	para	Situações especiais	Contraindicações
Hidróxido de alumínio + Hidróxido de magnésio + Simeticona ¹	Hidróxido de alumínio 37mg/mL+ Hidróxido de magnésio 40mg/mL+ Simeticona 5mg/mL, suspensão oral Hidróxido de alumínio 400mg/5mL+ Hidróxido de magnésio 400mg/5mL+ Simeticona 30mg/5mL – Suspensão oral	- Orientar que o frasco deve ser sempre agitado antes da administração (TRUVEN HEALTH ANALITYCS, 2017c); - Informar que os antiácidos podem interferir na absorção de outros fármacos, quando administrados concomitantemente. Esperar cerca de 2 horas entre as administrações (AMERICAN HOSPITAL FORMULARY SERVICE, 2015); - Não deve ser usado por um período superior a 14 dias (KRINSKY et al., 2014); caso os sintomas persistam, o paciente		Suspensão de 37mg +40mg +5mg/mL: 10 a 20 mL 6/6h; Dosagem máxima diária: 80mL ² - Suspensão de 400mg +400mg +30mg/5mL: 10 a 20 mL 12/12h; Dosagem máxima diária: 40mL ²		O uso de antiácidos em crianças menores de 12 anos não é recomendado (TRUVEN HEALTH ANALITYCS, 2017c). É necessário o encaminhamento médico para avaliação e decisão terapêutica. Crianças maiores de 12 anos: vide informação de dosagem do adulto.		Deve ser evitado na gravidez e amamentação (TRUVEN HEALTH ANALITYCS, 2017c). Usar com cautela em pacientes com doença renal ou em dietas com restrição de magnésio.	Contraindicações específicas não foram bem determinadas (TRUVEN HEALTH ANALITYCS, 2017c).

		deve ser encaminhado ao médico.				
--	--	---------------------------------	--	--	--	--

¹Estão dispostas no quadro, para essa associação, apenas as apresentações compatíveis com a dosagem preconizada nas bases de dados. Para outras apresentações existentes não foi possível fazer a conversão da dosagem. ²Dose apresentada conforme a base de dados Micromedex[®]. Observar diferenças entre doses de simeticona da combinação, uma vez que a apresentação brasileira tem concentração inferior à americana.

Consulta Pública/CFF nº 02/2018

Associações em dose fixa para as quais não foram identificadas informações para a combinação na literatura

Nas fontes consultadas, não foram localizadas informações farmacológicas específicas sobre diversas associações de antiácidos existentes no mercado brasileiro. Para esses produtos, as únicas informações oficiais disponíveis são aquelas contidas na bula do fabricante, aprovada 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 associações, optou-se por manter somente as informações disponíveis dos sais de forma isolada (Quadro 8). Contudo, adverte-se que a associação dos princípios ativos pode modificar a farmacocinética, a farmacodinâmica e os potenciais eventos adversos do medicamento. 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 8.

Medicamentos comercializados como associações podem ser mais cômodos para o paciente; no entanto, a decisão de seu emprego deve ser feita considerando as necessidades de saúde específicas dele.

Quadro 8 . Informações sobre princípios ativos das associações utilizadas no tratamento de azia.

Princípio Ativo	Orientação ao paciente	Situações especiais	Contraindicações
<ul style="list-style-type: none"> - Carbonato de magnésio (mg) - Óxido de magnésio - Trissilicato de magnésio - Sulfato de magnésio 	<ul style="list-style-type: none"> • Informar que todos os antiácidos contendo magnésio podem causar um efeito laxativo. 	<ul style="list-style-type: none"> • Deve ser evitado na gravidez (Risco D); • Uso compatível com a amamentação. 	<ul style="list-style-type: none"> • Antiácidos contendo magnésio não podem ser administrados em pacientes com doença renal crônica ou aguda.
Alginato de sódio	<ul style="list-style-type: none"> • Orientações ao paciente não foram encontradas nas fontes consultadas. 	<ul style="list-style-type: none"> • Deve ser evitado na gravidez (Risco C); • Uso compatível com a amamentação. 	<ul style="list-style-type: none"> • As informações sobre contraindicações não foram encontradas nas fontes consultadas.
Bicarbonato de sódio	<ul style="list-style-type: none"> • Orientar que a substância pode desencadear anúria ou oligúria, e aumento da retenção de sódio. 	<ul style="list-style-type: none"> • Deve ser evitado na gravidez (Risco C); • Uso compatível com a amamentação. • Usar com cautela em pacientes que possuem condições edematosas com retenção de sódio (exemplo: insuficiência cardíaca congestiva, doença renal crônica e aguda) pois pode haver maior risco de piora da retenção de sódio. 	<ul style="list-style-type: none"> • Uso concomitante com diuréticos que produzem alcalose hipoclorêmica; • Pacientes com dieta restrita de sódio.
Simeticona	<ul style="list-style-type: none"> • Informar que a substância pode causar diarreia, náusea ou vômito; • Comunicar ao paciente que o medicamento funciona melhor após as refeições e antes de dormir. 	<ul style="list-style-type: none"> • O risco fetal durante a gravidez é mínimo; • Não recomendado durante a amamentação. 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipersensibilidade ao fármaco; • Suspeita de perfuração intestinal e obstrução.

Fonte: (AMERICAN HOSPITAL FORMULARY SERVICE, 2015; FOOD AND DRUG ADMINISTRATION apud TRUVEN HEALTH ANALITYCS, 2017c; TRUVEN HEALTH ANALITYCS, 2017a)

5.2.2 Interações entre medicamentos

Durante a seleção da terapia farmacológica para o tratamento da azia, o farmacêutico deve considerar também as possíveis interações farmacológicas, entre o medicamento selecionado e a farmacoterapia já em uso pelo paciente, e o respectivo manejo clínico (TRUVEN HEALTH ANALITYCS, 2017c).

Quadro 9. Interações entre os principais medicamentos utilizados para o tratamento da azia

Classe	Interação	Efeito	Manejo clínico
Antiácidos	Fexofenadina	Redução na eficácia da fexofenadina.	Não administrar os fármacos em horários próximos. Dar um intervalo de pelo menos 2 horas.
	Alendronato de sódio	Cátions polivalentes, como cálcio e magnésio, quelam o alendronato e reduzem sua biodisponibilidade em 85%.	Utilizar o alendronato pelo menos 30 minutos após o uso de antiácidos.
	Fosfatos orais	Redução da absorção do fosfato.	Administrar os medicamentos com, pelo menos, 1 hora de intervalo.
	Propranolol	Redução da biodisponibilidade do propranolol.	A administração desses medicamentos deve ser espaçada na medida do possível. Monitorizar o paciente quanto à eficácia do propranolol.
	Levotiroxina	Diminuição da eficácia da levotiroxina.	O uso concomitante de levotiroxina e antiácidos pode reduzir a eficácia da levotiroxina, resultando em descontrole do hipotireoidismo. Se o uso simultâneo for necessário, administrar os medicamentos separadamente, com um intervalo de 4 horas entre eles.

	Gabapentina	Diminuição da eficácia da gabapentina.	Os pacientes que recebem gabapentina devem ser instruídos a evitar o uso de antiácidos dentro de 2 horas após a administração devido ao potencial para diminuir a eficácia do anticonvulsivante.
Compostos contendo alumínio, cálcio ou magnésio	Cetoconazol	Redução do efeito do cetoconazol.	Se necessário o uso concomitante, administrar o antiácido pelo menos 1 hora antes ou 2 horas após a administração do cetoconazol. Pode requerer um aumento na dose de cetoconazol nos casos em que a atividade antifúngica for comprometida (não houver melhora dos sintomas).
	Norfloxacino	Pode resultar em diminuição da eficácia do norfloxacino.	Não é recomendado o uso simultâneo de norfloxacino e produtos contendo alumínio, cálcio ou magnésio. Se o uso concomitante não puder ser evitado, o norfloxacino deve ser administrado pelo menos 2 horas após a utilização de produtos com esses íons. Uma vez que a administração escalonada pode não ser completamente confiável, monitorar o paciente e avaliar a eficácia do antimicrobiano.
	Ticlopidina	Pode resultar em diminuição da eficácia da ticlopidina.	Não é recomendada a administração simultânea de produtos contendo ticlopidina e alumínio, cálcio ou magnésio. Se o uso concomitante não puder ser evitado, a ticlopidina deve ser tomada pelo menos 1 a 2 horas antes da administração do produto contendo alumínio, cálcio ou magnésio.
	Tetraciclina	Pode resultar em diminuição da eficácia das tetraciclina.	Não é recomendada a administração simultânea de qualquer das tetraciclina e produtos contendo alumínio, cálcio ou magnésio. Se o uso concomitante não puder ser evitado, as tetraciclina devem ser administradas pelo menos 1 a 2 horas antes dos produtos contendo alumínio, cálcio ou magnésio. Uma vez que a administração escalonada pode não ser completamente confiável, monitorar de forma continuamente esses pacientes para avaliar a eficácia dos antimicrobianos.

Hidróxido de alumínio	Alopurinol	Redução da efetividade do alopurinol.	A administração simultânea dos fármacos resulta em diminuição da capacidade do alopurinol para reduzir os níveis de ácido úrico. Recomendar tomar hidróxido de alumínio pelo menos 3 horas após ter administrado o alopurinol.
Hidróxido de Magnésio	Felodipina	Pode resultar em hipotensão.	Monitorar a pressão sanguínea continuamente ao adicionar ou retirar bloqueadores de canais de cálcio de pacientes que recebem magnésio.
Carbonato de cálcio	Levotiroxina	Pode resultar em diminuição da absorção de levotiroxina.	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.
	Ranelato de Estrôncio	Pode resultar em diminuição da biodisponibilidade do ranelato de estrôncio.	A administração concomitante de ranelato de estrôncio e cálcio diminui a biodisponibilidade do primeiro em 60% a 70% em comparação com a administração 3 horas após uma refeição. A administração de ranelato de estrôncio e os medicamentos contendo cálcio devem ser separados por pelo menos 2 horas
	Hidroclorotiazida	Pode resultar em maior risco de hipercalemia.	O uso concomitante de diuréticos antagonistas dos canais de cálcio e hidroclorotiazida pode aumentar o risco de hipercalemia. Evitar a ingestão excessiva de cálcio sob qualquer forma (por exemplo, antiácidos contendo cálcio, suplementos de cálcio). Se o uso concomitante for necessário, encaminhar ao médico para monitorização do nível sérico de cálcio e/ou da função paratireoide.
Salicilato de bismuto	Probenecida	Redução dos efeitos uricosúricos (eliminação do ácido úrico na urina).	Pequenas doses ocasionais de salicilato têm, provavelmente, pouca importância clínica. Deve ser evitada uma terapia persistente de salicilato concomitante à alta dose de probenecida.
	Doxiciclina	Redução da atividade da doxiciclina.	Não é recomendada a administração simultânea de doxiciclina e salicilato de bismuto. Se o uso concomitante não puder ser evitado, 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, monitorar continuamente esses pacientes para a eficácia contínua do antimicrobiano.
--	--	--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Fonte: (TRUVEN HEALTH ANALITYCS, 2017c)

Consulta Pública/CFF nº 02/20

5.2.3 Fitoterápicos e drogas vegetais

O sintoma abordado neste guia também pode ser tratado 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® e Natural Medicines®. Contudo, não há informações consistentes nas bases de dados consultadas e a maioria dos dados aborda o uso das plantas medicinais no tratamento da dispepsia, que não será explorada no presente guia. Informações adicionais são encontradas no apêndice E.

