



APRIMORAMENTO
DA GESTÃO DE
TECNOLOGIAS NO SUS

PLATAFORMA DE
TRADUÇÃO,
INTERCÂMBIO E
APROPRIAÇÃO SOCIAL
DO CONHECIMENTO

REVISÃO RÁPIDA



Pantoprazol para úlcera péptica

Sumário

Resumo Executivo -----	3
Contexto -----	4
Registro da tecnologia na Anvisa -----	4
Estágio de incorporação ao SUS -----	5
Inserção da tecnologia em protocolos clínicos nacionais --	5
Pergunta -----	5
Métodos -----	6
Critérios de inclusão e de seleção -----	6
Definição das estratégias e realização das buscas -----	6
Seleção das evidências -----	6
Avaliação da qualidade das evidências -----	6
Evidências -----	7
Síntese dos resultados -----	9
Conclusão -----	9
Referências -----	10
Identificação dos responsáveis pela elaboração -----	11
Declaração de potenciais conflitos de interesse dos responsáveis pela elaboração -----	11
Link de acesso ao protocolo de Revisão Rápida utilizado -----	11

Resumo Executivo

Tecnologia

O medicamento pantoprazol é um inibidor da bomba de prótons, e promove inibição específica e dose-dependente da enzima gástrica H+K+ATPase, responsável pela secreção de ácido clorídrico nas células parietais do estômago. Sua forma ativa se liga à H+K+ATPase (bomba protônica), causando uma potente e prolongada supressão da secreção ácida.

Indicação

A úlcera péptica é uma lesão na mucosa estomacal ou duodenal, cujos sintomas mais frequentes são: despertar noturno com dor na parte superior do abdômen ou dor na parte superior do abdômen que melhora ao comer. As úlceras podem gerar complicações, e entre as mais comuns estão a hemorragia gastrointestinal, perfuração gastrointestinal e obstrução da saída gástrica.

Pergunta

Nesta revisão rápida avaliamos se o pantoprazol é eficaz no tratamento da úlcera péptica em comparação a outros fármacos inibidores da bomba de prótons, em especial ao disponível no Sistema Único de Saúde (SUS).

Métodos

Para responder à pergunta PICO, realizamos buscas em duas bases de dados eletrônicas, Pubmed e NICE Evidence, seguindo estratégias de buscaspredefinidas. As revisões sistemáticas foram avaliadas segundo os critérios do *checklist* AMSTAR.

Resultados

Foram identificadas 342 referências utilizando as estratégias de buscas. Entre estas, foram localizadas 28 revisões sistemáticas, que abordam a classe farmacológica dos inibidores da bomba de prótons para diversas indicações, incluindo úlcera péptica, refluxo gastroesofágico, hemorragia gastrointestinal, pós-operatório e cura da infecção de *Helicobacter pylori*, além de estabelecerem comparação com diversas intervenções. Três revisões sistemáticas (uma delas uma análise de comparação indireta) foram incluídas ao final da seleção. Na comparação indireta, o pantoprazol 40 mg se destacou somente em comparação ao lansoprazol 15 mg (não disponível no SUS) com três vezes maior risco de alcançar cicatrização de úlcera duodenal em três semanas (RR =3,57; IC 95% 1,36-10,31). No entanto, alguns autores indicam que a diferença pode ser dependente da dose e não especificamente do inibidor da bomba de prótons. Em comparação com os antagonistas dos receptores H2 (ranitidina), o pantoprazol 40 mg proporcionou aumento significativo da taxa de cicatrização (RR=2,96; IC95% 1,78-5,14).

Conclusão

Considera-se que ainda existem dados insuficientes para estabelecer a superioridade de um fármaco inibidor da bomba de prótons sobre todos os outros usados na úlcera péptica.