Alguns estudos sobre produtos contendo várias combinações de plantas, como hortelã, camomila, calêndula, cominho, raiz de alcaçuz e erva-cidreira, demonstraram trazer alívio sobre os sintomas de dispepsia mas não à azia de forma isolada (THOMPSON COON e ERNST, 2002; KORETZ e ROTBLATT, 2004; MADISCH et al., 2004; MELZER et al., 2004). Outros produtos, como a espinheira-santa e a cúrcuma, também apresentam uso popular conhecido para o manejo de sintomas gastrointestinais, como a azia. Entretanto, apesar do potencial *in vitro* e em estudos pré-clínicos, evidências robustas que confirmem seu perfil de efetividade e segurança ainda são necessárias (FERREIRA et al., 2004; THAVORN et al., 2014). Nas bases consultadas não há dados que suportem esses achados.

A prescrição de plantas medicinais *in natura* não é recomendada em uma farmácia comunitária, pela dificuldade de se 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 brasileiros (BRASIL, 2010) ou na 1ª edição do Formulário de Fitoterápicos -Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2011)

As informações constantes nas bases de dados e os estudos clínicos encontrados sobre fitoterápicos são predominantemente para o tratamento da dispepsia. Faltam estudos que avaliem os fitoterápicos no tratamento da azia especificamente (não relacionada à dispepsia funcional ou à DRGE, por exemplo).

O Quadro 10 traz uma síntese do grau de recomendação e nível da evidência que embasa a utilização de antiácidos e fitoterápicos no tratamento da azia e queimação.

Quadro 10. Graus de recomendação e níveis de evidência das medidas farmacológicas


Grau de recomendação	Nível de evidência	Medidas farmacológicas
D	5	Antiácidos
D	5	Fitoterápicos


5.3 EDUCAÇÃO E ORIENTAÇÃO AO PACIENTE

Após a seleção da melhor conduta terapêutica para o paciente, é importante que o farmacêutico oriente sobre o sintoma, o tratamento farmacológico e não farmacológico, bem como a respeito das precauções e possíveis efeitos do tratamento escolhido (TRUVEN HEALTH ANALITYCS, 2017c).

No contexto da educação ao paciente, explicar a técnica correta de administração das formas farmacêuticas é determinante para a adesão, a efetividade e a máxima segurança do tratamento. No quadro 11, constam informações quanto às técnicas de administração. Adicionalmente, a orientação das condições de armazenamento e a verificação do prazo de validade devem ser sempre reforçadas pelo farmacêutico.

Quadro 11. Modo correto da administração de diferentes formas farmacêuticas para o tratamento da azia.

Comprimido mastigável	
	A. Técnica de administração
	<ol style="list-style-type: none">1. Lavar as mãos;2. Verificar a dose (quantidade) indicada na prescrição;3. Conferir o nome do medicamento, via de administração e prazo de validade na embalagem;4. Retirar o comprimido do blíster (invólucro);5. Colocar o comprimido na boca e mastigar de 1 a 2 comprimidos de cada vez e engolir;6. Beber um pouco de água;7. Colocar o blíster dentro da embalagem e guardar conforme indicação abaixo.
	B. Armazenamento Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegido da luz. Guardar na embalagem original. Não usar o medicamento com o prazo de validade vencido (encontrado na embalagem).
Suspensão oral	
	A. Técnica de administração*

	<ol style="list-style-type: none"> 1. Lavar as mãos; 2. Verificar a dose (quantidade) indicada na prescrição; 3. Conferir o nome do medicamento, via de administração e prazo de validade na embalagem; 4. Retirar o frasco da embalagem; 5. AGITAR O FRASCO com a tampa fechada; 6. Destampar o frasco e medir a quantidade prescrita com o auxílio de um instrumento dosador (ex: seringa, copo-dosador); 7. Tampar e guardar o frasco na embalagem. Armazenar conforme indicação abaixo.
	<p style="text-align: center;">B. Armazenamento</p> <p>Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegido da luz. Guardar na embalagem original. Não usar o medicamento com o prazo de validade vencido (encontrado na embalagem).</p>

6 AVALIAÇÃO DOS RESULTADOS

A maioria dos pacientes atendidos com queixa de azia apresenta problema de saúde autolimitado e, normalmente, a remissão do sintoma ocorre em torno de 1 a 2 dias. A melhora da queixa pode levar mais tempo, caso o paciente esteja exposto aos fatores agravantes (ver Seção 3.1.3).

O farmacêutico deve avaliar os resultados obtidos com base em suas recomendações ao paciente. Esta avaliação dos resultados pode ser feita por telefone ou por agendamento de retorno. Para tanto, recomenda-se manter o registro do atendimento realizado 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 farmacológico e não farmacológico é a **remissão da azia**.
- A avaliação dos resultados é feita por meio da reavaliação do sintoma do paciente, sendo importante a investigação daqueles considerados alerta para o encaminhamento (Capítulo 4), assim como pela monitoração dos aspectos importantes de cada medicamento (Quadro 7).

- Para auxiliar na avaliação dos resultados, são necessários parâmetros, tais como o tempo de duração do sinal/sintoma, a evolução do sintoma azia e a resposta ao tratamento. Na avaliação de retorno, o farmacêutico pode observar quatro desfechos diferentes, que vão desde a resolução da necessidade ou problema de saúde do paciente até a piora do sintoma (Figura 1).
- Antes de considerar falha no tratamento, investigar se o paciente está aderindo ao que foi proposto, assim como se está fazendo uso dos medicamentos ou empregando as técnicas corretas de administração.
- A avaliação dos resultados também possibilita a identificação precoce de problemas relacionados à segurança. 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. No apêndice G, encontram-se informações referentes às reações adversas mais frequentes e graves aos medicamentos utilizados no tratamento da azia.

O Quadro 12 mostra a avaliação de efetividade e segurança para cada um dos possíveis tratamentos da azia.

Quadro 12. Avaliação dos resultados

CLASSES DE MEDICAMENTOS/ MEDICAMENTOS	CRITÉRIOS DE ACOMPANHAMENTO DO TRATAMENTO
Compostos de alumínio (Hidróxido de alumínio)	Efetividade <ul style="list-style-type: none"> • Alívio do sintoma azia: alívio do desconforto; • Redução do impacto da azia nas atividades diárias; Segurança <ul style="list-style-type: none"> • Efeitos gastrointestinais: constipação; risco de obstrução intestinal com doses elevadas.
Compostos de magnésio (Hidróxido de magnésio)	Efetividade <ul style="list-style-type: none"> • Alívio do sintoma azia: alívio do desconforto; • Redução do impacto da azia nas atividades 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.
<p>Compostos de cálcio (Carbonato de Cálcio)</p>	<p>Efetividade</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alívio do sintoma azia: alívio do desconforto; • Redução do impacto da azia nas atividades diárias. <p>Segurança</p> <ul style="list-style-type: none"> • Efeitos gastrointestinais: constipação, flatulência, abdômen distendido; • 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 do sintoma azia: alívio do desconforto; • Redução do impacto da azia nas atividades diárias; <p>Segurança</p> <ul style="list-style-type: none"> • Efeitos gastrointestinais: constipação, diarreia, náuseas ou vômitos, sangramento retal, sangue ou muco nas fezes; • Alterações comportamentais, juntamente com náuseas e vômitos (adolescentes).

Fonte: (TRUVEN HEALTH ANALITYCS, 2016)

7 DECISÃO TERAPÊUTICA

7.1 TERAPÊUTICA NO MANEJO DA AZIA

A seleção do tratamento sintomático adequado para o manejo da azia deve ser baseada em evidências de efetividade e segurança, de acordo com a faixa etária, respeitando as preferências do paciente (Quadro 13).

Quadro 13. Decisão terapêutica para o manejo da azia

AZIA		
<p>A azia é, em geral, um sintoma autolimitado. Na maioria dos pacientes, sua causa está associada ao estilo de vida. Dessa maneira, a mudança de alguns hábitos na rotina diária está entre as principais medidas para a prevenção da azia e seu tratamento. Os medicamentos sintomáticos devem ser utilizados racionalmente e apenas se esse sintoma incomoda ou atrapalha as atividades diárias do paciente.</p>		
Crianças¹	Primeira linha	Medidas não farmacológicas: elevação da cabeceira da cama (Ver Quadro 5)
	Segunda linha	Medidas farmacológicas: Antiácidos devem ser empregados apenas em crianças maiores de 12 anos de idade (Ver Quadros 7 e 8)
Adultos	Primeira linha	Medidas não farmacológicas: diminuição de peso, evitar consumo de produtos- gatilho, adequação da dieta, acupuntura (Ver Quadro 5)
	Segunda linha	Medidas farmacológicas: antiácidos (Ver Quadros 7 e 8)
Grávidas²	Primeira linha	Medidas não farmacológicas: acupuntura, adequação da dieta (Ver Quadro 5)

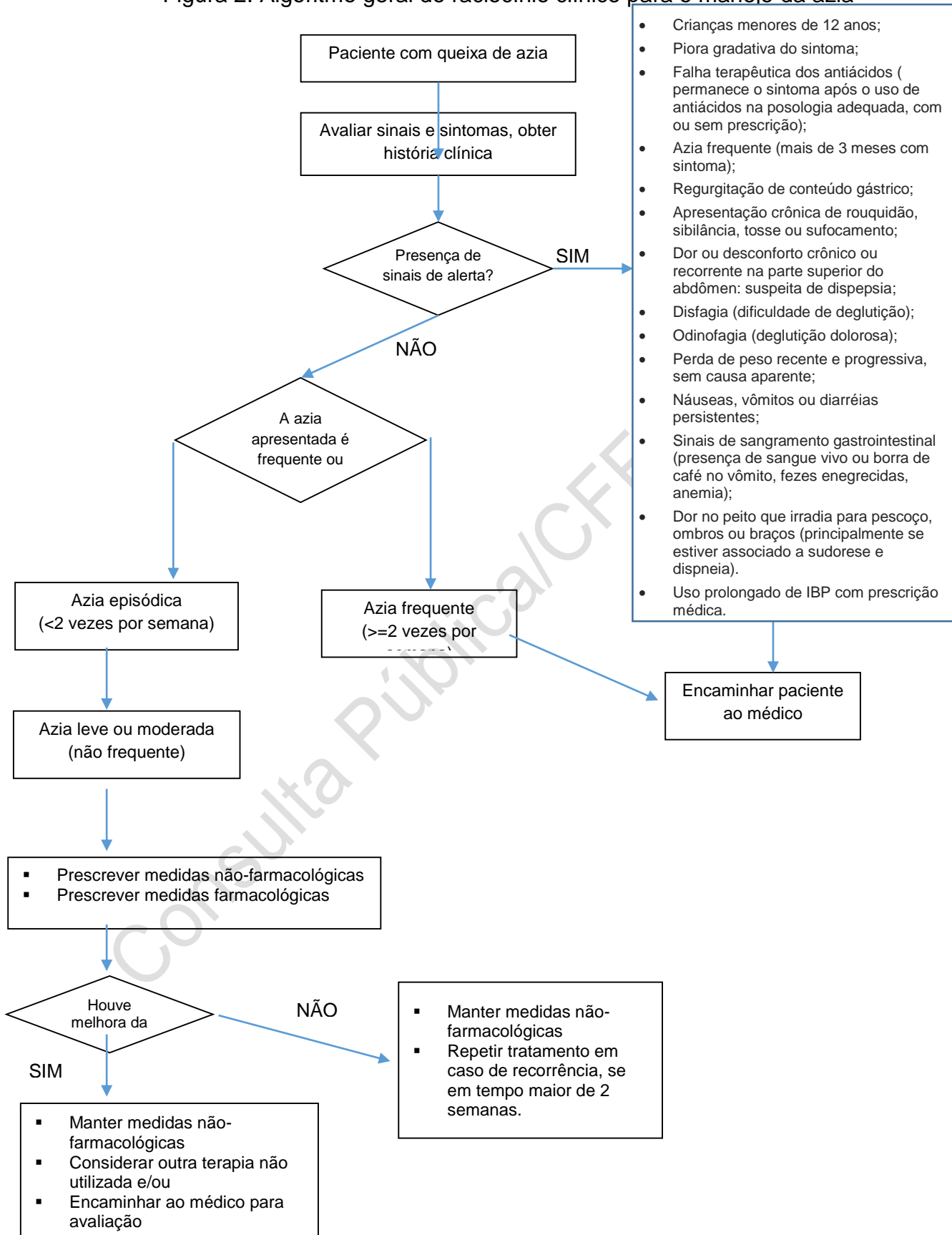
¹ Crianças menores de 12 anos de idade devem ser encaminhadas a outro profissional ou serviço de saúde para investigação.