Contexto

Registro da tecnologia na Anvisa

O medicamento pantoprazol (pantoprazol sódico sesqui-hidratado) está registrado na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa)¹, tanto como genérico quanto como similar, tendo aproximadamente 20 processos de registro para diversas marcas. A apresentação mais frequente é a de comprimidos revestidos, de 20 mg e de 40 mg, em embalagens com diferentes quantidades. O medicamento está registrado para as seguintes indicações²:

Pantoprazol 20 mg:

- Tratamento das lesões gastrintestinais leves.
- Alívio dos sintomas gastrintestinais decorrentes da secreção ácida gástrica.
- Tratamento das gastrites ou gastroduodenites agudas ou crônicas e dispepsias não ulcerosas.
- Tratamento da doença por refluxo gastroesofágico sem esofagite, das esofagites leves e de manutenção de pacientes com esofagite de refluxo cicatrizada para prevenção de recidivas em adultos e pacientes pediátricos acima de cinco anos.
- Profilaxia das lesões agudas da mucosa gastroduodenal induzidas por medicamentos como os anti-inflamatórios não hormonais.

Pantoprazol 40 mg:

- Tratamento de úlcera péptica duodenal e úlcera péptica gástrica.
- Tratamento de esofagite de refluxo moderada ou grave em adultos e pacientes pediátricos acima de cinco anos.
- Erradicação do *Helicobacter pylori* (H. pylori) com a finalidade de evitar a recorrência de úlcera gástrica ou duodenal causada por este microrganismo. Nesse caso, deve ser associado a dois antibióticos adequados.
- Tratamento da síndrome de Zollinger-Ellison e de outras doenças que produzem ácido em excesso no estômago.

Com relação à úlcera péptica, esta é uma lesão na mucosa estomacal ou duodenal^{3,4}. Seus sintomas mais frequentes são: despertar noturno com dor na parte superior do abdômen ou dor na parte superior do abdômen que melhora ao comer⁴. Aproximadamente 30% dos indivíduos não manifestam sintomas. As úlceras podem gerar complicações, e entre as mais comuns estão a hemorragia gastrointestinal, perfuração gastrointestinal e obstrução da saída gástrica. A hemorragia gastrointestinal é a mais frequente, e pode ocorrer em 15% das pessoas⁵. As causas mais comuns são a bactéria *Helicobacter pylori* e a utilização de anti-inflamatórios não esteroides⁵.

O pantoprazol é um inibidor da bomba de prótons, e promove inibição específica e dose-dependente da enzima gástrica H⁺K⁺ATPase, responsável pela secreção de ácido clorídrico nas células parietais do estômago. Sua forma ativa se liga à H⁺K⁺ATPase (bomba protônica), causando uma potente e prolongada supressão da secreção ácida basal e estimulada. Tal como os outros inibidores da bomba de prótons e inibidores do receptor H₂, pantoprazol causa uma redução da acidez no estômago. Pantoprazol não atua nos receptores de histamina, de acetilcolina ou de gastrina, mas na etapa final da secreção ácida, independentemente do seu estímulo².

Estágio de incorporação ao SUS

Esse medicamento não está incluído na lista de Assistência Farmacêutica do SUS. Alternativamente, o SUS oferece os medicamentos omeprazol (inibidor da bomba de prótons, mesma classe que o pantoprazol) e ranitidina por meio do Componente Básico da Assistência Farmacêutica⁶.