² Em caso de falha das medidas não farmacológicas, a paciente deve ser encaminhada para o outro profissional ou serviço de saúde.

Referências: (TRUVEN HEALTH ANALITYCS, 2016; “UpToDate”, 2015)

7.2 ALGORITMO GERAL DE DECISÃO

Figura 2. Algoritmo geral do raciocínio clínico para o manejo da azia



GLOSSÁRIO

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, 2012).

Anamnese: conjunto de informações colhidas com o paciente ou acompanhante, acerca de seus antecedentes, história e detalhes de uma doença (MANUILA; MANUILA; 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, 2017).

Bolus: dose de medicamento administrada em um curto período, geralmente em 1 a 30 minutos (Adaptado de (MEDICAL DICTIONARY FOR THE HEALTH PROFESSIONS AND NURSING, 2012).

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 tem de causar dano ao feto durante a gravidez. Categoria de risco A na gravidez: medicamentos que têm sido usados por um grande número de mulheres grávidas e mulheres em idade fértil, sem qualquer aumento comprovado na frequência de malformações ou outros efeitos nocivos diretos ou indiretos para o feto. Categoria de risco B1 na gravidez: medicamentos que foram usados por um número limitado de mulheres grávidas e em idade fértil, sem que tenha sido observado aumento na frequência de malformação ou outros efeitos nocivos diretos ou indiretos sobre o feto. Estudos em animais não mostraram evidências de aumento da ocorrência de lesões fetais. Categoria de risco B2 na gravidez: medicamentos usados por um número limitado de mulheres grávidas e em idade fértil, sem que tenha sido observado um

aumento na frequência de malformação ou outros efeitos nocivos diretos ou indiretos para o feto. Estudos em animais são inadequados ou podem ser insuficientes, mas os dados disponíveis não mostram evidência de aumento da ocorrência de dano fetal. Categoria de risco B3 na gravidez: medicamentos utilizados por um número limitado de mulheres grávidas e em idade fértil, sem que tenha sido observado um aumento na frequência de malformação ou outros efeitos nocivos diretos ou indiretos sobre o feto humano. Estudos em animais mostraram evidências de uma maior ocorrência de lesões fetais, cuja importância é considerada incerta em seres humanos. Categoria de risco C na gravidez: medicamentos que, devido aos seus efeitos farmacológicos, causaram ou podem ser 138 139 suspeitos de causar efeitos nocivos para o feto ou o recém-nascido humano, sem provocar malformações. Esses efeitos podem ser reversíveis. Categoria de risco D na gravidez: medicamentos que causaram, são suspeitas de ter causado ou que se espera causar um aumento da incidência de malformações fetais humanas ou danos irreversíveis. Categoria de risco X na gravidez: medicamentos que têm risco elevado de causar danos permanentes ao feto e que não devem ser utilizados durante a gravidez ou quando há alguma possibilidade de gravidez (AUSTRALIAN DRUG EVALUATION COMMITTEE, 1999).

Classificação Internacional de Atenção Primária (CIAP): classificação que reflete distribuição e conteúdo típicos de atenção primária, tendo como princípio classificador dados obtidos na prática da medicina de família e comunidade, e da atenção primária (WONCA, 2009).

Constipação Intestinal: evacuação difícil ou pouco frequente das fezes (DECS, 2017).

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

Deficiências Eletrolíticas: deficiências de íons tais como (Na⁺), potássio (K⁺), e magnésio (Mg²⁺), cloreto (Cl⁻), bicarbonato (HCO₃⁻) e fosfato (PO₄³⁻) (Adaptado de (FARLEX PARTNER MEDICAL DICTIONARY, 2012).

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 os pacientes sentem quando está havendo lesão tecidual, restrita à região do epigástrico (SILVA, 2008).

Desfecho: mudança no estado de saúde do paciente resultante do serviço de cuidado à saúde (MULLINS et al., 1996).

Disfagia: dificuldade 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 devido ao mau funcionamento da faringe e esfíncter esofágico superior e disfagia esofágica devida ao mau funcionamento do esôfago. (DECS, 2016).

Dispepsia Funcional: distúrbio não relacionado ao diagnóstico de nenhuma patologia que possa explicar os sintomas. É caracterizada por plenitude epigástrica, náuseas, vômitos ou azia (MOAYYEDI, P. M. et al., 2017).

Dispneia: falta de ar, respiração com dificuldade ou com esforço. (Adaptado de DECS, 2015).

Dor epigástrica: dor localizada na porção superior do abdome, entre o umbigo e o tórax (FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE GASTROENTEROLOGIA, 2017).

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

Eficácia: utilidade e benefícios para o indivíduo ou comunidade, decorrentes de serviço ou intervenção, sob condições ideais. A determinação da eficácia é feita com base em ensaios clínicos controlados ao acaso (Tradução livre do original: Last, 2001) (BIBLIOTECA VIRTUAL EM SAÚDE, 2017).

Empachamento pós-prandial: sensação desagradável de persistência prolongada dos alimentos no estômago (Federação de Brasileira de Gastroenterologia, 2016).

Encefalopatia: afecção que acomete o cérebro e componentes intracranianos do sistema nervoso central (BIBLIOTECA VIRTUAL EM SAÚDE, 2017).

Ensaio clínico controlado randomizado: é 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 aleatório, como o uso de uma tabela de números aleatórios (BIBLIOTECA VIRTUAL EM SAÚDE, 2017).

Eructação: ejeção de gás ou ar do estômago através da boca (DECS, 2017).

Esclerodermia: doença das fibras colágenas da derme que endurece a pele e reduz sua flexibilidade e mobilidade; dermatosclerose.

Esofagite: inflamação aguda ou crônica do esôfago, causada por bactérias, produtos químicos ou trauma. (DECS, 2015).

Estudos pré-clínicos: experimentos em animais ou *in vitro* por seus efeitos biológicos e tóxicos e potenciais aplicações clínicas (U.S. NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE, 2017).

Evidência científica: evidência fundamentada em estudos científicos. No caso de comparação entre terapias, o delineamento de estudo ideal para se obter estas evidências científicas é o ensaio clínico controlado ao acaso; já em caso de se obter evidências 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).

Gastrite atrófica: gastrite com atrofia da mucosa gástrica, células parietais gástricas e glândulas mucosas levando a acloridria (ausência de ácido clorídrico na secreção gástrica). A gastrite atrófica geralmente se desenvolve da gastrite crônica (BIBLIOTECA VIRTUAL EM SAÚDE, 2017).

Gastroparesia: Retardo crônico do esvaziamento gástrico (DECS, 2017).

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 condição clínica. Os guias de prática clínica podem ser desenvolvidos por agências governamentais em qualquer nível, instituições, organizações, como sociedades profissionais ou juntas governamentais, 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 variação dos serviços ou procedimentos realizados e redução da variação nos resultados da assistência à saúde prestada (BIBLIOTECA VIRTUAL EM SAÚDE, 2017).

Grau de recomendação e nível de evidência: são sistemas de classificação da força de recomendação e qualidade de evidência 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 evidência com base no tipo de estudo e suas características (por exemplo, cegamento, dispersão de dados), consistência, generalização e tamanho do efeito (Adapatado de KAVANAGH, 2009).

Hematêmese: vômito de sangue que apresenta característica de cores vermelho claro ou café-terra (BIBLIOTECA VIRTUAL EM SAÚDE, 2017)

Heterogeneidade clínica: causada por diferenças nas características dos estudos incluídos na revisão sistemática, tais como desenho 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 (SBOC, 2011).

Heterogeneidade metodológica: causada por diferenças nas características dos estudos incluídos na revisão sistemática, tais como diferenças nos 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. (SBOC, 2011).

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

Hipofosfatemia: afecção na qual os níveis de fosfatos no sangue estão anormalmente baixos (BIBLIOTECA VIRTUAL EM SAÚDE, 2017)

Hipoparatiroidismo: desordem rara causada por secreção insuficiente de paratormônio (PTH), caracteriza-se por hipocalcemia (baixa concentração de cálcio no sangue), hiperfosfatemia (alta concentração de fosfato no sangue) e níveis 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 numa determinada população e período (BIBLIOTECA VIRTUAL EM SAÚDE, 2017).

Intervalo de confiança: ferramenta utilizada para testar hipótese e criar limites, em que é provável que se encontre o valor da população estudada (BONITA et al., 2010). Define os limites inferior e superior de um conjunto de valores que tem certa probabilidade de conter no seu interior 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 ele tem 95% de probabilidade de incluir o valor real da eficácia da intervenção em estudo (BIBLIOTECA VIRTUAL EM SAÚDE, 2017).

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 religiosas até os dispositivos biomédicos 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, 2015).

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: trabalhos que consistem em estudos que utilizam um método quantitativo de combinação dos resultados de estudos independentes (normalmente tirados da literatura publicada) e que sintetizam resumos e conclusões, que podem ser usados para avaliar a eficiência de terapias, planejar novos estudos etc. É

frequentemente uma revisão de ensaios clínicos. Geralmente é chamado de meta-análise pelo autor ou patrocinador e deve ser diferenciado das revisões da literatura (BIBLIOTECA VIRTUAL EM SAÚDE, 2017).

Necessidade em saúde: 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 saúdedoença (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 inflamatórias no compartimento intersticial resulta em edema, aumento do espaço entre os túbulos e disfunção renal tubular (BIBLIOTECA VIRTUAL EM SAÚDE, 2017).

Nefrolitíase: formação de pedras no rim (BIBLIOTECA VIRTUAL EM SAÚDE, 2017).

Odds ratio: aproximação do risco relativo, característica de estudos de casos e controles, dada pela proporção entre a probabilidade de adoecer e não adoecer mediante a exposição e não exposição ao fator de risco em estudo (BIBLIOTECA VIRTUAL EM SAÚDE, 2017).

Odinofagia: deglutição dolorosa (Aurélio, 2004 – Peguei no CEBRIM).

Osteopenia: doença que afeta os processos metabólicos do tecido ósseo (BIBLIOTECA VIRTUAL EM SAÚDE, 2017).

Oxford Centre for Evidence-based medicine: o Centro de Medicina Baseada em Evidências foi criado em Oxford em 1995 com o objetivo de promover cuidados de saúde baseada em evidências para todos, oferecendo dados com eficácia para a tomada de decisão na área da saúde em todo o mundo. (CEBM, 2015).

Pós-prandial: período de tempo após uma refeição ou ingestão de alimentos (MESH, 1997).

Prevalência: número total de casos de uma dada doença em uma população especificada, num tempo designado. É diferenciada de incidência, que se refere ao

número de casos novos em uma população, em um dado tempo (BIBLIOTECA VIRTUAL EM SAÚDE, 2017)

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 medidas 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 função do diagnóstico da doença, da natureza e do curso natural desta, do quadro clínico, dos exames laboratoriais e do modo como ele responde à terapêutica (REY, 2012).

Prurido: sensação desagradável, em nível do tegumento, que leva o indivíduo a coçar-se; coceira (adaptado de REY, 2012).

Reação adversa: é uma 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 dentro do esôfago distal, frequentemente devido à incompetência do esfíncter esofágico inferior. (BIBLIOTECA VIRTUAL EM SAÚDE, 2017).

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

Remissão: 1. estágio de uma doença ou de uma manifestação patológica, durante o qual os sintomas se atenuam temporariamente (MANUILA et al., 2007). 2. Diminuição da intensidade dos sintomas de uma doença (REY, 2012).

Revisão sistemática: estudo secundário, que tem por finalidade reunir estudos semelhantes, publicados ou não, avaliando-os criticamente em sua metodologia e reunindo-os numa análise estatística, a meta-análise, quando isto 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 e CASTRO, 1998).

Sibilância: som anormal percebido por ausculta respiratória e que lembra o que resultaria se fossem despegadas duas superfícies oleadas (FERREIRA., 2010).

Significância estatística: pode ser explicada por três perspectivas: a do paciente, a do profissional e a da sociedade. Paciente: avaliação subjetiva que ele faz sobre a contribuição do tratamento para a sua melhoria ou bem-estar. Profissional: dada com base no referencial teórico adotado por ele. Sociedade: diretamente relacionada com a atividade do pesquisador e dada por pelo menos três fatores: significância social dos objetivos do tratamento, adequação social dos procedimentos e importância social de seus efeitos (YOSHIDA, 2008).

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

Síndrome álcali do leite: é um tipo de hipercalcemia, uma anormal elevação de cálcio no sangue devido ao alto consumo desse mineral (BIBLIOTECA VIRTUAL EM SAÚDE, 2017).

Sintomas: são percepções do paciente de condição de saúde anormal. Como não são mensuráveis pelo examinador, não são absolutas. Os sintomas podem ser influenciados pela 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.

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).

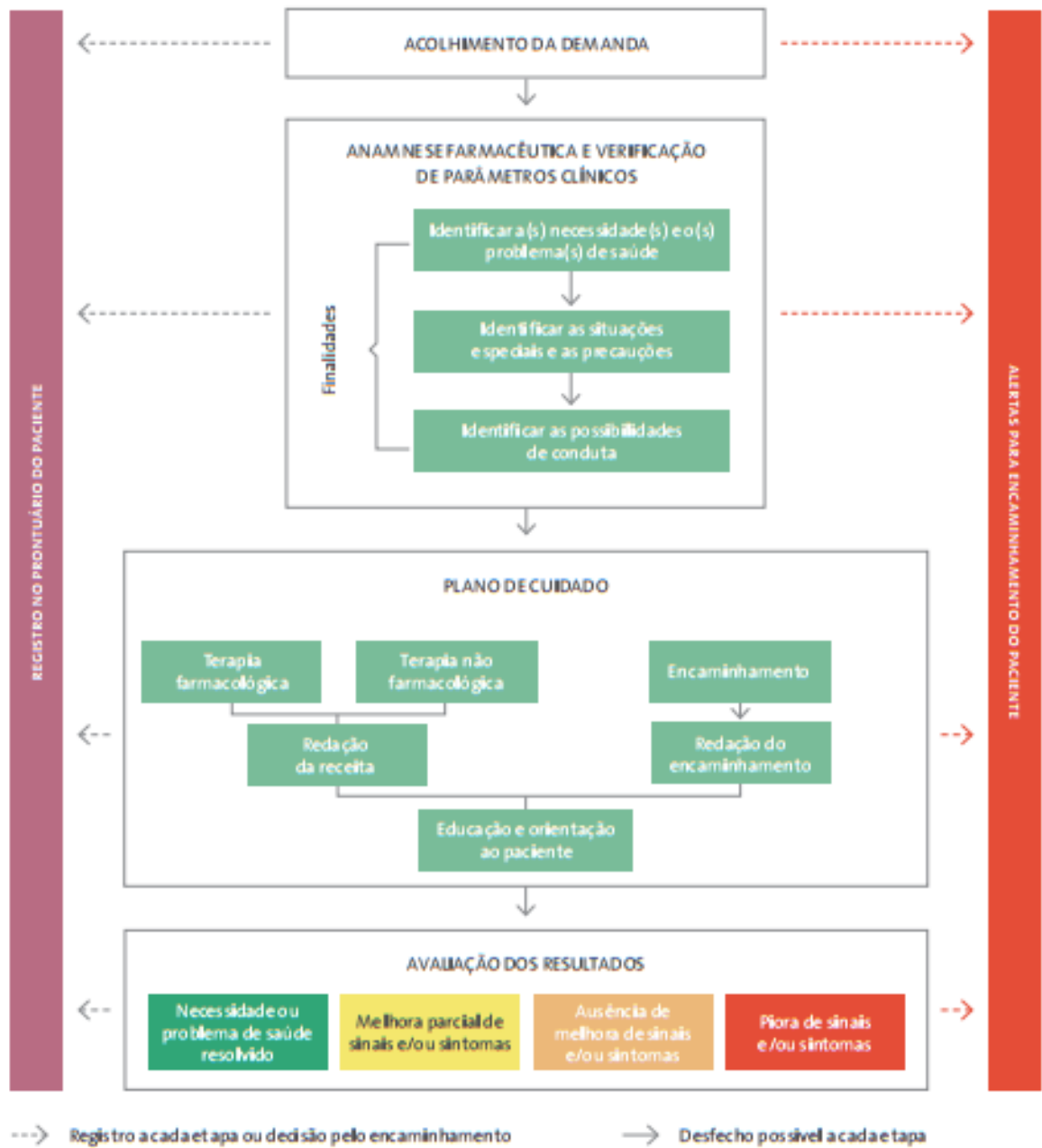
Trânsito orocecal: tempo de trânsito no intestino delgado (CORMAN et al., 2017).

Urolitíase: formação de pedras em qualquer parte do trato urinário, geralmente no rim, bexiga ou ureter (DECS, 2017).

Consulta Pública/CFF nº 02/2018

Apêndice A – Etapas do raciocínio clínico

Etapas do raciocínio clínico.



Fonte: Conselho Federal de Farmácia (2015)

(CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2015)

Consulta Pública/CFF nº 02/2018

Apêndice B - Busca, seleção e síntese das evidências

Base de dados e data da busca	Termos e limites utilizados	Total de artigos encontrados	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)
Medline (PubMed) em 16/03/2015*	<p><i>Estratégia para busca de revisões sistemáticas</i></p> <p>((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)</p> <p><i>Estratégia para busca de ensaios clínicos</i></p>	615	34	17	17

Base de dados e data da busca	Termos e limites utilizados	Total de artigos encontrados	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)
	<p><i>(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>Medline (PubMed) em 18/08/2017</p>	<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</i></p>	640	11	6	5

Base de dados e data da busca	Termos e limites utilizados	Total de artigos encontrados	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)
	<p><i>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>				

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

Apêndice C – Síntese de evidências para o tratamento não farmacológico da Azia

A maioria dos estudos (particularmente da Colaboração Cochrane) são voltadas para o tratamento da dispepsia funcional 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, contassem sintomas de dispepsia, incluindo azia*.

Intervenção	População	Achados	Azia isolada ou relacionada à dispepsia Evidência comentada
Acupuntura	Adultos	Há evidências controversas quanto ao uso da acupuntura para o alívio da azia ligada a dispepsia funcional. São necessários outros estudos para avaliar a eficácia desta intervenção de modo isolado para tratar a azia.	Uma revisão sistemática com meta-análise, que investigou a eficácia da acupuntura para o alívio da azia, incluiu vinte ensaios clínicos totalizando 1423 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 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 relataram eventos adversos mínimos relacionados à acupuntura (KIM et al., 2015).

	Grávidas		<p>Uma revisão sistemática incluiu 24 ensaios clínicos controlados ao acaso, totalizando 3097 pacientes com dispepsia funcional. A acupuntura melhorou significativamente os sintomas da azia em estudos que apresentaram variáveis de desfecho dicotômica [Risco Relativo (RR): 1,19; IC 95%: 1,12-1,27; p <0,001] e contínua (diferença média padronizada (DMP): -0,78; IC 95%: -1,21 a -0,35; p = 0,0004). As análises combinadas mostraram 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 et al., 2016).</p> <p>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 relatou dados relacionados ao resultado primário (alívio da azia). Em termos de resultados secundários, não houve diferença na taxa de efeitos colaterais entre mulheres que receberam acupuntura e mulheres 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 relataram melhor capacidade de dormir (RR 2,80,</p>
--	----------	--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

			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).
Diminuição de peso em pacientes obesos	Adultos	Apesar dos dados conflitantes e de evidências pouco robustas, o aumento do peso corporal parece estar associado ao aumento da ocorrência de sintomas gastrointestinais, entre eles a azia e o refluxo gastroesofágico, e portanto a redução de peso pode ser recomendada aos pacientes com sobrepeso ou obesos.	Em um estudo conduzido por Murray et al. (2003) o excesso de peso ou obesidade foi fortemente relacionado com a frequência de azia e regurgitação ácida, independentemente de potenciais variáveis de confusão (incluindo outros sintomas dispépticos). Os indivíduos obesos apresentaram azia quase três vezes mais frequentemente do que os indivíduos com peso normal, o que em parte pode ser explicado pelo fato do 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 índice de massa corporal (IMC) como variável categórica preditora, ajustados aos potenciais fatores de confusão: faixa etária, sexo, tabagismo, consumo de álcool, consumo de café, infecção ativa por <i>H. pylori</i> , medidas do status socioeconômico adulta e do uso de analgésicos, aspirina e AINE (MURRAY et al., 2003).
Evitar exercícios físicos intensos, por períodos prolongados.	Adultos	Há escassez de evidências de boa qualidade acerca da azia induzida por exercícios.	Em um pequeno ensaio clínico que investigou a ocorrência de azia e refluxo em atletas, mostrou que a ocorrência de sintomas gastrointestinais em indivíduos sintomáticos, pode estar relacionada ao tempo de trânsito orocecal mais longo e uma permeabilidade intestinal mais elevada, quando comparado

			<p>aos indivíduos assintomáticos. Além disso, os sintomas são mais pronunciados durante atividades de alto impacto como corrida (VAN NIEUWENHOVEN et al., 1999).</p>
<p>Elevação da cabeça da cama/ posição do corpo</p>	<p>Crianças</p>	<p>A elevação da cabeceira da cama parece diminuir o desconforto e a ocorrência da azia relacionada ao refluxo gastroesofágico.</p>	<p>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 monitorados durante 24 horas, por meio de um pHmetro esofágico. Foi avaliada a influência das três posições (decúbito lateral direito – DLD – e decúbito lateral esquerdo – DLE – decúbito ventral - DV). Os resultados mostraram que a posição DLD e DLE reduzem significativamente a gravidade da refluxo esofágico, reduzindo o número de episódios e a duração dos episódios mais longos (EWER et al., 1999).</p> <p>Outro ensaio clínico também investigou em quais posições há redução do refluxo gastroesofágico. O estudo incluiu dez bebês prematuros saudáveis, 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 redução o refluxo gastro esofágico(VAN WIJK et al., 2007).</p>
<p>Evitar consumo de “produtos-gatilho”/</p>	<p>Adultos</p>	<p>Alguns alimentos parecem desencadear ou agravar a azia, embora não haja evidências robustas em relação a essa medida. É recomendável orientar o paciente quanto à</p>	<p>Adequação da dieta</p> <p>Um pequeno ensaio clínico avaliou se a quantidade de refluxo gastroesofágico pós-prandial está relacionada ao teor calórico</p>