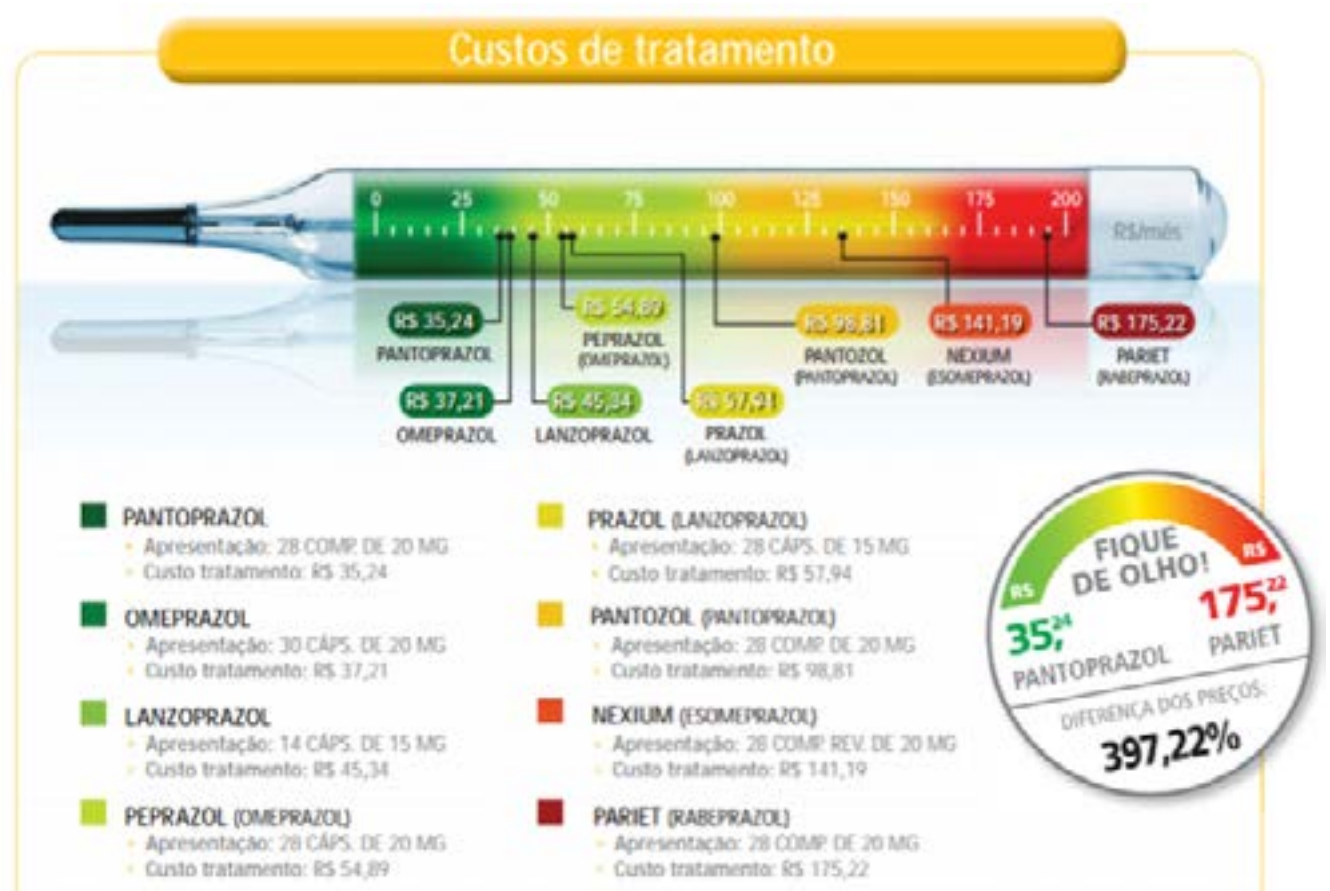


Figura 1. Custos de tratamento entre medicamentos da mesma classe farmacêutica⁶.

Inserção da tecnologia em protocolos clínicos nacionais

O medicamento pantoprazol está recomendado no Protocolo clínico elaborado pela Associação Médica Brasileira, por meio do Projeto Diretrizes, para tratamento de úlcera péptica gástrica ou duodenal, na apresentação de 40 mg⁷. O Ministério da Saúde não possui atualmente protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para tratamento da úlcera péptica.

Pergunta

O pantoprazol é eficaz no tratamento da úlcera péptica em comparação a outros inibidores da bomba de prótons?

P: Pacientes com úlcera péptica gástrica ou duodenal

I: Pantoprazol

C: Outros medicamentos da mesma classe farmacêutica

O: Eficácia: melhora dos sintomas, cura

S: Revisões sistemáticas ou, na ausência destas, ensaios clínicos randomizados

Métodos

Critérios de inclusão e de seleção

Os critérios de inclusão para esta revisão rápida são revisões sistemáticas ou, na falta delas, ensaios clínicos randomizados (ECRs) que avaliaram a utilização do pantoprazol no tratamento da úlcera péptica gástrica ou duodenal, visando a melhora dos sintomas e/ou cura da condição.

Definição da estratégia e realização das buscas

Foram realizadas buscas nas seguintes bases de dados eletrônicas: Pubmed e NICE Evidence. As estratégias de busca utilizadas foram baseadas nos termos do acrônimo PICOS. As estratégias são apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1. Estratégias de busca e bases utilizadas

Base de dados	Estratégias de busca	Identificados
Pubmed Clinical Queries Systematic Reviews	("pantoprazole" [Supplementary Concept]) AND "Peptic Ulcer"[Mesh]	254 Revisões sistemáticas: 6
NICE Evidence Systematic Reviews	pantoprazole AND "peptic ulcer"	88 Revisões sistemáticas: 28

^a Filtro para *Health Technology Assessments*

Seleção das evidências

Foram identificadas 342 referências utilizando as estratégias de busca descritas. Entre estas, foram localizadas 28 revisões sistemáticas, que abordam a classe farmacológica dos inibidores da bomba de prótons para diversas indicações, incluindo úlcera péptica, refluxo gastroesofágico, hemorragia gastrointestinal, pós-operatório e cura da infecção de *H. pylori*, além de estabelecerem análise com diversos comparadores. Após a remoção de duplicatas e exclusão dos não elegíveis, pela análise de título e resumo, e com a aplicação dos critérios de inclusão previamente estabelecidos, foram selecionados os textos completos de cinco referências para análise. Destes, foram excluídas duas revisões, que incluíam outras intervenções que não eram inibidores de bomba de prótons. Três revisões sistemáticas (uma delas uma análise de comparação indireta) foram incluídas ao final da seleção.

Avaliação da qualidade das evidências

A qualidade metodológica das revisões sistemáticas selecionadas foi avaliada utilizando o escore proposto pela ferramenta Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews (AMSTAR)⁸.

Evidências

As características e as evidências dos artigos incluídos estão presentes na Tabela 2.

Tabela 2. Características dos estudos incluídos

Estudo	Objetivo	Métodos	Conclusões	Limitações	Evidência
Hu <i>et al.</i> , 2017 ⁹	Comparar a eficácia de diferentes inibidores de bomba de prótons, incluindo diferentes doses, em pacientes com úlceras duodenais.	Análise de comparação indireta (<i>pairwise network meta-analysis</i> -metanálise de rede).	<p>Um total de 24 ECRs envolvendo 6.188 pacientes foram incluídos. A metanálise de rede mostrou que não houve diferenças significativas para a taxa de cicatrização em 4 semanas da úlcera duodenal tratada com diferentes regimes, exceto pantoprazol 40 mg/d vs lansoprazol 15 mg/d (RR=3,57; IC95% 1,36-10,31) e lansoprazol 30 mg/d vs lansoprazol 15 mg/d (RR=2,45; IC95% 1,01-6,14).</p> <p>Em comparação com os antagonistas dos receptores H2 (H2RA), o pantoprazol 40 mg/d e o lansoprazol 30 mg/d aumentaram de maneira significativa a taxa de cicatrização (RR=2,96; IC95% 1,78-5,14 e RR=2,04; IC 95% 1,13-3,53, respectivamente).</p> <p>Não houve diferença significativa nos efeitos adversos entre diferentes regimes, incluindo H2RA, por 4 semanas.</p>	Metanálise de rede. Incluiu resultados para diferentes comparadores. Ideal para nos permitir comparar resultados clínicos em diferentes inibidores de bomba de prótons.	10
Klok <i>et al.</i> , 2003 ¹⁰	Investigar as diferenças clínicas entre os inibidores da bomba de prótons.	Revisão sistemática com metanálise. Temática: refluxo gastroesofágico, úlcera péptica ou erradicação de <i>H. pylori</i> .	<p>No refluxo gastroesofágico: esomeprazol 40 mg foi superior a omeprazol 20 mg (RR=1,18; IC95% 1,14-1,23).</p> <p>Na úlcera péptica: pantoprazol 40 mg foi discretamente superior ao omeprazol 20 mg (RR=1,07; IC95% 1,02-1,13).</p> <p>Na erradicação de <i>H. pylori</i>, não houve diferenças significativas.</p> <p>Conclusões: ambas as diferenças significativas encontradas foram a favor da dose mais elevada de inibidor da bomba de prótons. Isso indica que a diferença pode ser dependente da dose e não especificamente do inibidor da bomba de prótons.</p>	Não foram identificadas limitações.	5