<p>Adequação da dieta</p>		<p>redução do volume das refeições, cessação do tabagismo, redução do consumo de bebidas alcólicas e sal e alertá-lo acerca dos riscos a longo prazo da terapia com antiinflamatórios não esteroidais (AINEs), visando o benefício global dessas ações.</p>	<p>de uma refeição. Foram incluídos no estudo doze voluntários saudáveis (seis do sexo feminino, com idade entre 19 e 31 anos), que receberam duas refeições totalizando 842 kcal (refeição sólida de 582 kcal e refeição líquida de 260 kcal) ou uma refeição de 582 kcal (redução de 31%) de modo aleatório. Observou-se diminuição da pressão inferior do esfíncter esofágico após a ingestão de refeição com alto teor calórico (mediana 10,9 mmHg, intervalo de 4,8-16,7 mmHg) 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 saudáveis. A quantidade de refluxo gastroesofágico induzida pela ingestão de uma refeição parece depender do volume, mas não da densidade calórica de uma refeição. Contudo, outros estudos com qualidade metodológica e maior tamanho amostral são necessários para confirmar se a ingestão de refeições calóricas tem influência no refluxo pós-prandial (PEHL et al., 2001).</p> <p>Alimentos-gatilho</p> <p>Álcool</p> <p>Outro ensaio clínico avaliou o refluxo induzido pela ingestão de vinho em 12 pacientes saudáveis, que receberam 300ml de</p>
----------------------------------	--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

			<p>vinho branco e água junto com uma refeição padrão. O vinho branco aumentou significativamente 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. Os estudos mostrou que o provável mecanismo da patogênese dos episódios de refluxo induzidos pelo vinho branco envolve perturbação da depuração esofágica em razão do aumento das contrações simultâneas e redução do peristaltismo(PEHL et al., 2002).</p> <p>Tabaco</p> <p>Uma meta-análise de estudos transversais incluiu 306 estudos que investigaram a prevalência e os fatores de risco para 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%) <i>versus</i> 27,4% (IC 95%: 19,4% a 36,3%)]. O <i>odds ratio</i> (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 evidência 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.</p>
--	--	--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

			<p>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, I² =77.8%, p<0.001) (FORD et al., 2015).</p> <p>AINEs</p> <p>A meta-análise de Ford et al. (2015) incluiu também 13 estudos avaliaram a prevalência de dispepsia em pacientes que fazem uso de AINEs. Em geral, 1687 (36,5%) dos 4622 usuários de AINEs relataram dispepsia comparados com 6180 (31,7%) dos 19483 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 (I² = 88,3%, p <0,001), mas sem evidência de assimetria do gráfico de funil Egger, p = 0,14). Seis outros estudos que utilizaram uma definição ampla de dispepsia foram incluídos na análise, porém a diferença permaneceu estatisticamente significativa (OR = 1,25; IC 95%: 1,02 a 1,52, I² = 75,3%, p = 0,001) (FORD et al., 2015).</p> <p>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</p>
--	--	--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

			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) (STRAUS et al., 2002).
--	--	--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Apêndice D – Síntese de Evidências para o tratamento farmacológico da azia

As revisões sistemáticas localizadas (particularmente da Colaboração 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, contassem sintomas de dispepsia, incluindo azia*.

Classes e medicamentos	População	Achados
Antiácidos	Adultos	<p>Evidência comentada</p> <p>Uma revisão incluiu estudos clínicos que comparavam a eficácia de antiácidos mastigáveis e líquidos. Observaram que as formas farmacêuticas mastigáveis proporcionaram 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 bolus 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 automedicando com antiácidos isentos de prescrição, com pelo menos 3 meses de história de azia frequente. O estudo mostrou que 47% desses indivíduos apresentaram evidência endoscópica</p>

Classes e medicamentos	População	Achados
		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 alternativa para o tratamento de azia frequente (MCRORIE et al., 2014).
Antiácidos vs. Inibidores de bomba de prótons (IBP)	Adultos	<p>IBP são mais eficazes que antiácidos no tratamento de sintomas de dispepsia.</p> <p>Evidência comentada</p> <p>Revisão sistemática da Cochrane com meta-análises comparou o uso de IBP <i>versus</i> antiácidos ou alginatos no tratamento de sintomas de dispepsia (DELANEY et al., 2005). Quatro estudos foram incluídos, com um total de 2154 pacientes com idade acima de 18 anos. A meta-análise mostrou que os IBP são mais eficazes na redução de sintomas de dispepsia do que os antiácidos. O risco relativo (RR) para a avaliação global dos sintomas de dispepsia com IBP <i>versus</i> 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 significativo: 0,80 (IC 95% 0,63-1,02).</p>
Antiácidos vs. Antagonistas de receptores tipo 2 de histamina (ARH2)	Adultos	<p>Quando comparados ARH2 e antiácidos, não houve diferença na melhora da azia entre os dois tratamentos.</p> <p>Evidência comentada</p> <p>Revisão sistemática da Cochrane encontrou somente um ensaio clínico comparando ARH2 <i>versus</i> antiácidos ou alginatos (DELANEY et al., 2009). Esse ensaio (PATON, 1995) avaliou dados sobre azia e melhora global isolada em pacientes maiores de 18 anos. 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 teve poder suficiente de verificar a diferença quando da avaliação da azia. A amostra foi de apenas 80 pacientes, e dessa maneira a</p>

Classes e medicamentos	População	Achados
		capacidade de detecção da redução do RR é de apenas 50%, em um estudo com poder estatístico de 80% e nível de significância de 95%.
Antiácidos vs. IBP	Adultos	Em casos de azia, os IBP demonstraram ser melhores do que antiácidos ou alginatos. Evidência comentada Revisão sistemática da Cochrane analisou separadamente os pacientes com azia dentro da população total de pacientes com 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 <i>versus</i> antiácidos e alginatos. Em resumo, a revisão sistemática e as meta-análises mostram que os IBP são, em geral, mais efetivos que outras abordagens, mas em especial sobre a redução do sintoma de azia quando comparados ao placebo, antiácidos ou ARH2.
Farmacoterapia vs. placebo Antiácidos + ARH2 ou Antiácidos + Antiflatulentos vs. Placebo	Gestantes	Evidência comentada Uma revisão feita por PHUPONG e HANPRASERTPONG (2015) incluiu dois ensaios. Um dos estudos (n = 100 gestantes) avaliou uso intramuscular de prostigmina <i>versus</i> placebo. O outro estudo (n = 156 gestantes) usou como intervenção “hidróxido de magnésio + hidróxido de alumínio + simeticona” <i>versus</i> placebo. As gestantes que receberam tratamento farmacológico relataram alívio de azia com mais frequência do que as mulheres que não recebem tratamento ou do que o grupo placebo (RR = 1,85; IC 95% = 1,36 a 2,50; I ² = 0%). Foi classificada evidência 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; I ² = 88%). Nesse caso, a qualidade da evidência foi classificada como muito baixa. Os autores da revisão sugerem que há poucas evidências para demonstrar que a azia na gravidez pode ser completamente aliviada pelo tratamento farmacêutico. A falta de provas de boa qualidade limita a capacidade de tirar conclusões relevantes para a clínica prática.

Classes e medicamentos	População	Achados
		<p>Uma outra revisão sistemática, um pouco mais antiga, avaliou o efeito de medicamentos e aconselhamento para alívio da azia em gestantes (DOWSWELL e NEILSON, 2008). Foram incluídos 3 estudos, com um total de 286 mulheres, sendo que todos encontraram resultados positivos 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. E 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 gestantes, o que dificulta a adequação das intervenções em termos de eficácia e segurança.</p>
<p>Antiácidos Vs. ARH2 ou placebo</p>		<p>Antiácidos apresentam não inferioridade em relação aos ARH2, porém também tiveram resultados estatisticamente iguais ao placebo.</p> <p>Evidência comentada</p> <p>Revisão sistemática avaliou a utilização de antiácidos, ARH2, procinéticos, bismuto e sucralfato no tratamento da dispepsia não ulcerosa (MOAYYEDI, P. et al., 2003). Foram incluídos 44 estudos randomizados e controlados, que atendiam aos critérios e às definições dos sintomas de dispepsia. Um estudo comparou os antiácidos <i>versus</i> ARH2, com amostra total de 104 pacientes, onde verificou-se uma tendência a favor dos antiácidos, porém sem significância estatística (Redução do Risco Relativo (RRR 30% (IC95% -23% a 80%))(GOTTHARD et al., 1988). No mesmo ensaio clínico, os antiácidos não apresentaram melhora suficientemente significativa quando</p>

Classes e medicamentos	População	Achados
		comparados ao placebo numa amostra de 109 pacientes com sintomas de dispepsia (RRR -2% (IC95% -36% a 24%)) (GOTTHARD et al., 1988).

Apêndice E – Síntese de evidência sobre fitoterápico.

Os estudos localizados 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, contassem sintomas de dispepsia, incluindo azia.

Planta	População	Achados	Evidência comentada
Angélica (<i>Angelica archangelica</i>)	Adultos	Existem poucas evidências que apoiem os benefícios tradicionalmente atribuídos a muitos fitoterápicos. Os estudos avaliam os fitoterápicos em combinação e por isso não se pode avaliar os efeitos de cada fitoterápico de modo isolado. Além disso, embora exista evidência 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	Um ensaio clínico, duplo cego, controlado ao acaso avaliou a eficácia e segurança de uma preparação de ervas contendo extratos de <i>Angelica archangelica</i> , <i>Iberis amara</i> , <i>Matricaria chamomilla</i> , folhas de <i>Mentha x piperita</i> , <i>Carum carvi</i> , raiz de <i>Glycyrrhiza glabra</i> e <i>Melissa officinalis</i> 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 sintomas durante o período de tratamento anterior. Em pacientes que não apresentaram melhora dos sintomas, o tratamento foi modificado, e somente
Hortelã-pimenta (<i>Mentha x piperita</i>)			
Iberis (<i>Iberis amara</i>)			
Camomila (<i>Matricaria chamomilla</i>)			
Quelidónia-maior			

<p>(<i>Chelidonium majus</i>)</p> <p>Cominho</p> <p>(<i>Carum carvi</i>)</p> <p>Alcaçuz</p> <p>(<i>Glycyrrhiza glabra</i>)</p> <p>Capim-cidreira</p> <p>(<i>Melissa officinalis</i>)</p> <p>Cardo Mariano</p> <p>(<i>Silybum marianum</i>)</p>		<p>metodológica para apoiar ou refutar o uso destes fitoterápicos no tratamento da azia.</p>	<p>quando houve melhora dos sintomas, manteve-se o mesmo tratamento. Durante as primeiras 4 semanas, os sintomas diminuíram significativamente em indivíduos em tratamento, quando comparado ao placebo ($p < 0,001$). Durante o segundo período de 4 semanas, os sintomas melhoraram ainda mais em indivíduos que continuaram o tratamento, ou que deixaram de participar do grupo placebo ($p < 0,001$). Além disso, houve piora nos indivíduos que passaram 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 sintomas ($p < 0,001$ versus placebo) (MADISCH et al., 2004).</p> <p>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, quelidonia-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 sintomas gastrointestinais (<i>odds ratio</i> – OR = 0,22; intervalo de confiança – IC 95%: 0,11-0,47; p</p>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	----------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