Continua

Conclusão

Estudo	Objetivo	Métodos	Conclusões	Limitações	Evidência
Vakil et al., 2003¹¹	Avaliar diferenças em resultados clínicos entre agentes ou doses dentro da classe dos inibidores de bomba de prótons.	Revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados.	32 ensaios clínicos foram incluídos. Diferenças foram encontradas entre o padrão de doses de inibidores da bomba de prótons em relação ao início do alívio dos sintomas no refluxo gastroesofágico (lansoprazol foi mais rápido do que o omeprazol, e esomeprazol foi mais rápido do que lansoprazol e omeprazol) e a cicatrização da esofagite (esomeprazol foi superior ao omeprazol e ao lansoprazol). Três estudos encontraram que as taxas de cicatrização foram semelhantes entre pantoprazol 40mg e omeprazol 20mg	Não foram identificadas limitações.	7

ISRN: Inibidor Seletivo de Recaptação de Serotonina e Noradrenalina; OR: odds ratio; RS: Revisão Sistemática; ECRs: Ensaios Clínicos Randomizados; RR: Risco Relativo; HRSD: *Hamilton Rating Scale for Depression*; MADRS: *Montgomery and Asberg Rating Scale*; CDRS-R: *Children's Depression Rating Scale-Revised*; IC 95%: Intervalo de confiança de 95%.

Tabela 3. Avaliação da qualidade da evidência das revisões sistemáticas incluídas

Estudos	AMSTAR item											# Sim
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
Hu 2017 ⁹	S	S	S	S	N	S	S	S	S	S	S	10
Klok 2003 ¹⁰	S	S	S	N	N	S	N	N	S	N	N	5
Vakil 2003 ¹¹	S	S	N	N	N	S	S	S	S	N	S	7

Legenda: N: Não; NA: Não se aplica; S: Sim. # Sim: número de Sim; AMSTAR item: 1. A pergunta da revisão está bem estruturada? 2. A seleção de estudos e a extração de dados foram pareadas? 3. Foi realizada uma pesquisa/busca bibliográfica abrangente? 4. Houve busca na literatura cinzenta? 5. Os estudos incluídos e excluídos estão relacionados? 6. Os estudos incluídos estão descritos? 7. A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi avaliada? 8. A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi utilizada de forma adequada na formulação das conclusões? 9. Os métodos usados para agrupar os resultados foram adequados? 10. A probabilidade de viés de publicação foi estimada? 11. Os potenciais conflitos de interesse foram informados?

Síntese dos resultados

Nesta revisão foram selecionadas três revisões sistemáticas, de um universo de 342 referências bibliográficas localizadas, entre elas 28 revisões sistemáticas. Pode-se inferir que o tema não é novo e tem sido amplamente discutido ao longo das últimas duas décadas. Os principais motivos pelos quais localizamos essa enorme quantidade de estudos secundários são a existência de pelo menos seis medicamentos na classe farmacêutica dos inibidores de bomba de prótons e a quantidade de condições de saúde para as quais eles são indicados.