			= 0,001). Além disso, 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).
Alcachofra (<i>Cynara scolymus</i>)	Adultos	O uso de alcachofra para o alívio dos sintomas da dispepsia parece eficaz.	Um ensaio clínico, controlado ao acaso com 274 pacientes diagnosticados com dispepsia funcional avaliou a eficácia da alcachofra para o alívio dos sintomas desta condição. Os indivíduos receberam duas cápsulas de 320 mg de extrato de alcachofra padronizado ou placebo, três vezes por dia, durante seis semanas. Houve melhora significativa dos sintomas ao longo deste período de tratamento em pacientes que fizeram uso de extrato de folha de alcachofra, 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 placebo, embora as faixas se cruzassem ($-41,1 \pm 47,6$ versus $-24,8 \pm 35,6$, $p < 0,01$) (HOLTMANN et al., 2003).
Hortelã-pimenta (<i>Mentha x piperita</i>) Cominho (<i>Carum carvi</i>)	Adultos	A combinação de hortelã-pimenta e cominho parece aliviar os sintomas de dispepsia. Contudo, outros estudos são necessários para avaliar a segurança e a eficácia desses	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), durante quatro semanas. Durante

		fitoterápicos, separadamente, e no tratamento da azia de forma isolada.	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 de tratamento. O medicamento experimental também foi superior ao placebo quanto à frequência da dor, ao prognóstico médico, à gravidade da doença e ao índice de eficácia (adotado como critérios secundários para a avaliação da 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., 2000).
Mastic <i>(Pistacia lentiscus)</i>	Adultos	A mastic parece promover alívio do sintoma azia relacionada à dispepsia funcional.	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 pacientes sintomáticos, com sintomas presentes durante pelo menos 12 semanas nos nove meses anteriores, entre 18-75 anos de idade. Foram excluídos pacientes cuja queixa principal era refluxo gastroesofágico (mais de uma vez por semana), pacientes portadores de <i>Helicobacter pylori</i> , gastrite ou duodenite, em endoscopia, e pacientes que usavam

			<p>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 pacientes 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).</p>
<p><i>Fitoterápicos (Revisão sistemática)</i></p>	<p>Adultos</p>		<p>Revisão sistemática publicada em 2002 teve como objetivo avaliar criticamente as evidências disponíveis uso de produtos à base de plantas medicinais no tratamento da dispepsia não ulcerosa (THOMPSON COON e ERNST, 2002). Esse estudo traz uma lista de 44 plantas normalmente utilizadas no tratamento da dispepsia, entre elas algumas muito utilizadas no Brasil, como 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</p>

		<p>de duas ou mais plantas, o que dificulta verificar qual das plantas presentes nas preparações é mais eficaz contra determinado sintoma. Um dos estudos incluídos na 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 idêntico por 4 semanas. No final do período de tratamento, 74% dos doentes tratados com a associação herbal relataram uma melhoria na pontuação dos sintomas gastrointestinais em comparação com 30% no grupo placebo ($p < 0,012$).</p> <p>Apenas um ensaio clínico controlado ao acaso incluiu combinações das ervas boldo (<i>Peumus boldus</i>), cáscara sagrada (<i>Rhamnus purshianus</i>), genciana (<i>Gentiana lutea</i>) e ruibarbo (<i>Rheum sp.</i>). 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 e ruibarbo e genciana sozinhas produziram melhorias estatisticamente significativas na perda de apetite, dispepsia e constipação ($p < 0,001$), enquanto 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</p>
--	--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

			tratamento da dispepsia não ulcerosa foram a hortelã e o cominho (THOMPSON COON e ERNST, 2002).
--	--	--	-------------------------------------------------------------------------------------------------

Consulta Pública/CFF nº 02/2018

Apêndice F – Nível de evidência e grau de recomendação

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

Apêndice G – Reações adversas a medicamentos

A utilização de medicamentos para o alívio do sintoma da azia pode desencadear reações adversas. Por isso, é importante o farmacêutico conhecê-las, para orientar corretamente, proceder seu manejo, ou encaminhar o paciente a outro profissional ou serviço de saúde.

O quadro abaixo apresenta as principais reações adversas decorrentes do uso de medicamentos no tratamento da azia. Neste quadro serão abordadas todas as manifestações encontradas nas fontes consultadas (KRINSKY et al., 2014; TRUVEN HEALTH ANALITYCS, 2017c).

Medicamento	Reações adversas
Hidróxido de magnésio	COMUM

	<ul style="list-style-type: none"> Gastrointestinais: diarreia dose dependente; <p>GRAVE</p> <ul style="list-style-type: none"> Hipermagnesemia.
Hidróxido de alumínio	<ul style="list-style-type: none"> Gastrointestinais: constipação intestinal, náuseas, vômitos; Hipofosfatemia.
Carbonato de cálcio	<p>COMUNS</p> <ul style="list-style-type: none"> Gastrointestinais: constipação, flatulência, abdômen expandido; <p>GRAVES</p> <ul style="list-style-type: none"> Cardiovascular: infarto do miocárdio; Renal: urolitíase; Reprodutivo: câncer de próstata; Outros: síndrome do álcali do leite.
Salicilato de bismuto monobásico	<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.
Hidróxido de alumínio + Hidróxido de magnésio + Simeticona	<p>COMUM</p> <ul style="list-style-type: none"> Gastrointestinal: diarreia; <p>GRAVES</p> <ul style="list-style-type: none"> Hipermagnesemia, hipofosfatemia; Gastrointestinal: obstrução gastrointestinal; Neurológico: encefalopatia.

REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução RDC nº 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. Seção 1, p. 56. Available from: < <http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?data=06/01/2004&jornal=1&pagina=56&totalArquivos=64> >

_____. Resolução nº 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**, Poder Executivo, Brasília, DF, 14 de Maio 2014. Seção 1, p.52-58., 2014. Disponível em: <
<http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?data=14/05/2014&jornal=1&pagina=52&totalArquivos=100> >.

_____. INSTRUÇÃO NORMATIVA - IN Nº 11, DE 29 DE SETEMBRO DE 2016. Dispões sobre a lista de medicamentos isentos de prescrição. Anvisa, 2016a. Disponível em: <
[http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/\(1\)IN_11_2016_.pdf/e31d6cb1-0b3c-43d3-bd59-9b4a8581daf2](http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/(1)IN_11_2016_.pdf/e31d6cb1-0b3c-43d3-bd59-9b4a8581daf2) >.

_____. Resolução 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**, Poder Executivo. Brasília, 3 de agosto de 2016, Seção I, nº 148, p32-33., 2016b. Disponível em: <
<http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?data=03/08/2016&jornal=1&pagina=32&totalArquivos=104> >.

_____. Bulário Eletrônico. 2017. Disponível em: <
http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp >.

ALZUBAIDI, M.; GABBARD, S. GERD: Diagnosing and treating the burn. **Cleve Clin J Med**, v. 82, n. 10, p. 685-92, Oct 2015.

AMERICAN HOSPITAL FORMULARY SERVICE. **Drug Information** United States of America (Bethesda): American Society of Health-System Pharmacist, 2015.

ATALLAH, A. N.; CASTRO, A. A. Revisão sistemática e meta-análises. In: _____. (Ed.). **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/prescribing-medicines-pregnancy-database> >. Acesso em: 21 jan. 2017.

BATCHELOR, R. et al. Dementia, cognitive impairment and proton pump inhibitor therapy: A systematic review. **J Gastroenterol Hepatol**, v. 32, n. 8, p. 1426-1435, Aug 2017.

BEERS, M. H.; STORRIE, M.; LEE, G. Potential adverse drug interactions in the emergency room. An issue in the quality of care. **Ann Intern Med**, v. 112, n. 1, p. 61-4, Jan 01 1990.

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

BERARDI, R. R.; WELAGE, L. S. Peptic ulcer disease. In: DIPIRO, J. T.; TALBERT, R. L., *et al* (Ed.). **Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach**. 7th. ed. [S.l]: McGraw-Hill, 2008.

BIBLIOTECA VIRTUAL EM SAÚDE. *DeCS: descritores em ciências da saúde*. 2017. Disponível em: < <http://decs.bvs.br/> >. Acesso em: 3 mai. 2017.

BJORNSSON, E. et al. Discontinuation of proton pump inhibitors in patients on long-term therapy: a double-blind, placebo-controlled trial. **Aliment Pharmacol Ther**, v. 24, n. 6, p. 945-54, Sep 15 2006.

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

BONITA, R.; BEAGLEHOLE, R.; KJELLSTROM, T. **Epidemiologia Básica** 2 ed. Tradução de Juraci A. Cesar. São Paulo: Santos, 2010. 213 p Disponível em: < http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43541/5/9788572888394_por.pdf >. Acesso em: 5 jul. 2017.

BOUCHOUCHA, M. et al. Functional Gastrointestinal Disorders in Obese Patients. The Importance of the Enrollment Source. **Obes Surg**, v. 25, n. 11, p. 2143-52, Nov 2015.

BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução RDC nº 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. Seção 1, p. 56. Available from: < <http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?data=06/01/2004&jornal=1&pagina=56&totalArquivos=64> > Access Date: Dec 17, 2017.

_____. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Formulário de Fitoterápicos da Farmacopéia Brasileira. Brasília, 2011. 126. Disponível em: < [http://www.anvisa.gov.br/hotsite/farmacopeiabrasileira/conteudo/Formulario de Fitoterapicos da Farmacopeia Brasileira.pdf](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/farmacopeiabrasileira/conteudo/Formulario_de_Fitoterapicos_da_Farmacopeia_Brasileira.pdf) >.

_____. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE. DEPARTAMENTO DE ATENÇÃO BÁSICA. **Acolhimento à demanda espontânea: queixas mais comuns na atenção Básica**. Brasília, 2013a. (Cadernos de Atenção Básica, n. 28 , v. I). Disponível em: < [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/acolhimento demanda espontanea cab28v1.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/acolhimento_demanda_espontanea_cab28v1.pdf) >. Acesso em: 5 mai. 2017.

_____. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE. DEPARTAMENTO DE ATENÇÃO BÁSICA. **Acolhimento à demanda espontânea**: queixas mais comuns na atenção básica. Brasília, 2013b. (Cadernos de Atenção Básica n. 28, v. 2). Disponível em: < http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/acolhimento_demanda_espontanea_queixas_comuns_cab28v2.pdf >. Acesso em: 5 jul. 2017.

_____. PREFEITURA MUNICIPAL DE SÃO BERNARDO DO CAMPO. SECRETARIA DE SAÚDE. COORDENAÇÃO DO DEPARTAMENTO DE APOIO A GESTÃO CENTRAL MUNICIPAL DE REGULAÇÃO. Diretrizes para o manejo clínico de pessoas com doenças gastrointestinais. São Bernardo do Campo. 2014.

BYTZER, P.; TALLEY, N. J. Dyspepsia. **Ann Intern Med**, v. 134, n. 9 Pt 2, p. 815-22, May 01 2001.

CAMILLERI, M. Gastroparesis: Etiology, clinical manifestations, and diagnosis. In: (Ed.). **UpToDate**. 2016. Disponível em: < https://www.uptodate.com/contents/gastroparesis-etiology-clinical-manifestations-and-diagnosis?source=search_result&search=Gastroparesis&selectedTitle=2~135 > Acesso em: 20 abr 2016.

CEBRIM/CFF. Perguntas respondidas - Qual a diferença entre dimeticona e simeticona? , 2012. Disponível em: < <http://www.cff.org.br/pagina.php?id=569> >.

CECILIO, L. C. O. As necessidades de saúde como conceito estruturalmente na luta pela integralidade e equidade na atenção em saúde. In: PINHERO, R. e 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.

CHEUNG PASITPORN, W. et al. Proton pump inhibitors linked to hypomagnesemia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. **Ren Fail**, v. 37, n. 7, p. 1237-41, Aug 2015.

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA. Resolução nº 585 de 29 de agosto de 2013. Regulamenta as atribuições clínicas do farmacêutico e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Poder executivo, Brasília, DF, 26 set. 2013a. Seção 1. p. 136-138. Available from: < <http://www.cff.org.br/userfiles/file/resolucoes/585.pdf> > Access Date: Dec 17, 2017.

_____. Resolução nº 586 de 29 de agosto de 2013. Regula a prescrição farmacêutica e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Poder executivo, Brasília, DF, 26 set. 2013b. Seção 1. p. 136-138. Available from: < http://www.cff.org.br/userfiles/file/noticias/Resolu%C3%A7%C3%A3o586_13.pdf > Access Date: Dec 17, 2017.