Na comparação indireta⁹, o pantoprazol 40 mg se destacou somente em comparação ao lansoprazol 15 mg (não disponível no SUS) com três vezes maior risco de alcançar cicatrização de úlcera duodenal em três semanas (RR=3,57; IC95% 1,36-10,31). No entanto, alguns autores indicam que a diferença pode ser dependente da dose e não especificamente do inibidor da bomba de prótons¹⁰. Em comparação com os antagonistas dos receptores H2 (ranitidina), o pantoprazol 40 mg proporcionou aumento significativo da taxa de cicatrização (RR=2,96; IC95% 1,78-5,14).

Conclusão

As três revisões selecionadas, entre elas uma metanálise de rede, preocuparam-se em estabelecer comparações diretas e indiretas entre os medicamentos da classe de inibidores de bomba de prótons. Os resultados apontam para a falta de diferença estatisticamente significativa entre eles, principalmente no que diz respeito ao pantoprazol. Embora o pantoprazol se destaque quando em comparação à ranitidina (disponível no SUS), ele não se diferencia frente ao omeprazol, comparador de mesma classe também disponível no SUS. Apesar da existência de diferenças de pequenas magnitudes, alguns autores consideraram que ainda existem dados insuficientes para estabelecer a superioridade de um fármaco entre os inibidores da bomba de prótons.

Referências

1. ANVISA. Consultas – Medicamentos. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/q/?substancia=7303>. Acessado em: 15/08/2017.
2. ANVISA. Bula do Profissional de Saúde. Sandoz – Patopaz. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=9051672015&pIdAnexo=2893049. Acessado em: 15/08/2017.
3. Najm WI. Peptic ulcer disease. Primary care.2012; 38 (3): 383–94.
4. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Definition and Facts for Peptic Ulcer Disease. Consultado em 28 de fevereiro de 2015.
5. Milosavljevic T, Kostić-Milosavljević M, Jovanović I, Krstić M. Complications of peptic ulcer disease. Digestive diseases (Basel, Switzerland). 29 (5): 491–3. PMID 22095016. doi:10.1159/000331517.
6. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Saúde e Economia. Refluxo gastro-esofágico. Ano II, Edição nº3, março 2010. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33884/412285/Boletim+Sa%C3%BAde+e+Economia+n%C2%BA+3/3e82462a-ccfa-4f65-91f8-089703051793>. Acessado em: 15/08/2017.
7. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina. Projeto Diretrizes. Úlcera Péptica. Janeiro de 2003. Disponível em: https://diretrizes.amb.org.br/_BibliotecaAntiga/ulcera-peptica.pdf. Acessado em: 15/08/2017.
8. Shea BJ, Hamel C, Wells GA, Bouter LM, Kristjansson E, Grimshaw J, Henry DA, Boers M. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. Journal of clinical epidemiology. 2009 Oct 31;62(10):1013-20.
9. Hu ZH, Shi AM, Hu DM, Bao JJ. Efficacy of proton pump inhibitors for patients with duodenal ulcers: A pairwise and network meta-analysis of randomized controlled trials. Saudi J Gastroenterol 2017;23:11-9.
10. Klok RM, Postma MJ, Van Hout BA, Brouwers JR. Meta-analysis: comparing the efficacy of proton pump inhibitors in short-term use. Alimentary pharmacology & therapeutics. 2003 May 1;17(10):1237-45.
11. Vakil N, Fennerty MB. Direct comparative trials of the efficacy of proton pump inhibitors in the management of gastro-oesophageal reflux disease and peptic ulcer disease. Alimentary pharmacology & therapeutics. 2003 Sep 1;18(6):559-68.

■ Identificação dos responsáveis pela elaboração

Fernanda de Oliveira Laranjeira

Doutora em Ciências da Saúde

Universidade de Brasília, Campus Darcy Ribeiro, Faculdade de Farmácia

Email: flaranjeira.oliveira@gmail.com

Telefone: 61 99637-4225

■ Declaração de potenciais conflitos de interesse dos responsáveis pela elaboração

A autora afirma não haver conflitos de interesse a serem declarados.

▶ [Link de acesso ao protocolo de Revisão Rápida utilizado](#)