_____. **Curso online:** Prescrição Farmacêutica no Manejo de Problemas de Saúde Autolimitados: módulo 2: unidade 1: semiologia farmacêutica e raciocínio clínico. 2015.

_____. **Serviços Farmacêuticos Diretamente Destinados ao Paciente, à família e à comunidade Contextualização e Arcabouço Conceitual** Brasil (Brasília): 2016. Disponível em: < http://www.cff.org.br/userfiles/Profar_Arcabouco_TELA_FINAL.pdf >.

CORMAN, M. L. et al. **Corman – Cirurgia Colorretal** 6 (Ed.). Rio de Janeiro: Revinter, 2017.

COSTA, J. A. C. D.; VIEIRA-NETO, O. M.; MOYSÉS NETO, M. INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA. **2003**, v. 36, n. 2/4, p. 18, 2003-12-30 2003. Disponível em: < <http://www.revistas.usp.br/rmrp/article/view/729> >.

DABOS, K. J. et al. Is Chios mastic gum effective in the treatment of functional dyspepsia? A prospective randomised double-blind placebo controlled trial. **J Ethnopharmacol**, v. 127, n. 2, p. 205-9, Feb 03 2010.

DE BORTOLI, N. et al. Overlap of functional heartburn and gastroesophageal reflux disease with irritable bowel syndrome. **World J Gastroenterol**, v. 19, n. 35, p. 5787-97, Sep 21 2013.

DEL VALLE, J.; CHEY, W. D.; SCBEIMAN, J. M. Acid peptic disorders. In: YAMADA, I.;ALPERS, D. H., et al (Ed.). **Textbook of Gastroenterology**. 4th. ed. Philadelphia: Lippincott: Williams & Williams, 2003. p. 321–76.

DELANEY, B. et al. Initial management strategies for dyspepsia. **Cochrane Database Syst Rev**, n. 4, p. Cd001961, Oct 19 2005.

_____. WITHDRAWN: Initial management strategies for dyspepsia. **Cochrane Database Syst Rev**, n. 4, p. Cd001961, Oct 07 2009.

DEVAVULT, K. R.; CASTELL, D. O. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. **Am J Gastroenterol**, v. 100, n. 1, p. 190-200, Jan 2005.

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

DOWSWELL, T.; NEILSON, J. P. Interventions for heartburn in pregnancy. **Cochrane Database Syst Rev**, n. 4, p. Cd007065, Oct 08 2008.

EOM, C. S. et al. Use of acid-suppressive drugs and risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis. **Cmaj**, v. 183, n. 3, p. 310-9, Feb 22 2011.

EWER, A. K.; JAMES, M. E.; TOBIN, J. M. Prone and left lateral positioning reduce gastro-oesophageal reflux in preterm infants. **Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed**, v. 81, n. 3, p. F201-5, Nov 1999.

FARLEX PARTNER MEDICAL DICTIONARY. electrolyte. 2012. Disponível em: < <https://medical-dictionary.thefreedictionary.com/electrolyte> >. Acesso em: 12 jan. 2018.

FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE GASTROENTEROLOGIA. Dispepsia. 2017. Disponível em: < <http://www.fbg.org.br/Publicacoes/Doencas/detalhe/11> >. Acesso em: 12 fev. 2018.

FERREIRA, P. M. et al. A lyophilized aqueous extract of Maytenus ilicifolia leaves inhibits histamine-mediated acid secretion in isolated frog gastric mucosa. **Planta**, v. 219, n. 2, p. 319-24, Jun 2004.

FERREIRA., A. B. D. H. **Dicionário da língua portuguesa** 5. ed. Curitiba: Positivo, 2010. 2222p.

FILHO, J. P. P. M.; HASHIMOTO, C. L. I Consenso Brasileiro da Doença do Refluxo Gastroesofágico. 2000.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Questions and Answers on Prilosec OTC (omeprazole). s.d. Disponível em: < <https://www.fda.gov/aboutfda/centersoffices/officeofmedicalproductsandtobacco/cder/ucm220956.htm#2> >. Acesso em: 20 mai 2018.

FORD, A. C. et al. Global prevalence of, and risk factors for, uninvestigated dyspepsia: a meta-analysis. **Gut**, v. 64, n. 7, p. 1049-57, Jul 2015.

GAO, L. et al. Body mass index, chronic atrophic gastritis and heartburn: a population-based study among 8936 older adults from Germany. **Aliment Pharmacol Ther**, v. 32, n. 2, p. 296-302, Jul 2010.

GEEVASINGA, N. et al. Proton Pump Inhibitors and Acute Interstitial Nephritis. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 4, n. 5, p. 597-604, Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2005.11.004> >. Acesso em: 2017/12/22.

GOLDSTEIN, F. C. et al. Proton Pump Inhibitors and Risk of Mild Cognitive Impairment and Dementia. **J Am Geriatr Soc**, 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. **Scand J Gastroenterol**, 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. **Arch Intern Med**, v. 167, n. 9, p. 950-5, May 14 2007.

HACHEM, C.; SHAHEEN, N. J. Diagnosis and Management of Functional Heartburn. **Am J Gastroenterol**, v. 111, n. 1, p. 53-61; quiz 62, Jan 2016.

HAENISCH, B. et al. Risk of dementia in elderly patients with the use of proton pump inhibitors. **Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci**, v. 265, n. 5, p. 419-28, Aug 2015.

HANSEN, B.-A.; BRUSERUD, Ø. Hypomagnesemia as a potentially life-threatening adverse effect of omeprazole. **Oxford Medical Case Reports**, v. 2016, n. 7, p. 147-149, 07/27

05/09/received

06/03/revised

06/19/accepted 2016. Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4962887/>>.

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. **Aliment Pharmacol Ther**, v. 18, n. 11-12, p. 1099-105, Dec 2003.

HOWDEN, C. W.; CHEY, W. D. Gastroesophageal reflux disease. **J Fam Pract**, v. 52, n. 3, p. 240-7, 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. **J Clin Gastroenterol**, v. 48, n. 7, p. 567-78, Aug 2014.

INADOMI, J. M. et al. Step-down management of gastroesophageal reflux disease. **Gastroenterology**, v. 121, n. 5, p. 1095-100, Nov 2001.

JENA, A. B.; SUN, E.; GOLDMAN, D. P. Confounding in the association of proton pump inhibitor use with risk of community-acquired pneumonia. **J Gen Intern Med**, v. 28, n. 2, p. 223-30, Feb 2013.

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

KAHRILAS, P. J. Medical management of gastroesophageal reflux disease in adults. **UpToDate**, Last updated: Mar 31, 2016.

KALTENBACH, T.; CROCKETT, S.; GERSON, L. B. Are lifestyle measures effective in patients with gastroesophageal reflux disease? An evidence-based approach. **Arch Intern Med**, v. 166, n. 9, p. 965-71, May 08 2006.

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

_____. **Responding to Minor Ailments** Scotland: NHS: Education for Scotland. Centre for Pharmacy Postgraduate Education, 2008b. Disponível em: < https://www.cppe.ac.uk/learningdocuments/pdfs/13373_minorailmentsforweb.pdf >.

KIM, K. N.; CHUNG, S. Y.; CHO, S. H. Efficacy of acupuncture treatment for functional dyspepsia: A systematic review and meta-analysis. **Complement Ther Med**, v. 23, n. 6, p. 759-66, Dec 2015.

KOCH, K. L.; STERN, R. M. Functional disorders of the stomach. **Semin Gastrointest Dis**, v. 7, n. 4, p. 185-95, Oct 1996.

KORETZ, R. L.; ROTBLATT, M. Complementary and alternative medicine in gastroenterology: the good, the bad, and the ugly. **Clin Gastroenterol Hepatol**, v. 2, n. 11, p. 957-67, Nov 2004.

KRINSKY, D. L. et al. **Handbook of nonprescription drugs: an interactive approach to self-care** 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. **Am J Gastroenterol**, v. 107, n. 7, p. 1011-9, Jul 2012.

LAHEIJ, R. J. et al. Risk of community-acquired pneumonia and use of gastric acid-suppressive drugs. **Jama**, v. 292, n. 16, p. 1955-60, Oct 27 2004.

LAM, J. R. et al. Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B12 deficiency. **Jama**, v. 310, n. 22, p. 2435-42, Dec 11 2013.

LEONARD, J.; MARSHALL, J. K.; MOAYYEDI, P. Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression. **Am J Gastroenterol**, v. 102, n. 9, p. 2047-56; quiz 2057, Sep 2007.

LOCHHEAD, P. et al. Association Between Proton Pump Inhibitor Use and Cognitive Function in Women. **Gastroenterology**, v. 153, n. 4, p. 971-979.e4, Oct 2017.

LONGSTRETH, G. F. Patient education: Upset stomach (functional dyspepsia) in adults (Beyond the Basics). **UpToDate**, Last updated: Jul 6, 2015.

LONGSTRETH, G. F.; LACY, B. E. Functional dyspepsia in adults. **UpToDate**, Last updated: Mai 4, 2016.

_____. Approach to the adult with dyspepsia. **UpToDate**, Last updated: Jan 19, 2017.

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

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

MALAGELADA, J. R. Functional dyspepsia. Insights on mechanisms and management strategies. **Gastroenterol Clin North Am**, v. 25, n. 1, p. 103-12, Mar 1996.

MANUILA, L.; MANUILA, A.; NICOULIN, N. **Dicionário Médico Andrei** Tradução de Cláudio Roitman. São Paulo: Organização Andrei, 2007. 860.

MARCUARD, S. P.; ALBERNAZ, L.; KHAZANIE, P. G. Omeprazole therapy causes malabsorption of cyanocobalamin (vitamin B12). **Ann Intern Med**, v. 120, n. 3, p. 211-5, Feb 1 1994.

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. **Aliment Pharmacol Ther**, v. 14, n. 12, p. 1671-7, Dec 2000.

MAYO CLINIC. Esophageal cancer. s.d. Disponível em: < <http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/esophageal-cancer/symptoms-causes/dxc-20309186> >. Acesso em: 20 abr 2017.

MCCOLL, K. E. Effect of proton pump inhibitors on vitamins and iron. **Am J Gastroenterol**, v. 104 Suppl 2, p. S5-9, Mar 2009.

MCRORIE, J. W., JR.; GIBB, R. D.; MINER, P. B., JR. Evidence-based treatment of frequent heartburn: the benefits and limitations of over-the-counter medications. **J Am Assoc Nurse Pract**, v. 26, n. 6, p. 330-9, Jun 2014.

MEDICAL DICTIONARY FOR THE HEALTH PROFESSIONS AND NURSING. intravenous bolus. 2012. Disponível em: < <https://medical-dictionary.thefreedictionary.com/intravenous+bolus> >. Acesso em: 23 fev. 2018.

MEGALE, S. R. et al. Gastroesophageal reflux disease: its importance in ear, nose, and throat practice. **Int J Pediatr Otorhinolaryngol**, 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). **Aliment Pharmacol Ther**, v. 20, n. 11-12, p. 1279-87, Dec 2004.

MIZUNASHI, K. et al. Effect of omeprazole, an inhibitor of H⁺,K⁽⁺⁾-ATPase, on bone resorption in humans. **Calcif Tissue Int**, v. 53, n. 1, p. 21-5, Jul 1993.

MOAYYEDI, P. et al. Systematic review: Antacids, H₂-receptor antagonists, prokinetics, bismuth and sucralfate therapy for non-ulcer dyspepsia. **Aliment Pharmacol Ther**, v. 17, n. 10, p. 1215-27, May 15 2003.

MOAYYEDI, P.; TALLEY, N. J. Gastro-oesophageal reflux disease. **The Lancet**, v. 367, n. 9528, p. 2086-2100, 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: 2017/02/09.

MOAYYEDI, P. M. et al. ACG and CAG Clinical Guideline: Management of Dyspepsia. 2017. Disponível em: < <http://gi.org/wp-content/uploads/2017/06/aig2017154a.pdf> >. Acesso em: 15 fev. 2018.

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

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

MURIITHI, A. K. et al. Biopsy-proven acute interstitial nephritis, 1993-2011: a case series. **Am J Kidney Dis**, v. 64, n. 4, p. 558-66, Oct 2014.

MURRAY, L. et al. Relationship between body mass and gastro-oesophageal reflux symptoms: The Bristol Helicobacter Project. **Int J Epidemiol**, v. 32, n. 4, p. 645-50, 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. **Pharmacoepidemiol Drug Saf**, v. 18, n. 4, p. 269-75, Apr 2009.

NALIBOFF, B. D. et al. The effect of life stress on symptoms of heartburn. **Psychosom Med**, v. 66, n. 3, p. 426-34, May-Jun 2004.

NANDURKAR, S. et al. Relationship between body mass index, diet, exercise and gastro-oesophageal reflux symptoms in a community. **Aliment Pharmacol Ther**, v. 20, n. 5, p. 497-505, Sep 01 2004.

NEUVONEN, P. J.; KIVISTO, K. T. Enhancement of drug absorption by antacids. An unrecognised drug interaction. **Clin Pharmacokinet**, v. 27, n. 2, p. 120-8, Aug 1994.

NHS CHOICES. Indigestion. 2017. Disponível em: < <https://www.nhs.uk/conditions/indigestion/> >. Acesso em: 12 dez. 2017.

NOGUEIRA, R. P. O. **Determinação social da doença e reforma sanitária**. Rio de Janeiro: Cebes, 2010. 200 p. (Coleção Pensar em Saúde).

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Classificação Internacional de Atenção Primária (CIAP 2). p. 200, 2009.

OXFORD CENTRE FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE Oxford Centre for Evidence-based Medicine - Levels of Evidence (March 2009) - CEBM. 2009. Disponível em: < <http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/> >.

PATON, S. Cost-effective treatment of gastro-oesophageal reflux disease - a comparison of two therapies commonly used in general practice. **Br J Med Econ**, v. 8, n. 2, p. 85-95, 1995.

PEHL, C. et al. Gastroesophageal reflux induced by white wine: the role of acid clearance and "rereflux". **Am J Gastroenterol**, v. 97, n. 3, p. 561-7, Mar 2002.

PEHL, C. et al. Effect of caloric density of a meal on lower oesophageal sphincter motility and gastro-oesophageal reflux in healthy subjects. **Aliment Pharmacol Ther**, v. 15, n. 2, p. 233-9, Feb 2001.

PHUPONG, V.; HANPRASERTPONG, T. Interventions for heartburn in pregnancy. **Cochrane Database Syst Rev**, n. 9, p. Cd011379, Sep 19 2015.

PILICHIEWICZ, A. N. et al. Relationship between symptoms and dietary patterns in patients with functional dyspepsia. **Clin Gastroenterol Hepatol**, v. 7, n. 3, p. 317-22, Mar 2009.

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

RA, A.; TOBE, S. W. Acute interstitial nephritis due to pantoprazole. **Ann Pharmacother**, v. 38, n. 1, p. 41-5, Jan 2004.

RECKER, R. R. Calcium absorption and achlorhydria. **N Engl J Med**, v. 313, n. 2, p. 70-3, Jul 11 1985.

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

RICHTER, J. E. Gastroesophageal Reflux Disease. . In: YAMADA, T.;ALPERS, D. H., *et al* (Ed.). **Textbook of Gastroenterology**. 4th. ed. Philadelphia: Lippincott: Williams & Williams, 2003. p.1196–224.

RICHTER, J. E. Review article: the management of heartburn in pregnancy. **Aliment Pharmacol Ther**, v. 22, n. 9, p. 749-57, Nov 01 2005.

ROME FOUNDATION. Appendix A. Rome III Diagnostic Criteria for Functional Gastrointestinal Disorders. p. 885-98, Sep 2006. Disponível em: < http://www.romecriteria.org/assets/pdf/19_Romelll_apA_885-898.pdf >.

_____. Rome IV Diagnostic Algorithms for common GI Symptoms. p. 238, 2016a.

_____. Rome IV Functional Gastrointestinal Disorders for Primary Care and Non-GI Clinicians. p. 194, 2016b.

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

SAMPATHKUMAR, K. et al. Acute interstitial nephritis due to proton pump inhibitors. **Indian Journal of Nephrology**, v. 23, n. 4, p. 304-307, Jul-Aug 2013. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3741979/> >.

SARKAR, M.; HENNESSY, S.; YANG, Y. X. Proton-pump inhibitor use and the risk for community-acquired pneumonia. **Ann Intern Med**, v. 149, n. 6, p. 391-8, Sep 16 2008.

SILVA, F. M. Dispepsia: caracterização e abordagem/Dyspepsia: clinical aspects and current approach. **Rev Med**, v. 87, n. 155, p. 213–23 2008.

SIMASEK, M.; BLANDINO, D. A. Treatment of the common cold. **Am Fam Physician**, v. 75, n. 4, p. 515-20, Feb 15 2007.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENDOCRINOLOGIA SOCIEDADE BRASILEIRA DE CIRURGIA DE CABEÇA E PESCOÇO. Hipoparatiroidismo: Diagnóstico e Tratamento. 2013. Disponível em: < http://amb.org.br/diretrizes/DIRETRIZES/hipoparatiroidismo_diagnostico_e_tratamento/files/assets/common/downloads/publication.pdf >. Acesso em: 12 fev. 2018.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA DE FAMÍLIA E COMUNIDADE. Explicação do Tesouro. 2008. Disponível em: < http://www.sbmfc.org.br/media/file/ciap/explicacao_tesouro.pdf >.

SOLOMON, M.; REYNOLDS, J. C. Esophageal Reflux Disease and Its Complications. In: PITCHUMONI, C. S. e DHARMARAJAN, T. S. (Ed.). **Geriatric Gastroenterology**. New York, NY: Springer New York, 2012. p.311-319. ISBN 978-1-4419-1623-5. Disponível em: < http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4419-1623-5_31 >.

SPITTLER, J. F. et al. Phenomenological diversity of spinal reflexes in brain death. **European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies**, v. 7, p. 315-321, 2000.

STRAUS, W. L. et al. Do NSAIDs cause dyspepsia? A meta-analysis evaluating alternative dyspepsia definitions. **Am J Gastroenterol**, v. 97, n. 8, p. 1951-8, Aug 2002.

SUZUKI, H. The Application of the Rome IV Criteria to Functional Esophagogastrroduodenal Disorders in Asia. **Journal of Neurogastroenterology and Motility**, v. 23, n. 3, p. 325-333, 07/01

02/15/received

06/07/accepted 2017. Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5503281/>>.

TAKEDA PHARMA LTDA. RIOPAN® PLUS. 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>.

TALLEY, N. J.; VAKIL, N. B.; MOAYYEDI, P. American Gastroenterological Association Technical Review on the Evaluation of Dyspepsia. **Gastroenterology**, v. 129, n. 5, p. 1756-1780, 2005. Disponível em: <
<http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2005.09.020>>. Acesso em: 2017/02/09.

THAVORN, K.; MAMDANI, M. M.; STRAUS, S. E. Efficacy of turmeric in the treatment of digestive disorders: a systematic review and meta-analysis protocol. **Syst Rev**, v. 3, p. 71, Jun 28 2014.

THOMPSON COON, J.; ERNST, E. Systematic review: herbal medicinal products for non-ulcer dyspepsia. **Aliment Pharmacol Ther**, v. 16, n. 10, p. 1689-99, 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.d]. Disponível em: <
http://www.grupoberbes.es/uploads/2/6/0/1/26011151/libro_cofano_indicacin.pdf>.
Acesso em: 04 out 2017.

TRAN, T.; LOWRY, A. M.; EL-SERAG, H. B. Meta-analysis: the efficacy of over-the-counter gastro-oesophageal reflux disease therapies. **Aliment Pharmacol Ther**, v. 25, n. 2, p. 143-53, Jan 15 2007.

TRUVEN HEALTH ANALITYCS. Antacids. In: (Ed.). **Martindale: The Complete Drug Reference**. Thomson MICROMEDEX, 2017a.

_____. Micromedex® CareNotes®. Base de dados. [s.l]. 2017b. Disponível em: <
<https://micromedex.com/>>.

_____. Micromedex® Drugdex System®. Base de dados. [s.l], 2017c. Disponível em: <
<https://micromedex.com/>>.

TUUKKANEN, J.; VAANANEN, H. K. Omeprazole, a specific inhibitor of H⁺-K⁺-ATPase, inhibits bone resorption in vitro. **Calcif Tissue Int**, v. 38, n. 2, p. 123-5, Feb 1986.

U.S. NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE. Medical Subject Headings: MeSH Descriptor Data. 2017. Disponível em: < http://www.nlm.nih.gov/cgi/mesh/2014/MB_cgi?mode=&index=15414&field=all&HM=&II=&PA=&form=&input= >.

VAKIL, N. B. Antiulcer medications: Mechanism of action, pharmacology, and side effects. **UpToDate**, Last updated: Apr 08, 2016.

VAN NIEUWENHOVEN, M. A.; BROUNS, F.; BRUMMER, R. J. The effect of physical exercise on parameters of gastrointestinal function. **Neurogastroenterol Motil**, v. 11, n. 6, p. 431-9, 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. **J Pediatr**, v. 151, n. 6, p. 585-90, 590.e1-2, Dec 2007.

VASQUEZ, J. C. Heartburn in pregnancy. Systematic review 1411. **BMJ Clinical Evidence**, 2015. Disponível em: < <http://clinicalevidence.bmj.com/x/systematic-review/1411/overview.html> >. Acesso em: 12 dez. 2017.

WALLACE, J. L. How do NSAIDs cause ulcer disease? **Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol**, v. 14, n. 1, p. 147-59, Feb 2000.

WINTER, H. S. Patient education: Acid reflux (gastroesophageal reflux disease) in children and adolescents (Beyond the Basics). **UpToDate**, Last updated: Dez 2 2015.

_____. Clinical manifestations and diagnosis of gastroesophageal reflux disease in children and adolescents. **UpToDate**, Last updated: Jul 5 2016.

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

WONCA, O. M. D. M. D. F. Classificação Internacional de Atenção Primária (CIAP 2). p. 200, 2009.

WORLD GASTROENTEROLOGY ORGANISATION GLOBAL GUIDELINES. Global Perspective on Gastroesophageal Reflux Disease. 2015. Disponível em: <

<http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/gastroesophageal-reflux-disease/gastroesophageal-reflux-disease-english> >. Acesso em: 12 dez. 2017.

WORLD GASTROENTEROLOGY ORGANISATION PRACTICE GUIDELINES. Manejo dos sintomas comuns de doenças gastrointestinais na comunidade: Perspectiva mundial sobre azia, constipação, distensão e dor/desconforto abdominal 2013. Disponível em: < <http://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/common-gi-symptoms-portuguese-2013.pdf> >. Acesso em: 12 dez. 2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Breastfeeding and Maternal Medication. 2002. Disponível em: < <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/62435/1/55732.pdf> >.

XIE, Y. et al. Risk of death among users of Proton Pump Inhibitors: a longitudinal observational cohort study of United States veterans. v. 7, n. 6, p. e015735, Jul 4 2017.

ZHOU, W.; SU, J.; ZHANG, H. Efficacy and Safety of Acupuncture for the Treatment of Functional Dyspepsia: Meta-Analysis. **J Altern Complement Med**, v. 22, n. 5, p. 380-9, May 2016.